

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 445 536**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2010 E 10796064 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013 EP 2519515**

54 Título: **Derivados de la pirazina y su uso en el tratamiento de trastornos neurológicos**

30 Prioridad:

31.12.2009 US 291724 P

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

03.03.2014

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

TINTELNOT-BLOMLEY, MARINA y

VEENSTRA, SIEM JACOB

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 445 536 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

Derivados de la pirazina y su uso en el tratamiento de trastornos neurológicos

5 La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo devastador. Sus formas esporádicas afectan a una población de edad avanzada (fuerte aumento de la incidencia en >75 años), además, existen varias formas familiares con un comienzo de la enfermedad en la cuarta o quinta década de la vida. Patológicamente, se caracteriza por la presencia de placas seniles extracelulares, y ovillos neurofibrilares intracelulares en el cerebro del paciente. El constituyente principal de las placas seniles son los péptidos amiloides de 4 KDa, pequeños. Se generan mediante el procesamiento proteolítico de una proteína transmembrana grande, proteína precursora amiloide (APP). La escisión de APP por la beta-secretasa (BACE-1) libera el fragmento APP-beta soluble, mientras que el terminal-C de 99 aminoácidos de longitud permanece anclado a la membrana. Posteriormente este fragmento C-terminal se procesa proteolíticamente por la gama-secretasa (un complejo multi-enzima de la membrana) para generar los péptidos amiloides de varias longitudes, predominantemente 40 y 42 aminoácidos de longitud (Hardy J, Selkoe DJ (2002) Science; 297 (5580):353-356).

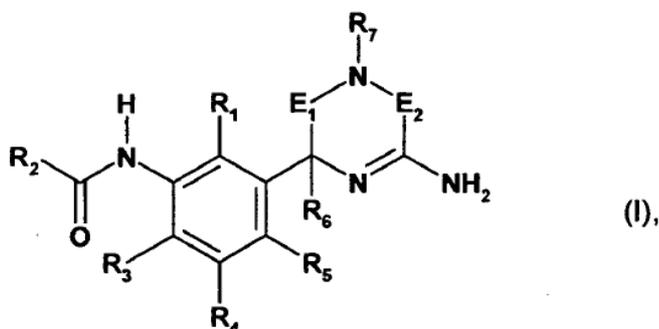
15 Si, bajo condiciones patológicas, se produce a una tasa mayor la generación de estos péptidos, o si se altera su eliminación del cerebro, las concentraciones aumentadas del péptido amiloide del cerebro conducen a la formación de oligómeros, fibrillas y eventualmente placas (Farris W, et al (2007) Am.J. Pathol.; 171 (1):241-251). Se ha demostrado que, la deposición de los péptidos amiloides y las placas en el cerebro es el primer evento medible en la patogénesis de Enfermedad de Alzheimer, y que es el desencadenante de la pérdida de sinapsis, contactos sinápticos, y neuronas (Grimmer T, et al (2009) Neurobiology of Aging; 30 (12):1902-1909). La atrofia del cerebro causada por la pérdida masiva de neuronas es seguida por alteraciones en la cognición, memoria, orientación y la capacidad para realizar las tareas de la vida diaria, i.e. la demencia clínicamente manifiesta (Okello A, et al (2009) Neurology; 73 (10):754-760).

25 BACE-1, también conocida como Asp2 o Memapsina 2, es una proteasa aspártica transmembrana altamente expresada en las neuronas. Se co-localiza con su sustrato APP en Golgi y los compartimentos endocíticos (Willem M, Lammich S, Haass C (2009) Semin.Cell Dev.Biol; 20 (2):175-182). Los estudios de anulación en ratones han demostrado la ausencia de formación del péptido amiloide, mientras que los animales están sanos y fértiles (Ohno M, et al (2007) Neurobiol.Dis.; 26 (1):134-145). La ablación genética de BACE-1 en ratones que sobre expresan APP ha demostrado la ausencia de formación de placas, y el reverso de déficits cognitivos (Ohno M, et al (2004) Neuron; 41 (1):27-33). Los niveles de BACE-1 se elevan en los cerebros de pacientes esporádicos de la enfermedad de Alzheimer (Hampel H, Shen Y (2009) Scand. J. Clin. Lab. Invest.; 69 (1):8-12).

Tomados en conjunto, estos hallazgos sugieren que la inhibición de BACE-1, puede ser una estrategia terapéutica favorable para la enfermedad de Alzheimer.

La presente invención se refiere a los derivados de pirazina novedosos que tienen actividad inhibidora de BACE, a su preparación, a su uso médico y a los medicamentos que los comprenden.

35 Más particularmente, en un primer aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



en la cual

40 R₁ es hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈), halógeno-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈), halógeno-alquiltio (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquenilo (C₂₋₈), o alquinilo (C₂₋₈);

5 R_2 es un grupo arilo, heteroarilo o heterocíclico no-aromático G_1 , grupo G_1 que es opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, amino, aminocarbonilo, halógeno, alquilo (C_{1-8}), halógeno-alquilo (C_{1-8}), hidroxilo, oxo, alcoxi (C_{1-8}), halógeno-alcoxi (C_{1-8}), alquiltio (C_{1-8}), halógeno-alquiltio (C_{1-8}), alcoxi (C_{1-8})-alquilo (C_{1-8}), alcoxi (C_{1-8})-alcoxi (C_{1-8}), alcoxi (C_{1-8})-alquiltio (C_{1-8}), alquiltio (C_{1-8})-alquilo (C_{1-8}), alquiltio (C_{1-8})-alcoxi (C_{1-8}), alquiltio (C_{1-8})-alquiltio (C_{1-8}), alqueno (C_{2-8}), alquino (C_{2-8}), alqueno (C_{2-8}), alquino (C_{2-8}) y un grupo heterocíclico cicloalquilo (C_{3-8}), arilo, heteroarilo o no-aromático G_2 , grupo G_2 que es opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, aminocarbonilo, halógeno, alquilo (C_{1-8}), halógeno-alquilo (C_{1-8}), hidroxilo, alcoxi (C_{1-8}), halógeno-alcoxi (C_{1-8}), alquiltio (C_{1-8}), halógeno-alquiltio (C_{1-8}), alcoxi (C_{1-8})-alquilo (C_{1-8}), alcoxi (C_{1-8})-alcoxi (C_{1-8}), alcoxi (C_{1-8})-alquiltio (C_{1-8}), alquiltio (C_{1-8})-alquilo (C_{1-8}), alquiltio (C_{1-8})-alcoxi (C_{1-8}), alquiltio (C_{1-8})-alquiltio (C_{1-8}), alqueno (C_{2-8}) y alquino (C_{2-8});

10 R_3 es hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C_{1-8}), halógeno-alquilo (C_{1-8}), alcoxi (C_{1-8}); halógeno-alcoxi (C_{1-8}), alquiltio (C_{1-8}), halógeno-alquiltio (C_{1-8}), alcoxi (C_{1-8})-alquilo (C_{1-8}), alcoxi (C_{1-8})-alcoxi (C_{1-8}), alcoxi (C_{1-8})-alquiltio (C_{1-8}), alquiltio (C_{1-8})-alquilo (C_{1-8}), alquiltio (C_{1-8})-alcoxi (C_{1-8}), alquiltio (C_{1-8})-alquiltio (C_{1-8}), alqueno (C_{2-8}), o alquino (C_{2-8});

15 ya sea

20 R_4 es hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C_{1-8}), halógeno-alquilo (C_{1-8}), alcoxi (C_{1-8}), halógeno-alcoxi (C_{1-8}), alquiltio (C_{1-8}), halógeno-alquiltio (C_{1-8}), alcoxi (C_{1-8})-alquilo (C_{1-8}), alcoxi (C_{1-8})-alcoxi (C_{1-8}), alcoxi (C_{1-8})-alquiltio (C_{1-8}), alquiltio (C_{1-8})-alquilo (C_{1-8}), alquiltio (C_{1-8})-alcoxi (C_{1-8}), alquiltio (C_{1-8})-alquiltio (C_{1-8}), alqueno (C_{2-8}), o alquino (C_{2-8}); y

25 R_5 es hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C_{1-8}), halógeno-alquilo (C_{1-8}), alcoxi (C_{1-8}), halógeno-alcoxi (C_{1-8}), alquiltio (C_{1-8}), halógeno-alquiltio (C_{1-8}), alcoxi (C_{1-8})-alquilo (C_{1-8}), alcoxi (C_{1-8})-alcoxi (C_{1-8}), alcoxi (C_{1-8})-alquiltio (C_{1-8}), alquiltio (C_{1-8})-alquilo (C_{1-8}), alquiltio (C_{1-8})-alcoxi (C_{1-8}), alquiltio (C_{1-8})-alquiltio (C_{1-8}), alqueno (C_{2-8}), o alquino (C_{2-8});

o

R_4 y R_5 , considerados en su conjunto, son $-C(H)=C(H)-C(H)=C(H)-$ o un grupo alqueno (C_{1-8}), en el que 1 o 2 miembros del anillo $-CH_2-$ del grupo alqueno (C_{1-8}), opcionalmente se reemplazan con miembros del anillo hetero independientemente seleccionado del grupo, que consiste de $-N(H)-$, $-N[alquilo (C_{1-8})]-$, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$ o $-S(=O)_2-$;

30 R_6 es hidrógeno, alquilo (C_{1-8}), halógeno-alquilo (C_{1-8}), hidroxilo-alquilo (C_{1-8}), alcoxi (C_{1-8})-alquilo (C_{1-8}), mercapto-alquilo (C_{1-8}), alquiltio (C_{1-8})-alquilo (C_{1-8}), amino-alquilo (C_{1-8}), N-alquilo (C_{1-8})-amino-alquilo (C_{1-8}), N,N-di-[alquilo (C_{1-8})]amino-alquilo (C_{1-8}) con dos fracciones alquilo (C_{1-8}) idénticas o diferentes en la fracción N,N-di-[alquilo (C_{1-8})]amino, alqueno (C_{2-8}), o alquino (C_{2-8});

35 R_7 es hidrógeno, alquilo (C_{1-8}), alquilo (C_{1-8}) sustituido por un halógeno, cicloalquilo (C_{3-8})-alquilo (C_{1-8}), cicloalcoxi (C_{3-8})-alquilo (C_{1-8}), arilo-alquilo (C_{1-8}), alcoxi (C_{1-8})-alquilo (C_{1-8}), alquiltio (C_{1-8})-alquilo (C_{1-8}), alquilo (C_{1-8})-sulfonilo, alquilo (C_{1-8})-sulfonil-alquilo (C_{1-8}), alquilo (C_{1-8})-sulfonilo, alquilo (C_{1-8})-sulfonil-alquilo (C_{1-8}), amino-alquilo (C_{1-8}), alquilo (C_{1-8})-amino-alquilo (C_{1-8}), dialquilo (C_{1-8})-amino-alquilo (C_{1-8}) con dos fracciones alquilo (C_{1-8}) idénticas o diferentes en la fracción dialquilo (C_{1-8})-amino, aminosulfonilo, alquilo (C_{1-8})-aminosulfonilo, dialquilo (C_{1-8})-aminosulfonilo con dos fracciones alquilo (C_{1-8}) idénticas o diferentes, formilo, alquilo (C_{1-8})-carbonilo, formilo-alquilo (C_{1-8}), alquilo (C_{1-8})-carbonilo-alquilo (C_{1-8}), alcoxi (C_{1-8})-carbonilo, halógeno-alcoxi (C_{1-8})-carbonilo, alcoxi (C_{1-8})-carbonilo-alquilo (C_{1-8}), alcoxi (C_{1-8})-alquilo (C_{1-8})-carbonilo, o un grupo cicloalquilo (C_{3-8})-carbonilo, arilcarbonilo, arilo-alquilo (C_{1-8})-carbonilo, heteroarilcarbonilo, heteroaril-alquilo (C_{1-8})-carbonilo, heterocíclico no-aromático -carbonilo, cicloalquilo (C_{3-8})-sulfonilo, arilsulfonilo, aril-alquilo (C_{1-8})-sulfonilo, heteroarilsulfonilo, heteroaril-alquilo (C_{1-8})-sulfonilo, heterocíclicilsulfonilo no-aromático, cicloalquilo (C_{3-8}), arilo, aril-alquilo (C_{1-8}), heteroarilo, heteroaril-alquilo (C_{1-8}) o heterocíclico no-aromático G_3 , grupo G_3 que es opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, aminocarbonilo, halógeno, alquilo (C_{1-8}), halógeno-alquilo (C_{1-8}), hidroxilo, alcoxi (C_{1-8}), halógeno-alcoxi (C_{1-8}), alquiltio (C_{1-8}), halógeno-alquiltio (C_{1-8}), alcoxi (C_{1-8})-alquilo (C_{1-8}), alcoxi (C_{1-8})-alcoxi (C_{1-8}), alcoxi (C_{1-8})-alquiltio (C_{1-8}), alquiltio (C_{1-8})-alquilo (C_{1-8}), alquiltio (C_{1-8})-alcoxi (C_{1-8}), alquiltio (C_{1-8})-alquiltio (C_{1-8}), alqueno (C_{2-8}), alquino (C_{2-8}) y un grupo cicloalquilo (C_{3-8}), heterocíclico arilo, heteroarilo o no-aromático G_4 , grupo G_4 que es opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, aminocarbonilo, halógeno, alquilo (C_{1-8}), halógeno-alquilo (C_{1-8}), hidroxilo, alcoxi (C_{1-8}), halógeno-alcoxi (C_{1-8}), alquiltio (C_{1-8}), halógeno-alquiltio (C_{1-8}), alcoxi (C_{1-8})-alquilo (C_{1-8}), alcoxi (C_{1-8})-alcoxi (C_{1-8}), alcoxi (C_{1-8})-alquiltio (C_{1-8}), alquiltio (C_{1-8})-alquilo (C_{1-8}), alquiltio (C_{1-8})-alcoxi (C_{1-8}), alquiltio (C_{1-8})-alquiltio (C_{1-8}), alqueno (C_{2-8}) y alquino (C_{2-8});

E_1 es $-C(R_8)(R_9)-$, o $-C(R_8)(R_9)-C(R_{10})(R_{11})-$;

E_2 es $-C(R_{12})(R_{13})-$, o $-C(R_{12})(R_{13})-C(R_{14})(R_{15})-$;

ya sea

cada uno de R_8 y R_9 se selecciona independientemente del grupo, que consiste de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C_{1-8}), halógeno-alquilo (C_{1-8}), alcoxi (C_{1-8})-alquilo (C_{1-8}) y alquiltio (C_{1-8})-alquilo (C_{1-8});

5 o

R_8 y R_9 , considerados en su conjunto, son oxo o $-CH_2-CH_2-$;

ya sea

cada uno de R_{10} y R_{11} se selecciona independientemente del grupo, que consiste de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C_{1-8}), halógeno-alquilo (C_{1-8}), alcoxi (C_{1-8})-alquilo (C_{1-8}) y alquiltio (C_{1-8})-alquilo (C_{1-8});

10 o

R_{10} y R_{11} , considerados en su conjunto, son oxo o $-CH_2-CH_2-$;

ya sea

cada uno de R_{12} y R_{13} se selecciona independientemente del grupo, que consiste de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C_{1-8}), halógeno-alquilo (C_{1-8}), alcoxi (C_{1-8})-alquilo (C_{1-8}) y alquiltio (C_{1-8})-alquilo (C_{1-8});

15 o

R_{12} y R_{13} , considerados en su conjunto, son oxo o $-CR_{16}R_{17}-CR_{18}R_{19}-$

en donde R_{16} , R_{17} , R_{18} y R_{19} se seleccionan independientemente de hidrógeno y fluoro;

y

ya sea

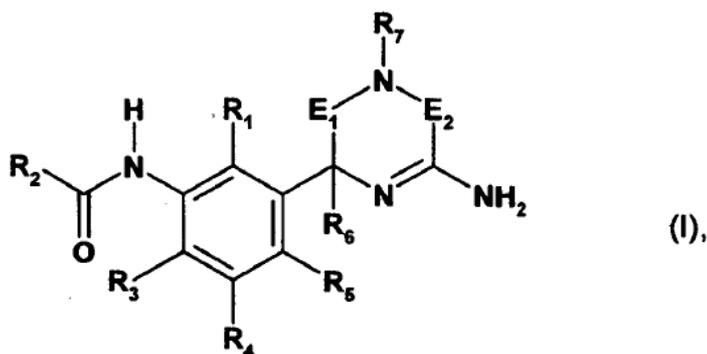
20 cada uno de R_{14} y R_{15} se selecciona independientemente del grupo, que consiste de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C_{1-8}), halógeno-alquilo (C_{1-8}), alcoxi (C_{1-8})-alquilo (C_{1-8}) y alquiltio (C_{1-8})-alquilo (C_{1-8});

o

R_{14} y R_{15} , considerados en su conjunto, son oxo o $-CH_2-CH_2-$,

en forma libre o en forma de sal.

25 En un segundo aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



en la cual

R₁ es hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈), halógeno-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈), halógeno-alquiltio (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquenilo (C₂₋₈), o alquinilo (C₂₋₈);

5 R₂ es un grupo cicloalquilo (C₃₋₈), arilo, heteroarilo o heterocíclico no-aromático G₁, grupo G₁ que es opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, aminocarbonilo, halógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), hidroxilo, alcoxi (C₁₋₈), halógeno-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈), halógeno-alquiltio (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquenilo (C₂₋₈), alquinilo (C₂₋₈) y un grupo cicloalquilo (C₃₋₈), arilo, heteroarilo o heterocíclico no-aromático G₂, grupo G₂ que es opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, aminocarbonilo, halógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), hidroxilo, alcoxi (C₁₋₈), halógeno-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈), halógeno-alquiltio (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquenilo (C₂₋₈) y alquinilo (C₂₋₈);

15 R₃ es hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈), halógeno-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈), halógeno-alquiltio (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquenilo (C₂₋₈), o alquinilo (C₂₋₈);

ya sea

20 R₄ es hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈), halógeno-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈), halógeno-alquiltio (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquenilo (C₂₋₈), o alquinilo (C₂₋₈); y

25 R₅ es hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈), halógeno-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈), halógeno-alquiltio (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquenilo (C₂₋₈), o alquinilo (C₂₋₈);

30 R₄ y R₅, considerados en su conjunto, son -C(H)=C(H)-C(H)=C(H)- o un grupo alquileo (C₁₋₈), en el que 1 o 2 miembros del anillo -CH₂- del grupo alquileo (C₁₋₈), opcionalmente se reemplazan con miembros del anillo hetero independientemente seleccionados del grupo, que consiste de -N(H)-, -N[alquilo (C₁₋₈)]-, -O-, -S-, -S(=O)- o -S(=O)₂-;

R₆ es hidrógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), hidroxilo-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), mercapto-alquilo (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), amino-alquilo (C₁₋₈), N-alquilo (C₁₋₈) amino-alquilo (C₁₋₈), N,N-di-[alquilo (C₁₋₈)]amino-alquilo (C₁₋₈) con dos fracciones alquilo (C₁₋₈) idénticas o diferentes en la fracción N,N-di-[alquilo (C₁₋₈)]amino, alquenilo (C₂₋₈), o alquinilo (C₂₋₈);

35 R₇ es hidrógeno, alquilo (C₁₋₈), alquilo (C₁₋₈) sustituido por un halógeno, cicloalquilo (C₃₋₈)-alquilo (C₁₋₈), cicloalcoxi (C₃₋₈)-alquilo (C₁₋₈), ariloalquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alquilo (C₁₋₈)sulfonilo, alquilo (C₁₋₈)sulfonil-alquilo (C₁₋₈), alquilo (C₁₋₈)sulfonilo, alquilo (C₁₋₈)sulfonil-alquilo (C₁₋₈), amino-alquilo (C₁₋₈), alquilo (C₁₋₈)amino-alquilo (C₁₋₈), dialquilo (C₁₋₈)amino-alquilo (C₁₋₈) con dos fracciones alquilo (C₁₋₈) idénticas o diferentes en la fracción dialquilo (C₁₋₈)amino, aminosulfonilo, alquilo (C₁₋₈)aminosulfonilo, dialquilo (C₁₋₈)aminosulfonilo con dos fracciones alquilo (C₁₋₈) idénticas o diferentes, formilo, alquilo (C₁₋₈)carbonilo, formilo-alquilo (C₁₋₈), alquilo (C₁₋₈)carbonilo-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)carbonilo, alcoxi (C₁₋₈)carbonilo-alquilo (C₁₋₈), o un grupo cicloalquilo (C₃₋₈)carbonilo, arilcarbonilo, aril-alquilo (C₁₋₈)carbonilo, heteroarilcarbonilo, heteroaril-alquilo (C₁₋₈)carbonilo, carbonilo heterocíclico no-aromático, cicloalquilo (C₃₋₈)sulfonilo, arilsulfonilo, aril-alquilo (C₁₋₈)sulfonilo, heteroarilsulfonilo, heteroaril-alquilo (C₁₋₈)sulfonilo, sulfonilo heterocíclico no-aromático, cicloalquilo (C₃₋₈), arilo, aril-alquilo (C₁₋₈), heteroarilo, heteroaril-alquilo (C₁₋₈) o heterocíclico no-aromático G₃, grupo G₃ que es opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, aminocarbonilo, halógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), hidroxilo, alcoxi (C₁₋₈), halógeno-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈), halógeno-alquiltio (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquenilo (C₂₋₈), alquinilo (C₂₋₈) y un grupo cicloalquilo (C₃₋₈), arilo, heteroarilo o heterocíclico no-aromático G₄, grupo G₄ que es opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, aminocarbonilo, halógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), hidroxilo, alcoxi (C₁₋₈), halógeno-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈), halógeno-alquiltio (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquenilo (C₂₋₈) y alquinilo (C₂₋₈);

55 E₁ es -C(R₈)(R₉)-, o -C(R₈)(R₉)-C(R₁₀)(R₁₁)-;

E₂ es -C(R₁₂)(R₁₃)-; o -C(R₁₂)(R₁₃)-C(R₁₄)(R₁₅)-;

ya sea

cada uno de R₈ y R₉ se selecciona independientemente del grupo, que consiste de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈) y alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈);

5 o

R₈ y R₉, considerados en su conjunto, son oxo o -CH₂-CH₂-;

ya sea

cada uno de R₁₀ y R₁₁ se selecciona independientemente del grupo, que consiste de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈) y alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈);

10 o

R₁₀ y R₁₁, considerados en su conjunto, son oxo o -CH₂-CH₂-;

ya sea

cada uno de R₁₂ y R₁₃ se selecciona independientemente del grupo, que consiste de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈) y alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈);

15 o

R₁₂ y R₁₃, considerados en su conjunto, son oxo o -CH₂-CH₂-; y

ya sea

cada uno de R₁₄ y R₁₅ se selecciona independientemente del grupo, que consiste de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈) y alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈);

20 o

R₁₄ y R₁₅, considerados en su conjunto, son oxo o -CH₂-CH₂-,

en forma libre o en forma de sal.

Halógeno indica flúor, cloro, bromo o yodo.

Una fracción o grupo halogenado, tal como halogenalquilo, puede ser mono-, poli- o per-halogenado.

25 Un grupo, anillo o fracción arilo es un naftilo o, preferiblemente, grupo, anillo o fracción fenilo.

Un grupo, anillo o fracción heteroarilo tiene una estructura aromática de 5 miembros, en la cual 1, 2 o 3 miembros del anillo de la estructura son miembros del anillo hetero independientemente seleccionados del grupo, que consiste de un miembro del anillo nitrógeno, un miembro del anillo oxígeno y un miembro del anillo azufre, tal como furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidilo o piridilo.

30 Un grupo, anillo o fracción heterocíclico no-aromático tiene una estructura cíclica no-aromática de 4-, 5-, 6- o 7- miembros, en la cual 1, 2 o 3 miembros del anillo de la estructura cíclica son miembros del anillo hetero independientemente seleccionados del grupo, que consiste de un miembro del anillo nitrógeno, un miembro del anillo oxígeno y un miembro del anillo azufre, tal como azetidino, oxetano, pirrolidino, tetrahydrofurilo, tetrahydrotienilo, piperidilo, piperazino, tetrahydropiranilo, morfolino o perhidroazepino.

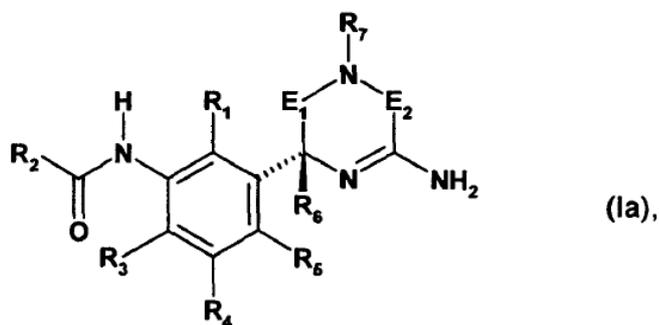
35 Cualquier fracción o grupo que contiene carbono no-cíclico con más de 1 átomo de carbono es de cadena lineal o ramificada.

A menos que se defina de otra manera, los grupos, fracciones o moléculas que contienen carbono, contienen de 1 a 8, preferiblemente 1 a 6, preferiblemente 1 a 4, preferiblemente 1 o 2, átomo de carbonos.

Los términos "alcoxi", "alquenoxi" y "alquinox" respectivamente indican grupos alquilo, alqueno y alquino cuando se unen por un oxígeno.

- 5 A causa de uno o más de un átomo de carbono asimétrico, que puede estar presente en un compuesto de la fórmula I, un compuesto correspondiente de la fórmula I, puede existir en forma activa ópticamente pura o en la forma de una mezcla de isómeros ópticos, por ejemplo en la forma de una mezcla racémica. Todos de estos isómeros puros ópticos y todas sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, son parte de la presente invención.

En una modalidad, por consiguiente la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



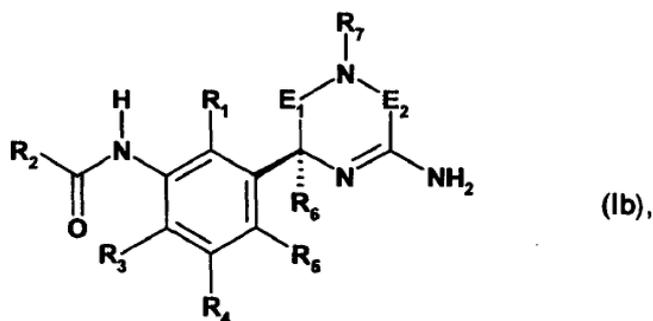
10

en la cual

E₁, E₂, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ son como se definen anteriormente en relación con la fórmula I,

en forma libre o en forma de sal.

