

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 700**

51 Int. Cl.:

C07D 487/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.07.2011 PCT/US2011/044038**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.01.2012 WO2012009553**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2011 E 11807523 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016 EP 2593456**

54 Título: **Inhibidores de la aldosa reductasa y usos de los mismos**

30 Prioridad:

16.07.2010 US 365098 P

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

25.05.2017

73 Titular/es:

**THE TRUSTEES OF COLUMBIA UNIVERSITY IN
THE CITY OF NEW YORK (100.0%)
412 Low Memorial Library 535 West 116th Street
New York, New York 10027, US**

72 Inventor/es:

**WASMUTH, ANDREW;
LANDRY, DONALD, W.;
DENG, SHI, XIAN;
RAMASAMY, RAVICHANDRAN;
SCHMIDT, ANN MARIE y
MYLARI, BANAVARA, L.**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 613 700 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

Inhibidores de la aldosa reductasa y usos de los mismos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos novedosos y composiciones farmacéuticas de los mismos, y métodos para promover el envejecimiento saludable de la piel, el tratamiento de trastornos de la piel, el tratamiento de trastornos cardiovasculares, el tratamiento de trastornos renales, el tratamiento de trastornos de la angiogénesis, tales como cáncer, tratamiento de daño tisular, tal como daño de tejido no cardíaco, el tratamiento de infarto de miocardio evolutivo y el tratamiento de diversos otros trastornos, tales como complicaciones que surgen de la diabetes con los compuestos y composiciones de la invención. Otros trastornos pueden incluir, pero no se limitan a, aterosclerosis, enfermedad de las arterias coronarias, nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, infecciones de la piel, enfermedad vascular periférica, accidente cerebrovascular, y similares.

Antecedentes de la invención

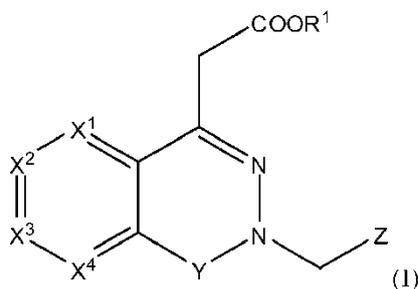
15 La diabetes es uno de los trastornos crónicos más comunes, en el que altos niveles de glucosa en sangre resultan de una falta de producción de insulina y/o sensibilidad a la insulina. Los individuos con alta glucosa en sangre metabolizan más glucosa mediante una vía de glucosa a sorbitol a fructosa en células insensibles a la insulina, tales como cristalinos, nervios periféricos y glomérulos. Esto conduce a una abundancia en exceso de sorbitol en las células, que no difunde fácilmente a través de la membrana celular. La elevada concentración de sorbitol desencadena una entrada de agua en las células, causando hinchazón y un posible daño.

20 La aldosa reductasa, una enzima presente en muchas partes del cuerpo, cataliza la reducción de glucosa a sorbitol, una de las etapas en la vía de sorbitol que es responsable de la formación de fructosa a partir de glucosa. La actividad de aldosa reductasa aumenta a medida que aumenta la concentración de glucosa en afecciones diabéticas donde los tejidos ya no son sensibles a la insulina. Estos tejidos incluyen, por ejemplo, cristalinos, nervios periféricos y glomérulos del riñón. El sorbitol no puede difundir fácilmente a través de las membranas celulares y, por tanto, se acumula, causando daño osmótico, que a su vez conduce a retinopatía, neuropatía y nefropatía. Por tanto, la inhibición de la aldosa reductasa podría prevenir la formación de sorbitol en células insensibles a insulina en diabéticos, y presenta un método novedoso para prevenir las complicaciones macrovasculares y microvasculares en pacientes diabéticos. Además, los inhibidores de la aldosa reductasa, tales como zopolrestat, pueden ayudar en el tratamiento o mejora de tales efectos y han mostrado eficacia en la cicatrización en el epitelio de la córnea de modelos animales diabéticos.

30 El documento US 4.954.629 describe un proceso y productos intermedios para la preparación de ácidos oxofalazinilacéticos y análogos de los mismos.

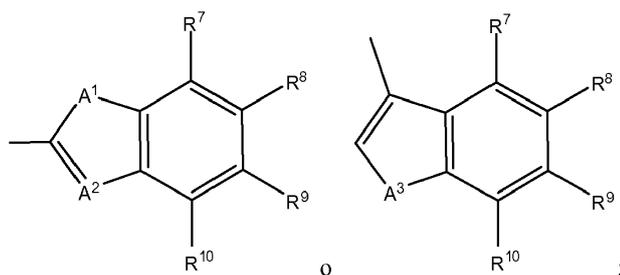
Sumario de la invención

En un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



en la que

- 35 R¹ es H, alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆) o amino (C₁-C₆)-alquilo;
 X¹ es N o CR³;
 X² es N o CR⁴;
 X³ es N o CR⁵;
 X⁴ es N o CR⁶; con la condición de que dos o tres de X¹, X², X³ o X⁴ sean N;
 40 Y es un enlace, C=O, C=S, C=NH o C=N-alquilo (C₁-C₄); Z es



A¹ es NR¹¹, O, S o CH₂;

A² es N o CH;

A³ es NR¹¹, O o S;

- 5 R³ a R¹⁰ son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, haloalquiltio, trifluoroacetilo, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alquiltio (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-sulfinilo o alquil (C₁-C₄)-sulfonilo; o dos de R³ a R⁶ o dos de R⁷ a R¹⁰ tomados conjuntamente son alquilen (C₁-C₄)-dioxi; y

R¹¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o C(O)O-alquilo (C₁-C₄); o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 10 En otro aspecto, la presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o disolvente del mismo.

- En otro aspecto más, la presente invención también se refiere al compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o disolvente del mismo, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o disolvente del mismo, para su uso como un medicamento. Los compuestos y/o
- 15 composiciones de la invención pueden ser útiles, por ejemplo, en promover el envejecimiento saludable de la piel, el tratamiento de trastornos de la piel, el tratamiento de trastornos de la angiogénesis, tales como cáncer, el tratamiento de daño tisular, el tratamiento de trastornos cardiovasculares, el tratamiento de trastornos renales, el tratamiento de infarto de miocardio evolutivo, el tratamiento de diversos otros trastornos, tales como complicaciones que surgen de la diabetes. Tales trastornos pueden incluir, pero no se limitan a, aterosclerosis, enfermedad de las arterias coronarias, nefropatía
- 20 diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, infecciones de la piel, enfermedad vascular periférica, accidente cerebrovascular, y similares.

La presente invención se basa, en parte, en ciertos descubrimientos que se describen más completamente en la sección de Ejemplos de la presente solicitud. Por ejemplo, la presente invención se basa, en parte, en el descubrimiento de los compuestos de fórmula (I) y la inhibición de la aldosa reductasa presentada por tales compuestos.

- 25 Estas y otras realizaciones de la invención se describen adicionalmente en las siguientes secciones de la solicitud, que incluyen la Descripción detallada, Ejemplos y Reivindicaciones. Todavía otros objetivos y ventajas de la invención serán evidentes por aquellos expertos en la materia a partir de la divulgación en el presente documento, que es simplemente ilustrativa y no restrictiva. Así, otras realizaciones serán reconocidas por el experto en la materia sin apartarse del alcance de la invención.

30 **Breve descripción de las figuras**

La FIG. 1 es una curva de solubilidad para el Compuesto A y zopolrestat en disolución acuosa.

La FIG. 2 muestra la actividad inhibitoria de la aldosa reductasa para el Compuesto A y zopolrestat.