En una modalidad, la invención por consiguiente se refiere a un compuesto de la fórmula



15

en la cual

E₁, E₂, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ son como se definen anteriormente en relación con la fórmula I,

en forma libre o en forma de sal.

- 20 En una modalidad, se provee un compuesto de los Ejemplos como un estereoisómero en donde el estereoisómero está en la configuración R. En otra modalidad, se provee un compuesto de los Ejemplos como un estereoisómero en donde el estereoisómero está en la configuración S.

- 25 Como se utiliza en este documento, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la distribución y la configuración de los átomos. También como se utiliza en este documento, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente se puede unir a un centro quiral de un átomo de carbono.

Por consiguiente, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no-superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una "mezcla racémica". El término se utiliza para denominar una mezcla racémica cuando sea apropiado. Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro la estereoquímica en cada carbono quiral se puede especificar ya sea, por R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida, se puede designar (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levógira) que rotan la luz polarizada plana a la longitud de onda de la línea D del sodio. Algunos de los compuestos descritos en este documento contienen uno o más ejes o centros asimétricos y así pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. Se entiende que la presente invención incluye todos estos posibles isómeros, incluyendo las mezclas racémicas, las formas ópticamente puras y las mezclas intermedias. Los isómeros (R)- y (S)- ópticamente activos se pueden preparar utilizando sintonos quirales o reactivos quirales, o se puede resolver utilizando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un enlace doble, el sustituyente puede tener configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis- o trans-.

Un compuesto de la fórmula I puede existir en forma tautomérica. Todos estos tautómeros son parte de la presente invención.

Un compuesto de la fórmula I puede existir en forma libre o en forma de sal, por ejemplo un compuesto básico en forma de sal de adición de ácido o un compuesto ácido en la forma de una sal con una base. Todos de tales compuestos y las sales libres son parte de la presente invención.

En una modalidad, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie o If como se define en este documento, en forma libre. En otra modalidad, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie o If como se define en este documento, en forma de sal. En otra modalidad, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie o If como se define en este documento, en forma de sal de adición de ácido. En una modalidad adicional, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie o If como se define en este documento, en forma de sal farmacéuticamente aceptable. En incluso otra modalidad, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie o If como se define en este documento, en forma de sal clorhidrato. En incluso otra modalidad, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en forma libre. En incluso otra modalidad, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en forma de sal. En incluso otra modalidad, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en forma de sal de adición de ácido. En incluso otra modalidad, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en forma de sal farmacéuticamente aceptable. En incluso otra modalidad, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en forma de sal clorhidrato.

Como se utiliza en este documento, los términos "sal" o "sales" se refiere a una sal de adición de ácido o adición de base de un compuesto de la invención. Las "sales" incluyen en particular "sales farmacéuticamente aceptables". El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que retienen las propiedades y la efectividad biológica de los compuestos de esta invención y, que por lo general no son biológicos o de otra manera indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido y/o base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato/dihidrógeno fosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato. Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales las sales se pueden derivar incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos a partir de los cuales las sales se pueden derivar incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propionico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico y ácido sulfosalicílico. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánica y orgánica. Las bases inorgánicas a partir de las cuales las sales se pueden derivar incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas modalidades, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; las sales particularmente apropiadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Las bases orgánicas a partir de los cuales las sales se pueden derivar incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y

resinas de intercambio iónico básicas. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

5 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un compuesto original, una fracción ácida o básica, por medio de métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar por la reacción de formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido de Na, Ca, Mg, o K, carbonato, bicarbonato o similares), o por la reacción de formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Tales reacciones normalmente se llevan a cabo en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, siempre que sea posible, es deseable el uso de medios no-acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, 10 o acetonitrilo. Se pueden encontrar listas de sales apropiadas adicionales, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

15 Cuando tanto un grupo básico como un grupo ácido están presentes en la misma molécula, los compuestos de la presente invención también pueden formar sales internas, por ejemplo, moléculas zwitterionicas.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, o incluyen otros solventes utilizados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden por sí mismos o mediante el diseño formar solvatos con solventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por consiguiente, se pretende que la invención abarque tanto la forma solvatada como la no solvatada. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) con una o más moléculas de solvente. Tales moléculas de solvente son las utilizadas comúnmente en la técnica farmacéutica, que son conocidas por ser inocuas para el destinatario, por ejemplo, agua, etanol, y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo dónde la molécula de solvente es el agua.

25 Los compuestos de la presente invención, incluyendo las sales, los hidratos y los solvatos de los mismos, pueden por sí mismos o mediante el diseño formar polimorfos. Todos los polimorfos son parte de la presente invención.

La presente invención incluye todos los compuestos marcados con isótopos farmacéuticamente aceptables de la fórmula I, en donde uno o más de un átomo es / se reemplaza por uno o más de un átomo que tiene el mismo número atómico como, pero una masa atómica diferente de, el uno(s) que se encuentra(n) en la naturaleza. Ejemplos de tales isótopos son aquellos de carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C o ^{14}C , cloro, tal como ^{36}Cl , flúor, tal como ^{18}F , bromo, tal como ^{76}Br , hidrógeno, tal como ^2H o ^3H , yodo, tal como ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I o ^{131}I , nitrógeno, tal como ^{13}N o ^{15}N , oxígeno, tal como ^{15}O , ^{17}O o ^{18}O , fósforo, tal como ^{32}P , o azufre, tal como ^{35}S . Un compuesto marcado con un isótopo de la fórmula I, se puede preparar mediante un proceso análogo a los descritos en los Ejemplos o mediante una técnica convencional conocida por los expertos en la técnica, utilizando un apropiado reactivo o material inicial marcado isotópicamente. La incorporación de un isótopo más pesado, tal como ^2H , puede proveer una estabilidad metabólica mayor a un compuesto de la fórmula I, que puede dar lugar a, por ejemplo, un aumento de la vida media *in vivo* del compuesto o en requisitos reducidos de dosificación. Ciertos compuestos marcados con isótopos de la fórmula I, por ejemplo los que incorporan un isótopo radioactivo, tal como ^3H o ^{14}C , se puede utilizar en estudios de distribución de tejido del sustrato o fármaco. Los compuestos de la fórmula I con un isótopo emisor de positrones, tal como ^{11}C , ^{18}F , ^{13}N o ^{15}O , pueden ser útiles en estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), por ejemplo para examinar las ocupaciones del receptor-sustrato.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en donde el solvente de cristalización puede ser sustituido isotópicamente, por ejemplo D2O, d6-acetona, d6-DMSO.

45 Los compuestos de la invención, i.e. compuestos de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie o If que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores para los enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar co-cristales con formadores de co-cristales apropiados. Estos co-cristales se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie o If mediante conocidos procedimientos de formación de co-cristales. Tales procedimientos incluyen molienda, calentamiento, co-sublimación, co-fusión, o contacto en compuestos en solución de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie o If con el formador de co-cristales bajo las condiciones de cristalización y aislamiento de los co-cristales formados de esta manera. Los formadores de co-cristales apropiados incluyen los descritos en WO 2004/078163. Por consiguiente la invención además provee los co-cristales que comprenden un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie o If.

55 En ciertas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie o If en forma libre o en forma de sal, en la cual:

- 5 (10) R₂ es grupo fenilo o un heteroarilo de 5 miembros G₁, en el cual 1, 2 o 3 miembros del anillo de la estructura son miembros del anillo hetero independientemente seleccionados del grupo que consiste de un miembro del anillo nitrógeno, un miembro del anillo oxígeno y un miembro del anillo azufre, grupo G₁ que es opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, amino, aminocarbonilo, halógeno, alquilo (C₁₋₄), halógeno-alquilo (C₁₋₄), hidroxilo, oxo, alcoxi (C₁₋₄), halógeno-alcoxi (C₁₋₄), alquiltio (C₁₋₄), halógeno-alquiltio (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄)-alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄)-alcoxi (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄)-alquiltio (C₁₋₄), alquiltio (C₁₋₄)-alquilo (C₁₋₄), alquiltio (C₁₋₄)-alcoxi (C₁₋₄), alquiltio (C₁₋₄)-alquiltio (C₁₋₄), alquenoilo (C₂₋₄), alquinoilo (C₂₋₄), alquenoxi (C₂₋₄), y alquinoxi (C₂₋₄);
- 10 (11) R₂ es un grupo heteroarilo de 6-miembros G₁, en el cual 1, 2 o 3 miembros del anillo de la estructura son miembros del anillo hetero independientemente seleccionado del grupo que consiste de un miembro del anillo nitrógeno, un miembro del anillo oxígeno y un miembro del anillo azufre, grupo G₁ que es opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, amino, aminocarbonilo, halógeno, alquilo (C₁₋₄), halógeno-alquilo (C₁₋₄), hidroxilo, oxo, alcoxi (C₁₋₄), halógeno-alcoxi (C₁₋₄), alquiltio (C₁₋₄), halógeno-alquiltio (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄)-alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄)-alcoxi (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄)-alquiltio (C₁₋₄), alquiltio (C₁₋₄)-alquilo (C₁₋₄), alquiltio (C₁₋₄)-alcoxi (C₁₋₄), alquiltio (C₁₋₄)-alquiltio (C₁₋₄), alquenoilo (C₂₋₄), alquinoilo (C₂₋₄), alquenoxi (C₂₋₄), y alquinoxi (C₂₋₄);
- 15 (12) R₂ es un grupo heteroarilo de 6-miembros G₁ en el cual 1, 2 o 3 miembros del anillo de la estructura son miembros del anillo hetero independientemente seleccionado del grupo que consiste de un miembro del anillo nitrógeno, un miembro del anillo oxígeno y un miembro del anillo azufre, grupo G₁ que es opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₄), halógeno-alquilo (C₁₋₄), hidroxilo, oxo, alcoxi (C₁₋₄) y halógeno-alcoxi (C₁₋₄);
- 20 (13) R₂ es un grupo piridilo o pirazinilo, el cual es opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, amino, aminocarbonilo, halógeno, alquilo (C₁₋₄), halógeno-alquilo (C₁₋₄), hidroxilo, oxo, alcoxi (C₁₋₄), halógeno-alcoxi (C₁₋₄), alquiltio (C₁₋₄), halógeno-alquiltio (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄)-alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄)-alcoxi (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄) - alquiltio (C₁₋₄), alquiltio (C₁₋₄)-alquilo (C₁₋₄), alquiltio (C₁₋₄)-alcoxi (C₁₋₄), alquiltio (C₁₋₄)-alquiltio (C₁₋₄), alquenoilo (C₁₋₄), alquinoilo (C₁₋₄), alquenoxi (C₂₋₄), y alquinoxi (C₁₋₄);
- 25 (14) R₂ es un grupo piridilo o pirazinilo el cual es opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₄), halógeno-alquilo (C₁₋₄), hidroxilo, oxo, alcoxi (C₁₋₄) y halógeno-alcoxi (C₁₋₄);
- 30 (15) R₂ es un grupo piridin-2-il o pirazin-2-il el cual es opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, amino, aminocarbonilo, halógeno, alquilo (C₁₋₄), halógeno-alquilo (C₁₋₄), hidroxilo, oxo, alcoxi (C₁₋₄), halógeno-alcoxi (C₁₋₄), alquiltio (C₁₋₄), halógeno-alquiltio (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄)-alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄)-alcoxi (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄)-alquiltio (C₁₋₄), alquiltio (C₁₋₄)-alquilo (C₁₋₄), alquiltio (C₁₋₄)-alcoxi (C₁₋₄), alquiltio (C₁₋₄)-alquiltio (C₁₋₄), alquenoilo (C₂₋₄), alquinoilo (C₁₋₄), alquenoxi (C₂₋₄), y alquinoxi (C₁₋₄);
- 35 (16) R₂ es un grupo piridin-2-il o pirazin-2-il, el cual es opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₄), halógeno-alquilo (C₁₋₄), hidroxilo, oxo, alcoxi (C₁₋₄) y halógeno-alcoxi (C₁₋₄);
- 40 (17) R₂ es un grupo piridin-2-il o pirazin-2-il, el cual es opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, amino, fluoro, bromo, cloro, hidroxilo, oxo, metilo y difluorometoxi;
- 45 (18) R₂ es un grupo piridilo o pirazinilo, el cual es sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes y en donde uno de los sustituyentes se localiza en la posición para, del grupo piridilo o pirazinilo relativo al ligador amida y en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo, que consiste de ciano, amino, aminocarbonilo, halógeno, alquilo (C₁₋₄), halógeno-alquilo (C₁₋₄), hidroxilo, oxo, alcoxi (C₁₋₄), halógeno-alcoxi (C₁₋₄), alquiltio (C₁₋₄), halógeno-alquiltio (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄)-alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄)-alcoxi (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄)-alquiltio (C₁₋₄), alquiltio (C₁₋₄)-alquilo (C₁₋₄), alquiltio (C₁₋₄)-alcoxi (C₁₋₄), alquiltio (C₁₋₄)-alquiltio (C₁₋₄), alquenoilo (C₂₋₄), alquinoilo (C₁₋₄), alquenoxi (C₂₋₄), y alquinoxi (C₂₋₄);
- 50 (19) R₂ es un grupo piridilo o pirazinilo, el cual es sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes y en donde uno de los sustituyentes se localiza en la posición para, del grupo piridilo o pirazinilo relativo al ligador amida y en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo, que consiste de ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₄), halógeno-alquilo (C₁₋₄), hidroxilo, oxo, alcoxi (C₁₋₄) y halógeno-alcoxi (C₁₋₄);
- (20) R₂ es un grupo piridin-2-il o pirazin-2-il, el cual es sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes y en donde uno de los sustituyentes se localiza en la posición para del grupo piridin-2-il o pirazin-2-il relativo al ligador amida y en donde los

sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo, que consiste de ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₄), halógeno-alquilo (C₁₋₄), hidroxilo, oxo, alcoxi (C₁₋₄) y halógeno-alcoxi (C₁₋₄);

5 (21) R₂ es un grupo piridilo o pirazinilo, el cual es sustituido por 2 o 3 sustituyentes y en donde uno de los sustituyentes se localiza en la posición para y uno de los sustituyentes se localiza en la posición orto del grupo piridilo o pirazinilo relativo al ligador amida y en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo, que consiste de ciano, amino, aminocarbonilo, halógeno, alquilo (C₁₋₄), halógeno-alquilo (C₁₋₄), hidroxilo, oxo, alcoxi (C₁₋₄), halógeno-alcoxi (C₁₋₄), alquiltio (C₁₋₄), halógeno-alquiltio (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄)-alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄)-alcoxi (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄)-alquiltio (C₁₋₄), alquiltio (C₁₋₄)-alquilo (C₁₋₄), alquiltio (C₁₋₄)-alcoxi (C₁₋₄), alquiltio (C₁₋₄)-alquiltio (C₁₋₄), alquenoilo (C₂₋₄), alquinilo (C₂₋₄), alquenoxi (C₂₋₄), y alquinoxio (C₂₋₄);

10 (22) R₂ es un grupo piridilo o pirazinilo, el cual es sustituido por 2 o 3 sustituyentes y en donde uno de los sustituyentes se localiza en la posición para y uno de los sustituyentes se localiza en la posición orto del grupo piridilo o pirazinilo relativo al ligador amida y en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo, que consiste de ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₄), halógeno-alquilo (C₁₋₄), hidroxilo, oxo, alcoxi (C₁₋₄) y halógeno-alcoxi (C₁₋₄);

15 (23) R₂ es un grupo piridin-2-il o pirazin-2-il, el cual es sustituido por 2 sustituyentes y en donde uno de los sustituyentes se localiza en la posición para y uno de los sustituyentes se localiza en la posición orto del grupo piridin-2-il o pirazin-2-il relativo al ligador amida y en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo, que consiste de ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₄), halógeno-alquilo (C₁₋₄), hidroxilo, oxo, alcoxi (C₁₋₄) y halógeno-alcoxi (C₁₋₄);

20 (24) R₂ es un grupo piridin-2-il o pirazin-2-il, el cual es sustituido por 2 sustituyentes y en donde uno de los sustituyentes se localiza en la posición para y uno de los sustituyentes se localiza en la posición orto del grupo piridin-2-il o pirazin-2-il relativo al ligador amida y en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo, que consiste de ciano, amino, fluoro, bromo, cloro, hidroxilo, oxo, metilo y difluorometoxi;

25 (25) R₃ es hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈), halógeno-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈), halógeno-alquiltio (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquenoilo (C₂₋₈), o alquinilo (C₂₋₈);

(26) R₃ es hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₄), halógeno-alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), o halógeno-alcoxi (C₁₋₄);

(27) R₃ es hidrógeno;

30 (28) ya sea

R₄ es hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈), halógeno-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈), halógeno-alquiltio (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquenoilo (C₂₋₈), o alquinilo (C₂₋₈); y

35 R₅ es hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈), halógeno-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈), halógeno-alquiltio (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquenoilo (C₂₋₈), o alquinilo (C₂₋₈);

o

40 R₄ y R₅, considerados en su conjunto, son -C(H)=C(H)-C(H)=C(H)- o un grupo alquileo (C₁₋₈), en el que 1 o 2 miembros del anillo -CH₂- del grupo alquileo (C₁₋₈), opcionalmente se reemplazan con miembros del anillo hetero independientemente seleccionados del grupo, que consiste de -N(H)-, -N[alquilo (C₁₋₈)]-, -O-, -S-, -S(=O)- o -S(=O)2-;

(29) R₄ es hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₄), halógeno-alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), o halógeno-alcoxi (C₁₋₄);

(30) R₅ es hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₄), halógeno-alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), o halógeno-alcoxi (C₁₋₄);

45 (31) R₄ es hidrógeno, o halógeno; y

R₅ es hidrógeno, o halógeno;

- (32) R₄ es hidrógeno; y
- R₅ es halógeno;
- (33) R₄ es hidrógeno; y
- R₅ es fluoro;
- 5 (34) R₄ es hidrógeno; y
- R₅ es hidrógeno o fluoro;
- (35) R₄ es halógeno; y
- R₅ es hidrógeno;
- (36) cada uno de R₄ y R₅ es hidrógeno;
- 10 (37) R₆ es hidrógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), hidroxialquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), mercaptoalquilo (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), aminoalquilo (C₁₋₈), N-alquilo (C₁₋₈)-aminoalquilo (C₁₋₈), N,N-di-[alquilo (C₁₋₈)]aminoalquilo (C₁₋₈) con dos fracciones alquilo (C₁₋₈) idénticas o diferentes en la fracción N,N-di-[alquilo (C₁₋₈)]amino, alqueno (C₂₋₈), o alquino (C₂₋₈);
- (38) R₆ es alquilo (C₁₋₈), o halógeno-alquilo (C₁₋₈);
- 15 (39) R₆ es alquilo (C₁₋₃), o halógeno-alquilo (C₁₋₃);
- (40) R₆ es alquilo (C₁₋₈), o alquilo (C₁₋₈) fluor-sustituido;
- (41) R₆ es alquilo (C₁₋₃), o alquilo (C₁₋₃) fluor-sustituido;
- (42) R₆ es metilo, fluorometilo, o difluorometilo;
- 20 (43) R₇ es hidrógeno, alquilo (C₁₋₈), alquilo (C₁₋₈) sustituido por un halógeno, cicloalquilo (C₃₋₈)-alquilo (C₁₋₈), cicloalcoxi (C₃₋₈)-alquilo (C₁₋₈), ariloalquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alquilo (C₁₋₈)sulfino, alquilo (C₁₋₈)sulfonilalquilo (C₁₋₈), alquilo (C₁₋₈)sulfonilalquilo (C₁₋₈), aminoalquilo (C₁₋₈), alquilo (C₁₋₈)aminoalquilo (C₁₋₈), dialquilo (C₁₋₈)aminoalquilo (C₁₋₈) con dos fracciones alquilo (C₁₋₈) idénticas o diferentes en la fracción dialquilo (C₁₋₈)amino, aminosulfonilalquilo (C₁₋₈), alquilo (C₁₋₈)aminosulfonilalquilo (C₁₋₈), dialquilo (C₁₋₈)aminosulfonilalquilo (C₁₋₈) con dos fracciones alquilo (C₁₋₈) idénticas o diferentes, formilo, alquilo (C₁₋₈)carbonilo, formiloalquilo (C₁₋₈), alquilo (C₁₋₈)carbonilalquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)carbonilo, alcoxi (C₁₋₈)carbonilalquilo (C₁₋₈), o un grupo cicloalquilo (C₃₋₈)carbonilo, arilcarbonilo, ariloalquilo (C₁₋₈)carbonilo, heteroarilcarbonilo, heteroarilalquilo (C₁₋₈)carbonilo, heterociclicarbonilo no-aromático, cicloalquilo (C₃₋₈)sulfonilalquilo (C₁₋₈), arilsulfonilalquilo (C₁₋₈), ariloalquilo (C₁₋₈)sulfonilalquilo (C₁₋₈), heteroarilalquilo (C₁₋₈)sulfonilalquilo (C₁₋₈) o heterocíclico no-aromático G₃, grupo G₃ que es opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, aminocarbonilo, halógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), hidroxialquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈), halógeno-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈), halógeno-alquiltio (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alqueno (C₂₋₈), alquino (C₂₋₈) y un grupo cicloalquilo (C₃₋₈), arilo, heteroarilo o heterocíclico no-aromático G₄, grupo G₄ que es opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, aminocarbonilo, halógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), hidroxialquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈), halógeno-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈), halógeno-alquiltio (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alqueno (C₂₋₈) y alquino (C₂₋₈);
- 30 (44) R₇ es alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), o un grupo heteroarilo G₃, grupo G₃ que es opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, aminocarbonilo, halógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), hidroxialquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈), halógeno-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈), halógeno-alquiltio (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alqueno (C₂₋₈), alquino (C₂₋₈) y un grupo cicloalquilo (C₃₋₈), arilo, heteroarilo o heterocíclico no-aromático G₄, grupo G₄ que es opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, aminocarbonilo, halógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), hidroxialquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈), halógeno-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio
- 45

(C₁₋₈), halógeno-alquiltio (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alqueno (C₂₋₈) y alquino (C₂₋₈);

5 (45) R₇ es hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), halógeno-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₄)-alquilo (C₁₋₄), alquilo (C₁₋₆)-carbonilo, alcoxi (C₁₋₆)-carbonilo, halógeno-alcoxi (C₁₋₆)-carbonilo, alcoxi (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆)-carbonilo, cicloalquilo (C₃₋₆), cicloalquilo (C₃₋₈)-carbonilo, o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de ciano, halógeno, hidroxilo, alquilo (C₁₋₄), halógeno-alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno-alcoxi (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₃) y alcoxi (C₁₋₃)-alcoxi (C₁₋₃);

(46) R₇ es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, acetilo, metoxietilo, metoxicarbonilo, dicloroetoxicarbonilo, metoximetilcarbonilo, ciclopropilcarbonilo, piridinilo, o pirazolilo metilo sustituido;

10 (47) E₁ es -C(R₈)(R₉)-, o -C(R₈)(R₉)-C(R₁₀)(R₁₁)-;

(48) E₁ es -C(R₈)(R₉)-;

(49) E₂ es -C(R₁₂)(R₁₃)-, o -C(R₁₂)(R₁₃)-C(R₁₄)(R₁₅)-;

(50) E₂ es -C(R₁₂)(R₁₃)-;

(51) ya sea

15 cada uno de R₈ y R₉ se selecciona independientemente del grupo, que consiste de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈) y alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈);

o

R₈ y R₉, considerados en su conjunto, son oxo o -CH₂-CH₂-;

(52) ya sea

20 cada uno de R₈ y R₉ se selecciona independientemente del grupo, que consiste de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₃) y halógeno-alquilo (C₁₋₃);

o

R₈ y R₉, considerados en su conjunto, son oxo o -CH₂-CH₂-;

(53) ya sea

25 cada uno de R₈ y R₉ es hidrógeno;

o

R₈ y R₉, considerados en su conjunto, son oxo;

(54) cada uno de R₈ y R₉ es hidrógeno;

30 (55) ya sea cada uno de R₁₀ y R₁₁ se selecciona independientemente del grupo, que consiste de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈) y alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈);

o

R₁₀ y R₁₁, considerados en su conjunto, son oxo o -CH₂-CH₂-;

(56) cada uno de R₁₀ y R₁₁ es hidrógeno;

(57) ya sea

35 cada uno de R₁₂ y R₁₃ se selecciona independientemente del grupo, que consiste de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈) y alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈);

o

R₁₂ y R₁₃, considerados en su conjunto, son oxo o -CH₂-CH₂-;

(58) cada uno de R₁₂ y R₁₃ se selecciona independientemente del grupo, que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁₋₈) y halógeno-alquilo (C₁₋₈);

5 (59) cada uno de R₁₂ y R₁₃ se selecciona independientemente del grupo, que consiste de hidrógeno, alquilo (C₁₋₈) y halógeno-alquilo (C₁₋₈);

(60) ya sea

cada uno de R₁₂ y R₁₃ se selecciona independientemente del grupo, que consiste de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₃) y halógeno-alquilo (C₁₋₃);

10 o

R₁₂ y R₁₃, considerados en su conjunto, son oxo o -CR₁₆R₁₇-CR₁₈R₁₉-

en donde R₁₆, R₁₇, R₁₈ y R₁₉ se seleccionan independientemente de hidrógeno y fluoro;

(61) ya sea

15 cada uno de R₁₂ y R₁₃ se selecciona independientemente del grupo, que consiste de hidrógeno, alquilo (C₁₋₃) y halógeno- alquilo (C₁₋₃);

o

R₁₂ y R₁₃, considerados en su conjunto, son oxo;

(62) ya sea

cada uno de R₁₂ y R₁₃ se selecciona independientemente del grupo, que consiste de hidrógeno, metilo y etilo;

20 o

R₁₂ y R₁₃, considerados en su conjunto, son oxo;

(63) R₁₂ es alquilo (C₁₋₈), y R₁₃ es halógeno-alquilo (C₁₋₈);

(64) R₂ es alquilo (C₁₋₃), y R₁₃ es halógeno-alquilo (C₁₋₃);

(65) cada uno de R₁₂ y R₁₃ es hidrógeno;

25 (66) R₁₂ y R₁₃, considerados en su conjunto, son oxo;

(67) ya sea

cada uno de R₁₄ y R₁₅ se selecciona independientemente del grupo, que consiste de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈) y alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈);

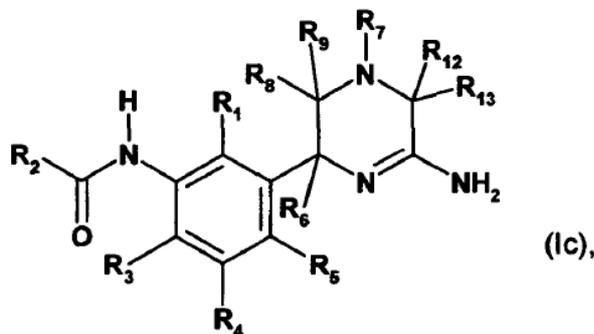
o

30 R₁₄ y R₁₅, considerados en su conjunto, son oxo o -CH₂-CH₂-;

(68) cada uno de R₁₄ y R₁₅ es hidrógeno.

El experto entenderá que las modalidades (1) a (68) se pueden utilizar de forma independiente, colectivamente o en cualquier combinación o sub-combinación para el límite del alcance de la invención como se describe anteriormente en este documento en relación con los compuestos de la fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, le o lf.

En una modalidad, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



en la cual

R₁ es hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₄), halógeno-alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), o halógeno-alcoxi (C₁₋₄);

- 5 R₂ es fenilo o un grupo heteroarilo G₁ de 5 miembros en el cual 1, 2 o 3 miembros del anillo de la estructura son miembros del anillo hetero independientemente seleccionados del grupo que consiste de un miembro del anillo de nitrógeno, un miembro del anillo oxígeno y un miembro del anillo azufre, grupo G₁ que es opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, amino, aminocarbonilo, halógeno, alquilo (C₁₋₄), halógeno-alquilo (C₁₋₄), hidroxilo, oxo, alcoxi (C₁₋₄), halógeno-alcoxi (C₁₋₄), alquiltio (C₁₋₄), halógeno-alquiltio (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄)-alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄)-alcoxi (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄)-alquiltio (C₁₋₄), alquiltio (C₁₋₄)-alquilo (C₁₋₄), alquiltio (C₁₋₄)-alcoxi (C₁₋₄), alquiltio (C₁₋₄)-alquiltio (C₁₋₄), alquenilo (C₂₋₄), alquinilo (C₂₋₄), alquenoxi (C₂₋₄), y alquinoxí (C₂₋₄);

R₃, R₄ y R₅ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₄), halógeno-alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), o halógeno-alcoxi (C₁₋₄);

- 15 R₆ es alquilo (C₁₋₃), o alquilo (C₁₋₃) flúor-sustituido;

- R₇ es hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), halógeno-alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₄)-alquilo (C₁₋₄), alquilo (C₁₋₆)carbonilo, alcoxi (C₁₋₆)carbonilo, halógeno-alcoxi (C₁₋₆)carbonilo, alcoxi (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆)carbonilo, cicloalquilo (C₃₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆)-carbonilo, o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de ciano, halógeno, hidroxilo, alquilo (C₁₋₄), halógeno-alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno-alcoxi (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₃) y alcoxi (C₁₋₃)-alcoxi (C₁₋₃);

ya sea

cada uno de R₈ y R₉ se selecciona independientemente del grupo, que consiste de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₃) y halógeno-alquilo (C₁₋₃);

o

- 25 R₈ y R₉, considerados en su conjunto, son oxo o -CH₂-CH₂-; y

ya sea

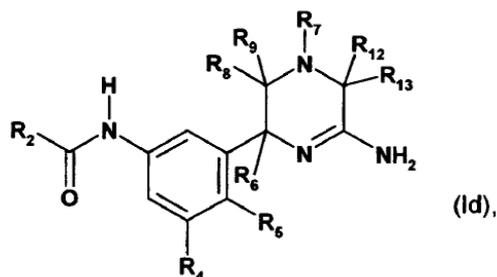
cada uno de R₁₂ y R₁₃ se selecciona independientemente del grupo, que consiste de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₃) y halógeno-alquilo (C₁₋₃);

o

- 30 R₁₂ y R₁₃, considerados en su conjunto, son oxo o -CR₁₆R₁₇-CR₁₈R₁₉-

en donde R₁₆, R₁₇, R₁₈ y R₁₉ se seleccionan independientemente de hidrógeno y fluoro; en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

En otra modalidad, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



en la cual

5 R_2 es un grupo heteroarilo de 6-miembros G_1 en el cual 1, 2 o 3 miembros del anillo de la estructura son miembros del anillo hetero independientemente seleccionados del grupo que consiste de un miembro del anillo nitrógeno, un miembro del anillo oxígeno y un miembro del anillo azufre, grupo G_1 que es opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, amino, aminocarbonilo, halógeno, alquilo (C_{1-4}), halógeno-alquilo (C_{1-4}), hidroxilo, oxo, alcoxi (C_{1-4}), halógeno-alcoxi (C_{1-4}), alquiltio (C_{1-4}), halógeno-alquiltio (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4})-alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4})-alcoxi (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4})-alquiltio (C_{1-4}), alquiltio (C_{1-4})-alquilo (C_{1-4}), alquiltio (C_{1-4})-alcoxi (C_{1-4}), alquiltio (C_{1-4})-alquiltio (C_{1-4}), alqueno (C_{2-4}), alquino (C_{2-4}), alqueno (C_{2-4}), y alquino (C_{2-4});

R_4 y R_5 son independientemente hidrógeno, o halógeno;

R_6 es alquilo (C_{1-3}), o alquilo (C_{1-3}) flúor-sustituido;

15 R_7 es hidrógeno, alquilo (C_{1-6}), halógeno-alquilo (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-4})-alquilo (C_{1-4}), alquilo (C_{1-6})carbonilo, alcoxi (C_{1-6})carbonilo, halógeno-alcoxi (C_{1-6})carbonilo, alcoxi (C_{1-6})-alquilo (C_{1-6})carbonilo, cicloalquilo (C_{3-6}), cicloalquilo (C_{3-6})-carbonilo, o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de ciano, halógeno, hidroxilo, alquilo (C_{1-4}), halógeno-alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), halógeno-alcoxi (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-3})-alquilo (C_{1-3}) y alcoxi (C_{1-3}) - alcoxi (C_{1-3});

ya sea

cada uno de R_8 y R_9 es hidrógeno;

20 o

R_8 y R_9 , considerados en su conjunto, son oxo; y

ya sea

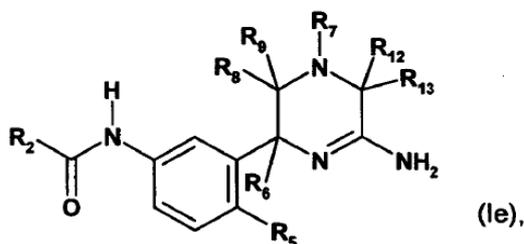
cada uno de R_{12} y R_{13} se selecciona independientemente del grupo, que consiste de hidrógeno, alquilo (C_{1-3}) y halógeno-alquilo (C_{1-3});

25 o

R_{12} y R_{13} , considerados en su conjunto, son oxo;

en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad adicional, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



en la cual

- 5 R_2 es un grupo piridilo o pirazinilo, el cual es sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes y en donde uno de los sustituyentes se localiza en la posición para del grupo piridilo o pirazinilo relativo al ligador amida y en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo, que consiste de ciano, amino, aminocarbonilo, halógeno, alquilo (C₁₋₄), halógeno-alquilo (C₁₋₄), hidroxilo, oxo, alcoxi (C₁₋₄), halógeno-alcoxi (C₁₋₄), alquiltio (C₁₋₄), halógeno-alquiltio (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄)-alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄)-alcoxi (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄)-alquiltio (C₁₋₄), alquiltio (C₁₋₄)-alquilo (C₁₋₄), alquiltio (C₁₋₄)-alcoxi (C₁₋₄), alquiltio (C₁₋₄)-alquiltio (C₁₋₄), alquenoilo (C₂₋₄), alquinilo (C₁₋₄), alquenoxi (C₂₋₄), y alquinoxilo (C₂₋₄);

R_5 es hidrógeno o fluoro;

R_6 es metilo, fluorometilo, o difluorometilo;

- 10 R_7 es hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), halógeno-alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₄)-alquilo (C₁₋₄), alquilo (C₁₋₆)carbonilo, alcoxi (C₁₋₆)carbonilo, halógeno-alcoxi (C₁₋₆)carbonilo, alcoxi (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆)carbonilo, cicloalquilo (C₃₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆)-carbonilo, o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de ciano, halógeno, hidroxilo, alquilo (C₁₋₄), halógeno-alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno-alcoxi (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₃) y alcoxi (C₁₋₃)-alcoxi (C₁₋₃);

- 15 ya sea

cada uno de R_8 y R_9 es hidrógeno;

o

R_8 y R_9 , considerados en su conjunto, son oxo; y

ya sea

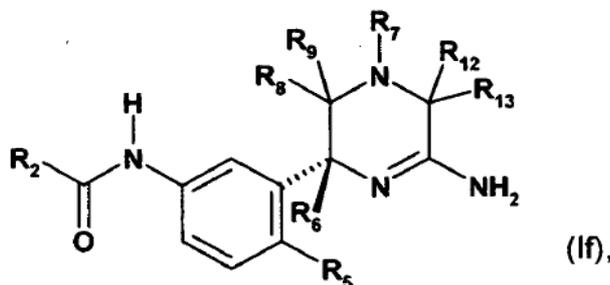
- 20 cada uno de R_{12} y R_{13} se selecciona independientemente del grupo, que consiste de hidrógeno, alquilo (C₁₋₃) y halógeno-alquilo (C₁₋₃);

o

R_{12} y R_{13} , considerados en su conjunto, son oxo;

en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

- 25 En incluso otra modalidad, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



en la cual

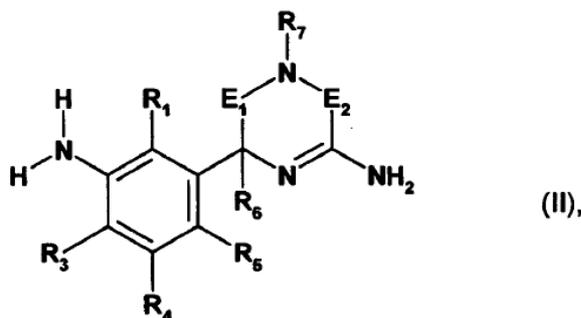
- 30 R_2 es un grupo piridilo o pirazinilo, el cual es sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes y en donde uno de los sustituyentes se localiza en la posición para del grupo piridilo o pirazinilo relativo al ligador amida y en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo, que consiste de ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₄), halógeno-alquilo (C₁₋₄), hidroxilo, oxo, alcoxi (C₁₋₄) y halógeno-alcoxi (C₁₋₄);

R_5 es hidrógeno o fluoro;

R_6 es metilo, fluorometilo, o difluorometilo;

- 5 R₇ es hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), halógeno-alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₄)-alquilo (C₁₋₄), alquilo (C₁₋₆)carbonilo, alcoxi (C₁₋₆)carbonilo, halógeno-alcoxi (C₁₋₆)carbonilo, alcoxi (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆)carbonilo, cicloalquilo (C₃₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆)-carbonilo, o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de ciano, halógeno, hidroxilo, alquilo (C₁₋₄), halógeno-alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno-alcoxi (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₃) y alcoxi (C₁₋₃)-alcoxi (C₁₋₃);
- ya sea
- cada uno de R₈ y R₉ es hidrógeno;
- o
- R₈ y R₉, considerados en su conjunto, son oxo; y
- 10 ya sea
- cada uno de R₁₂ y R₁₃ se selecciona independientemente del grupo, que consiste de hidrógeno, alquilo (C₁₋₃) y halógeno-alquilo (C₁₋₃);
- o
- R₁₂ y R₁₃, considerados en su conjunto, son oxo;
- 15 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.
- En otra modalidad, la invención se refiere a un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona de:
- [3-(6-amino-2,4-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- 20 [3-(6-amino-2,4-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- [3-(6-amino-2,4-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- [3-(6-amino-2,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- 25 [3-(6-amino-2,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico;
- [3-(6-amino-4-etil-2-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- [3-(6-amino-2,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 3,5-dicloro-piridina-2-carboxílico;
- 30 [3-(6-amino-4-etil-2-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3,5-dicloro-piridina-2-carboxílico;
- [3-(6-amino-4-isopropil-2-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- 35 {3-[6-amino-4-(2-metoxi-etil)-2-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirazin-2-il]-4-fluoro-fenil}-amida del ácido 3,5-dicloro-piridina-2-carboxílico;
- {3-[6-amino-4-(2-metoxi-etil)-2-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il]-4-fluoro-fenil}-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- {3-[6-amino-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirazin-2-il]-4-fluoro-fenil}-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;

- [3-(6-amino-2-metil-5-oxo-4-piridin-3-il-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- [3-(6-amino-4-etil-2-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico;
- 5 [3-(6-amino-5-etil-2,4-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- [3-(6-amino-2-difluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- [3-(6-amino-2-difluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico;
- 10 [3-(6-amino-2-difluorometil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico;
- Éster metílico del ácido 5-amino-3-{5-[(5-bromo-piridina-2-carbonil)-amino]-2-fluoro-fenil}-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-pirazina-1-carboxílico;
- 15 Éster metílico del ácido 5-amino-3-{5-[(5-ciano-piridina-2-carbonil)-amino]-2-fluoro-fenil}-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-pirazina-1-carboxílico;
- [3-(4-acetil-6-amino-2-difluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- 2,2-dicloro-etil éster del ácido 5-amino-3-{5-[(5-bromo-3-metil-piridina-2-carbonil)-amino]-2-fluoro-fenil}-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-pirazina-1-carboxílico;
- 20 {3-[6-amino-2-difluorometil-4-(2-metoxi-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il]-4-fluoro-fenil}-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- [3-(6-amino-4-ciclopropanocarbonilo-2-difluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- 25 [3-(6-amino-2-difluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- [3-(4-acetil-6-amino-2-difluorometil-2,3,4,5-tetrahidropirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-difluorometoxi-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- [3-(6-amino-2-difluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-difluorometoxi-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- 30 [3-(6-amino-2-difluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-amino-5-metoxi-pirazina-2-carboxílico; y
- [3-(6-amino-2-difluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-amino-5-oxo-4,5-dihidro-pirazina-2-carboxílico.
- 35 En un aspecto adicional, la invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I, en forma libre o en forma de sal, que comprende
- a) la reacción de un compuesto de la fórmula



en la cual R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , E_1 y E_2 son como se definen para la fórmula I, en forma libre o en forma de sal, con un compuesto de la fórmula



- 5 en la cual R_2 es como se define para la fórmula I y L es un grupo saliente, en forma libre o en forma de sal,
- b) la reducción opcional, oxidación u otra funcionalización del compuesto resultante,
- c) la escisión de cualquier grupo(s) protector(es) opcionalmente presente(s) y
- d) la recuperación del compuesto de la fórmula I, que se obtiene de esta manera en forma libre o en forma de sal.

10 Las reacciones se pueden realizar de acuerdo con métodos convencionales, por ejemplo como se describe en los Ejemplos.

El tratamiento final de las mezclas de reacción y la purificación de los compuestos obtenidos de esta manera se puede llevar a cabo de acuerdo con procedimientos conocidos.

Las sales se pueden preparar a partir de los compuestos libres de manera conocida, y viceversa.

15 Los compuestos de la fórmula I, también se pueden preparar por medio de otros procesos convencionales, procesos que son compuestos adicionales de la invención, por ejemplo como se describe en los Ejemplos.

Los materiales iniciales de las fórmulas II y III se conocen o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos convencionales a partir de compuestos conocidos, se pueden preparar a partir de los compuestos conocidos como se describe en los Ejemplos o se pueden preparar utilizando procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos.

20 Los compuestos de la fórmula I, en forma libre, forma de sal, o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en lo sucesivo, por lo general se denominan como "agentes de la invención", muestran valiosas propiedades farmacológicas, cuando se prueban *in vitro* o *in vivo*, y son, por consiguiente, útiles en medicamentos, en terapia o para utilizar como productos químicos de investigación, por ejemplo como compuestos herramientas.

25 Por ejemplo, los agentes de la invención como inhibidores de proteasas aspárticas y se pueden utilizar para el tratamiento o prevención de una condición, enfermedad o trastorno que involucra el procesamiento por medio de tales enzimas. En particular, los agentes de la invención inhiben la beta-secretasa y, así, la generación de beta-amiloide y la posterior agregación en oligómeros y fibrillas.

Las propiedades de inhibición de un agente de la invención hacia las proteasas se pueden evaluar en pruebas como se describe a continuación.

30 Prueba 1: Inhibición de BACE-1 en humanos

BACE-1 recombinante (dominio extracelular, expresado en baculovirus y purificado utilizando métodos estándar) a concentraciones de 0.1 a 10 nM se incubó con el compuesto de prueba a diferentes concentraciones, durante 1 hora

a temperatura ambiente en solución reguladora de acetato 10 a 100 mM, pH 4.5, que contiene CHAPS al 0.1 %. Se adiciona el sustrato del péptido sintético de apagado de fluorescencia, derivado de la secuencia de APP y que contiene un apropiado par apagador-fluoróforo, para una concentración final de 1 a 5 μ M, y el aumento en fluorescencia se registra a una apropiada longitud de onda de excitación / emisión en un espectro-fluorímetro de microplacas durante 5 a 30 minutos en intervalos de 1 minuto. Los valores de IC₅₀ se calculan a partir del porcentaje de inhibición de la actividad de BACE-1 como una función de la concentración del compuesto de prueba.

Prueba 2: Inhibición de BACE-2 en humanos

BACE-2 recombinante (dominio extracelular, expresado en baculovirus y purificado utilizando métodos estándar) a concentraciones de 0.1 a 10 nM se incuban con el compuesto de prueba a diferentes concentraciones, durante 1 hora a temperatura ambiente en solución reguladora de acetato 10 a 100 mM, pH 4.5, que contiene CHAPS al 0.1 %. Sustrato del péptido sintético, derivado de la secuencia de APP y que contiene un apropiado par apagador-fluoróforo, se adiciona para una concentración final de 1 a 5 μ M, y el aumento en fluorescencia se registra a una apropiada longitud de onda de excitación / emisión en un espectro-fluorímetro de microplacas, durante 5 a 30 minutos en intervalos de 1 minuto. Los valores de IC₅₀ se calculan a partir del porcentaje de inhibición de la actividad de BACE-2 como una función de la concentración del compuesto de prueba.

Prueba 3: Inhibición de catepsina D en humanos

La catepsina D recombinante (expresada como procatepsina D en baculovirus, purificada utilizando métodos estándar y activada mediante incubación en solución reguladora de formiato de sodio pH 3.7) se incuban con el compuesto de prueba a diferentes concentraciones, durante 1 hora a temperatura ambiente en solución reguladora de acetato de sodio o formiato de sodio, a un pH apropiado dentro del rango de pH 3.0 a 5.0. El sustrato del péptido sintético Mca-Gly-Lys-Pro-Ile-Leu-Phe-Phe-Arg-Leu-Lys(DNP)-D-Arg-NH₂ se adiciona para una concentración final de 1 a 5 mM, y el aumento en fluorescencia se registra a una excitación de 325 nm y emisión at 400 nm en un espectro-fluorímetro de microplacas, durante 5 a 30 minutos en intervalos de 1 minuto. Los valores de IC₅₀ se calculan a partir del porcentaje de inhibición de la actividad de la catepsina D, como una función de la concentración del compuesto de prueba.

Prueba 4: Inhibición de liberación celular del péptido amiloide 1-40

Las células de ovario de hámster Chino se transfectan con el gen de la proteína precursora amiloide. Las células se siembran en placas a una densidad de 8000 células/pozo en placas de microtitulación de 96 pozos y se cultivan, durante 24 horas en medio de cultivo celular DMEM que contiene FCS al 10 %. El compuesto de prueba se adiciona a las células a diferentes concentraciones, y las células se cultivan, durante 24 horas en la presencia del compuesto de prueba. Los sobrenadantes se recolectan, y se determina la concentración del péptido amiloide 1-40, utilizando la tecnología de inmunoensayo de vanguardia, por ejemplo ELISA sandwich, inmunoensayo de fluorescencia homogénea en tiempo resuelto (HTRF), o inmunoensayo de electro quimioluminiscencia. La potencia del compuesto se calcula a partir del porcentaje de inhibición de liberación del péptido amiloide como una función de la concentración del compuesto de prueba.

Los agentes de la invención se probaron en al menos una de las pruebas descritas anteriormente. Las actividades específicas de agentes de la invención se describen en el Ejemplo 30.

Como se utiliza en este documento, el término "portador farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes tensoactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, colorantes, y similares y combinaciones de los mismos, como será conocido por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329). Excepto en la medida que cualquier portador convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, reducción o inhibición de la actividad de una enzima o una proteína, o mejora de los síntomas, alivio de las condiciones, desaceleración o retraso de la progresión de la enfermedad, o prevención de una enfermedad, etc. En una modalidad no-limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es efectiva para (1) al menos parcialmente aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar una condición, o un trastorno o una enfermedad (i) mediada por BACE-1 o (ii) asociada con la actividad de BACE-1, o (iii) caracterizada por la actividad (normal o anormal) de BACE-1; o (2) reducir o inhibir la actividad de BACE-1. En otra modalidad no-limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se

administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no-celular, o un medio, es efectiva para al menos parcialmente reducir o inhibir la actividad de BACE-1. El significado del término "una cantidad terapéuticamente efectiva" como se ilustra en las modalidades anteriores para BACE-1 también aplica de igual manera a cualquier otra proteína/péptido/enzima relevante, tal como BACE-2, o catepsina D.

5 Como se utiliza en este documento, el término "sujeto" se refiere a un animal. Por lo general el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a por ejemplo, primates (por ejemplo, humanos, machos o hembras), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, pescado, pájaros y similares. En ciertas modalidades, el sujeto es un primate. En incluso otras modalidades, el sujeto es un humano.

10 Como se utiliza en este documento, el término "inhibir", "inhibición" o "que inhibe" se refiere a la reducción o supresión de una condición dada, síntoma, o trastorno, o enfermedad, o una disminución significativa en la actividad basal de un proceso o actividad biológica.

15 Como se utiliza en este documento, el término "tratar", "que trata" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una modalidad, para mejorar la enfermedad o trastorno (i.e., ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de los mismos). En otra modalidad "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico incluyendo aquellos que no pueden ser discernibles por el paciente. En incluso otra modalidad, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a modulación de la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos.

20 Como se utiliza en este documento, el término "prevención" de cualquier trastorno o enfermedad particular se refiere a la administración de un compuesto de la invención a un sujeto antes de que cualquiera de los síntomas de la enfermedad o trastorno sea aparente.

Como se utiliza en este documento, un sujeto está "necesitado de dicho tratamiento" si dicho sujeto pudiera beneficiarse de este tratamiento médica, biológicamente o en la calidad de vida.

25 Como se utiliza en este documento, el término un "agente" de la invención se utiliza de forma intercambiable con el término un "compuesto" de la invención y no tiene ninguna diferencia de significado del mismo.

30 Como se utiliza en este documento, el término "un," "uno," "el" y los términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) se deben interpretar para cubrir tanto el singular como el plural a menos que se indique de otra manera en este documento o se contradiga claramente por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o del lenguaje ejemplar (por ejemplo "tal como") proporcionado en este documento está destinado solo para clarificar mejor la invención y no plantea una limitación en el alcance de la invención reivindicado de otra manera.

35 Debido a sus propiedades de inhibición hacia las proteasas, los agentes de la invención son útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de una variedad de estados vasculares, neurológicos, psicóticos o psiquiátricos desestabilizantes, por ejemplo de una condición, enfermedad o trastorno del sistema vascular o del sistema nervioso, en el cual generación o agregación beta-amiloide juega un papel, o, se basa en la inhibición de BACE-2 (enzima de escisión de APP en el sitio beta 2) o catepsina D, que son homólogos de dosis de las aspartil proteasas y beta-secretasa tipo pepsina, y la correlación de la expresión de BACE-2 o catepsina D con un potencial metastásico o más tumorigénico de células tumorales, como medicamentos contra el cáncer, por ejemplo en la supresión del proceso de metástasis asociado con las células tumorales. La indicada condición, enfermedad o trastorno del sistema vascular o del sistema nervioso se ilustra con un ejemplo mediante, e incluye, sin limitación, un trastorno de ansiedad, tal como trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin historia de trastorno de pánico, una fobia a animales u otra específica, incluyendo una fobia social, trastorno de ansiedad social, ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo, un trastorno de estrés, incluyendo trastorno de estrés post-traumático o agudo, o un trastorno de ansiedad generalizado o inducido por una sustancia; una neurosis; convulsiones; epilepsia, especialmente convulsiones parciales, convulsiones simples, complejas o parciales que evolucionan a convulsiones generalizadas secundariamente o convulsiones generalizadas [ausencia (típica o atípica), convulsiones mioclónica, clónica, tónica, tónica-clónica o atónica]; convulsiones; migraña; un trastorno efectivo, incluyendo un trastorno depresivo o bipolar, por ejemplo trastorno depresivo de episodio único o mayor recurrente, depresión mayor, un trastorno distímico, distimia, trastorno depresivo NOS, trastorno maníaco bipolar I o bipolar II o trastorno ciclotímico; un trastorno psicótico, incluyendo esquizofrenia o depresión; neurodegeneración, por ejemplo neurodegeneración que surge de la isquemia cerebral; un proceso degenerativo agudo, traumático o crónico del sistema nervioso, tal como enfermedad de Parkinson, síndrome de Down, demencia, por ejemplo demencia senil, demencia con cuerpos de Lewy o una demencia fronto-temporal, un trastorno cognitivo, deterioro cognitivo, por ejemplo deficiencia cognitiva leve, deterioro de la memoria, una neuropatía amiloide, una neuropatía periférica, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker, enfermedad de Niemann-Pick, por ejemplo enfermedad de Niemann-Pick tipo C, inflamación del cerebro, una lesión del cerebro, médula espinal o lesión de los nervios, por ejemplo lesión del cerebro traumático (TBI), un trauma del sistema nervioso o un trauma cerebral, amiloidosis

5 vascular, hemorragia cerebral con amiloidosis, Corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple o síndrome de X frágil; tembladera; angiopatía amiloide cerebral; una encefalopatía, por ejemplo encefalopatía de esponjiforme transmisible; accidente cerebrovascular; un trastorno de atención, por ejemplo trastorno de hiperactividad con déficit de atención; síndrome de Tourette; un trastorno del habla, incluyendo la tartamudez; un trastorno del ritmo circadiano, por ejemplo en sujetos que padecen los efectos de jet lag o trabajo por turnos; dolor; nocicepción; picazón; emesis, incluyendo emesis aguda, retardada o anticipatoria, tal como emesis inducida por quimioterapia o radiación, mareo causado por el movimiento, o náuseas post-operatorias o vómitos; un trastorno de alimentación, incluyendo anorexia nerviosa o bulimia nerviosa; síndrome premenstrual; un espasmo muscular o espasticidad, por ejemplo en pacientes parapléjicos; un trastorno de la audición, por ejemplo zumbido en los oídos o discapacidad auditiva relacionada con la edad; incontinencia urinaria; glaucoma; miositis por cuerpos de inclusión; o un trastorno relacionado con la sustancia, incluyendo dependencia o abuso de sustancias, incluyendo una sustancia, tal como alcohol, trastorno de dependencia. Los agentes de la invención también pueden ser útiles en la mejora de la cognición, por ejemplo en un sujeto que sufre de una condición de demencia, tal como enfermedad de Alzheimer; como pre-medicación antes de la anestesia o una intervención médica menor, tal como endoscopia, incluyendo endoscopia gástrica; o como ligandos, por ejemplo radioligandos o ligandos de tomografía por emisión de positrones (PET).