Descripción detallada de la invención

- Se describen inhibidores de la aldosa reductasa, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. N.º
- 35 5.677.342; 5.155.259; 4.939.140; solicitud de patente de EE.UU. número 11/210.283; y Roy et al., en Diabetes Research and Clinical Practice, Vol. 10, Edición 1, 91-97; y referencias citadas en su interior. Los inhibidores de la aldosa reductasa incluyen, por ejemplo, zopolrestat, epalrestat, ranirestat, berberina y sorbinilo. Se ha descubierto una novedosa familia de inhibidores de la aldosa reductasa y se describe en el presente documento. Sorprendentemente, esta novedosa familia comprende compuestos que presentan propiedades espectacularmente mejoradas tales como, por ejemplo,
- 40 afinidad de unión, solubilidad y polaridad con respecto a otros inhibidores de la aldosa reductasa tales como, por ejemplo, zopolrestat. Compuestos tales como zopolrestat se describen, por ejemplo, en la patente de EE.UU. N.º 4.939.140; 6.159.976; y 6.570.013. Los inventores también han descubierto sorprendentemente que cambios en

funcionalidades en las posiciones que frecuentemente residen en un bolsillo de unión hidrófobo de la enzima no suprimen la unión de los compuestos a la enzima. Por ejemplo, la incorporación de un resto polar tal como, por ejemplo, un átomo de nitrógeno en el anillo de fenilo de la ftalazina, produce mejora de la afinidad de unión y solubilidad. Esto es inesperado, en parte debido a la propensión del anillo de fenilo de la ftalazina a ocupar un bolsillo hidrófobo en la enzima.

- 5 Los compuestos y/o composiciones de la invención pueden ser eficaces en el tratamiento, reducción y/o supresión de complicaciones relacionadas con la actividad de aldosa reductasa tales como, por ejemplo, neuropatía, retinopatía, nefropatía y múltiples complicaciones en pacientes diabéticos. Los compuestos y/o composiciones de la invención también pueden ser eficaces en el tratamiento, reducción y/o supresión de trastornos cardiovasculares y renales en pacientes no diabéticos, además de promover el envejecimiento saludable de la piel o cicatrización.

10 Abreviaturas y definiciones

El término "inhibidor de la aldosa reductasa" se refiere a compuestos y sales o solvatos de los mismos que funcionan inhibiendo la actividad de la enzima aldosa reductasa, que es principalmente responsable de regular la reducción metabólica de aldosas. Aldosas a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, glucosa o galactosa, y sus polioles correspondientes, tales como sorbitoles y galactitoles. Inhibidores de la aldosa reductasa a modo de ejemplo pueden encontrarse en la patente de EE.UU. N.º 4.939.140; 4.954.629; y 5.304.557.

El término "compuesto de la invención", como se usa en el presente documento, significa un compuesto de fórmula (I). El término también pretende englobar sales, hidratos, pro-fármacos y solvatos de los mismos.

El término "composición (composiciones) de la invención", como se usa en el presente documento, significa composiciones que comprenden un compuesto de la invención, y sales, hidratos, pro-fármacos o solvatos de los mismos. Las composiciones de la invención pueden comprender además otros agentes tales como, por ejemplo, excipientes, estabilizantes, lubricantes, disolventes, y similares.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un radical de hidrocarburo alifático monovalente que tiene una cadena lineal, cadena ramificada, resto monocíclico o resto policíclico o combinaciones de los mismos, en el que el radical está opcionalmente sustituido en uno o más carbonos de la cadena lineal, cadena ramificada, resto monocíclico o resto policíclico o combinaciones de los mismos con uno o más sustituyentes en cada carbono, donde el uno o más sustituyentes son independientemente alquilo C₁-C₁₀. Ejemplos de grupos "alquilo" incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, norbornilo, y similares.

El término "halógeno", como se usa en el presente documento, significa cloro (Cl), flúor (F), yodo (I) o bromo (Br).

30 El término "método(s) de la invención", como se usa en el presente documento, significa métodos que comprenden tratamiento con los compuestos y/o composiciones de la invención.

El término "solvato", como se usa en el presente documento, significa un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que las moléculas de un disolvente adecuado se incorporan en la red cristalina. Un disolvente adecuado es fisiológicamente tolerable a la dosificación administrada. Ejemplos de disolventes adecuados son etanol, agua y similares. Cuando el agua es el disolvente, la molécula se denomina un "hidrato".

Una "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de uno o más de los compuestos descritos en el presente documento, o sales, solvatos, pro-fármacos o hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos, con otros componentes químicos, tales como vehículos y excipientes fisiológicamente aceptables. El fin de una composición farmacéutica es facilitar la administración de un compuesto a un organismo o sujeto.

40 Un "pro-fármaco" o "pro-fármaco" se refiere a un agente que se convierte en el fármaco original *in vivo*. Los pro-fármacos son frecuentemente útiles debido a que, en algunas situaciones, son más fáciles de administrar que el fármaco original. Están biodisponibles, por ejemplo por administración por vía oral, mientras que el fármaco original está tanto menos biodisponible como no está biodisponible. El pro-fármaco también tiene solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas con respecto al fármaco original. Por ejemplo, el compuesto lleva grupos protectores que se fraccionan mediante hidrólisis en líquidos corporales, por ejemplo, en la circulación sanguínea, liberando así el compuesto activo o se oxida o reduce en líquidos corporales para liberar el compuesto. El término "pro-fármaco" puede aplicarse a funcionalidades tales como, por ejemplo, las funcionalidades de ácido de los compuestos de fórmula I. Los pro-fármacos pueden estar comprendidos de estructuras en las que un ácido grupo está enmascarado, por ejemplo, como un éster o amida. Ejemplos adicionales de pro-fármacos se tratan en el presente documento y, por ejemplo, por Alexander et al., J. Med. Chem. 1988, 31, 318.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" pretende incluir sales derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos que incluyen, por ejemplo clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fosfórico, fórmico, acético, láctico, maleico,

fumárico, succínico, tartárico, glicólico, salicílico, cítrico, metanosulfónico, bencenosulfónico, benzoico, malónico, trifluoroacético, tricloroacético, naftaleno-2 sulfónico y otros ácidos; y sales derivadas de bases inorgánicas u orgánicas que incluyen, por ejemplo sodio, potasio, calcio, amonio o tetrafluoroborato. Sales farmacéuticamente aceptables a modo de ejemplo se encuentran, por ejemplo, en Berge, et al. (J. Pharm. Sci. 1977, 66(1), 1; y las patentes de EE.UU. N.º 6.570.013 y 4.939.140). Sales farmacéuticamente aceptables también pretenden englobar hemi-sales, en las que la relación de compuesto:ácido es respectivamente 2:1. Hemi-sales a modo de ejemplo son aquellas sales derivadas de ácidos que comprenden dos grupos ácido carboxílico, tales como ácido málico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido glutárico, ácido oxálico, ácido adipico y ácido cítrico. Otras hemi-sales a modo de ejemplo son aquellas sales derivadas de ácidos minerales dipróticos tales como ácido sulfúrico. Hemi-sales preferidas a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, hemimaleato, hemifumarato y hemisuccinato.

El término "ácido" contempla todos los ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos incluyen ácidos minerales tales como hidrácidos, tales como ácidos bromhídrico y clorhídrico, ácidos sulfúricos, ácidos fosfóricos y ácidos nítricos. Ácidos orgánicos incluyen todos los ácidos carboxílicos, ácidos dicarboxílicos, ácidos tricarboxílicos y ácidos grasos alifáticos, alicíclicos y aromáticos farmacéuticamente aceptables. Ácidos preferidos son ácidos carboxílicos C₁-C₂₀ alifáticos de cadena lineal o ramificada, saturados o insaturados, que están opcionalmente sustituidos con halógeno o con grupos hidroxilo, o ácidos carboxílicos C₆-C₁₂ aromáticos. Ejemplos de tales ácidos son ácido carbónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido acético, ácido propiónico, ácido isopropiónico, ácido valérico, alfa-hidroxiácidos, tales como ácido glicólico y ácido láctico, ácido cloroacético, ácido benzoico, ácido metanosulfónico y ácido salicílico. Ejemplos de ácidos dicarboxílicos incluyen ácido oxálico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico y ácido maleico. Un ejemplo de un ácido tricarboxílico es ácido cítrico. Ácidos grasos incluyen todos los ácidos carboxílicos alifáticos o aromáticos saturados o insaturados farmacéuticamente aceptables que tienen 4 a 24 átomos de carbono. Ejemplos incluyen ácido butírico, ácido isobutírico, ácido sec-butírico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linoléico y ácido fenilestérico. Otros ácidos incluyen ácido gluconico, ácido glucoheptónico y ácido lactobiónico.

Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" se usa en el presente documento para significar aproximadamente, alrededor de, o en la región de. Cuando el término "aproximadamente" se usa conjuntamente con un intervalo numérico, modifica ese intervalo extendiendo los límites por encima y por debajo de los valores numéricos expuestos. En general, el término "aproximadamente" se usa en el presente documento para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor establecido por una varianza del 20 porcentaje hacia arriba o hacia abajo (mayor o menor).