20 Para las indicaciones mencionadas anteriormente, la dosificación apropiada variará dependiendo de, por ejemplo, el compuesto empleado como ingrediente farmacéutico activo, el huésped, el modo de administración, la naturaleza y severidad de la condición, enfermedad o trastorno o el efecto deseado. Sin embargo, en general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios en animales a una dosificación diaria de aproximadamente 0.1 a cerca de 100, preferiblemente aproximadamente 1 a cerca de 50, mg/kg de peso corporal del animal. En grandes mamíferos, por ejemplo humanos, una dosificación diaria indicada está en el rango de aproximadamente 0.5 a cerca de 2000, preferiblemente de aproximadamente 2 a cerca de 200, mg de un agente de la invención administrado convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en forma de liberación sostenida.

25 Un agente de la invención se puede administrar por medio de cualquier ruta convencional, en particular por vía enteral, preferiblemente oralmente, por ejemplo en la forma de un comprimido o cápsula, o por vía parenteral, por ejemplo en la forma de una suspensión o solución inyectable.

30 En un aspecto adicional, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un agente de la invención como ingrediente farmacéutico activo en asociación con al menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable y opcionalmente en asociación con otras sustancias auxiliares, tales como inhibidores de enzimas del citocromo P450, agentes para prevenir la degradación de ingredientes farmacéuticos activos por el citocromo P450, agentes que mejoran o potencian las farmacocinéticas de ingredientes farmacéuticos activos, agentes que mejoran o potencian la biodisponibilidad de los ingredientes farmacéuticos activos, y así sucesivamente, por ejemplo zumo de toronja, ketoconazol o, preferiblemente, ritonavir. Tal composición se puede fabricar de manera convencional, por ejemplo mezclando sus componentes. Las formas de dosificación unitaria contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0.1 a cerca de 1000, preferiblemente de aproximadamente 1 a cerca de 500, mg de un agente de la invención.

40 Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar de una forma sólida (incluyendo sin limitación cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en una forma líquida (incluyendo sin limitación soluciones, suspensiones o emulsiones): Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluentes inertes, agentes de lubricación, o agentes de regulación convencionales, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes de humectación, emulsificantes y soluciones reguladoras, etc.

45 Por lo general, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con

- a) diluentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- b) lubricantes, por ejemplo, sílica, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para los comprimidos también
- 50 c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, sodio carboximetilcelulosa y/o polivinilpirrolidona; si se desea
- d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o
- e) absorbentes, colorantes, aromatizantes y edulcorantes.

Los comprimidos pueden ser tanto de recubrimiento con película como o de recubrimiento entérico de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

5 Las composiciones apropiadas para la administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención en la forma de comprimidos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o suaves, o jarabes o elixires. Las composiciones dirigidas al uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste de agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes de coloración y agentes conservantes con el fin de proveer preparaciones elegantes farmacéuticamente y de sabor agradable. Los comprimidos pueden contener el ingrediente activo en mezcla con
10 excipientes no-tóxicos farmacéuticamente aceptables que son apropiados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido alginico; agentes de enlace, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes de lubricación, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos son recubiertos o sin recubrir por medio de técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como
15 cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina suave en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y supositorios se preparan ventajosamente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones se pueden esterilizar y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectación o emulsificantes, promotores de solución, sales para la regulación de la presión osmótica y/o soluciones reguladoras. Además, también pueden
25 contener otras sustancias valiosas terapéuticamente. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente 0.1-75%, o contienen aproximadamente 1-50%, del ingrediente activo.

Las composiciones apropiadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un apropiado portador. Los portadores apropiados para administración transdérmica incluyen
30 solventes absorbibles farmacológicamente aceptables para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera de control de la velocidad para administrar el compuesto de la piel del huésped a una velocidad predeterminada y controlada durante un periodo de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

35 Las composiciones apropiadas para la aplicación tópica, por ejemplo, en la piel y los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones pulverizables, por ejemplo, para administración mediante aerosol o similares. Tales sistemas de administración tópica, en particular serán apropiados para aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para uso profiláctico en cremas solares, lociones, aerosoles y similares. De esta manera son particularmente apropiados para utilizar en
40 formulaciones tópicas, incluyendo formulaciones cosméticas, bien conocidas en la técnica. Tales pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, soluciones reguladoras y conservantes.

Como se utiliza en este documento una aplicación tópica también puede pertenecer a una inhalación o a una aplicación intranasal. Pueden ser administrados convenientemente en la forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo una mezcla seca con lactosa, o una partícula de componente mixto, por ejemplo con fosfolípidos) de un inhalador de polvo seco o una presentación de pulverización en aerosol de un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor apropiado.
45

La presente invención además provee composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.

50 Las composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o que contienen poca humedad y condiciones de poca humedad o baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de tal manera que se conserva su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan utilizando materiales conocidos para prevenir la exposición al agua de tal manera que pueden ser incluidos en kits de formulación apropiados. Ejemplos de envases apropiados incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plásticos, recipiente de dosis unitarias
55 (por ejemplo, viales), envases blíster, y envases de tiras.

La invención provee además las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la cual el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo se descompondrá. Tales agentes, que se denominan en este documento como "estabilizantes", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, soluciones reguladoras de pH, o soluciones reguladoras de sal, etc.

De acuerdo con lo anterior, en un aspecto adicional, la invención se refiere a un agente de la invención para utilizar como un medicamento, por ejemplo para el tratamiento o prevención de una afección neurológica o vascular, enfermedad o trastorno, en el cual la generación o agregación beta-amiloide juega un papel, o para la supresión del proceso de metástasis asociado con células tumorales. En una modalidad adicional, la invención se refiere a un agente de la invención para utilizar en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la actividad de BACE-1, BACE-2 o catepsina D. En una modalidad, la invención se refiere a un agente de la invención para utilizar en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o la deficiencia cognitiva leve.

En un aspecto adicional, la invención se refiere al uso de un agente de la invención como un ingrediente farmacéutico activo en un medicamento, por ejemplo para el tratamiento o prevención de una afección neurológica o vascular, enfermedad o trastorno, en el cual la generación o agregación beta-amiloide juega un papel, o para la supresión del proceso de metástasis asociado con las células tumorales. En una modalidad adicional, la invención se refiere al uso de un agente de la invención como un ingrediente farmacéutico activo en un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno mediado por la actividad de BACE-1, BACE-2 o catepsina D. En una modalidad, la invención se refiere al uso de un agente de la invención como un ingrediente farmacéutico activo en un medicamento para el tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer o la deficiencia cognitiva leve.

En un aspecto adicional, la invención se refiere al uso de un agente de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una afección neurológica o vascular, enfermedad o trastorno, en la cual la generación o agregación beta-amiloide juega un papel, o para la supresión del proceso de metástasis asociado con las células tumorales. En una modalidad adicional, la invención se refiere al uso de un agente de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno mediado por la actividad de BACE-1, BACE-2 o catepsina D. En una modalidad, la invención se refiere al uso de un agente de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer o la deficiencia cognitiva leve.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de una afección neurológica o vascular, enfermedad o trastorno, en el cual la generación o agregación beta-amiloide juega un papel, o para la supresión del proceso de metástasis asociado con las células tumorales, en un sujeto necesitado de dicho tratamiento, prevención o supresión, método que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad efectiva de un agente de la invención. En una modalidad, la invención se refiere a un método de modulación de la actividad de BACE-1, BACE-2 o catepsina D en un sujeto, en donde el método comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente de la invención. En otra modalidad, la invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por la actividad de BACE-1, BACE-2 o catepsina D, en un sujeto necesitado de dicho tratamiento o prevención, método que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad efectiva de un agente de la invención. En incluso otra modalidad, la invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer o la deficiencia cognitiva leve, en un sujeto necesitado de dicho tratamiento o prevención, método que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad efectiva de un agente de la invención.

Un agente de la invención se puede administrar como ingrediente farmacéutico activo solo o como una combinación con al menos otro ingrediente farmacéutico activo efectivo, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de una afección neurológica o vascular, enfermedad o trastorno, en el cual la generación o agregación beta-amiloide juega un papel, o en la supresión del proceso de metástasis asociado con las células tumorales. Tal combinación farmacéutica puede ser en la forma de una forma de dosificación unitaria, cuya forma de dosificación unitaria comprende una cantidad predeterminada de cada uno de los al menos dos componentes activos en asociación con al menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, la combinación farmacéutica puede ser en la forma de un envase que comprende al menos dos componentes activos por separado, por ejemplo un paquete o dispositivo dispensador adaptado para la administración concomitante o separada de los al menos dos componentes activos, en los que estos componentes activos por separado se organizan. En un aspecto adicional, la invención se refiere a tales combinaciones farmacéuticas.

En un aspecto adicional, la invención por consiguiente se refiere a una combinación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente de la invención y una segunda sustancia farmacéutica, para la administración secuencial o simultánea.

En una modalidad, la invención provee un producto que comprende un compuesto de un agente de la invención y al menos otro agente terapéutico como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en

terapia. En una modalidad, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad de BACE-1, BACE-2 o catepsina D.

5 En una modalidad, la invención provee una composición farmacéutica que comprende un agente de la invención y otro(s) agente(s) terapéutico(s). Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se describe anteriormente.

10 En una modalidad, la invención provee un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un agente de la invención. En una modalidad, el kit comprende los medios para retener por separado dichas composiciones, tales como un contenedor, botella dividida, o envase de papel metalizado dividido. Un ejemplo de dicho kit es un paquete blíster, como se utiliza normalmente para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares. El kit de la invención se puede utilizar para la administración de diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en diferentes intervalos de dosificación, o para valorar las composiciones separadas una contra la otra. Para ayudar al cumplimiento, el kit de la invención normalmente comprende las instrucciones de administración.

15 En las terapias de combinación de la invención, el agente de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser fabricados o formulados por los mismos o diferentes fabricantes. Además, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico se pueden llevar juntos en una terapia de combinación: (i) antes de la liberación del producto de combinación a los médicos (por ejemplo en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por los médicos así mismos (o bajo la dirección del médico) poco antes de la administración; (iii) en el paciente así mismo, por ejemplo durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico. Por consiguiente, la invención provee un agente de la invención para utilizar en el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad de BACE-1, BACE-2 o catepsina D, en donde el medicamento se prepara para la administración con otro agente terapéutico. La invención también provee el uso de otro agente terapéutico para tratar una enfermedad o condición mediada por la actividad de BACE-1, BACE-2 o catepsina D, en donde el medicamento se administra con un agente de la invención.

25 La invención también provee un agente de la invención para utilizar en un método de tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad de BACE-1, BACE-2 o catepsina D, en donde el agente de la invención se prepara para la administración con otro agente terapéutico. La invención también provee otro agente terapéutico para utilizar en un método de tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad de BACE-1, BACE-2 o catepsina D, en donde el otro agente terapéutico se prepara para la administración con un agente de la invención. La invención también provee un agente de la invención para utilizar en un método de tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad de BACE-1, BACE-2 o catepsina D, en donde el agente de la invención se administra con otro agente terapéutico. La invención también provee otro agente terapéutico para utilizar en un método de tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad de BACE-1, BACE-2 o catepsina D, en donde el otro agente terapéutico se administra con un agente de la invención.

35 La invención también provee el uso de un agente de la invención para tratar una enfermedad o condición mediada por la actividad de BACE-1, BACE-2 o catepsina D, en donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo dentro de 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención también provee el uso de otro agente terapéutico para tratar una enfermedad o condición mediada por medio de la actividad de BACE-1, BACE-2 o catepsina D, en donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo dentro de 24 horas) con un agente de la invención.

40 En una modalidad, la invención se refiere a un compuesto de la invención en combinación con otro agente terapéutico en donde el otro agente terapéutico se selecciona de:

(a) inhibidores de la acetilcolinesterasa, tal como donepezil (Aricept™), rivastigmine (Exelon™) y galantamina (Razadyne™);

(b) antagonistas del glutamato, tal como memantina (Namenda™);

45 (c) medicamentos antidepresivos para estado de ánimo bajo e irritabilidad, tal como citalopram (Celexa™), fluoxetina (Prozac™), paroxetina (Paxil™), sertralina (Zoloft™) y trazodona (Desyrel™);

(d) ansiolíticos para la ansiedad, inquietud, resistencia y comportamiento verbal disruptivo, tal como lorazepam (Ativan™) y oxazepam (Serax™);

50 (e) medicamentos antipsicóticos contra alucinaciones, delirios, agresividad, agitación, hostilidad y falta de cooperación, tal como aripiprazol (Abilify™), clozapina (Clozaril™), haloperidol (Haldol™), olanzapina (Zyprexa™), quetiapina (Seroquel™), risperidona (Risperdal™) y ziprasidona (Geodon™);

(f) estabilizadores del estado de ánimo, tal como carbamazepina (Tegretol™) y divalproex (Depakote™);

(g) agonistas nicotínicos alfa-7;

(h) antagonistas mGluR5;

(i) agonistas H3; y

(j) vacunas para terapia amiloide.

5 Los siguientes Ejemplos ilustran la invención, pero no la limitan.

Ejemplos

Abreviaturas

Ac	acetil
ACN	acetonitrilo
aq	acuoso
Boc	tert-butoxicarbonilo
conc	concentrado
DCM	diclorometano
DIPE	diisopropil éter
DIPEA	diisopropiletilamina
DMSO	dimetilsulfoxido
EDC	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
eq	equivalente(s)
ESIMS	espectrometría de masas con ionización por electroaspersión
Et	etil
h	hora(s)
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
HOAt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
Me	metilo
min	minuto(s)
NMR	espectrometría con resonancia magnética nuclear
R _f	factor de retención (TLC)
rt	temperatura ambiente
Rt	tiempo de retención
TBME	tert-butil-metil-éter

tBu	tert-butil
TFA	ácido trifluoro acético
THF	tetrahidrofurano

Información general de la cromatografía**Método H1 HPLC (Rt_{H1}):**

Dimensiones columna HPLC:	3.0 x 30 mm
Tipo columna HPLC:	Zorbax SB-C18, 1.8 µm
Eluente HPLC:	A) agua + 0.05 Vol.-% TFA, B) ACN + 0.05 Vol.-% TFA
Gradiente HPLC	0-100 % B en 3.25 min, flujo = 0.7 ml/min

Método H2 HPLC (Rt_{H2}):

Dimensiones columna HPLC:	3.0 x 30 mm
Tipo columna HPLC:	Zorbax SB-C18, 1.8 µm
Eluente HPLC:	A) agua + 0.05 Vol.-% TFA, B) ACN + 0.05 Vol.-% TFA
Gradiente HPLC	10-100% B en 3.25 min, flujo = 0.7 ml/min

Método H3 HPLC (Rt_{H3}):

Dimensiones columna HPLC:	3.0 x 30 mm
Tipo columna HPLC:	Zorbax SB-C18, 1.8 µm
Eluente HPLC:	A) agua + 0.05 Vol.-% TFA, B) ACN + 0.05 Vol.-% TFA
Gradiente HPLC :	30-100% B en 3.25 min, flujo = 0.7 ml/min

Método H4 HPLC (Rt_{H4}):

Dimensiones columna HPLC:	3.0 x 30 mm
Tipo columna HPLC:	Zorbax SB-C18, 1.8 µm
Eluente HPLC:	A) agua + 0.05 Vol.-% TFA, B) ACN + 0.05 Vol.-% TFA
Gradiente HPLC :	40-100% B en 3.25 min, flujo = 0.7 ml/min

Método H5 HPLC (Rt_{H5}):

Dimensiones columna HPLC:	3.0 x 30 mm
Tipo columna HPLC:	Zorbax SB-C18, 1.8 µm
Eluente HPLC:	A) agua + 0.05 Vol.-% TFA, B) ACN + 0.05 Vol.-% TFA
Gradiente HPLC :	10 - 95 % B en 2.00 min, 95 % B 2.00 min, flujo = 0.7 ml/min

Método H6 HPLC
(Rt_{H6}):

Dimensiones columna HPLC: 3.0 x 30 mm

Tipo columna HPLC: Zorbax SB-C18, 1.8 µm

Eluente HPLC: A) agua + 0.05 Vol.-% TFA, B) ACN + 0.05 Vol.-% TFA

Gradiente HPLC : 50-100% B en 3.25 min, flujo = 0.7 ml/min

Método H7 UPLC (Rt_{H7}):

Dimensiones columna HPLC: 2.1 x 50 mm

Tipo columna HPLC: Acquity UPLC HSS T3, 1.8 µm

Eluente HPLC: A) agua + 0.05 Vol.-% ácido fórmico + 3.75 mM acetato de amonio B) ACN + 0.04 Vol.-% ácido fórmico

Gradiente HPLC : 2 - 98 % B en 1.7 min, 98% B 0.45 min, flujo = 1.2 ml/min

Método H8 HPLC (Rt_{H8}):

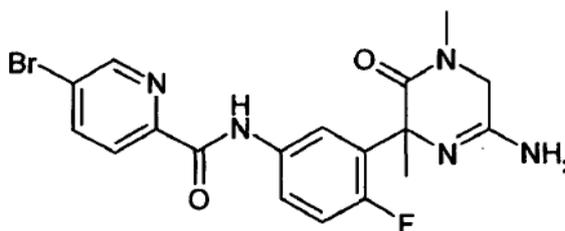
Dimensiones columna HPLC: 2.1 x 30 mm

Tipo columna HPLC: Ascentis Express C18, 2.8 µm

Eluente HPLC: A) agua + 0.05 Vol.-% ácido fórmico + 3.75 mM acetato de amonio, B) ACN + 0.04 Vol.-% ácido fórmico

Gradiente HPLC : 2 - 98 % B en 1.4 min, 0.75 min 98% B, flujo = 1.2 ml/min

Temperatura de la columna HPLC: 50 °C

Ejemplo 1: [3-(6-amino-2,4-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico**1a) ácido 2-amino-2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)- propiónico**

- 5 10 g (50 mmol) de 1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-etanona, 6.4 g (100 mmol) de NH₄Cl y 6.5 g (100 mmol) de KCN se disolvieron en 200 ml de NH₃ aq. La mezcla se agitó a rt durante la noche y se extrajo con Et₂O, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró, el filtrado se concentró *in vacuo* y se recogió en 100 ml de ácido clorhídrico conc, y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche y se concentró *in vacuo*. El residuo se lavó dos veces con DIPE para proveer la sal clorhidrato del compuesto base en la forma de un polvo de color beige
- 10 {HPLC: Rt_{H1} = 2.137 min; ESIMS: 262, 264 [(M+H)⁺, 1 Br]; ¹H-NMR (360 MHz, D₂O): 7.63 (dd, 1 H), 7.51 (ddd, 1 H), 7.01 (dd, 1 H), 3.56 (s, 3H)}. Una solución aq de la sal se trató con 2.2 eq de NaOH aq 2N, se lavó con TBME y se

neutralizó con 1.2 eq de HCl 2N. El compuesto base se cristalizó a partir de la solución aq en la forma de cristales incoloros $\{^1\text{H-NMR (400 MHz, CD}_3\text{OD): 7.72 (dd, 1 H), 7.57 (ddd, 1 H), 7.13 (dd, 1 H), 1.87 (s, 3H)\}$.

1b) éster metílico del ácido 2-amino-2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)- propiónico

5 Se enfrió a -10°C MeOH (530 ml) y se trató gota a gota con 134 ml (1.84 mmol) de SOCl_2 . El compuesto 1a) (50 g, 167.5 mmol) se adicionó en porciones. La mezcla se calentó lentamente, se agitó a reflujo, durante 18 h, el concentrado, se recogió en agua, se lavó con TBME, se basificó con K_2CO_3 y se extrajo tres veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre K_2CO_3 y se evaporaron para producir el compuesto base en la forma de una resina {HPLC: $\text{Rt}_{\text{H}_2} = 2.266$ min; ESIMS: 276, 278 $[(\text{M}+\text{H})^+, 1\text{Br}]$; $^1\text{H-NMR (360 MHz, DMSO-}d_6\text{): 7.91 (dd, 1H), 7.54 (ddd, 1H), 7.17 (dd, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.48 (s, 3H)\}$.

10 **1c) éster metílico del ácido 2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2-(2-cloro-acetilamino)- propiónico**

15 A una solución del compuesto 1b) (3.25 g, 11.77 mmol) en 30 ml de DCM se le adicionaron a -5°C , 2.67 ml (15.30 mmol) de DIPEA y a continuación gota a gota 1.037 ml (12.95 mmol) de cloruro de cloroacetilo. La mezcla se agitó, durante 30 min a -5°C y a continuación por 1 h sin enfriamiento y se diluyó con TBME y agua. La fase orgánica se lavó con agua, HCl 1 N y salmuera, se secó sobre $\text{MgSO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ y se evaporó. La cristalización a partir de EtOAc produjo el compuesto base en la forma de cristales grisáceos {HPLC: $\text{Rt}_{\text{H}_2} = 3.415$ min; ESIMS: 352, 354 $[(\text{M}+\text{H})^+, 1\text{Br}]$; $^1\text{H-NMR (360 MHz, CDCl}_3\text{): 8.19 (br, 1 H), 7.75 (dd, 1 H), 7.45 (ddd, 1H), 6.94 (dd, 1 H), 3.99 (d, 1 H), 3.92 (d, 1 H), 3.81 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)\}$.

1d) 3-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-1,3-dimetil-piperazina-2,5-diona

20 A una suspensión del compuesto 1c) (353 mg, 1 mmol) en EtOH, se le adicionaron 2.5 ml de MeNH_2 (33 % en EtOH). La mezcla se agitó, durante 1.5 h a 50°C y se evaporó. La cristalización a partir de TBME / hexano produjo el compuesto base en la forma de cristales incoloros {HPLC: $\text{Rt}_{\text{H}_2} = 2.337$ min; ESIMS: 315, 317 $[(\text{M}+\text{H})^+, 1\text{Br}]$; $^1\text{H-NMR (360 MHz, DMSO-}d_6\text{): 8.67 (br, 1 H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.24 (dd, 1 H), 4.13 (d, 1 H), 3.96 (d, 1 H), 2.89 (s, 3H), 1.79 (s, 3H)\}$.

1e) 3-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-1,3-dimetil-5-tioxo-piperazin-2-ona

25 Una mezcla del compuesto 1d) (158 mg, 0.5 mmol), 142 mg (0.35 mmol) del reactivo de Lawesson y 2 ml de THF se agitó, durante 2 h a 50°C , se enfrió y filtró para producir el compuesto base en la forma de cristales incoloros {HPLC: $\text{Rt}_{\text{H}_2} = 2.837$ min; ESIMS: 331, 333 $[(\text{M}+\text{H})^+, 1\text{Br}]$; $^1\text{H-NMR (600 MHz, DMSO-}d_6\text{): 11.00 (s, 1H), 7.65 (ddd, 1 H), 7.60 (dd, 1H), 7.24 (dd, 1H), 4.61 (d, 1 H), 4.42 (d, 1H), 2.88 (s, 3H), 1.80 (s, 3H)\}$.

1f) 5-amino-3-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-1,3-dimetil-3,6-dihidro-1H-pirazin-2-ona

30 A una suspensión del compuesto 1e) (2.03 g, 6.13 mmol) en 30 ml de MeOH y 30 ml de THF, se le adicionaron 11.6 ml de NH_3 aq (25 %) y 9.6 ml de tBuOOH (80 % en agua). La mezcla se agitó durante la noche a 40°C , se enfrió y trató con tiosulfato de sodio para destruir el exceso de peróxido. Se evaporaron el MeOH y el THF, el residuo se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se extrajo dos veces con HCl 1 N, y las capas ácidas combinadas se basificaron con K_2CO_3 sólido y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se secaron sobre $\text{MgSO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ y se evaporaron. El residuo se agitó con TBME, y después de la filtración se obtuvo el compuesto base en la forma de cristales incoloros {HPLC: $\text{Rt}_{\text{H}_2} = 2.096$ min; ESIMS: 314, 316 $[(\text{M}+\text{H})^+, 1\text{Br}]$; $^1\text{H-NMR (360 MHz, DMSO-}d_6\text{): 7.55 (dd, 1 H), 7.49 (ddd, 1H), 7.08 (dd, 1 H), 5.85 (br s, 2H), 4.11 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 2.88 (s, 3H), 1.59 (s, 3H)\}$.