Una "cantidad eficaz", "cantidad suficiente" o "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, es una cantidad de un compuesto que es suficiente para efectuar resultados beneficiosos o deseados, que incluye resultados clínicos. Como tal, la cantidad eficaz puede ser suficiente, por ejemplo, para reducir o mejorar la gravedad y/o duración de afecciones relacionadas con aldosa reductasa, o uno o más síntomas de la misma, prevenir el avance de afecciones o síntomas relacionados con afecciones relacionadas con la aldosa reductasa, o potenciar o mejorar de otro modo el (los) efecto(s) profiláctico(s) o terapéutico(s) de otra terapia. Una cantidad eficaz también incluye la cantidad de compuesto que evita o atenúa sustancialmente efectos secundarios no deseados.

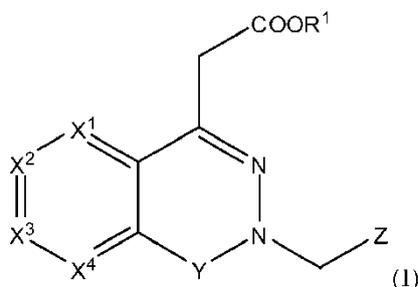
Como se usa en el presente documento y como es bien entendido en la materia, "tratamiento" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, que incluye resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir, pero no se limitan a, alivio o mejora de uno o más síntomas o afecciones, disminución del grado de enfermedad o afección, un estado de enfermedad o afección estabilizado (es decir, que no empeora), prevención de la extensión de la enfermedad o afección, retraso o ralentizamiento de la progresión de la enfermedad o afección, mejora o paliación del estado y remisión de la enfermedad o afección (tanto parcial como total), si es detectable o indetectable. El "tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento.

La expresión "en necesidad del mismo" se refiere a la necesidad de alivio sintomático o asintomático de las afecciones relacionadas con la actividad de aldosa reductasa o que pueden ser de otro modo aliviadas por los compuestos y/o composiciones de la invención.

El término "vehículo" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que un compuesto se administra. Ejemplos no limitantes de tales vehículos farmacéuticos incluyen líquidos, tales como agua y aceites, que incluye aquellos de petróleo, animal, origen vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Los vehículos farmacéuticos también pueden ser solución salina, goma arábiga, gelatina, almidón pasta, talco, queratina, sílice coloidal, urea, y similares. Además, pueden usarse agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes. Otros ejemplos de vehículos farmacéuticos adecuados se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (Alfonso Gennaro ed., Krieger Publishing Company (1997); Remington's: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed. (Lippincot, Williams & Wilkins (2005); Modern Pharmaceutics, vol. 121 (Gilbert Banker and Christopher Rhodes, CRC Press (2002)).

Los términos "animal", "sujeto" y "paciente", como se usan en el presente documento, incluyen todos los miembros del reino animal que incluyen, pero no se limitan a, mamíferos (por ejemplo, ratones, ratas, gatos, monos, perros, caballos, cerdos, etc.) y seres humanos.

5 En una realización, los inhibidores de la aldosa reductasa descritos en el presente documento engloban compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables, pro-fármacos y solvatos de los mismos,



en la que

R¹ es H, alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆) o amino (C₁-C₆)-alquilo;

X¹ es N o CR³;

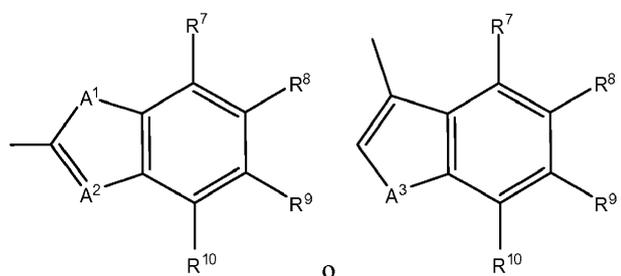
10 X² es N o CR⁴;

X³ es N o CR⁵;

X⁴ es N o CR⁶; con la condición de que dos o tres de X¹, X², X³ o X⁴ sean N;

Y es un enlace, C=O, C=S, C=NH o C=N-alquilo (C₁-C₄);

Z es



15

A¹ es NR¹¹, O, S o CH₂;

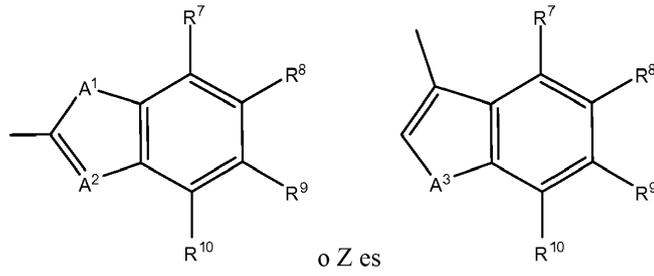
A² es N o CH;

A³ es NR¹¹, O o S;

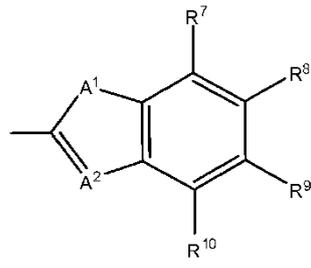
20 R³ a R¹⁰ son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, haloalquiltio, trifluoroacetilo, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alquiltio (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-sulfinilo o alquil (C₁-C₄)-sulfonilo; o dos de R³ a R⁶ o dos de R⁷ a R¹⁰ tomados conjuntamente son alquilen (C₁-C₄)-dioxi; y

R¹¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o C(O)O-alquilo (C₁-C₄).

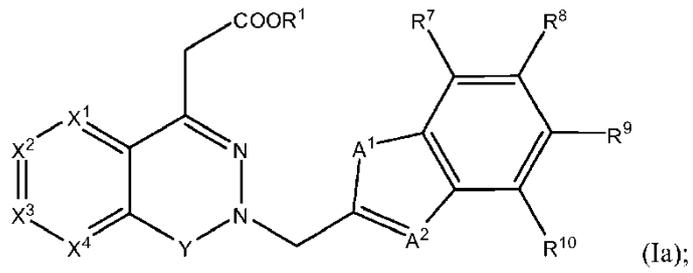
Se reconocerá por aquellos expertos en la materia que la designación de Z es



indica que cuando Z es

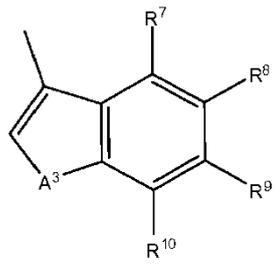


se entiende que los compuestos de fórmula (I) engloban

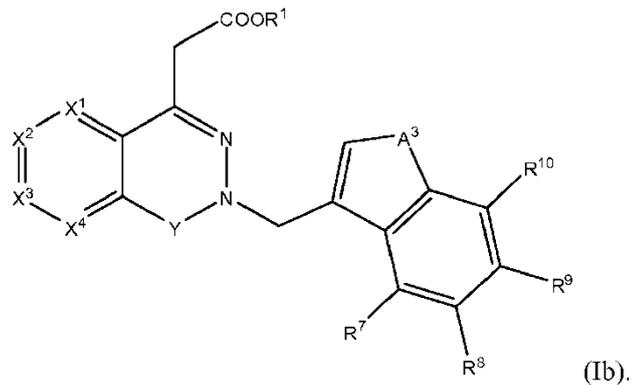


5

y cuando Z es



se entiende que los compuestos de fórmula (I) engloban



10 En ciertas realizaciones, R¹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆). En ciertas realizaciones, R¹ es hidrógeno. En ciertas

realizaciones, R¹ es alquilo (C₁-C₆). En ciertas realizaciones, R¹ es terc-butilo.

En ciertas realizaciones, R³ a R¹⁰ son independientemente hidrógeno, halógeno o haloalquilo. En ciertas realizaciones, R³ a R¹⁰ son independientemente hidrógeno, halógeno o trihaloalquilo.

En ciertas realizaciones, R³ a R⁶ son hidrógeno.

- 5 En ciertas realizaciones, R⁷ a R¹⁰ son independientemente hidrógeno, halógeno o haloalquilo. En ciertas realizaciones, R⁷ a R¹⁰ son independientemente hidrógeno, halógeno o trihaloalquilo.

En ciertas realizaciones, R⁷ y R¹⁰ son hidrógeno.

En ciertas realizaciones, R⁸ es hidrógeno, halógeno o haloalquilo. En ciertas realizaciones, R⁸ es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R⁸ es halógeno. En ciertas realizaciones, R⁸ es haloalquilo.

- 10 En ciertas realizaciones, R⁹ es hidrógeno, halógeno o haloalquilo. En ciertas realizaciones, R⁹ es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R⁹ es halógeno. En ciertas realizaciones, R⁹ es haloalquilo.

En ciertas realizaciones, Y es C=O, C=S, C=NH o C=N-alquilo (C₁-C₄). En ciertas realizaciones, Y es C=O o C=S. En ciertas realizaciones, Y es C=O. En ciertas realizaciones, Y es C=S. En ciertas realizaciones, Y es C=NH o C=N-alquilo (C₁-C₄).

- 15 En ciertas realizaciones, A¹ es NR¹¹, S o CH₂. En ciertas realizaciones, A¹ es NR¹¹ u O. En ciertas realizaciones, A¹ es NR¹¹ o S. En ciertas realizaciones, A¹ es NR¹¹. En ciertas realizaciones, A¹ es O. En ciertas realizaciones, A¹ es S.

En ciertas realizaciones, A² es N o CH. En ciertas realizaciones, A¹ es N. En ciertas realizaciones, A¹ es CH.

En ciertas realizaciones, A³ es O o S. En ciertas realizaciones, A³ es O. En ciertas realizaciones, A³ es S.

En ciertas realizaciones, X¹ y X⁴ son nitrógeno.

- 20 En ciertas realizaciones, X¹ y X² son nitrógeno.

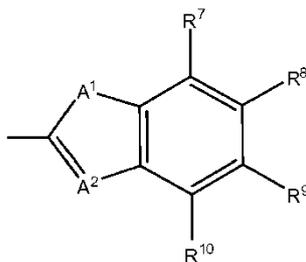
En ciertas realizaciones, X¹ y X³ son nitrógeno.

En ciertas realizaciones, X² y X³ son nitrógeno.

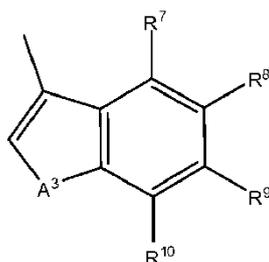
En ciertas realizaciones, X² y X⁴ son nitrógeno.

En ciertas realizaciones, X³ y X⁴ son nitrógeno.

- 25 En ciertas realizaciones, Z es



En ciertas realizaciones, Z es



En ciertas realizaciones, R¹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆);

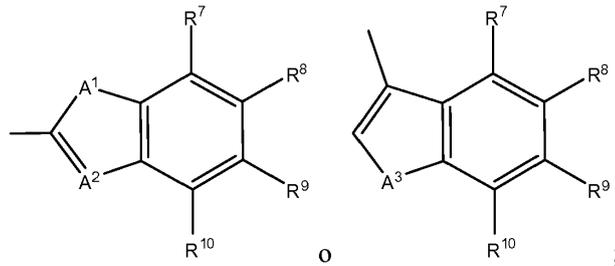
X^1 y X^4 son N;

X^2 es CR^4 ;

X^3 es CR^5 ;

Y es C=O;

5 Z es



A^1 es NR^{11} , O o S;

A^2 es N;

A^3 es O o S;

10 R^4 y R^5 son hidrógeno;

R^7 a R^{10} son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, haloalquiltio, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), alquiltio (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-sulfinilo o alquil (C_1-C_4)-sulfonilo; y

R^{11} es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o $C(O)O$ -alquilo (C_1-C_4).

En ciertas realizaciones, R^1 es hidrógeno o terc-butilo;

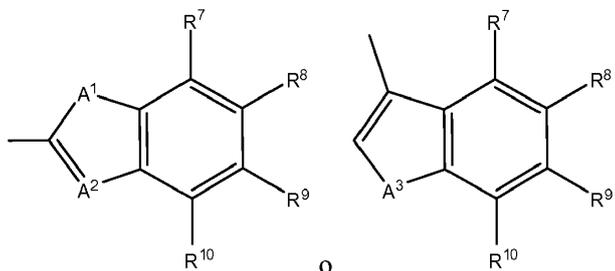
15 X^1 y X^4 son N;

X^2 es CR^4 ;

X^3 es CR^5 ;

Y es C=O;

Z es



20

A^1 es NR^{11} , O o S;

A^2 es N;

A^3 es O o S;

R^4 y R^5 son hidrógeno;

25 R^7 a R^{10} son independientemente hidrógeno, halógeno o haloalquilo; y

R^{11} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o $C(O)O$ -terc-butilo.

En ciertas realizaciones, R¹ es hidrógeno o terc-butilo;

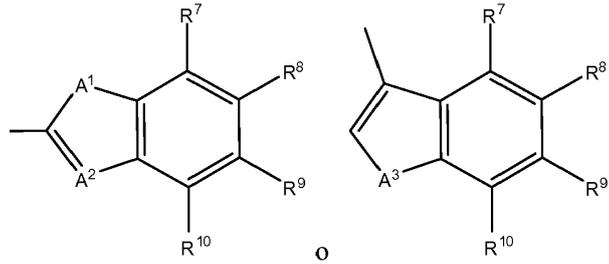
X¹ y X⁴ son N;

X² es CH;

X³ es CH;

5 Y es C=O;

Z es



A¹ es NR¹¹, O o S;

A² es N;

10 A³ es O o S;

R⁷, R⁸ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno, halógeno o haloalquilo;

R⁹ es halógeno o haloalquilo; y

R¹¹ es hidrógeno o metilo.

En ciertas realizaciones, R¹ es hidrógeno o terc-butilo;

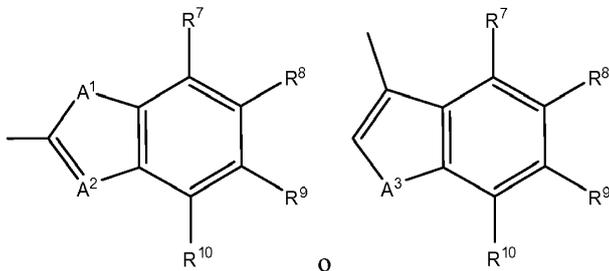
15 X¹ y X⁴ son N;

X² es CH;

X³ es CH;

Y es C=O;

Z es



20

A¹ es NR¹¹, O o S;

A² es N;

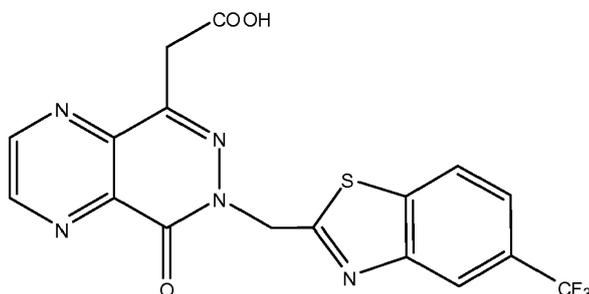
A³ es O o S;

R⁷, R⁸ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno, halógeno o haloalquilo;

25 R⁹ es cloro, o trifluorometilo; y

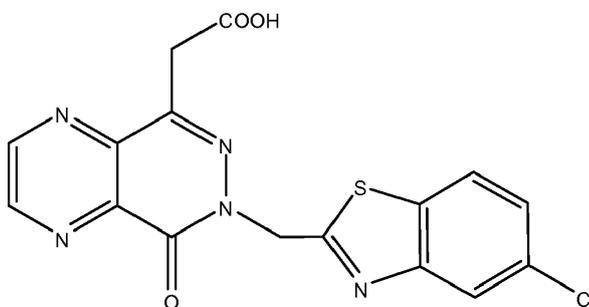
R¹¹ es hidrógeno o metilo.

En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) engloban el compuesto A o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, tales como sales de mono-, di- o tri-etanolamina.