1g) tert-butil éster del ácido [6-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-4,6-dimetil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-pirazin-2-il]-carbámico

40 A una suspensión del compuesto 1f) (995 mg, 3.17 mmol) en 12 ml de THF y 2 ml de DCM, se le adicionaron 0.83 ml (4.75 mmol) de DIPEA y 760 mg (3.48 mmol) de BoC_2O . La mezcla se agitó durante la noche, se diluyó con TBME, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $\text{MgSO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ y se evaporó. El residuo se purificó por medio de cromatografía de silica gel (hexano/25 to 50 % EtOAc) para producir el compuesto base en la forma de una espuma incolora {HPLC: $\text{Rt}_{\text{H}_2} = 3.027$ min; ESIMS: 414, 416 $[(\text{M}+\text{H})^+, 1\text{Br}]$; $^1\text{H-NMR (360 MHz, CDCl}_3\text{; señales muy amplias debido a los rotámeros): 7.60 - 6.70 (m, 3H), 4.60 y 4.05 (dos br s, 2H), 3.00 (br s, 3H), 1.84 y 1.70 (dos s, 3H), 1.40 (s, 9H)\}$.

1h) tert-butil éster del ácido [6-(5-amino-2-fluoro-fenil)-4,6-dimetil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-pirazin-2-il]-carbámico

50 El compuesto 1g) (100 mg, 0.241 mmol) y rac-trans-N,N-dimetilciclohexano-1,2-diamina (5.2 mg, 0.036 mmol) se disolvieron en 7 ml de EtOH. La mezcla se trató con una solución aq de 31.4 mg (0.483 mmol) de NaN_3 y 2.4 mg (2.4

mmol) de sal de sodio de ácido L-(+)-ascórbico, se desgasificó, se sometió a una atmósfera de nitrógeno, se trató con 4.6 mg (0.024 mmol) de CuI, se agitó, durante 2 h a 45°C, se diluyó con TBME, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ x H₂O y se evaporó. El residuo se recogió en EtOH y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno en la presencia de 5 mg de Pd sobre carbono (10 %), hasta que toda la azida ha sido hidrogenada. La mezcla se filtró sobre celite, el filtrado se evaporó, y el residuo se purificó por medio de cromatografía de silica gel (hexano /15 a 40 % EtOAc) para producir el compuesto base en la forma de una espuma incolora {HPLC: Rt_{H2} = 2.145 min; ESIMS: 351 [(M+H)⁺]; ¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃; señales muy amplias debido a los rotámeros): 7.60 - 6.40 (br m), 4.80 - 3.40 (br), 3.02 (s, 3H), 1.79 (br s, 3H), 1.40 (s, 9H)}.

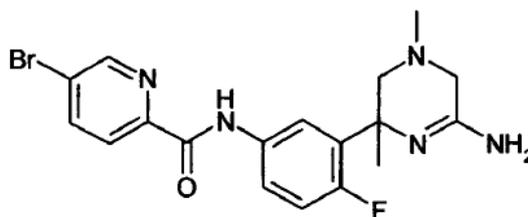
1i) tert-butil éster del ácido (6-{5-[(5-bromo-piridina-2-carbonil)-amino]-2-fluoro-fenil}-4,6-dimetil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirazin-2-il)-carbámico

A una solución enfriada con hielo del compuesto 1h) (67 mg, 0.192 mmol), 43 mg (0.211 mmol) del ácido 5-bromopiridina-2-carboxílico, 34 mg (0.25 mmol) de HOAt y 48 mg (0.25 mmol) de EDC x HCl en DCM se le adicionaron 0.66 ml (0.48 mmol) de Et₃N. La mezcla se agitó durante la noche, se diluyó con EtOAc, se lavó con solución aq de NaHCO₃ al 5 % y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó por medio de cromatografía de silica gel (hexano /25 a 65 % EtOAc) para producir el compuesto base en la forma de a espuma incolora {HPLC: Rt_{H2} = 3.230 min; ESIMS: 534, 536 [(M+H)⁺, 1Br]; ¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃; señales muy amplias debido a los rotámeros): 9.78 (s, 1 H), 8.60 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.98 (d, 1 H), 7.80 - 7.60 (m, 2H), 7.10-6.90 (m, 1 H), 4.65 (br, 1 H), 4.08 (br, 1 H), 3.02 (br s, 3H), 1.90 y 1.83 (dos br s, 3H), 1.40 (s, 9H)}.

1j) [3-(6-amino-2,4-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirazin-2-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-bromopiridina-2-carboxílico

Una mezcla del compuesto 1i) (67 mg, 0.126 mmol) y 3 ml de HCl 3N en MeOH se agitó, durante 3 h a 45°C y a continuación se evaporó. El residuo se basificó con solución aq de Na₂CO₃ al 10 %, la mezcla se extrajo con DCM, y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó por medio de cromatografía de silica gel (DCM /5 a 10 % de MeOH) para producir el compuesto base en la forma de cristales de color beige {HPLC: Rt_{H2} = 2.665 min; ESIMS: 434, 436 [(M+H)⁺, 1 Br]; ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): 10.72 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.33 (d, 1 H), 8.09 (d, 1 H), 7.98 (d, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1 H), 7.04 (t, 1 H), 5.74 (br s), 4.08 (br, 1H), 4.06 (d, 1 H), 3.91 (d, 1 H), 2.87 (s, 3H), 1.60 (s, 3H)}.

Ejemplo 2: [3-(6-amino-2,4-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromopiridina-2-carboxílico



2a) tert-butil éster del ácido [6-(5-amino-2-fluoro-fenil)-4,6-dimetil-3,4,5,6-tetrahidropirazin-2-il]-carbámico

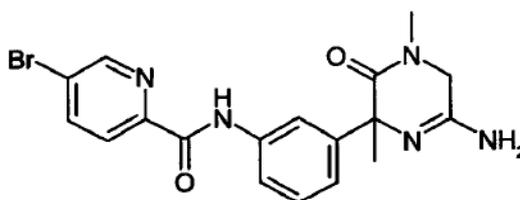
Una solución agitada del compuesto 1h) (93 mg, 0.266 mmol) en 1.5 ml de THF se trató a 4°C con 0.6 ml de una solución 2M de LiAlH₄ en THF. La mezcla se agitó, durante 30 min, se trató con 0.32 ml (0.4 mmol) de CHCl₃, se agitó, durante 1 h, se apagó mediante la adición de 0.045 ml de agua, seguido por 0.045 ml de solución 4N aq de NaOH y por 0.115 ml de agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó por medio de cromatografía de silica gel [hexano /25 a 65 % de EtOAc (que contiene 5 % de MeOH)] para producir el compuesto base en la forma de una resina incolora {HPLC: Rt_{H2} = 2.365 min; ESIMS: 337 [(M+H)⁺]; ¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃; señales muy amplias debido a los rotámeros): 6.77 (dd, 1 H), 6.53 - 6.42 (m, 2H), 3.65 - 3.60 (m, 2H), 3.05 (d, 1 H), 2.54 (d, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.43 (s, 9H)}.

2b) tert-butil éster del ácido (6-{5-[(5-bromo-piridina-2-carbonil)-amino]-2-fluoro-fenil}-4,6-dimetil-3,4,5,6-tetrahidropirazin-2-il)-carbámico

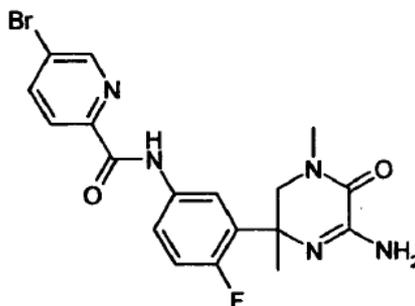
El compuesto base se preparó por medio de un procedimiento análogo al utilizado en el Ejemplo 1i) {HPLC: Rt_{H2} = 3.418 min; ESIMS: 520, 522 [(M+H)⁺, 1 Br]; ¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃; datos del rotámero principal): 9.75 (br s, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 8.08 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.80 - 7.60 (m, 2H), 7.79 - 7.72 (m, 1 H), 7.37 (dd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 3.29 (d, 1 H), 3.20 -3.00 (br, 2H), 2.56 (d, 1 H), 2.20 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)}.

2c) [3-(6-amino-2,4-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico

5 El compuesto base se preparó por medio de un procedimiento análogo al utilizado en el Ejemplo 1j) (HPLC: $R_{tH_2} = 2.801$ min; ESIMS: 420, 422 [(M+H)⁺, 1Br]; ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): 10.52 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.32 (dd, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.85 (m, 1 H), 7.72 (m, 1 H), 7.09 (dd, 1 H), 5.70 - 5.52 (br, 1 H), 2.77 (d, 1 H), 2.68 (d, 1 H), 2.55 - 2.45 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.43 (s, 3H)).

Ejemplo 3: [3-(6-amino-2,4-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirazin-2-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico

10 El compuesto base se preparó por medio de procedimientos análogos a los utilizados en el Ejemplo 1 {HPLC: $R_{tH_2} = 2.661$ min; ESIMS: 416, 418 [(M+H)⁺, 1Br]; ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): 10.55 (s, 1H), 8.86 (s, 1 H), 8.33 (dd, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74 (d, 1 H), 7.28 (t, 1 H), 7.10 (d, 1H), 6.15 - 6.00 (br, 2H), 3.82 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.55 (s, 3H)).

Ejemplo 4: [3-(6-amino-2,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico clorhidrato**4a) 2-amino-2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-propan-1-ol**

20 Una suspensión agitada del compuesto 1a) (10.0 g, 38.0 mmol) en 110 ml de THF se trató gota a gota con dimetilsulfuro borano (12.08 ml, 114 mmol) y a continuación se calentó a reflujo. La mezcla se agitó, durante 5 h, se enfrió, se apagó con cuidado mediante la adición gota a gota de 25 ml de MeOH, seguido por 12 ml de HCl 4N y por 100 ml de MeOH, se concentró *in vacuo*, se diluyó con 200 ml de MeOH, se concentró, se diluyó con agua, se basificó con solución aq de Na₂CO₃ al 10 % y se extrajo tres veces con DCM. Las fases orgánicas se secaron sobre K₂CO₃ y se evaporaron para producir el compuesto base en la forma de un sólido incoloro {HPLC: $R_{tH_1} = 2.540$ min; ESIMS: 248, 250 [(M+H)⁺, 1Br]; ¹H-NMR (360 MHz, DMSO d₆): 7.84 (dd, 1H), 7.49 (ddd, 1 H), 7.34 (dd, 1 H), 4.84 (br t, 1 H), 3.64 (br dd, 1 H), 3.50 (br dd, 1 H), 2.15 (br s, 2H), 1.35 (s, 3H)}.

4b) tert-butil éster del ácido [1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2-hidroxi-1-metil-etil]-carbámico

30 El compuesto 4a) (17.98 g, 72.5 mmol) y 23 g (109 mmol) de Boc₂O se disolvieron en 43 ml de dioxano. La mezcla se trató con 43 ml de solución saturada aq de NaHCO₃, se agitó durante la noche, se diluyó con agua y se extrajo con TBME. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ x H₂O, se evaporó y diluyó con hexano para producir el compuesto base en la forma de cristales incoloros (HPLC: $R_{tH_3} = 2.906$ min; ESIMS: 370, 372 [(M+Na)⁺, 1Br]; ¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): 7.47 (dd, 1 H), 7.40 (ddd, 1 H), 6.93 (dd, 1 H), 5.24 (br s, 1 H), 4.15 (br d, 1 H), 3.88 (d, 1 H), 1.59 (s, 3H), 1.48 (br s, 9H)).

4c) tert-butil éster del ácido 4-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-4-metil-2,2-dioxo-2lambda*6*-[1,2,3]oxatiazolidina-3-carboxílico

Una solución del compuesto 4b) (22.46 g, 64.5 mmol) en 645 ml de DCM se adicionó gota a gota a 0°C a una solución de 9.42 ml (129 mmol) de cloruro de tionilo en 26.1 ml (330 mmol) de piridina. La mezcla se calentó lentamente a 25°C, se agitó, durante 16 h, se trató con HCl 1 N y se extrajo con TBME. La fase orgánica se trató con carbón vegetal, se filtró sobre celite, se evaporó, se recogió en 130 ml de ACN, se trató de 0 a 5°C con 7.3 mg (0.032 mmol) de Ru(III)Cl₃ hidrato, a continuación con 13.8 g de NaIO₄ y con 130 ml de agua, se agitó, durante 1 h a 25°C, se diluyó con agua y se extrajo con DCM. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ x H₂O tratado con carbón vegetal, se filtró sobre celite, se evaporó y se diluyó con hexano para producir el compuesto base en la forma de un sólido cristalino incoloro {HPLC: Rt_{H4} = 3.019 min; ESIMS: 841, 843, 845 [(2M+Na)⁺, 1Br]; ¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): 7.52 (ddd, 1 H), 7.43 (dd, 1 H), 7.05 (dd, 1H), 4.72 (d, 1H), 4.48 (d, 1 H), 2.05 (s, 3H), 1.55 (s, 9H)}.

4d) tert-butil éster del ácido [1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-1-metil-2-metilamino-etil]-carbámico

Una mezcla del compuesto 4c) (2.0 g, 4.88 mmol) y 12.14 ml (98 mmol) de MeNH₂ (33 % en EtOH) se agitó, durante 18 h a 25°C, se trató con 10 ml de HCl 2N, se agitó, durante 1 h, se neutralizó con solución aq de NaHCO₃ al 10 % y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre K₂CO₃ y se purificó por medio de cromatografía de silica gel (DCM /1 a 2 % de MeOH) para producir el compuesto base en la forma de una resina incolora {HPLC: Rt_{H2} = 2.918 min; ESIMS: 361, 363 [(M+H)⁺, 1Br]; ¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): 7.80 - 7.67 (m, 1H), 7.41 (ddd, 1 H), 6.96 (dd, 1 H), 3.85 - 3.55 (m, 2H), 2.75 y 2.69 (dos s, 3H; dos rotámeros), 2.05 (s, 3H), 1.68 y 1.45 (dos s, 9H; dos rotámeros)}.

4e) éster metílico del ácido N-[2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2-tert-butoxicarboniloamino-propil]-N-metil-oxalámico

Una mezcla del compuesto 4d) (1.06 g, 2.93 mmol), 0.67 ml (3.81 mmol) de DIPEA y DCM se trató a -78°C gota a gota con 0.3 ml (3.32 mmol) de monometil oxalil cloruro, se dejó calentar a 25°C, se diluyó con TBME, se lavó con HCl 1N y salmuera, se secó sobre MgSO₄ x H₂O y se purificó por medio de cromatografía de silica gel (hexano /EtOAc 3:1) para producir el compuesto base en la forma de un sólido incoloro {HPLC: Rt_{H3} = 3.445 min; ESIMS: 469, 471 [(M+Na)⁺, 1Br]; ¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃; rotámero principal): 9.90 (br s, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 6.95 (dd, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.65 (br s, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.57 (s, 9H)}.

4f) 5-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-1,5-dimetil-piperazina-2,3-diona

Una mezcla del compuesto 4e) (1.16 g) y 13 ml de HCl 4N en dioxano se calentó ligeramente a 25°C, se agitó, durante 1 h y se evaporó. El residuo se recogió en solución saturada aq de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ x H₂O, se evaporó y se diluyó con TBME /hexano para producir el compuesto base en la forma de cristales incoloros {HPLC: Rt_{H2} = 2.566 min; ESIMS: 315, 317 [(M+H)⁺, 1Br]; ¹H-NMR (360 MHz, DMSO-d₆): 9.38 (br s, 1 H), 7.63 (ddd, 1 H), 6.30 (dd, 1 H), 4.00 (d, 1H), 3.88 (d, 1 H), 2.81 (s, 3H), 1.55 (s, 3H)}.

4g) 5-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-1,5-dimetil-3-tioxo-piperazin-2-ona

A una solución del compuesto 4f) (674 mg, 2.139 mmol) en piridina se le adicionaron 475 mg (2.139 mmol) de pentasulfuro fosforoso. La mezcla se agitó, durante 3 h a 80°C, se enfrió, se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1N, solución aq de NaHCO₃ al 5 % y salmuera, se secó sobre MgSO₄ x H₂O y se purificó por medio de cromatografía de silica gel (hexano /35 a 50 % de EtOAc) para producir el compuesto base en la forma de una espuma de color amarillo {HPLC: Rt_{H2} = 2.783 min; ESIMS: 331, 333 [(M+H)⁺, 1 Br]; ¹H-NMR (360 MHz, DMSO-d₆): 11.66 (s, 1 H), 7.64 (ddd, 1 H), 7.28 - 6.36 (m, 2H), 4.02 (d, 1H), 3.94 (d, 1 H), 2.85 (s, 3H), 1.61 (s, 3H)}.

4h) 3-amino-5-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-1,5-dimetil-5,6-dihidro-1H-pirazin-2-ona

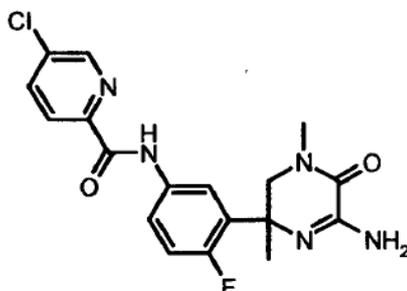
Una mezcla del compuesto 4g) (545 g, 1.646 mmol) en 7 ml de una solución 7M metanólica de NH₃ se agitó, durante 18 h a 25°C, se evaporó y se purificó por medio de cromatografía de silica gel (DCM / 0.5 a 5 % de EtOH) para producir el compuesto base en la forma de un sólido incoloro {HPLC: Rt_{H2} = 2.402 min; ESIMS: 314, 316 [(M+H)⁺, 1Br]; ¹H-NMR (360 MHz, DMSO-d₆): 7.84 (dd, 1 H), 7.53 (ddd, 1 H), 7.21 (dd, 1 H), 6.49 (br s, 2H), 3.78 (d, 1H), 3.68 (d, 1H), 2.92 (s, 3H), 1.45 (s, 3H)}.

4i) [3-(6-amino-2,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-amida clorhidrato del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico

El compuesto base se preparó por medio de procedimientos análogos a los utilizados en el ejemplo 1, a partir del compuesto 4h) {HPLC: Rt_{H2} = 2.787 min; ESIMS: 434, 436 [(M+H)⁺, 1Br]; ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): 11.22 (s, 1

H), 10.97 (s, 1 H), 9.78 (br s, 1H), 9.48 (br s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.34 (dd, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 7.99 - 7.93 (m, 2H), 7.32 (dd, 1 H), 4.10 (d, 1 H), 3.98 (d, 1H), 2.97 (s, 3H), 1.68 (s, 3H)}.

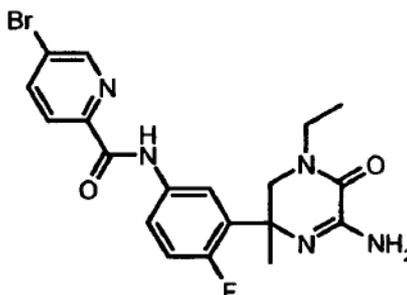
Ejemplo 5: [3-(6-amino-2,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-amida clorhidrato del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico



5

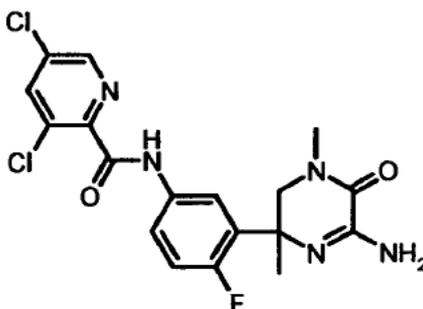
El compuesto base se preparó por medio de procedimientos análogos a los utilizados en los anteriores ejemplos {HPLC:Rt_{H2} = 2.723 min; ESIMS: 390 [(M+H)⁺]; ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): 11.28 (s, 1 H), 10.97 (s, 1 H), 9.79 (br s, 1 H), 9.48 (br, 1 H), 8.79 (d, 1 H), 8.21 (dd, 1 H), 8.15 (d, 1 H), 7.99 - 7.93 (m, 2H), 7.32 (dd, 1 H), 4.11 (d, 1H), 3.98 (d, 1 H), 2.95 (s, 3H), 1.68 (s, 3H)}.

10 **Ejemplo 6: [3-(6-amino-4-etil-2-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-amida clorhidrato del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico**



15 El compuesto base se preparó por medio de procedimientos análogos a los utilizados en los anteriores ejemplos {HPLC: Rt_{H2} = 2.913 min; ESIMS: 448, 450 [(M+H)⁺, 1Br]; ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): 11.23 (br s, 1H), 10.98 (s, 1H), 9.81 (br s, 1 H), 9.58 (br s, 1H), 8.87 (d, 1 H), 8.34 (dd, 1 H), 8.07 (d, 1 H), 8.02 - 7.98 (m, 1 H), 7.92 (dd, 1 H), 7.33 (dd, 1 H), 4.11 (d, 1 H), 3.97 (d, 1H), 3.48 - 3.44 (m, 1 H), 3.30 - 3.26 (m, 1 H), 1.70 (s, 3H), 0.80 (t, 3H)}.

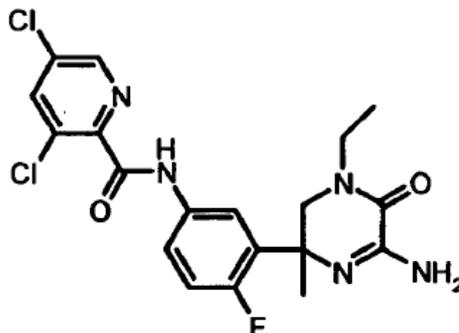
Ejemplo 7: [3-(6-amino-2,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-amida clorhidrato del ácido 3,5-dicloro-piridina-2-carboxílico



20 El compuesto base se preparó por medio de procedimientos análogos a los utilizados en los anteriores ejemplos {HPLC:Rt_{H2} = 2.732 min; ESIMS: 424 [(M+H)⁺]; ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): 11.27 (br s, 1H), 10.97 (s, 1 H), 9.80

(br s, 1 H), 9.52 (br s, 1 H), 8.74 (d, 1H), 8.48 (d, 1 H), 7.79 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1 H), 7.35 (dd, 1 H), 4.11 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 2.95 (s, 3H), 1.69 (s, 3H)}.

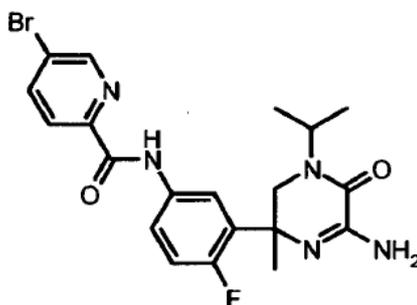
Ejemplo 8: [3-(6-amino-4-etil-2-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-amida clorhidrato del ácido 3,5-dicloro-piridina-2-carboxílico



5

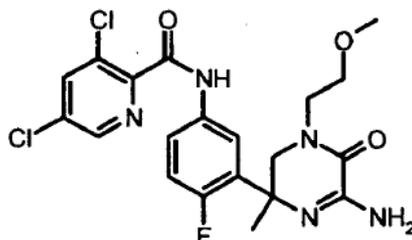
El compuesto base se preparó por medio de procedimientos análogos a los utilizados en los anteriores ejemplos {HPLC:Rt_{H2} = 2.849 min; ESIMS: 438 [(M+H)⁺]; ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): 11.27 (br s, 1 H), 10.97 (s, 1 H), 9.85 (br s, 1H), 9.63 (br s, 1 H), 8.74 (d, 1 H), 8.47 (d, 1 H), 7.85 - 7.81 (m, 1 H), 7.67 (dd, 1 H), 7.34 (dd, 1H), 4.10 (d, 1 H), 3.93 (d, 1 H), 3.48 - 3.39 (m, 1 H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 0.80 (t, 3H)}.

10 **Ejemplo 9: [3-(6-amino-4-isopropil-2-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-amida clorhidrato del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico**



15 El compuesto base se preparó por medio de procedimientos análogos a los utilizados en los anteriores ejemplos {HPLC:Rt_{H2} = 3.006 min; ESIMS: 462, 464 [(M+H)⁺, 1Br]; ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): 11.19 (br s, 1H), 10.98 (s, 1 H), 9.84 (br s, 1 H), 9.62 (br s, 1 H), 8.87 (d, 1H), 8.33 (dd, 1 H), 8.03 - 7.98 (m, 1 H), 7.90 (dd, 1 H), 7.32 (dd, 1 H), 4.41 (heptett, 1 H), 3.88 (s, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.07 (d, 3H), 0.66 (d, 3H)}.

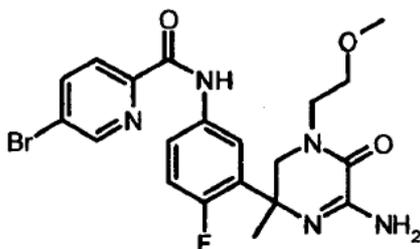
Ejemplo 10: {3-[6-amino-4-(2-metoxi-etil)-2-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirazin-2-il]-4-fluoro-fenil}-amida clorhidrato del ácido 3,5-dicloro-piridina-2-carboxílico



20 El compuesto base se preparó por medio de procedimientos análogos a los utilizados en los anteriores ejemplos {HPLC:Rt_{H2} = 2.783 min; ESIMS: 468 [(M+H)⁺]; ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): 11.22 (br s, 1 H), 10.93 (s, 1 H), 9.87

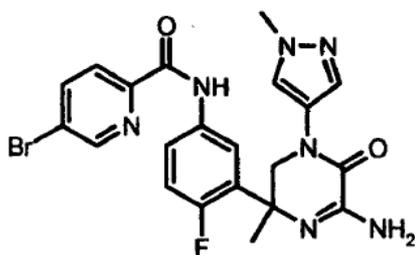
(br s, 1H), 9.60 (br s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.34 (dd, 1H), 4.11 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 3.63 - 3.58 (m, 1H), 3.42 - 3.37 (m, 1H), 3.30 - 3.25 (m, 1H), 3.20 - 3.15 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 1.69 (s, 3H)}.