Compuesto A

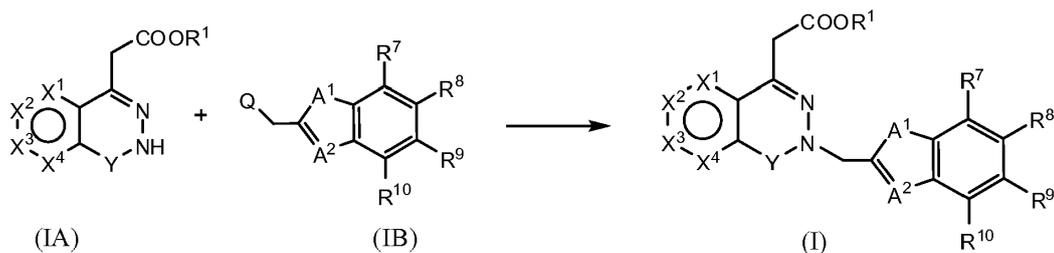
5 En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) engloban el compuesto B o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, tales como sales de mono-, di- o tri-etanolamina.



Compuesto B

Síntesis

Los compuestos de fórmula (I) pueden generalmente prepararse, por ejemplo, según el Esquema 1.



Esquema 1.

10 donde X¹, X², X³, X⁴, R¹, A¹, A², R³ a R¹¹ se definen como antes y Q es un halógeno, tal como Cl, Br, I, y similares, o cualquier otro grupo saliente, tal como OH, OSO₂Me, OMs, OTs, OTf, y similares.

En ciertas realizaciones, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base, tal como *tert*-butóxido de potasio, hidruro de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, y similares.

15 En ciertas realizaciones, la reacción puede llevarse a cabo usando disolventes apróticos, tales como DMF, THF, NMP, y similares. En ciertas realizaciones, la reacción puede llevarse a cabo usando disolventes de alcohol, tales como metanol, etanol, y similares.

En ciertas realizaciones, la reacción puede llevarse a cabo a temperaturas de entre aproximadamente 5 °C y aproximadamente 80 °C, tales como 20 °C y 30 °C.

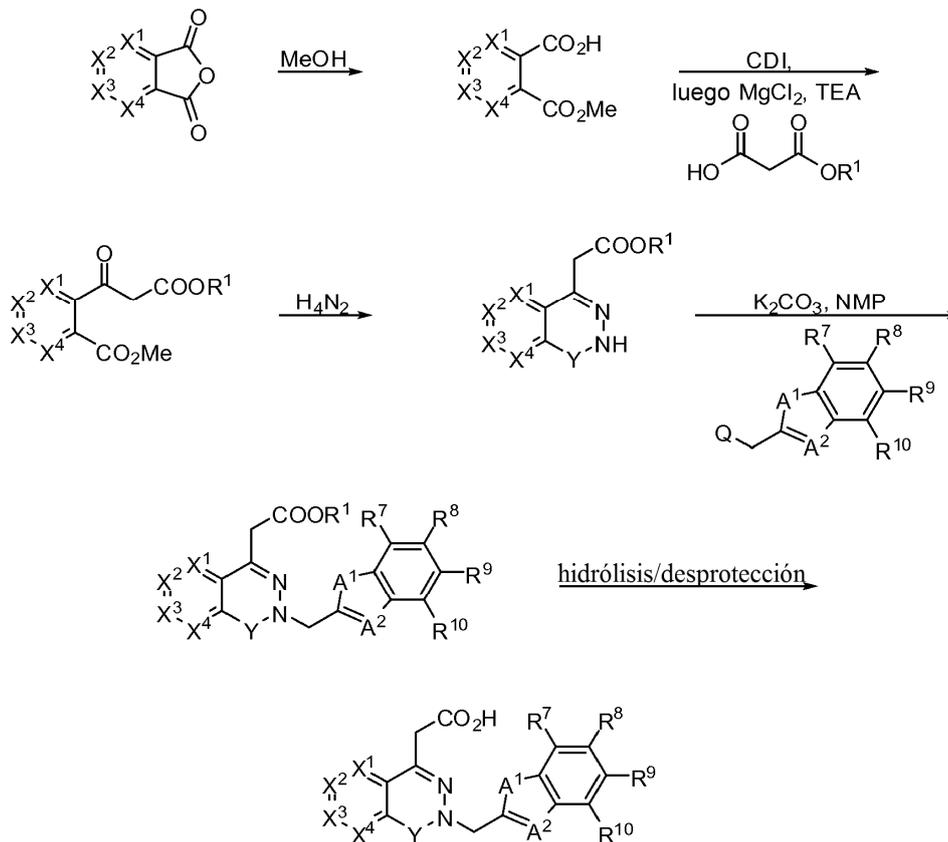
En ciertas realizaciones, la reacción puede ir posteriormente seguida de etapas de separación y de purificación

adicionales, tales como cromatografía (por ejemplo, ultrarrápida, HPLC, MPLC, etc.), cristalización, y similares.

Otras reacciones adecuadas son posibles, tales como hidrólisis del compuesto de fórmula (I) para obtener diferentes formas del compuesto de fórmula (I). Por ejemplo, los compuestos que tienen grupos *tert*-butoxi, metoxi, etoxi, y similares como R¹ pueden hidrolizarse haciendo reaccionar con un reactivo adecuado, tal como ácido trifluoroacético (TFA), HCl KOH, o similares, para obtener un compuesto de fórmula (I) que tiene hidrógeno como R¹.

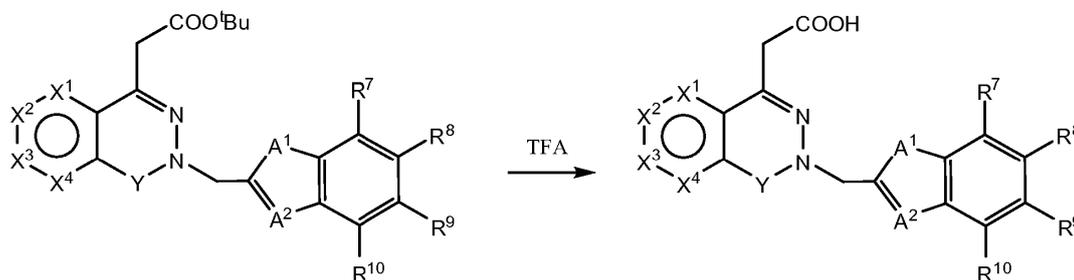
5

Los compuestos de fórmula (I) también pueden generalmente prepararse según el Esquema 2.



Esquema 2.

Por ejemplo, la siguiente síntesis a modo de ejemplo puede llevarse a cabo según el Esquema 3.



Esquema 3.

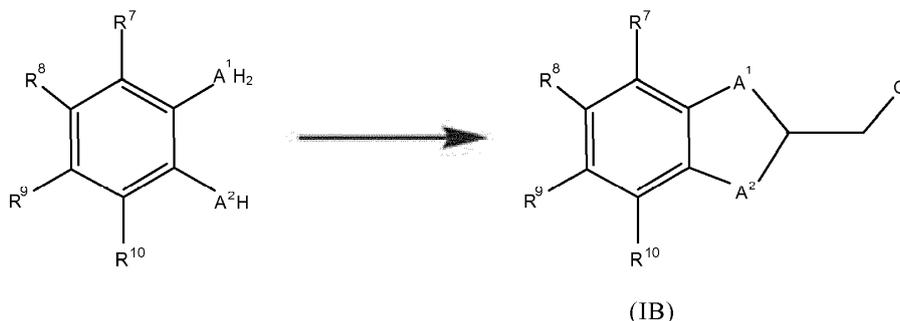
- 10 En algunas otras realizaciones, donde Y es C=O, pueden llevarse a cabo reacciones posteriores para sustituir C=O con C=S o C=N, o similares.

Compuesto de fórmula (IB)

Para obtener compuestos de fórmula (IB), existen diferentes posibilidades. Por ejemplo, pueden estar disponibles fuentes comerciales, tales como Sigma-Aldrich. Alternativamente, los compuestos de fórmula (IB) pueden sintetizarse mediante una variedad de reacciones diferentes, tales como una reacción de condensación como se ha ilustrado esquemáticamente a continuación en el Esquema 4. La reacción puede llevarse a cabo usando una variedad de disolventes, tales como etanol, metanol, DMF, AcOH, y similares. La reacción puede llevarse a cabo a temperaturas de

15

entre aproximadamente 5 °C y aproximadamente 80 °C, tales como, por ejemplo, 55 °C y 65 °C.

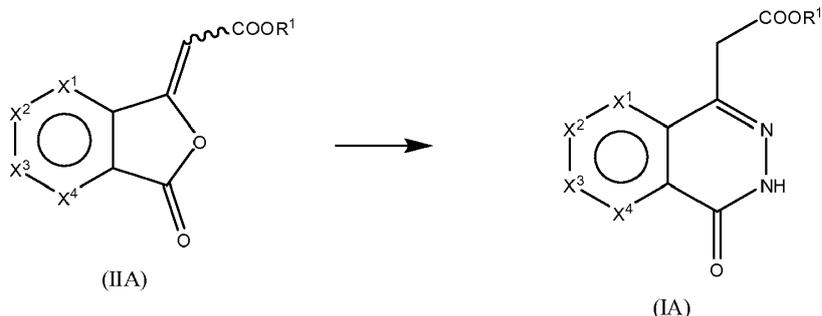


Esquema 4

Descripciones a modo de ejemplo adicional referentes a la síntesis de ciertos compuestos de fórmula (IB) se describen en J. Med. Chem. (1991), Vol. 34, pp. 108-122 y J. Med. Chem. (1992), Vol. 35, No. 3, pp. 457-465.

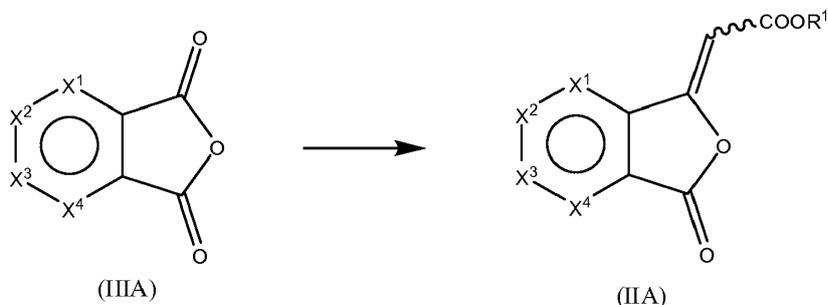
5 **Compuestos de fórmula (IA)**

Para obtener compuestos de fórmula (IA), existen diferentes posibilidades. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (IA) pueden sintetizarse como se muestra en el Esquema 5. Por ejemplo, para obtener un compuesto de fórmula (IA) cuando Y es C=O, puede llevarse a cabo la reacción de un compuesto representado por la fórmula (IIA) con un reactivo que produce reacción de adición-ciclación, tal como reacción con hidracina o similares, como se muestra a continuación. La reacción puede llevarse a cabo usando una variedad de disolventes, tales como etanol, metanol, THF, y similares. La reacción puede llevarse a cabo a temperaturas de entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 100 °C, tales como 60 °C y 80 °C.



Esquema 5.

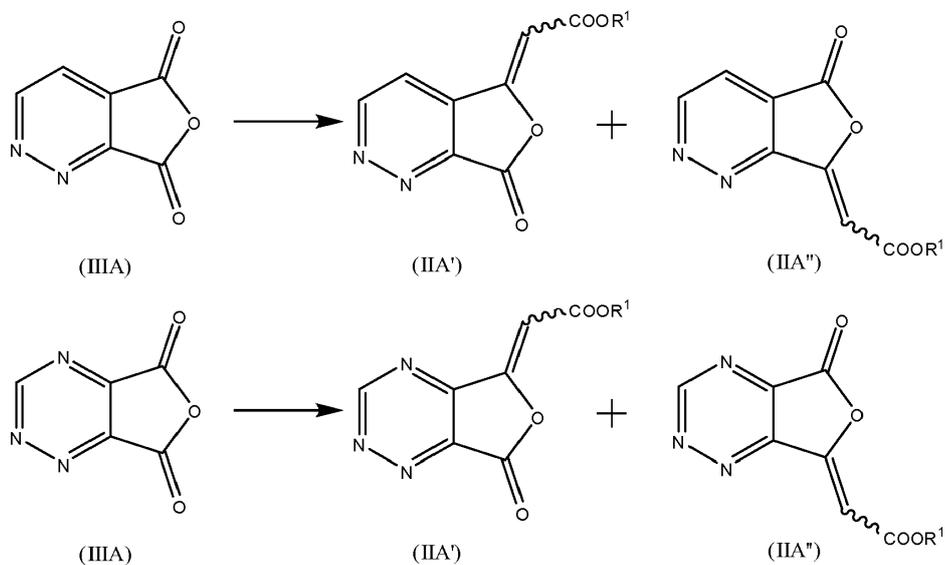
15 Los compuestos de fórmula (IIA) pueden obtenerse, por ejemplo, por una reacción de un anhídrido con un reactivo que produce una reacción de Wittig, tal como (*tert*-butoxicarbonilmetileno)-trifenilfosforano, y similares, como se muestra en el Esquema 6. La reacción puede llevarse a cabo usando disolventes apróticos, tales como CH₂Cl₂, THF, 1,4-dioxano, tolueno, y similares. La reacción puede llevarse a cabo a temperaturas de entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 110 °C, tales como 55 °C y 70 °C.



Esquema 6.

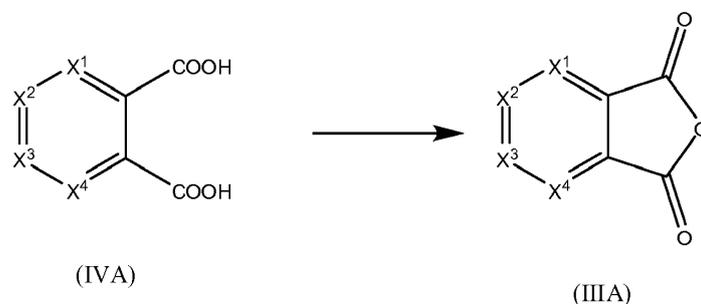
20 En ciertas realizaciones, la reacción de un anhídrido con un reactivo que produce una reacción de Wittig puede conducir a una mezcla de los compuestos particulares representados por la fórmula (IIA), como se ejemplifica a continuación (Esquema 7). En tales casos, si fuera necesario, la mezcla puede separarse y purificarse para obtener los compuestos

particulares de fórmula (IIA) de interés.



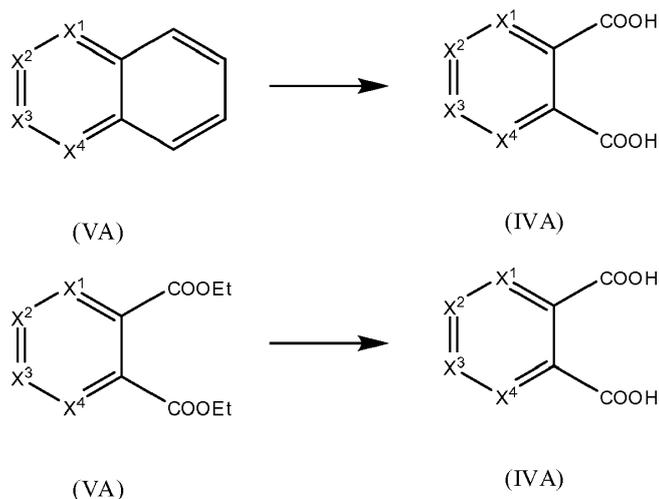
Esquema 7.

Los compuestos de fórmula (IIIA) pueden generalmente obtenerse a través de fuentes comerciales, tales como Sigma-Aldrich. Alternativamente, los compuestos de fórmula (IIIA) pueden obtenerse por reacción del derivado de ácido dicarboxílico representado por la fórmula (IVA) con un reactivo de formación de anhídrido adecuado, tal como dicianhidrido de N,N'-dimetilacetilimidato (DCC) o anhídrido acético, para obtener los compuestos de fórmula (IIIA) como se ilustra esquemáticamente a continuación (Esquema 8). La reacción puede llevarse a cabo usando disolventes no nucleófilos, tales como anhídrido acético, THF, y similares. La reacción puede llevarse a cabo a temperaturas de entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 100 °C, tales como 60 °C y 80 °C.



Esquema 8.