5 **Ejemplo 11:** {3-[6-amino-4-(2-metoxi-etil)-2-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirazin-2-il]-4-fluoro-fenil}-amida clorhidrato del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico



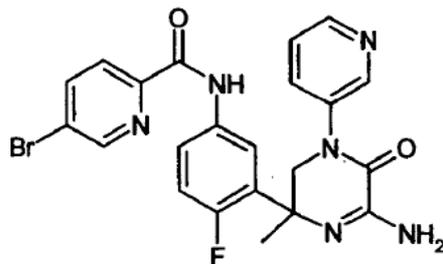
10 El compuesto base se preparó por medio de procedimientos análogos a los utilizados en los anteriores ejemplos (HPLC:Rt_{H2} = 2.802 min; ESIMS: 478, 480 [(M+H)⁺, 1 Br]; ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): 11.20 (br s, 1 H), 10.96 (s, 1 H), 9.81 (br s, 1 H), 9.57 (br s, 1 H), 8.87 (d, 1 H), 8.33 (dd, 1 H), 8.07 (d, 1H), 8.03 - 7.98 (m, 1 H), 7.91 (dd, 1 H), 7.32 (dd, 1H), 4.09 (d, 1 H), 4.04 (d, 1 H), 3.63 - 3.58 (m, 1 H), 3.45 - 3.40 (m, 1 H), 3.30 - 3.25 (m, 1 H), 3.20 - 3.15 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 1.70 (s, 3H)}.

Ejemplo 12: {3-[6-amino-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirazin-2-il]-4-fluoro-fenil}-amida clorhidrato del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico



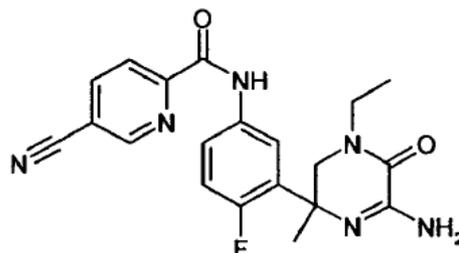
15 El compuesto base se preparó por medio de procedimientos análogos a los utilizados en los anteriores ejemplos (HPLC:Rt_{H2} = 2.777 min; ESIMS: 500, 502 [(M+H)⁺, 1Br]; ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): 11.40 (br s, 1H), 10.95 (s, 1 H), 9.98 (br d, 1 H), 9.68 (br d, 1 H), 8.86 (d, 1 H), 8.34 (dd, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.06 (d, 1 H), 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.67 (s, 1 H), 7.29 (dd, 1 H), 4.47 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.78 (s, 3H)}.

20 **Ejemplo 13:** [3-(6-amino-2-metil-5-oxo-4-piridin-3-il-2,3,4,5-tetrahidropirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-amida clorhidrato del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico



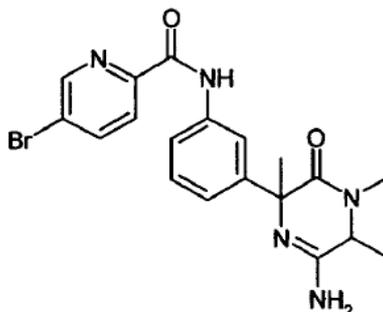
25 El compuesto base se preparó por medio de procedimientos análogos a los utilizados en los anteriores ejemplos (HPLC:Rt_{H2} = 2.667 min; ESIMS: 497, 499 [(M+H)⁺, 1Br]; ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): 11.56 (br s, 1 H), 10.99 (s, 1H), 10.08 - 10.04 (m, 1 H), 9.82 - 9.78 (m, 1 H), 8.87 (d, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.34 (dd, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 8.05 - 7.98 (m, 2H), 7.63 (d, 1 H), 7.54 (dd, 1 H), 7.34 (dd, 1H), 4.60 (d, 1 H), 4.31 (d, 1 H), 1.80 (s, 3H)}.

Ejemplo 14: [3-(6-amino-4-etil-2-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-amida clorhidrato del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico



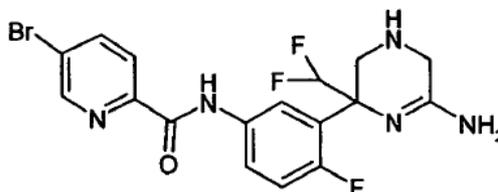
5 El compuesto base se preparó por medio de procedimientos análogos a los utilizados en los anteriores ejemplos {HPLC:Rt_{H2} = 2.635 min; ESIMS: 395 [(M+H)⁺]; ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): 11.22 (br s, 1 H), 11.14 (s, 1 H), 9.81 (br s, 1 H), 9.51 (br s, 1 H), 9.19 (s, 1H), 8.59 (dd, 1 H), 8.27 (d, 1H), 8.03 - 7.99 (m, 1 H), 7.95 - 7.91 (m, 1 H), 7.34 (dd, 1 H), 4.10 (d, 1 H), 3.95 (d, 1 H), 3.47 - 3.38 (m, 1 H), 3.30 - 3.21 (m, 1 H), 1.70 (s, 3H), 0.79 (t, 3H)}.

Ejemplo 15: [3-(6-amino-5-etil-2,4-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirazin-2-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromopiridina-2-carboxílico (9 : 1 mezcla de dos diastereómeros)



10 El compuesto base se preparó por medio de procedimientos análogos a los utilizados en los anteriores ejemplos {HPLC:Rt_{H2} = 2.866 min (diastereómero principal); ESIMS: 444, 446 [(M+H)⁺, 1 Br]; ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆; diastereómero principal): 10.53 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.32 (dd, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.97 (s, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 5.98 (s, 2H), 3.79 (t, 1 H), 2.87 (s, 3H), 1.42 - 1.29 (m, 2H), 0.67 (t, 3H)}.

15 **Ejemplo 16:** [3-(6-amino-2-difluorometil-2,3,4,5-tetrahidropirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromopiridina-2-carboxílico



16a) 1-(5-Bromo-2-fluoro-fenil)-etanona

20 Una solución de 711 ml (5.03 mol) de diisopropil amina en 8 L de THF se enfrió a -80 °C. Se adicionó una solución 2.5 M de BuLi en hexanos (2.01 L, 5.03 mol) durante un periodo de 15 minutos. Después de 30 minutos, se adicionó una solución de 500 ml de 4-bromo-1-fluoro benceno (4.574 mol), mientras que se mantiene la temperatura por debajo de -65 °C. Después de agitar, durante 2.5 h a -65 °C, la mezcla se enfrió a -80 °C y se le adicionaron 681 g de acetato de etilo difluoro (5.488 mol), mientras que se mantiene la temperatura por debajo de -65 °C. La mezcla se calentó a -40 °C y a continuación se apagó vertiendo la mezcla sobre 15 L de HCl 1 M enfriado con hielo y 15 L de TBME. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ aq al 10% y salmuera. El extracto se secó con sulfato de sodio, se filtró, concentró y se purificó por medio de destilación a 0.1 mbar. Se recolectó la fracción

25

que ebulle entre 67-72 °C. Se producen 856 g (74%) de un líquido de color amarillo pálido. ¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): 8.09 (dd, 1H), 7.82-7.77 (m, 1 H), 7.17 (t, 1 H), 6.45 (t, 1H, CHF₂).

16b) tert-butil éster del ácido [1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2,2-difluoro-et-(Z)-ilideno]-carbámico

5 Una mezcla de 675 g (2.668 mol) de 1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-etanona (compuesto 16a) y 1007 g (2.668 mol) de N-tert-butiloxicarbonilo-trifeniliminofosforano se suspendieron en 505 ml de tolueno y se calentó a 105 °C, durante 4 h. Después de enfriar a 80 °C, se adicionaron 3 L de heptano y la mezcla se agitó a 25 °C, durante la noche. El óxido de trifenilfosfina cristalizado se eliminó, mediante filtración y el filtrado se purificó a través de cromatografía de sílica gel (heptano/5% de EtOAc)

¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): 7.90-7.84 (m, 1H), 7.75-7.67 (m, 1H), 7.47 (t, 1 H), 6.88 (t, 1H, CHF₂), 1.30 (br s, 9H).

10 **16c) tert-butil éster del ácido [1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2,2-difluoro-1-nitrometil-etil]-carbámico**

15 Una solución de 7.5 g (21.3 mmol) del compuesto 16b en 30 ml de nitrometano se trató a 25 °C, con 0.2 ml de DBU (1.3 mmol). Después de 2 h la mezcla se diluyó con 50 ml de TBME, se lavó con HCl 1 N y agua. La fase orgánica se evaporó y el residuo se cristalizó a partir de TBME/hexano para proveer el compuesto base como cristales de color blanco. HPLC: Rt_{H3} = 3.418 min; ESIMS: 435, 437 [(M+Na)⁺, 1Br]; ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.56-7.48 (m, 2H), 7.01 (dd, 1 H), 6.56 (t, 1 H, CHF₂), 5.53 (br d, 1H), 5.38 (br d, 1H), 1.45 (br s, 9H).

16d) tert-butil éster del ácido [1-aminometil-1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2,2-difluoro-etil]-carbámico

20 Se suspendió polvo de zinc (2.74 g, 41.8 mmol) en 20 ml de ácido acético y se adicionó gota a gota una solución de 2.47 g (5.98 mmol) del compuesto 16c en 20 ml de ácido acético manteniendo la temperatura por debajo de 40 °C. Después de 2h de agitación a rt, la mezcla se filtró sobre celite. La torta de filtrado se lavó con MeOH, el filtrado se basificó con Na₂CO₃ aq al 10% y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se evaporó. El producto se obtuvo como cristales de color blanco (a partir de hexano).

HPLC: Rt_{H5} = 2.177 min; ESIMS: 383, 385 [(M+H)⁺, 1 Br];

¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): 7.55 (dd, 1 H), 7.46 (ddd, 1 H), 7.00 (dd, 1H), 6.42 (t, 1H, CHF₂), 5.78 (br s, 2H), 3.49 (br d, 1 H), 3.87 (br d, 1 H), 1.65-1.25 (br, 9H).

25 **16e) tert-butil éster del ácido [2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2-tert-butoxicarboniloamino-3,3-difluoro-propilamino]-acético**

30 Una mezcla de 887 mg (2.315 mmol) del compuesto 16d, 451 mg (2.315 mmol) de tert-butil bromoacetato y 1.21 ml (6.94 mmol) de DIPEA en 8 ml de ACN se agitó a 80 °C, durante 1.5 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ aq al 5% y agua. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y el producto se purificó a través de cromatografía de sílica gel (heptano/ 15% de EtOAc) para proveer el compuesto base como una resina incolora. TLC: Rf 0.21 (EtOAc/heptano 1:6; HPLC: Rt_{H3} = 2.785 min; ESIMS: 497, 499 [(M+H)⁺, 1Br]; ¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): 7.51 (dd, 1H), 7.33 (ddd, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.44 (t, 1H, CHF₂), 6.04 (br s, 1H), 3.28-3.02 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.32 (br s, 9H).

16f) 6-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-6-difluorometil-piperazin-2-ona

35 Una solución de 1.0 g (2.011 mmol) del compuesto 16e en 8 ml de DCM se trató con 5 ml de HCl 4N en dioxano. Después de 4 h la mezcla se evaporó, se disolvió en 10 ml de MeOH y se dejó en reposo durante la noche. El MeOH se eliminó parcialmente y se inició la cristalización mediante la adición cuidadosa de TBME. La sal clorhidrato del compuesto base se aisló como cristales de color blanco. TLC (base libre): Rf 0.39 (EtOAc); HPLC: Rt_{H1} = 2.543 min; ESIMS: 323, 325 [(M+H)⁺, 1 Br]; ¹H-NMR (HCl sal, dmsO-d₆, 360 MHz): 10.2-9.7 (br, 2H), 7.78-7.73 (m, 2H), 7.35 (dd, 1 H), 6.65 (t, 1H, CHF₂), 3.90-3.68 (m, 4H).

16g) tert-butil éster del ácido 3-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-3-difluorometil-5-oxo-piperazina-1-carboxílico

45 Una suspensión de 300 mg (0.834 mmol) del compuesto 16f y 273 mg (1.25 mmol) de Boc₂O en 4 ml de ACN se trató con 0.4 ml (2.25 mmol) de DIPEA. La mezcla se agitó durante la noche, se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, salmuera y NaHCO₃ aq al 10%, y se secó con MgSO₄·H₂O. El producto crudo se purificó a través de cromatografía de sílica gel (heptano/0-50% de EtOAc) para proveer el compuesto base como un sólido de color blanco. HPLC: Rt_{H3} = 2.776 min; ESIMS: 445, 447 [(M+Na)⁺, 1Br]; ¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz, señales amplias debido a los rotámeros): 7.60-7.52 (m, 2H), 7.09 (dd, 1 H), 6.6-6.1 (m, 3H), 4.6-3.63 (m, 4H), 1.35 y 1.29 (br s, 9H).

16h) tert-butil éster del ácido 3-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-3-difluorometil-5-tioxo-piperazina-1-carboxílico

Una mezcla de 329 mg (0.777 mmol) del compuesto 16g y 283 mg (0.7 mmol) del reactivo de Lawesson en 4 ml de THF se agitó durante la noche. La mezcla se concentró y purificó a través de cromatografía de silica gel (heptano/ 0-15% de EtOAc) para proveer el compuesto base como un sólido de color blanco. HPLC: $R_{t_{H3}} = 3.317$ min; ESIMS: 461, 463 [(M+Na)⁺, 1Br]; ¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz, señales amplias debido a los rotámeros): 8.45-8.32 (br, 1 H), 7.62-7.54 (br, 1 H), 7.44 (dd, 1 H), 7.11 (dd, 1 H), 6.6-6.2 (br, 1H), 5.1-4.3 (m, 3H), 3.75-3.65 (m, 1 H), 1.35 y 1.29 (br s, 9H).

16i) tert-butil éster del ácido 5-amino-3-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-pirazina-1-carboxílico

Una solución de 310 mg (0.706 mmol) del compuesto 16h en 4 ml de NH₃ 7M/MeOH se agitó a rt, durante 15h. La mezcla se evaporó, se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ aq y salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó para proveer el compuesto base como un sólido de color blanco, suficientemente puro para la síntesis posterior. HPLC: $R_{t_{H5}} = 2.270$ min; ESIMS [M+H]⁺ = 422/424(1Br); ¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz, señales amplificadas, rotámeros): 7.7-7.58 (m, 1 H), 7.38-7.30 (m, 1H), 6.88 (dd, 1 H), 6.03 (br t, 1 H, CHF₂, rotámero principal), 4.7 (br, 2H), 4.10-3.56 (m, 4H), 1.26 (br s, 9H, rotámero principal). TLC (Hexano, EtOAc 1:1) Rf 0.42

16j) tert-butil éster del ácido 3-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-5-tert-butoxicarboniloamino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-pirazina-1-carboxílico

A una solución enfriada con hielo de 290 mg (0.687 mmol) del compuesto 16i en 4 ml de ACN, se le adicionaron 225 mg (1.02 mmol) de Boc₂O y 0.205 ml (1.17 mmol) de DIPEA. La mezcla se agitó, durante 4h a rt. A continuación, la mezcla se diluyó con TBME y se lavó con NaHCO₃ aq al 5%. La fase orgánica se secó con MgSO₄.H₂O, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de silica gel (hexano/0-25% de EtOAc) proporcionó el producto deseado como una espuma incolora.

TLC: Rf (Hexano / EtOAc 6:1) = 0.27. HPLC: $R_{t_{H6}} = 2.724$ min; ESIMS [M+H]⁺ = 522/524(1Br); ¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): Espectro no interpretable debido a la mezcla compleja del rotámero.

16k) tert-butil éster del ácido 3-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5-tert-butoxicarboniloamino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-pirazina-1-carboxílico

El compuesto 16j (350 mg, 0.671 mmol) y rac-trans-N,N-dimetilciclohexano-1,2-diamina (28.6 mg, 0.201 mmol) se disolvieron en 2.5 ml de EtOH. La mezcla se trató con una solución aq de 174 mg (2.68 mmol) de NaN₃ y 26.5 mg (0.134 mmol) de la sal de sodio del ácido L-(+)-ascórbico, se desgasificó, se sometió a una atmósfera de nitrógeno, se trató con 25.5 mg (0.134 mmol) de CuI, se agitó, durante 30 min a 70 °C, se diluyó con TBME, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄.H₂O y se evaporó. El residuo se recogió en EtOH y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno en la presencia de 5 mg de Pd sobre carbono (10 %), hasta que toda la azida ha sido hidrogenada. La mezcla se filtró sobre celite, el filtrado se evaporó, y el residuo se purificó por medio de cromatografía de silica gel (hexano / 15 a 70 % de EtOAc) para producir el compuesto base en la forma de una espuma incolora. HPLC: $R_{t_{H3}} = 2.411$ min; ESIMS: 459 [(M+H)⁺]; ¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃; señales muy amplias debido a los rotámeros): 7.30 - 5.90 (br m), 4.80 - 3.40 (br), 1.50-1.10 (br m).

16l) tert-butil éster del ácido 3-{5-[(5-bromo-piridina-2-carbonil)-amino]-2-fluoro-fenil}-5-tert-butoxicarboniloamino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-pirazina-1-carboxílico

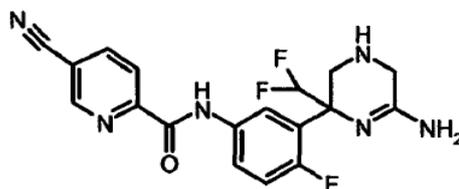
A una solución enfriada con hielo del compuesto 16k (70 mg, 0.153 mmol), 34 mg (0.168 mmol) de ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico, 27 mg (0.198 mmol) de HOAt y 44 mg (0.23 mmol) de EDC x HCl en DCM se le adicionaron 0.053 ml (0.382 mmol) de Et₃N. La mezcla se agitó durante la noche, se diluyó con EtOAc, se lavó con solución aq de NaHCO₃ al 5 % y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó por medio de cromatografía de silica gel (heptano / EtOAc 0 a 40 % EtOAc) para producir el compuesto base en la forma de una espuma incolora {HPLC: $R_{t_{H6}} = 2.713$ min; ESIMS: 642, 644 [(M+H)⁺, 1Br]; ¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃; señales muy amplias debido a los rotámeros): 9.75 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.12-7.95 (m), 7.40 - 7.0 (m), 4.50-3.50 (m), 1.52-1.17 (br).

16m) [3-(6-amino-2-difluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico

Una mezcla del compuesto 16l (33 mg, 0.051 mmol) y 0.5 ml de HCl 3N en MeOH se agitó durante la noche. La mezcla se evaporó, se volvió a disolver en metanol y se trituró con TBME para proveer la sal clorhidrato del compuesto base como cristales de color blanco. {TLC (DCM: MeOH: NH₃ (25 %, aq)/ 90: 10: 0.5) Rf 0.27; HPLC: $R_{t_{H2}} = 2.677$ min; ESIMS: 442, 444 [(M+H)⁺, 1Br]; ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): 10.90 (s, 1 H), 10.73 (br s, 1 H),

9.79 (br s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.66 (br s, 1H), 8.35 (d, 1 H), 8.14-8.00 (m, 3H), 7.41-7.33 (m, 1 H), 6.85-6.61 (m, 1H), 3.95 (d, 1 H), 3.87 (d, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.48 (d, 1 H)}.

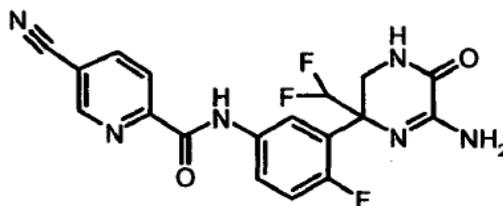
Ejemplo 17: [3-(6-amino-2-difluorometil-2,3,4,5-tetrahidropirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico



5

El compuesto base se preparó por medio de procedimientos análogos a los utilizados en el anterior Ejemplo 16. {TLC (DCM: MeOH: NH₃ (25 %, aq)/ 90: 10: 0.5) R_f 0.22; HPLC: R_{tH1} = 2.783 min; ESIMS: 389 [(M+H)⁺]; ¹H-NMR (360 MHz, DMSO-d₆): 10.78 (br s, 1H), 9.22 (s, 1 H), 8.60 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.10-8.05 (m, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.21 (br s, 1H), 6.15 (t, 1H, *J* = 56 Hz), 5.92 (s, 1 H), 3.31-2.98 (br m, 4H)}.

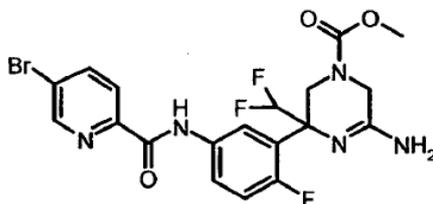
10 **Ejemplo 18: [3-(6-amino-2-difluorometil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico**



15

El compuesto base se aisló como un producto secundario a partir de la preparación del Ejemplo 17. {TLC (DCM: MeOH: NH₃ (25 %, aq)/ 90: 10: 0.5) R_f 0.32; HPLC: R_{tH1} = 2.780 min; ESIMS: 403 [(M+H)⁺]; ¹H-NMR (360 MHz, DMSO-d₆): 10.83 (s, 1H), 9.14 (d, 1 H), 8.52 (dd, 1H), 8.40 (s, 1 H), 8.21 (d, 1 H), 8.07 (dd, 1 H), 7.84-7.77 (m, 1H), 7.18 (dd, 1 H), 6.66 (br s, 1 H), 6.14 (t, 1H, *J* = 56 Hz), 3.81 (d, 1H), 3.70 (d, 1H)}.

Ejemplo 19: éster metílico del ácido 5-amino-3-{5-[(5-bromo-piridina-2-carbonil)-amino]-2-fluoro-fenil}-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-pirazina-1-carboxílico

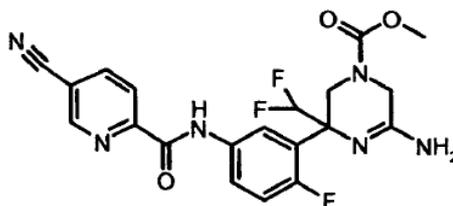


20

El compuesto base se preparó por medio de procedimientos análogos al Ejemplo 16, excepto que en la etapa 16g metilo cloroformiato se utilizó en lugar de Boc₂O. {TLC (DCM: MeOH: NH₃ (25 %, aq)/ 90: 10: 0.5) R_f 0.35; HPLC: R_{tH1} = 3.120 min; ESIMS: 500, 502 [(M+H)⁺, 1Br]; ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆ 1:1.5 mezcla de rotámeros): 11.01 (d, 1H), 10.95 (d, 1H), 9.89 (br s, 1H), 8.88 (s, 1 H), 8.79 (d, 1 H), 8.35 (d, 1 H), 8.09 (d, 1H), 7.94 (br s, 1 H), 7.39 (br s, 1 H), 6.81 (t, 1H, *J* = 54 Hz), 4.67-4.50 (m, 2H), 4.33-4.22 (m, 1 H), 3.94 (d, 1H), 3.56/ 3.40 (2 s, 3H)}.

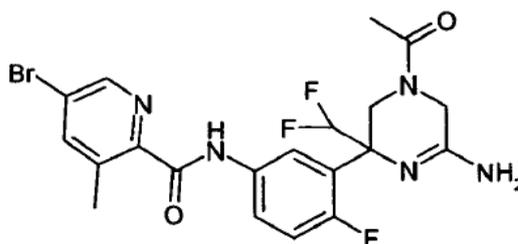
25

Ejemplo 20: éster metílico del ácido 5-amino-3-{5-[(5-ciano-piridina-2-carbonil)-amino]-2-fluoro-fenil}-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-pirazina-1-carboxílico



El compuesto base se preparó por medio de procedimientos análogos a los utilizados en los anteriores ejemplos {TLC (DCM: MeOH: NH₃ (25 %, aq)/ 90: 10: 0.5) R_f 0.60; HPLC: R_{tH1} = 2.946 min; ESIMS: 447 [(M+H)⁺]; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆: 10.81 (s, 1 H), 9.18 (s, 1 H), 8.56 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.19 (dd, 1 H), 6.29 (br s, 1 H), 6.15 (t, 1 H, J= 54 Hz), 3.97-3.67 (m, 4H), 3.53/ 3.46 (2 s, 3 H, rotámeros, relación 1:1)}.

Ejemplo 21: [3-(4-acetil-6-amino-2-difluorometil-2,3,4,5-tetrahidro- pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico



21a) tert-butil éster del ácido [1-aminometil-2,2-difluoro-1-(2-fluoro-fenil)-etil]-carbámico.

Se suspendieron el compuesto 16d (4.0 g, 10.44 mmol) y 1.713 g (20.88 mmol) de NaOAc en 50 ml de EtOH y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno en la presencia de 200 mg de Pd sobre carbono (5 %), hasta que todo el bromuro se hidrogenó. La mezcla se trató con Na₂CO₃ aq al 10%, se filtró sobre celite, se extrajo con EtOAc, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. El aceite residual se agitó con hexano y, después de la filtración, el compuesto base se aisló como un sólido de color blanco. {HPLC: R_{tH1} = 2.908 min; ESIMS: 305 [(M+H)⁺]; ¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): 7.43 (t, 1H), 7.36 (q, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.48 (t, CHF₂), 5.78 (br s, 1H), 3.52 (br d, 1 H), 3.42 (br d, 1 H), 1.43 (br s, 9H)}.

21b) tert-butil éster del ácido [1-[(cianometil-amino)-metil]-2,2-difluoro-1-(2-fluoro-fenil)-etil]-carbámico

Una mezcla de 14.0 g (46.0 mmol) del compuesto 21a, 9.22 g (55.2 mmol) de yodoacetnitrilo y 17.84 g (138 mmol) de DIPEA en 90 ml de ACN se agitó a 80 °C, durante 3 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ aq al 5% y agua. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y el producto se purificó a través de cromatografía de silica gel (heptano/ 30% de EtOAc) para proveer el compuesto base como un aceite amarillento. TLC: R_f 0.20 (EtOAc/ heptano 1:3; HPLC: R_{tH3} = 2.682 min; ESIMS: 344 [(M+H)⁺]; ¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): 7.44-7.34 (m, 2H), 7.22 (t, 1H), 7.13 (d d, 1H), 6.47 (t, 1H, CHF₂), 5.62 (br s, 1H), 3.72-3.37 (m, 4H), 1.95 (br s, 1H), 1.33 (s, 9H).