Los compuestos de fórmula (IVA) pueden generalmente obtenerse a través de fuentes comerciales, tales como Sigma-Aldrich. Alternativamente, los compuestos de fórmula (IVA) pueden obtenerse por reacción del precursor adecuado representado por la fórmula (VA) con un reactivo que forma derivado de ácido dicarboxílico adecuado, tal como NaMnO_4 y/o NaOH , para obtener los compuestos de fórmula (IVA) como se ilustra esquemáticamente a continuación (Esquema 9). La reacción puede llevarse a cabo usando disolventes acuosos, tales como agua. La reacción puede llevarse a cabo a temperaturas de entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 100 °C, tales como 85 °C y 95 °C.

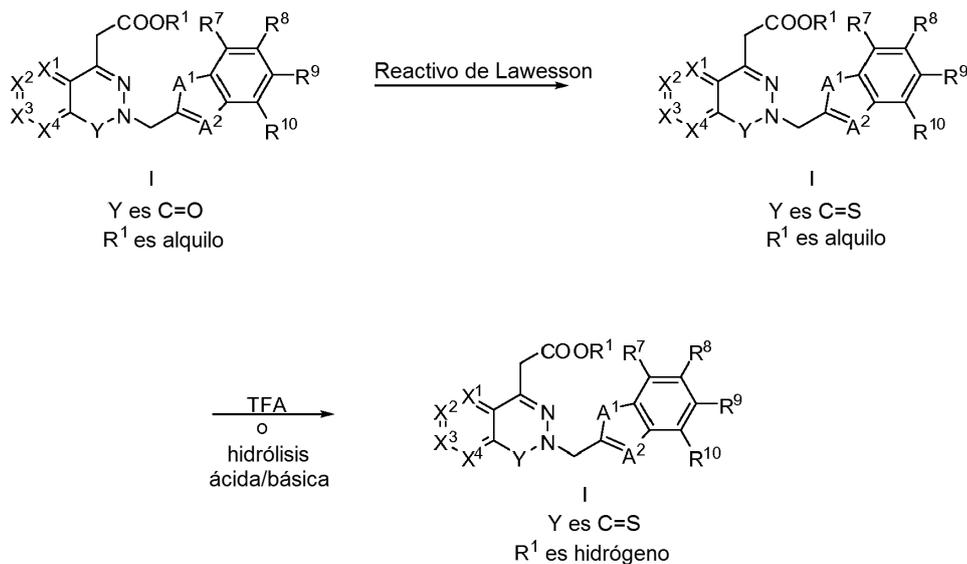


Esquema 9.

Esquemas sintéticos adicionales para el Compuesto de fórmula (I)

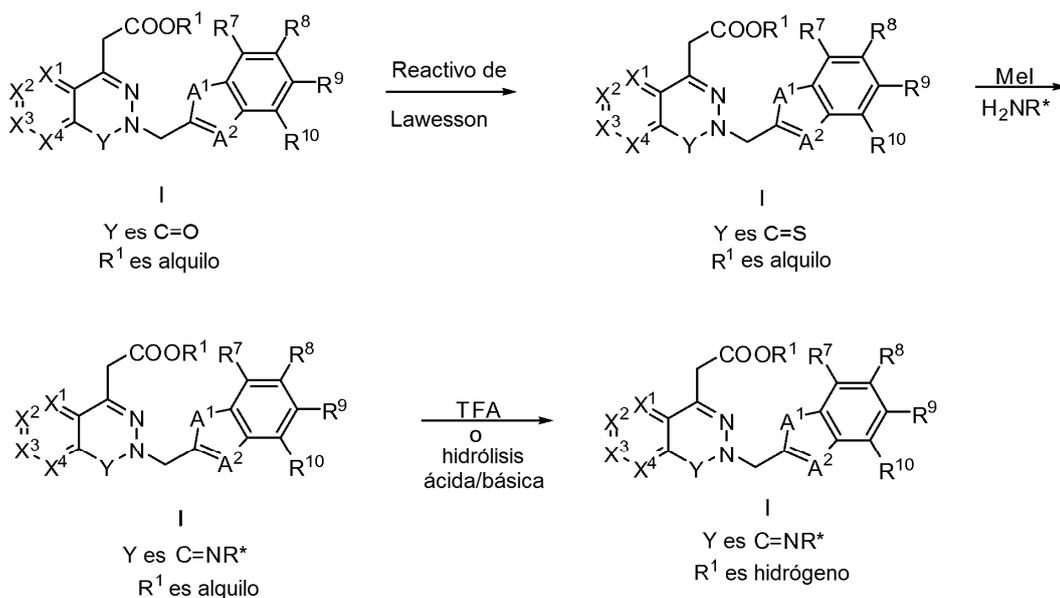
Pueden llevarse a cabo reacciones adicionales para la síntesis de realizaciones adicionales de compuestos representados por la fórmula (I).

- 5 Para obtener compuestos de fórmula (I) donde Y es C=S, puede llevarse a cabo la siguiente síntesis (Esquema 10).



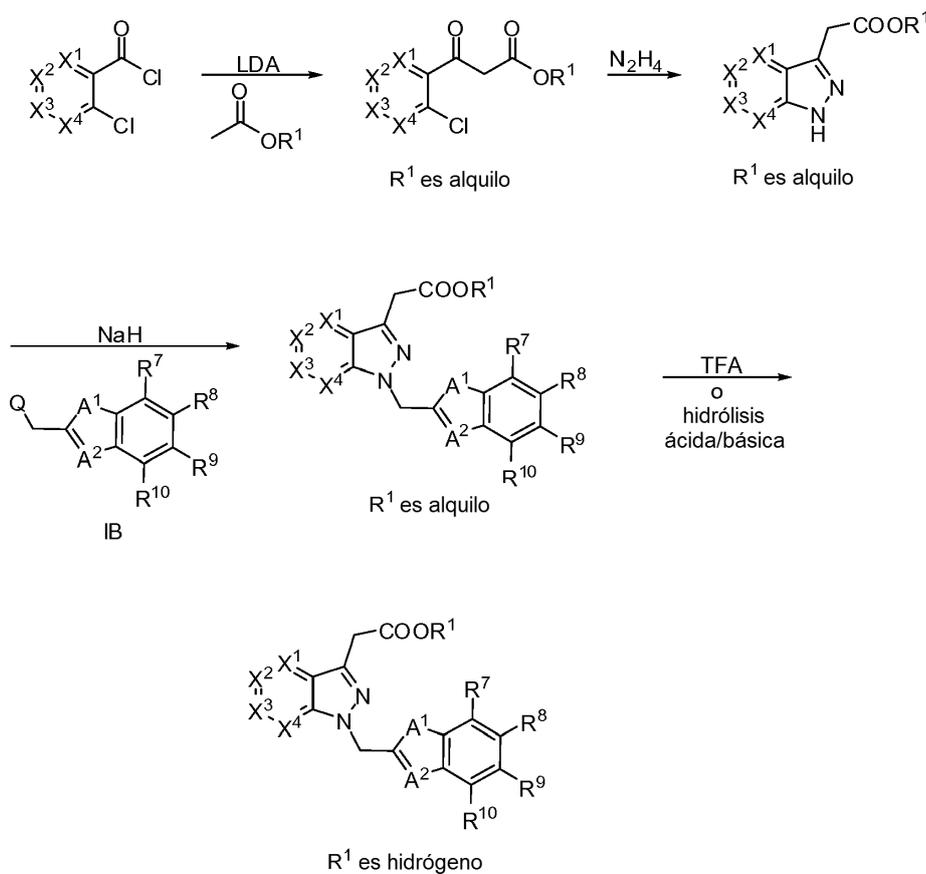
Esquema 10.

Para obtener los compuestos de fórmula (I) donde Y es C=NR*, en la que R* representa hidrógeno o un sustituyente de alquilo, por ejemplo, puede llevarse a cabo la siguiente síntesis (Esquema 11).



Esquema 11.