21c) 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido [2-tert-butoxicarbonilo-amino-3,3-difluoro-2-(2-fluoro-fenil)-propil]-cianometil-carbámico

A una suspensión agitada vigorosamente de 16.0 g (46.6 mmol) del compuesto 21 b en 80 ml de DCM y 150 ml de NaHCO₃ aq al 10%, se le adicionaron gota a gota 24.7 g (117 mmol) de cloroformiato de tricloroetil durante un periodo de 10 minutos. La temperatura de reacción se mantuvo por debajo de 26 °C con la ayuda de un baño de hielo. La agitación se continuó durante 3.5 h a 25 °C. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó con MgSO₄·H₂O, se filtró, se evaporó y purificó a través de cromatografía de silica gel (heptano/ 15% de EtOAc) para proveer el compuesto base como una espuma incolora. TLC: R_f 0.50 (EtOAc/ heptano 1:3; HPLC: R_{tH6} = 2.758 min; ESIMS: 518 [(M+H)⁺, 3Cl]; ¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz, señales amplias, 2:1 mezcla de rotámeros): 7.45-7.35 (m, 2H), 7.30-7.22 (m, 1H), 7.15 (dd, 1H); 6.88-6.50 (m, 1 H, CHF₂), 6.18 (br s, NH, rotámero principal), 5.70 (br s, NH, rotámero inferior), 4.92-4.22 (m, 6H), 1.48 (br s, 9H).

21d) 2,2,2-tricloroetil éster del ácido 5-amino-3-difluorometil-3-(2-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-2H-pirazina-1-carboxílico

El compuesto 21c (24.17 g, 46.6 mmol) se disolvió en 93 ml de DCM y se trató con 87 ml de HCl 4N en dioxano. Después de agitar, durante 4 h a temperatura ambiente la mezcla se evaporó para producir el compuesto base como una espuma incolora, suficientemente puro para la síntesis posterior.

TLC (DCM: MeOH: NH₃ (25 %, aq.)/ 90: 10: 0.5) R_f 0.42. R_{tH1} = 3.203 min; ESIMS: 418 [(M+H)⁺, 3Cl]; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 360 MHz, señales amplias): 11.26 (s, 1 H), 10.0-9.9 (br, 1 H), 8.98 (br s, 1H), 7.65-7.50 (m, 2H), 7.48-7.35 (m, 2H), 6.83 (br t, CHF₂), 4.92-4.68 (m, 4H), 4.45-4.16 (m, 2H).

21e) 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido 5-amino-3-difluorometil-3-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-3,6-dihidro-2H-pirazina-1-carboxílico

A una solución agitada del compuesto 21d (21.16 g, 46.5 mmol) en 60 ml de H₂SO₄ al 95% se le adicionaron en porciones 6.11g (60.5 mmol) de KNO₃ mientras que se mantiene la temperatura de reacción por debajo de 30 °C con la ayuda de un baño de agua. Después de 30 min la mezcla se vertió sobre 200 g de hielo triturado y agua. La mezcla se neutralizó con NaOH 4N y Na₂CO₃ sólido (precaución con la formación de espuma). La mezcla se extrajo con EtOAc dos veces, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó, el producto crudo se purificó por medio de cristalización a partir de TBME/ hexanos para proveer el compuesto base como un sólido de color blanco. TLC: R_f 0.50 (EtOAc/heptano 1:3), R_{tH1} = 3.211 min; ESIMS: 463 [(M+H)⁺, 3Cl]; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 360 MHz, señales amplias): 8.64-8.56 (m, 1 H), 8.34-8.27 (m, 1 H), 7.55 (t, 2H), 6.63 (br d, 2H), 6.22 (t, CHF₂), 4.90-4.72 (m, 2H), 4.23-3.85 (m, 4H).

21f) 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido 5-tert-butoxicarboniloamino-3-difluorometil-3-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-3,6-dihidro-2H-pirazina-1-carboxílico

El compuesto base se preparó a partir del compuesto 21e por medio de un procedimiento similar al utilizado para obtener el compuesto 16j.

TLC: R_f 0.36 (EtOAc/ heptano 1:3), R_{tH6} = 3.010 min; ESIMS: 585 [(M+Na)⁺, 3Cl]; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 360 MHz, señales amplias): 10.34 (br s, 1 H), 8.70-8.64 (m, 1H), 8.37-8.30 (m, 1 H), 7.59 (dd, 2H), 6.33 (br t, CHF₂), 4.93-4.66 (m, 3H), 4.53-4.28 (m, 2H), 3.84-3.75 (m, 1 H).

21g) 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido 3-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5-tert-butoxicarboniloamino-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-pirazina-1-carboxílico

Una mezcla del compuesto 21f (3 g, 5.32 mmol), 2.97 g (53.2 mmol) de Fe y 3.42 g (63.9 mmol) de NH₄Cl en 55 ml de MeOH se sometió a reflujo, durante 3 h. La mezcla se filtró sobre celite y se lavó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con 5% de NaHCO₃, salmuera y se secó con Na₂SO₄ y se purificó a través de cromatografía de silica gel (heptano/EtOAc 0-50% de EtOAc) para proveer el compuesto base como una espuma incolora.

TLC: R_f 0.32 (EtOAc/ heptano 1:2), R_{tH3} = 2.842 min; ESIMS: 533 [(M+H)⁺, 3Cl]; ¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz, señales amplias): 7.39 (br s, 1 H), 6.98-6.84 (m, 2H), 6.75-6.55 (m, 3H), 6.28 (t, CHF₂), 4.90-3.55 (m, 6H), 1.55 y 1.52 (br s, 9H)

21h) 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido 3-{5-[(5-bromo-3-metil-piridina-2-carbonil)-amino]-2-fluoro-fenil}-5-tert-butoxicarboniloamino-3-difluorometil- 3,6-dihidro-2H-pirazina-1-carboxílico

El compuesto base se preparó a partir del compuesto 21 g por medio de un procedimiento similar al utilizado para obtener el compuesto 16g.

TLC: R_f 0.25 (EtOAc/ heptano 1:3), {HPLC: R_{tH6} = 3.535 min; ESIMS: 730, 732 [(M+H)⁺, 1 Br, 3Cl]; ¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): 10.18-9.98 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.11-7.98 (m, 1H), 7.85 (s, 1 H), 7.60 - 7.45 (m, 2H), 7.13 (t, 1 H), 6.78 (t, CHF₂), 4.92-4.42 (m, 4H), 4.30-3.95 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.55 (s, 9H).

21i) tert-butil éster del ácido (6-{5-[(5-bromo-3-metil-piridina-2-carbonil)-amino]-2-fluoro-fenil}-6-difluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-pirazin-2-il)-carbámico

Una mezcla del compuesto 21 h (620 mg, 0.805 mmol), 526 mg (8.05 mmol) de polvo de Zn y 43 mg (0.805 mmol) de NH₄Cl en 4 ml de MeOH se agitó 30 min. La mezcla se hizo básica con una cantidad pequeña de NH₄OH aq al 25%, se filtró sobre celite y se lavó con MeOH y EtOAc. El filtrado se lavó con salmuera, la fase aq se extrajo 3 veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄. La purificación por cromatografía de

silica gel (heptano/ 0-70% EtOAc/0.005% de NH₄OH aq al 25%) proporcionó el compuesto base como una espuma incolora. TLC: R_f 0.31 (EtOAc/heptano 1:1), {HPLC: R_{tH3} = 2.864 min; ESIMS: 556, 558 [(M+H)⁺, 1 Br]; ¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃, señales amplias debido a los rotámeros): 10.15-10.0 (m, 1 H), 8.54 (br s, 1H), 8.11-8.02 (m, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.63 - 7.60 (m, 1 H), 7.22-7.10 (m, 1 H), 6.6-6.0 (br, CHF₂), 4.10-3.2 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 1.56 y 1.51 (s, 9H).

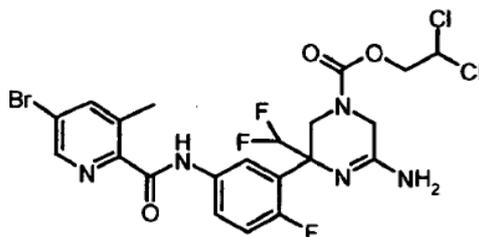
21j) tert-butil éster del ácido (4-acetil-6-{5-[(5-bromo,3-metil-piridina-2-carbonil)-amino]-2-fluoro-fenil}-6-difluorometil- 3,4,5,6-tetrahidro-pirazin-2-il)-carbámico

Una mezcla del compuesto 21i (150 mg, 0.270 mmol), 55 mg (0.539 mmol) de anhídrido acético y 45 mg (0.566 mmol) de piridina en 1 ml de DCM se agitó, durante 1h. La mezcla se apagó con Na₂CO₃ aq al 10% y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. La purificación con cromatografía de silica gel (heptano/EtOAc 0-50% EtOAc) proporcionó el compuesto base como un sólido incoloro. TLC: R_f 0.19 (EtOAc/heptano 1:2), {HPLC: R_{tH3} = 3.242 min; ESI MS: 598, 600 [(M+H)⁺, 1Br]; ¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃, mezcla aprox 1:1 de rotámeros): 9.93 (br d, 1 H), 8.44 (br s, 1H), 8.03-7.0 (m, 5H), 6.4-5.85 (m, 1H), 4.75-3.65 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.03 y 1.91 (s, 3H), 1.49 y 1.44 (s, 9H).

21k) [3-(4-acetil-6-amino-2-difluorometil-2,3,4,5-tetrahidropirazin- 2-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico

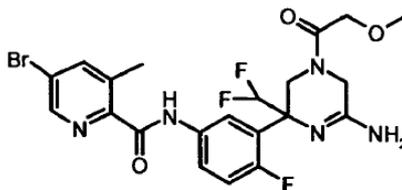
El compuesto 21j (140 mg, 0.234 mmol) se recogió en 0.5 ml de DCM y 1 ml de HCl 4N en dioxano se agitó 2 h. La mezcla se evaporó, se recogió en Na₂CO₃ al 10% y EtOAc. La fase aq se extrajo dos veces con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄. La purificación con cromatografía de silica gel (DCM/MeOH/25% de NH₄OH aq 90:10:0.5) proporcionó el compuesto base como un sólido incoloro. {TLC (DCM: MeOH: NH₃ (25 %, aq)/ 90: 10: 0.5) R_f 0.34; HPLC: R_{tH1} = 3.071 min; ESIMS: 498, 500 [(M+H)⁺, 1Br]; ¹H-NMR (360 MHz, DMSO-d₆ (mezcla rotamérica, relación 2:1): 10.65-10.51 (m, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.91-7.75 (m, 2H), 7.30-7.11 (m, 1 H), 6.44-6.01 (m, 2H), 4.09-3.66 (m, 4H), 2.56-2.54 (m, 3H), 1.93-1.86 (m, 3H)}.

Ejemplo 22: 2,2-dicloro-etil éster del ácido 5-amino-3-{5-[(5-bromo-3-metil-piridina-2-carbonil)-amino]-2-fluorofenil}-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-pirazina-1-carboxílico



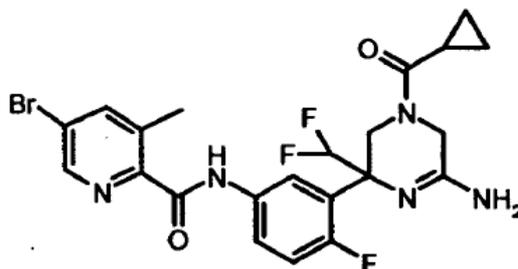
El compuesto base se preparó a partir de un producto secundario aislado en la etapa 21 i. {TLC (DCM: MeOH: NH₃ (25 %, aq)/ 90: 10: 0.5) R_f 0.44; HPLC: R_{tH3} = 2.776 min; ESIMS: 598 [(M+H)⁺]; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, señales amplias debido a los rotámeros): 10.59-10.55 (m, 1 H), 8.62 (d, 1 H), 7.87-7.82 (m, 1 H), 7.82-7.75 (m, 1 H), 7.16 (br s, 1 H), 6.37-6.28 (m, 3H), 4.41-4.34 (m, 2H), 3.97-3.71 (m, 4H), 2.52 (s, 3H)}.

Ejemplo 23: {3-[6-amino-2-difluorometil-4-(2-metoxi-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il]-4-fluoro-fenil}-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico



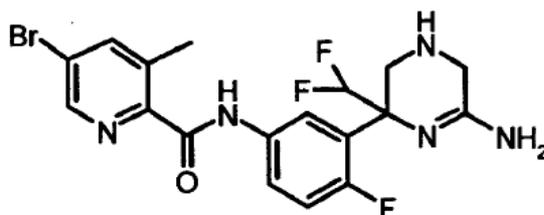
El compuesto base se preparó a partir del compuesto 21 i, utilizando el metoxi-acetil cloruro en lugar de anhídrido acético y mediante los procedimientos análogos a los utilizados en el Ejemplo 21. {TLC (DCM: MeOH: NH₃ (25 %, aq)/ 90: 10: 0.5) R_f 0.38; HPLC: R_{tH1} = 3.083 min; ESIMS: 528, 530 [(M+H)⁺, 1Br]; ¹H-NMR (360 MHz, DMSO-d₆ (mezcla 1:1 de diastereómeros): 10.64-10.52 (m, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.90-7.76 (m, 2H), 7.29-7.13 (m, 1 H), 6.47-6.04 (m, 2H), 6.41-6.28 (m, 2H), 6.22 (t, 1H, J = 55 Hz), 4.08-3.74 (m, 6H), 3.22-3.15 (m, 3H), 2.55 (s, 3H)}.

Ejemplo 24: [3-(6-amino-4-ciclopropanocarbonilo-2-difluorometil-2,3,4,5-tetrahidropirazin-2-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico



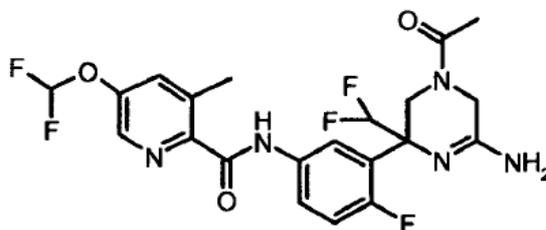
5 El compuesto base se preparó a partir del compuesto 21 i, utilizando ciclopropanocarbonilo cloruro en lugar de anhídrido acético y mediante procedimientos análogos a los utilizados en el Ejemplo 21. { HPLC: R_{tH1} = 3.187 min; ESIMS: 524, 526 [(M+H)⁺, 1Br]; ¹H-NMR (360 MHz, DMSO-d₆ (2:1 mezcla de rotámeros): 10.63-10.53 (m, 1H), 8.66 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.92-7.74 (m, 2H), 7.27-7.12 (m, 1H), 6.37-6.29 (m, 2H), 6.25 (t, 1H, $J=55$ Hz), 4.48-3.75 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 1.82-1.65 (m, 1 H), 0.77-0.29 (m, 1H)}.

10 **Ejemplo 25:** ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico [3-(6-amino-2-difluorometil-2,3,4,5-tetrahidropirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-amida



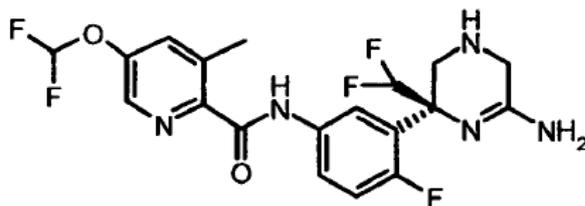
15 El compuesto base se preparó a partir del compuesto 21i a través de la desprotección como en el ejemplo 21. {TLC (DCM: MeOH: NH₃ (25 %, aq)/ 90: 10: 0.5) R_f 0.20; HPLC: R_{tH1} = 3.050 min; ESIMS: 456, 458 [(M+H)⁺, 1 Br]; ¹HNMR (360 MHz, DMSO-d₆): 10.53 (s, 1 H), 8.65 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.93-7.88 (m, 1H), 7.87-7.80 (m, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.13(t, 1H, $J=57$ Hz), 5.90 (br s, 1 H), 3.18 (t, 2H), 3.07 (t, 2H), 2.56 (s, 3H)}.

Ejemplo 26: [3-(4-acetil-6-amino-2-difluorometil-2,3,4,5-tetrahidropirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-difluorometoxi-3-metil-piridina-2-carboxílico



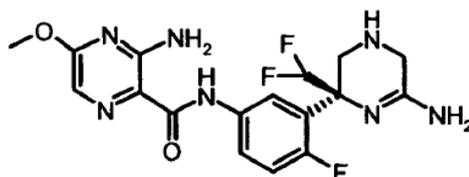
20 El compuesto base se preparó a partir del compuesto 21g mediante procedimientos análogos a los utilizados en el Ejemplo 21 y en lugar de utilizar el Ácido 1 como un socio de acoplamiento en la amida de acoplamiento. { HPLC: R_{tH2} = 2.795 min; ESIMS: 486 [(M+H)⁺]; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆ (mezcla de rotámeros 2 :1): 10.56-10.46 (m, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.87-7.74 (m, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.25-7.09 (m, 2H), 6.37-5.99 (m, 3H), 4.04-3.94 (m, 1H), 3.84 (s, 1 H), 2.58-2.54 (m, 3H), 1.90-1.82 (m, 3H)}.

25 **Ejemplo 27:** [3-((R)-6-amino-2-difluorometil- 2,3,4,5-tetrahidropirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-difluorometoxi-3-metil-piridina-2-carboxílico



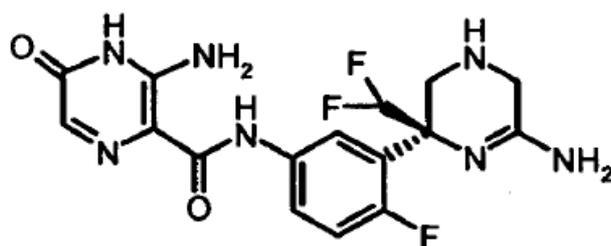
El compuesto base se preparó a partir del compuesto 21g, mediante procedimientos análogos a los utilizados en el Ejemplo 21 y en lugar de utilizar el Ácido 1 como un socio de acoplamiento en la amida de acoplamiento. Los enantiómeros se separaron en una columna Chiralpak® OD-H, 30 x 250 mm utilizando CO₂/(MeOH + 1 % de IPAm)/ 60:40 (isocrático) como un eluente. El compuesto base es el enantiómero que se mueve más rápido. {HPLC: Rt_{H1} = 3.047 min; ESIMS: 444 [(M+H)⁺]; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.46 (s, 1 H), 8.40 (d, 1 H), 7.91-7.86 (m, 1H), 7.84-7.78 (m, 1H), 7.42 (t, 1 H, J= 73 Hz), 7.12 (dd, 1 H), 6.71 (t, 1H, J=56 Hz), 5.88 (br s, 2H), 3.20-2.98 (m, 4H), 2.57 (s, 3H)}.

Ejemplo 28: [3-((R)-6-amino-2-difluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-amino-5-metoxi-pirazina-2-carboxílico



El compuesto base se preparó a partir del compuesto 21 g, mediante procedimientos análogos a los utilizados en el Ejemplo 21 y en lugar de utilizar el Ácido 2 como un socio de acoplamiento en la amida de acoplamiento. Los enantiómeros se separaron en una columna Chiralpak® AD 20um (5x50cm) utilizando MeOH/EtOH/+0.01% de DEA como un eluente. El compuesto base es el enantiómero que se mueve más lento. {HPLC: Rt_{H1} = 2.889 min; ESIMS: 410 [(M+H)⁺]; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.04 (s, 1H), 7.88 (dd, 1 H), 8.16 (s, 1H), 7.77-7.71 (m, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.09 (dd, 1H), 6.09 (t, 1 H, J=55 Hz), 5.88 (br s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.21-2.94 (m, 5H)}.

Ejemplo 29: [3-((R)-6-amino-2-difluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-amino-5-oxo-4,5-dihidro-pirazina-2-carboxílico



El compuesto base se aisló durante la purificación del Ejemplo 28 como un producto secundario. {HPLC: Rt_{H1} = 2.427/2.547 min; ESIMS: 396 [(M+H)⁺]; ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): 10.00 (s, 1 H), 9.90 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.02-7.97 (m, 1 H), 7.84-7.80 (m, 1 H), 7.30 (dd, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 6.71 (t, 1 H, J=54 Hz), 4.23 (d, 1 H), 4.12 (d, 1H), 3.80 (s, 2H)}.

Preparación de Intermedios Ácidos

Las unidades estructurales del ácido sustituido fueron disponibles comercialmente o se pueden preparar como se describe en la literatura o de una manera análoga, por ejemplo WO 2005063738, WO 2009091016, WO 2010047372, Bioorg. Med. Chem. 2001, 9, 2061-2071, o se pueden preparar como se describe a continuación o de una manera análoga.

Ácido-1: ácido 5-difluorometoxi-3-metil-piridina-2-carboxílico

a) 5-Difluorometoxi-3-metil-piridina-2-carbonitrilo

5 Se agitó una solución de 5-hidroxi-3-metil-piridina-2-carbonitrilo (Registro CAS 228867-86-5) (228 mg, 1.70 mmol), clorodifluoroacetato de sodio (Registro CAS 1895-39-2) (518 mg, 3.40 mmol) y K_2CO_3 (705 mg, 5.10 mmol) en DMF (7 ml), durante 0.5 h a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución aq. saturada. y salmuera. Las capas acuosas se volvieron a extraer con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el filtrado se concentró. Después de la cromatografía instantánea de sílica gel (gradiente ciclohexano / EtOAc 0-3 min 95:5, 3-35 min 95:5 a 60:40) se obtuvo el compuesto base como un aceite incoloro.

UPLC R_{tH7} = 0.87 min; ESIMS: 185 [(M+H)+];

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.40 (d, 1 H), 7.45 (d, 1H), 6.64 (t, 1 H), 2.61 (s, 3H).

10 b) Ácido 5-difluorometoxi-3-metil-piridina-2-carboxílico

15 A una solución de 5-difluorometoxi-3-metil-piridina-2-carbonitrilo (145 mg, 0.787 mmol) en EtOH (5 ml) se le adicionó solución acuosa de NaOH 1 M (2.5 ml). La mezcla de reacción se agitó, durante 7h a 70 °C, a continuación por 9h a temperatura ambiente. Se diluyó con Et_2O y se extrajo dos veces con agua. Las capas combinadas se volvieron a extraer con Et_2O , se acidificaron a pH 2 con HCl aq. 1M y se extrajeron dos veces con TBME. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el filtrado se concentró para producir el compuesto base como un sólido de color blanco, el cual se utilizó para la siguiente etapa sin una purificación adicional.

UPLC R_{tH7} = 0.61 min; ESIMS: 204 [(M+H)+];

1H NMR (400 MHz, MeOD): 8.32 (d, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.06 (t, 1H), 2.64 (s, 3H).

Ácido-2: ácido 3-amino-5-metoxi-pirazina-2-carboxílico**20 a) éster metílico del ácido 3-amino-5-metoxi-pirazina-2-carboxílico**

25 Se adicionaron en porciones 75 mg (1.866 mmol) de hidruro de sodio al 60% en aceite a 0 °C, a 5 ml de MeOH y la mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 30 min. Después de volver a enfriar a 0 °C, se adicionaron 350 mg (1.866 mmol) del éster metílico del ácido 3-amino-5-cloro-pirazina- 2-carboxílico (GB 1248146) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se adicionó NH_4Cl saturado aq. y la mezcla se extrajo con DCM y EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado aq., se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó por medio de cromatografía de sílica gel (ciclohexano a EtOAc) para proveer el compuesto base como un sólido incoloro.

UPLC: R_{tH7} = 0.61 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 184.2;

1H -NMR (360 MHz, $DMSO-d_6$): 7.52 (s, 1 H), 7.49 (br s, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H).

30 b) ácido 3-amino-5-metoxi-pirazina-2-carboxílico

35 A una solución de 200 mg (1.092 mmol) éster metílico del ácido 3-amino-5-metoxi-pirazina-2-carboxílico en 4 ml de THF, se le adicionaron 1.20 ml (1.20 mmol) de hidróxido de sodio 1 N y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 29 h. A la mezcla se le adicionaron 1.09 ml (1.09 mmol) de HCl 1 N después de agitar, durante 5 min se adicionó tolueno y los solventes se evaporaron para proveer el compuesto base junto con cloruro de sodio como un sólido incoloro. La mezcla se utilizó para las reacciones de acoplamiento sin una purificación adicional.

HPLC: R_{tH8} = 0.52 min; ESIMS $[M+H]^+$ = 170.0;

1H NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$): 12.48 (br s, 1 H), 7.57 (br s, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 3.88 (s, 3 H).

Ejemplo 30: Actividad biológica de los compuestos de la fórmula I

40 Los compuestos de los Ejemplos anteriores mostraron los siguientes valores de IC_{50} en la Prueba 1 descrita anteriormente en este documento:

Tabla 1

Ejemplo	IC ₅₀ [μM] de Bace	Ejemplo	IC ₅₀ [μM] de Bace
1	4.1	2	0.18
3	0.4	4	0.095
5	0.12	6	0.051
7	0.068	8	0.021
9	0.033	10	0.034
11	0.02	12	0.02
13	0.007	14	0.063
15	1.3	16	0.03
17	0.028	18	0.021
19	0.022	20	0.052
21	0.009	22	0.005
23	0.007	24	0.011
25	0.028	26	0.023
27	0.022	28	0.02
29	0.22		

Los compuestos de los Ejemplos anteriores mostraron los siguientes valores de IC₅₀ en la Prueba 4 descrita anteriormente en este documento:

5

Tabla 2

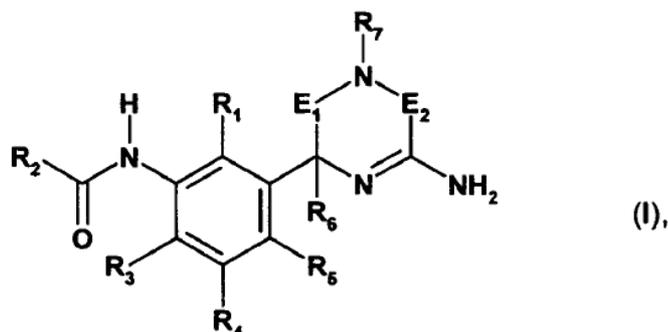
Ejemplo	IC ₅₀ [μM] de Bace	Ejemplo	IC ₅₀ [μM] de Bace
1	3.2	2	0.12
3	0.26	4	0.091
5	0.19	6	0.059
7	0.16	8	0.074
9	0.037	10	0.074
11	0.04	12	0.084
13	0.28	14	0.13

(continuación)

Ejemplo	IC ₅₀ [μM] de Bace	Ejemplo	IC ₅₀ [μM] de Bace
15	0.98	16	0.0067
17	0.074	18	0.061
19	0.015	20	0.057
21	0.031	22	0.021
23	0.034	24	0.028
25	0.01	26	0.044
27	0.012	28	0.0057
29	0.86		

Las siguientes son modalidades adicionales de la invención:

- 5 Modalidad 1: Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la cual

- 10 R₁ es hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈), halógeno-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈), halógeno-alquiltio (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-(alquilo C₁₋₈, alcoxi (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquenilo (C₂₋₈), o alquinilo (C₂₋₈);

- 15 R₂ es un grupo arilo, heteroarilo o heterocíclico no-aromático G₁, grupo G₁ que es opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, amino, aminocarbonilo, halógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), hidroxilo, oxo, alcoxi (C₁₋₈), halógeno-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈), halógeno-alquiltio (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquenilo (C₂₋₈), alquinilo (C₂₋₈), alquenoxi (C₂₋₈) y un grupo cicloalquilo (C₃₋₈), arilo, heteroarilo o heterocíclico no-aromático G₂, grupo G₂ que es opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, aminocarbonilo, halógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), hidroxilo, alcoxi (C₁₋₈), halógeno-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈), halógeno-alquiltio (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquenilo (C₂₋₈) y alquinilo (C₂₋₈);

- 25 R₃ es hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈); halógeno-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈), halógeno-alquiltio (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquenilo (C₂₋₈), o alquinilo (C₂₋₈);

ya sea

5 R₄ es hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈), halógeno-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈), halógeno-alquiltio (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alqueno (C₂₋₈), o alquino (C₂₋₈); y R₅ es hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈), halógeno-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈), halógeno-alquiltio (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alqueno (C₂₋₈), o alquino (C₂₋₈);

o

10 R₄ y R₅, considerados en su conjunto, son -C(H)=C(H)-C(H)=C(H)- o un grupo alqueno (C₁₋₈), en el que 1 o 2 miembros del anillo -CH₂- del grupo alqueno (C₁₋₈) opcionalmente se reemplazan con miembros del anillo hetero independientemente seleccionados del grupo, que consiste de -N(H)-, -N[alquilo (C₁₋₈)]-, -O-, -S-, -S(=O)- o -S(=O)₂-;

15 R₆ es hidrógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), hidroxialquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), mercaptalquilo (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), aminoalquilo (C₁₋₈), N-alquilo (C₁₋₈)-aminoalquilo (C₁₋₈), N,N-di[alquilo (C₁₋₈)]aminoalquilo (C₁₋₈) con dos fracciones alquilo (C₁₋₈) idénticas o diferentes en la fracción N,N-di[alquilo (C₁₋₈)]amino, alqueno (C₂₋₈), o alquino (C₂₋₈);

20 R₇ es hidrógeno, alquilo (C₁₋₈), alquilo (C₁₋₈) sustituido por un halógeno, cicloalquilo (C₃₋₈)-alquilo (C₁₋₈), cicloalcoxi (C₃₋₈)-alquilo (C₁₋₈), ariloalquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alquilo (C₁₋₈) sulfino, alquilo (C₁₋₈) sulfinoalquilo (C₁₋₈), alquilo (C₁₋₈) sulfino, alquilo (C₁₋₈) sulfinoalquilo (C₁₋₈), aminoalquilo (C₁₋₈), alquilo (C₁₋₈) aminoalquilo (C₁₋₈), di alquilo (C₁₋₈) aminoalquilo (C₁₋₈) con dos fracciones alquilo (C₁₋₈) idénticas o diferentes en la fracción dialquilo (C₁₋₈) amino, aminosulfino, alquilo (C₁₋₈) aminosulfino, dialquilo (C₁₋₈) aminosulfino con dos fracciones alquilo (C₁₋₈) idénticas o diferentes, formilo, alquilo (C₁₋₈) carbonilo, formiloalquilo (C₁₋₈), alquilo (C₁₋₈) carboniloalquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈) carbonilo, halógeno-alcoxi (C₁₋₈) carbonilo, alcoxi (C₁₋₈) carboniloalquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈) carbonilo, o un grupo cicloalquilo (C₃₋₈) carbonilo, arilcarbonilo, ariloalquilo (C₁₋₈) carbonilo, heteroarilcarbonilo, heteroariloalquilo (C₁₋₈) carbonilo, no-aromático heterocíclico carbonilo, cicloalquilo (C₃₋₈) sulfino, arilsulfino, ariloalquilo (C₁₋₈) sulfino, heteroarilsulfino, heteroariloalquilo (C₁₋₈) sulfino, no-aromático heterocíclicosulfino, cicloalquilo (C₃₋₈), arilo, ariloalquilo (C₁₋₈), heteroarilo, heteroariloalquilo (C₁₋₈) o heterocíclico no-aromático G₃, grupo G₃ que es opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, aminocarbonilo, halógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), hidroxialcoxi (C₁₋₈), halógeno-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈), halógeno-alquiltio (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alqueno (C₂₋₈), alquino (C₂₋₈) y un grupo cicloalquilo (C₃₋₈), arilo, heteroarilo o heterocíclico no-aromático G₄, grupo G₄ que es opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, aminocarbonilo, halógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), hidroxialcoxi (C₁₋₈), halógeno-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈), halógeno-alquiltio (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alqueno (C₂₋₈) y alquino (C₂₋₈);

E₁ es -C(R₈)(R₉)-, o -C(R₈)(R₉)-C(R₁₀)(R₁₁)-;

E₂ es -C(R₁₂)(R₁₃)-, o -C(R₁₂)(R₁₃)-C(R₁₄)(R₁₅)-;

40 ya sea

cada uno de R₈ y R₉ se selecciona independientemente del grupo, que consiste de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈) y alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈);

o

R₈ y R₉, considerados en su conjunto, son oxo o -CH₂-CH₂-;

45 ya sea

cada uno de R₁₀ y R₁₁ se selecciona independientemente del grupo, que consiste de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈) y alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈);

o

R₁₀ y R₁₁, considerados en su conjunto, son oxo o -CH₂-CH₂-;

ya sea

cada uno de R₁₂ y R₁₃ se selecciona independientemente del grupo, que consiste de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈) y alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈);

5 o

R₁₂ y R₁₃, considerados en su conjunto, son oxo o -CR₁₆R₁₇CR₁₈R₁₉-

en donde R₁₆, R₁₇, R₁₈ y R₁₉ se seleccionan independientemente de hidrógeno y fluoro; y

ya sea

10 cada uno de R₁₄ y R₁₅ se selecciona independientemente del grupo, que consiste de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈) y alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈);

o

R₁₄ y R₁₅, considerados en su conjunto, son oxo o -CH₂-CH₂-.

Modalidad 2: Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde R₁ es hidrógeno.

15 Modalidad 3: Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1 o la Modalidad 2, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde R₂ es fenilo o un grupo heteroarilo G1 de 5 miembros en el cual 1, 2 o 3 miembros del anillo de la estructura son miembros del anillo hetero independientemente seleccionados del grupo que consiste de un miembro del anillo nitrógeno, un miembro del anillo oxígeno y un miembro del anillo azufre, grupo G1 que es opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de

20 ciano, amino, aminocarbonilo, halógeno, alquilo (C₁₋₄), halógeno-(C₁₋₄) alquilo, hidroxilo, oxo, (C₁₋₄)alcoxi, halógeno-(C₁₋₄)alcoxi, alquiltio (C₁₋₄), halógeno-alquiltio (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄)-alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄)-alcoxi (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄)-alquiltio (C₁₋₄), alquiltio (C₁₋₄)-alquilo (C₁₋₄), alquiltio (C₁₋₄)-alcoxi (C₁₋₄), alquiltio (C₁₋₄)-alquiltio (C₁₋₄), alquenoilo (C₂₋₄), alquinilo (C₂₋₄), alquenoxi (C₂₋₄), y alquinoxio (C₂₋₄).

25 Modalidad 4: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1 a 3, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde R₃ es hidrógeno.

Modalidad 5: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1 a 4, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde R₄ es hidrógeno, o halógeno; y R₅ es hidrógeno, o halógeno.

Modalidad 6: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1 a 5, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde R₆ es alquilo (C₁₋₃), o halógeno-alquilo (C₁₋₃).

30 Modalidad 7: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1 a 6, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde R₇ es hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), halógeno-alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₄)-alquilo (C₁₋₄), alquilo (C₁₋₆)carbonilo, alcoxi (C₁₋₆) carbonilo, halógeno- alcoxi (C₁₋₆)carbonilo, alcoxi (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆) carbonilo, cicloalquilo (C₃₋₈), cicloalquilo (C₃₋₆)carbonilo, o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de ciano, halógeno, hidroxilo, alquilo (C₁₋₄),

35 halógeno-alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno-alcoxi (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₃) y alcoxi (C₁₋₃)-alcoxi (C₁₋₃).

Modalidad 8: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1 a 7, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde E₁ es -C(R₈)(R₉)- y

ya sea

40 cada uno de R₈ y R₉ se selecciona independientemente del grupo, que consiste de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₃) y halógeno-alquilo (C₁₋₃);

o

R₈ y R₉, considerados en su conjunto, son oxo o -CH₂-CH₂-.

Modalidad 9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1 a 8, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde E₂ es -C(R₁₂)(R₁₃)- y

ya sea

5 cada uno de R₁₂ y R₁₃ se selecciona independientemente del grupo, que consiste de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₃) y halógeno-alquilo (C₁₋₃);

o

R₁₂ y R₁₃, considerados en su conjunto, son oxo o -CH₂-CH₂-.

Modalidad 10: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1 a 9, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, que se selecciona del grupo que consiste de:

10 [3-(6-amino-2,4-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-4-fluorofenil]- amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;

[3-(6-amino-2,4-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]- amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;

[3-(6-amino-2,4-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-fenil]- amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;

15 [3-(6-amino-2,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-4-fluorofenil]- amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;

[3-(6-amino-2,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-4-fluorofenil]- amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico;

[3-(6-amino-4-etil-2-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-4- fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;

20 [3-(6-amino-2,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-4- fluoro-fenil]-amida del ácido 3,5-dicloro-piridina-2-carboxílico;

[3-(6-amino-4-etil-2-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-4- fluoro-fenil]-amida del ácido 3,5-dicloro-piridina-2-carboxílico;

25 [3-(6-amino-4-isopropil-2-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-4- fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;

{3-[6-amino-4-(2-metoxi-etil)-2-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirazin- 2-il]-4-fluoro-fenil}-amida del ácido 3,5-dicloro-piridina-2-carboxílico;

{3-[6-amino-4-(2-metoxi-etil)-2-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirazin- 2-il]-4-fluoro-fenil}-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;

30 {3-[6-amino-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-2,3,4, 5-tetrahidro- pirazin-2-il]-4-fluoro-fenil}-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;

[3-(6-amino-2-metil-5-oxo-4-piridin-3-il-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)- 4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;

35 [3-(6-amino-4-etil-2-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-4- fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico;

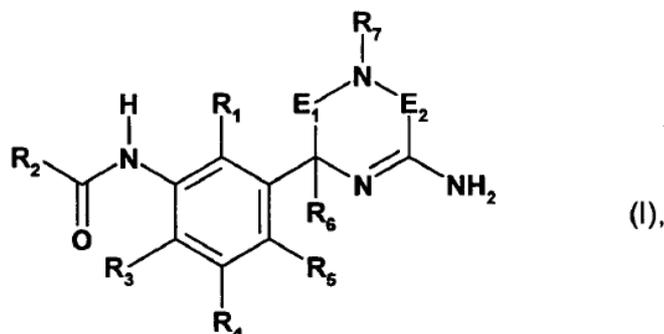
[3-(6-amino-5-etil-2,4-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;

[3-(6-amino-2-difluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]- amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;

- [3-(6-amino-2-difluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]- amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico;
- [3-(6-amino-2-difluorometil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-4- fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico;
- 5 Éster metílico del ácido 5-amino-3-{5-[(5-bromo-piridina-2-carbonil)-amino]-2-fluoro-fenil}-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-pirazina- 1-carboxílico;
- Éster metílico del ácido 5-amino-3-{5-[(5-ciano-piridina-2-carbonil)-amino]-2-fluoro-fenil}-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-pirazina- 1-carboxílico;
- 10 [3-(4-acetil-6-amino-2-difluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin- 2-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- 2,2-dicloro-etil éster del ácido 5-amino-3-{5-[(5-bromo-3-metil-piridina-2-carbonil)-amino]-2-fluoro-fenil}-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-pirazina-1-carboxílico;
- {3-[6-amino-2-difluorometil-4-(2-metoxi-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro- pirazin-2-il]-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- 15 [3-(6-amino-4-ciclopropanocarbonilo-2-difluorometil-2,3,4,5- tetrahidro-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- [3-(6-amino-2-difluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-4- fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- 20 [3-(4-acetil-6-amino-2-difluorometil-2,3,4,5-tetrahidro- pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-difluorometoxi-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- [3-(6-amino-2-difluorometil-2,3,4,5-tetrahidropirazin- 2-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-difluorometoxi-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- [3-(6-amino-2-difluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)- 4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-amino-5-metoxi-pirazina-2-carboxílico; y
- 25 [3-(6-amino-2-difluorometil-2,3,4,5-tetrahidropirazin- 2-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-amino-5-oxo-4,5-dihidro-pirazina-2-carboxílico.
- Modalidad 11: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1 a 10, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, para utilizar como un medicamento.
- 30 Modalidad 12: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1 a 10, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, para utilizar en el tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer o la deficiencia cognitiva leve.
- Modalidad 13: Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1 a 10, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, como ingrediente activo y un diluyente o portador farmacéutico.
- 35 Modalidad 14: El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1 a 10, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer o la deficiencia cognitiva leve.
- 40 Modalidad 15: Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1 a 10, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, y una segunda sustancia farmacéutica, para la administración secuencial o simultánea.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), o una sal de este farmacéuticamente aceptable,



en la cual

5 R_1 es hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈), halógeno-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈), halógeno-alquiltio (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquenilo (C₂₋₈), o alquinilo (C₂₋₈);

10 R_2 es un grupo arilo, heteroarilo o heterocíclico no-aromático G₁, grupo G₁ que es opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, amino, aminocarbonilo, halógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), hidroxilo, oxo, alcoxi (C₁₋₈), halógeno-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈), halógeno-alquiltio (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquenilo (C₂₋₈), alquinilo (C₂₋₈), alquenoxi (C₂₋₈), alquinoxio (C₁₋₈) y un grupo cicloalquilo (C₃₋₈), arilo, heteroarilo o heterocíclico no-aromático G₂, grupo G₂ que es opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de ciano, aminocarbonilo, halógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), hidroxilo, alcoxi (C₁₋₈), halógeno-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈), halógeno-alquiltio (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquenilo (C₂₋₈) y alquinilo (C₂₋₈);

20 R_3 es hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈); halógeno-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈), halógeno-alquiltio (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquenilo (C₂₋₈), o alquinilo (C₂₋₈);

ya sea

25 R_4 es hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈), halógeno-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈), halógeno-alquiltio (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquenilo (C₂₋₈), o alquinilo (C₂₋₈); y

30 R_5 es hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈), halógeno-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈), halógeno-alquiltio (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquenilo (C₁₋₈), o alquinilo (C₁₋₈);

o

35 R_4 y R_5 , considerados en su conjunto, son -C(H)=C(H)-C(H)=C(H)- o un grupo alquileo (C₁₋₈), en el que 1 o 2 miembros del anillo -CH₂- del grupo alquileo (C₁₋₈), opcionalmente se reemplazan con miembros del anillo hetero independientemente seleccionados del grupo, que consiste de -N(H)-, -N[alquilo (C₁₋₈)]-, -O-, -S-, -S(=O)- o -S(=O)₂-;

R_6 es hidrógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), hidroxilo-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), mercapto-alquilo (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), amino-alquilo (C₁₋₈), N-alquilo (C₁₋₈)-amino-alquilo (C₁₋₈), N,N-di-[alquilo (C₁₋

8)]amino-alquilo (C₁₋₈) con dos fracciones alquilo (C₁₋₈) idénticas o diferentes en la fracción N,N-di-[alquilo (C₁₋₈)]amino, alqueno (C₂₋₈), o alquino (C₂₋₈);

5 R₇ es hidrógeno, alquilo (C₁₋₈), alquilo (C₁₋₈) sustituido por un halógeno, cicloalquilo (C₃₋₈)-alquilo (C₁₋₈), cicloalcoxi (C₃₋₈)-alquilo (C₁₋₈), ariloalcoxi-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alquilo (C₁₋₈)sulfino, alquilo (C₁₋₈)sulfinil-alquilo (C₁₋₈), alquilo (C₁₋₈)sulfonilo, alquilo (C₁₋₈)sulfonil-alquilo (C₁₋₈), amino-alquilo (C₁₋₈), alquilo (C₁₋₈)amino-alquilo (C₁₋₈), di alquilo (C₁₋₈)amino-alquilo (C₁₋₈) con dos fracciones alquilo (C₁₋₈) idénticas o diferentes en la fracción dialquilo (C₁₋₈)amino, aminosulfonilo, alquilo (C₁₋₈)aminosulfonilo, dialquilo (C₁₋₈)aminosulfonilo con dos fracciones alquilo (C₁₋₈) idénticas o diferentes, formilo, alquilo (C₁₋₈)carbonilo, formilo-alquilo (C₁₋₈), alquilo (C₁₋₈)carbonilo-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)carbonilo, halógeno-alcoxi (C₁₋₈)carbonilo, alcoxi (C₁₋₈)carbonilo-alquilo (C₁₋₈), 10 alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈)carbonilo, o un grupo cicloalquilo (C₃₋₈)carbonilo, arilcarbonilo, aril-alquilo (C₁₋₈)carbonilo, heteroarilcarbonilo, heteroarilo-alquilo (C₁₋₈)carbonilo, heterociclicarbonilo no-aromático, cicloalquilo (C₃₋₈)sulfonilo, arilsulfonilo, arilo-alquilo (C₁₋₈)sulfonilo, heteroarilsulfonilo, heteroaril-alquilo (C₁₋₈)sulfonilo, heterociclicsulfonilo no-aromático, cicloalquilo (C₃₋₈), arilo, aril-alquilo (C₁₋₈), heteroarilo, heteroaril-alquilo (C₁₋₈) o heterocíclico no-aromático G₃, grupo G₃ que es opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, 15 que consiste de ciano, aminocarbonilo, halógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), hidroxilo, alcoxi (C₁₋₈), halógeno-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈), halógeno-alquiltio (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alqueno (C₂₋₈), alquino (C₂₋₈) y un grupo cicloalquilo (C₃₋₈), arilo, heteroarilo o heterocíclico no-aromático G₄, grupo G₄ que es opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que 20 consiste de ciano, aminocarbonilo, halógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), hidroxilo, alcoxi (C₁₋₈), halógeno-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈), halógeno-alquiltio (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alcoxi (C₁₋₈), alquiltio (C₁₋₈)-alquiltio (C₁₋₈), alqueno (C₂₋₈) y alquino (C₂₋₈);

E₁ es -C(R₈)(R₉)-, o -C(R₈)(R₉)-C(R₁₀)(R₁₁)-;

25 E₂ es -C(R₁₂)(R₁₃)-, o -C(R₁₂)(R₁₃)-C(R₁₄)(R₁₅)-;

ya sea

cada uno de R₈ y R₉ se selecciona independientemente del grupo, que consiste de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈) y alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈);

o

30 R₈ y R₉, considerados en su conjunto, son oxo o -CH₂-CH₂-;

ya sea

cada uno de R₁₀ y R₁₁ se selecciona independientemente del grupo, que consiste de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈) y alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈);

o

35 R₁₀ y R₁₁, considerados en su conjunto, son oxo o -CH₂-CH₂-;

ya sea

cada uno de R₁₂ y R₁₃ se selecciona independientemente del grupo, que consiste de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈) y alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈);

o

40 R₁₂ y R₁₃, considerados en su conjunto, son oxo o -CR₁₆R₁₇-CR₁₈R₁₉-

en donde R₁₆, R₁₇, R₁₈ y R₁₉ se seleccionan independientemente de hidrógeno y fluoro; y

ya sea

cada uno de R₁₄ y R₁₅ se selecciona independientemente del grupo, que consiste de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₈), halógeno-alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈) y alquiltio (C₁₋₈)-alquilo (C₁₋₈);

o

R₁₄ y R₁₅, considerados en su conjunto, son oxo o -CH₂-CH₂-.

2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde R₁ es hidrógeno.
- 5 3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde R₂ es fenilo o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros G₁ en cuya estructura 1, 2, 3, o 4 miembros del anillo son miembros del anillo hetero independientemente seleccionados del grupo que consiste de un miembro del anillo nitrógeno, un miembro del anillo oxígeno y un miembro del anillo azufre, el grupo G₁ que es opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo, que consiste de
- 10 ciano, amino, aminocarbonilo, halógeno, alquilo (C₁₋₄), halógeno-alquilo (C₁₋₄), hidroxilo, oxo, alcoxi (C₁₋₄), halógeno-alcoxi (C₁₋₄), alquiltio (C₁₋₄), halógeno-alquiltio (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄)-alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄)-alcoxi (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄)-alquiltio (C₁₋₄), alquiltio (C₁₋₄)-alquilo (C₁₋₄), alquiltio (C₁₋₄)-alcoxi (C₁₋₄), alquiltio (C₁₋₄)-alquiltio (C₁₋₄), alqueno (C₂₋₄), alqueno (C₂₋₄), alqueno (C₂₋₄), y alqueno (C₂₋₄).
- 15 4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde R₃ es hidrógeno.
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde R₄ es hidrógeno, o halógeno; y R₅ es hidrógeno, o halógeno.
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde R₆ es alquilo (C₁₋₃), o halógeno-alquilo (C₁₋₃).
- 20 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde R₇ es hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), halógeno-alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₄)-alquilo (C₁₋₄), alquilo (C₁₋₆) carbonilo, alcoxi (C₁₋₆) carbonilo, halógeno-alcoxi (C₁₋₆) carbonilo, alcoxi (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆) carbonilo, cicloalquilo (C₃₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆)-carbonilo, o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de ciano, halógeno, hidroxilo, alquilo (C₁₋₄), halógeno-
- 25 alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno-alcoxi (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₃) y alcoxi (C₁₋₃)-alcoxi (C₁₋₃).
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde E₁ es -C(R₈)(R₉)- y

ya sea

- 30 cada uno de R₈ y R₉ se selecciona independientemente del grupo, que consiste de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₃) y halógeno-alquilo (C₁₋₃);

o

R₈ y R₉, considerados en su conjunto, son oxo o -CH₂-CH₂-.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde E₂ es -C(R₁₂)(R₁₃)- y

35 ya sea

cada uno de R₁₂ y R₁₃ se selecciona independientemente del grupo, que consiste de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo (C₁₋₃) y halógeno-alquilo (C₁₋₃);

o

R₁₂ y R₁₃, considerados en su conjunto, son oxo o -CH₂-CH₂-.

- 40 10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, que se selecciona del grupo que consiste de:

[3-(6-amino-2,4-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-4-fluorofenil]- amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;

- [3-(6-amino-2,4-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]- amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- [3-(6-amino-2,4-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-fenil]- amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- [3-(6-amino-2,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-4-fluorofenil]- amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- 5 [3-(6-amino-2,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-4-fluorofenil]- amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico;
- [3-(6-amino-4-etil-2-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-4- fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- 10 [3-(6-amino-2,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-4- fluoro-fenil]-amida del ácido 3,5-dicloro-piridina-2-carboxílico;
- [3-(6-amino-4-etil-2-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-4- fluoro-fenil]-amida del ácido 3,5-dicloro-piridina-2-carboxílico;
- [3-(6-amino-4-isopropil-2-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-4- fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- 15 {3-[6-amino-4-(2-metoxi-etil)-2-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirazin- 2-il]-4-fluoro-fenil}-amida del ácido 3,5-dicloro-piridina-2-carboxílico;
- {3-[6-amino-4-(2-metoxi-etil)-2-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirazin- 2-il]-4-fluoro-fenil}-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- 20 {3-[6-amino-2-metil-4-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro- pirazin-2-il]-4-fluoro-fenil}-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- [3-(6-amino-2-metil-5-oxo-4-piridin-3-il-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)- 4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- [3-(6-amino-4-etil-2-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-4- fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico;
- 25 [3-(6-amino-5-etil-2,4-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- [3-(6-amino-2-difluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]- amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico;
- 30 [3-(6-amino-2-difluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]- amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico;
- [3-(6-amino-2-difluorometil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-4- fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico;
- Éster metílico del ácido 5-amino-3-{5-[(5-bromo-piridina-2-carbonil)-amino]-2-fluoro-fenil}-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-pirazina-1-carboxílico;
- 35 Éster metílico del ácido 5-amino-3-{5-[(5-ciano-piridina-2-carbonil)-amino]-2-fluoro-fenil}-3-difluorometil-3,6-dihidro-2H-pirazina-1-carboxílico;
- [3-(4-acetil-6-amino-2-difluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin- 2-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico;
- 40 Éster 2,2-dicloro-etílico del ácido 5-amino-3-{5-[(5-bromo-3-metil-piridina-2-carbonil)-amino]-2-fluoro-fenil}-3-difluorometil-3,6-dihidro- 2H-pirazina-1-carboxílico;

{3-[6-amino-2-difluorometil-4-(2-metoxi-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro- pirazin-2-il]-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico;

[3-(6-amino-4-ciclopropanocarbonil-2-difluorometil-2,3,4,5-tetrahidro- pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico;

5 [3-(6-amino-2-difluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)-4- fluoro-fenil]-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico;

[3-(4-acetil-6-amino-2-difluorometil-2,3,4,5-tetrahidro- pirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-difluorometoxi-3-metil-piridina-2-carboxílico;

10 [3-(6-amino-2-difluorometil-2,3,4,5-tetrahidropirazin- 2-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-difluorometoxi-3-metil-piridina-2-carboxílico;

[3-(6-amino-2-difluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-pirazin-2-il)- 4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-amino-5-metoxi-pirazina-2-carboxílico; y

[3-(6-amino-2-difluorometil-2,3,4,5-tetrahidropirazin-2-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-amino-5-oxo-4,5-dihidro-pirazina-2-carboxílico.

15 11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, para utilizar como un medicamento.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, para utilizar en el tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer o la deficiencia cognitiva leve.

20 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, como ingrediente activo y un diluyente o portador farmacéutico.

14. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedad de Alzheimer o la deficiencia cognitiva leve.

25 15. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, y una segunda sustancia farmacéutica, para una administración secuencial o simultánea.