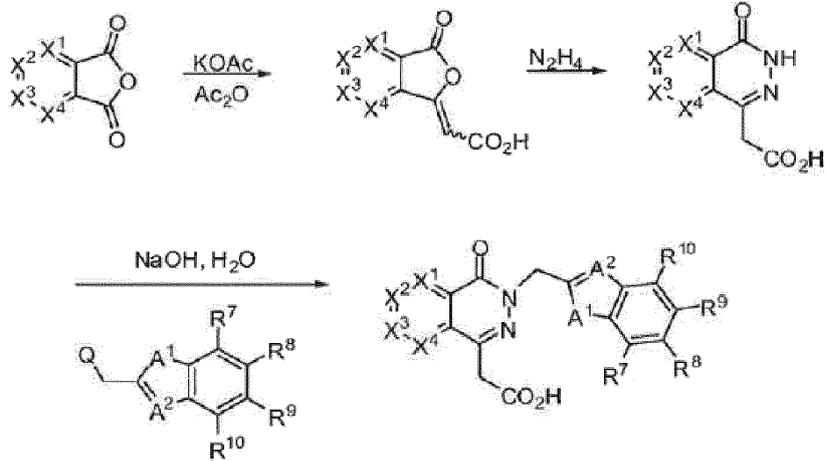
Pueden ser posibles esquemas de reacción alternativos. Por ejemplo, puede llevarse a cabo el siguiente esquema sintético para obtener los compuestos de fórmula (I) donde Y es un enlace covalente (Esquema 12).



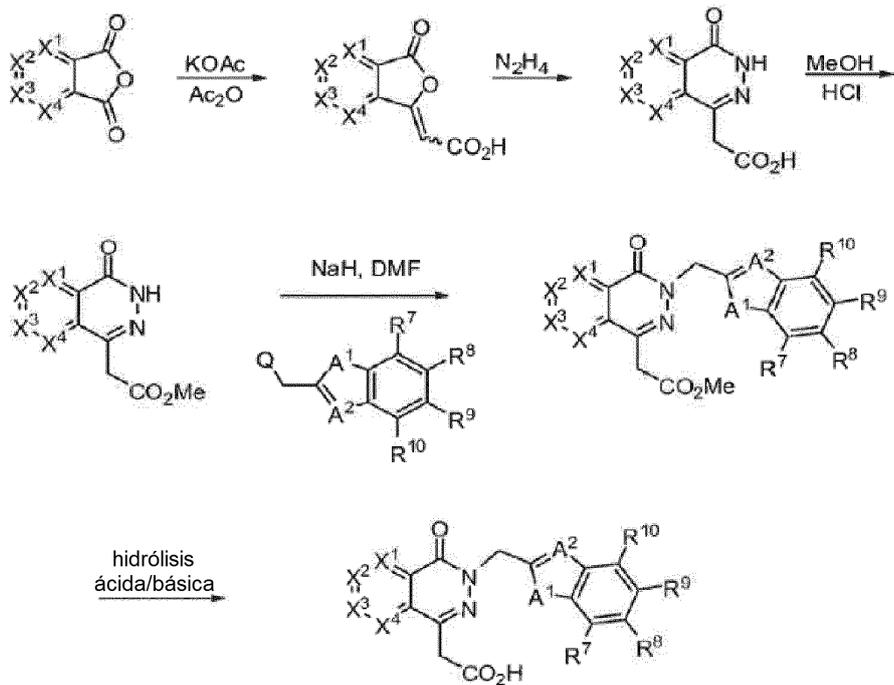
Esquema 12.

- 5 En ciertas otras realizaciones, pueden llevarse a cabo otros tipos de reacciones, tales como la reacción de Perkins, para obtener los compuestos de fórmula (I) (Esquema 13). La reacción de Perkins se muestra ilustrada a continuación empleando KOAc/Ac₂O. Sin embargo, pueden utilizarse otras temperaturas y otras bases, tales como K₂CO₃ y similares.

Son adicionalmente posibles otras sustituciones y modificaciones como serían evidentes para un experto habitual en la materia. Por ejemplo, en el esquema 13, puede utilizarse KOH en lugar de NaOH. En el Esquema 14 a continuación, puede usarse KO^tBu en lugar de NaH. Adicionalmente, en lugar de DMF, puede utilizarse NMP o THF. Detalles adicionales de la reacción de Perkins pueden encontrarse en el documento WO 03/061660.

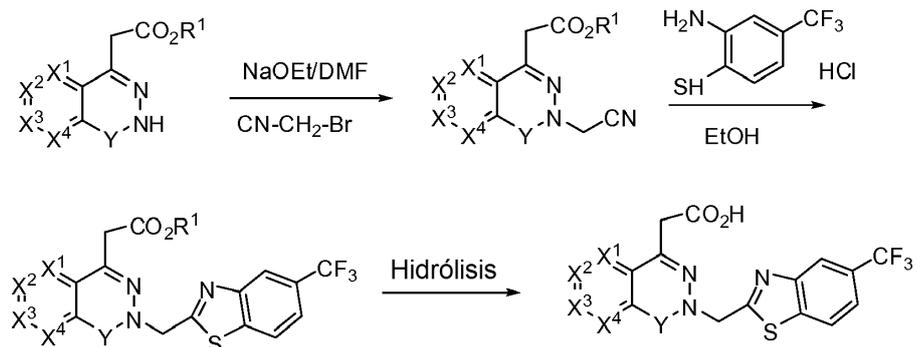


Esquema 13.



Esquema 14.

En ciertas realizaciones, puede llevarse a cabo la siguiente síntesis alternativa (Esquema 15).



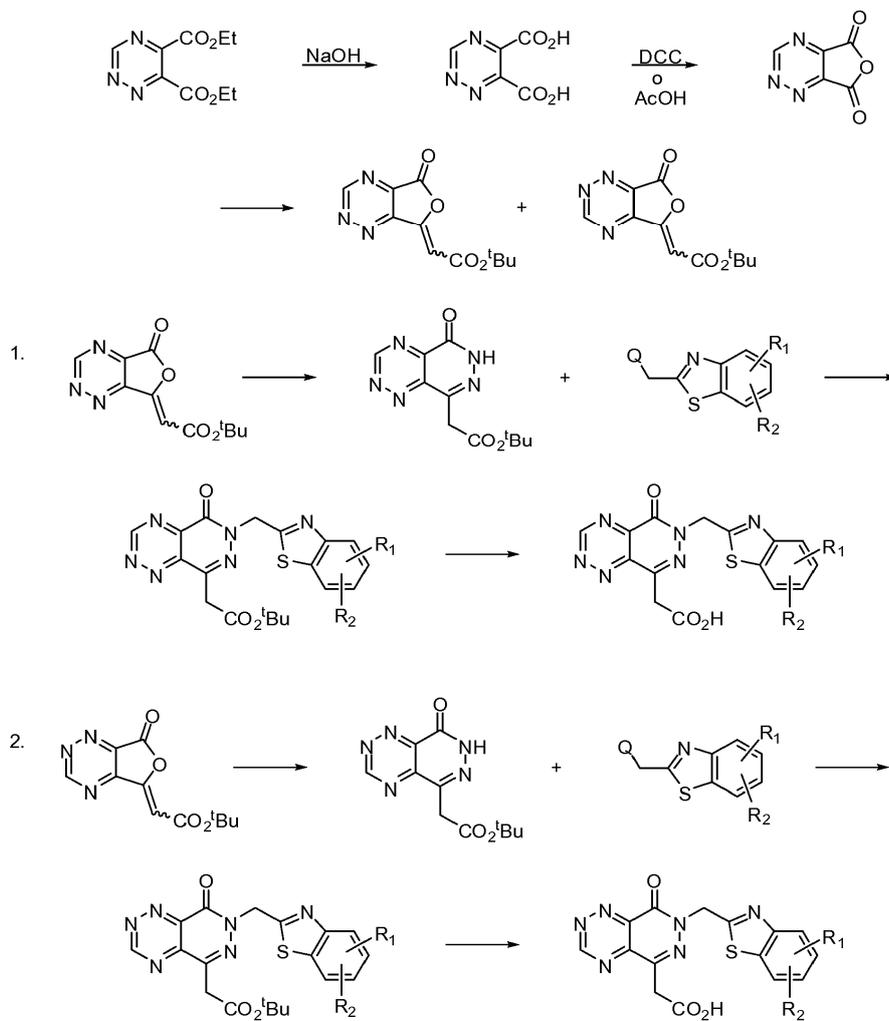
Esquema 15.

Esquemas de reacción a modo de ejemplo para producir realizaciones de compuestos de fórmula (I)

Esquemas sintéticos ilustrativos no limitantes particulares para ciertas realizaciones se muestran del siguiente modo.

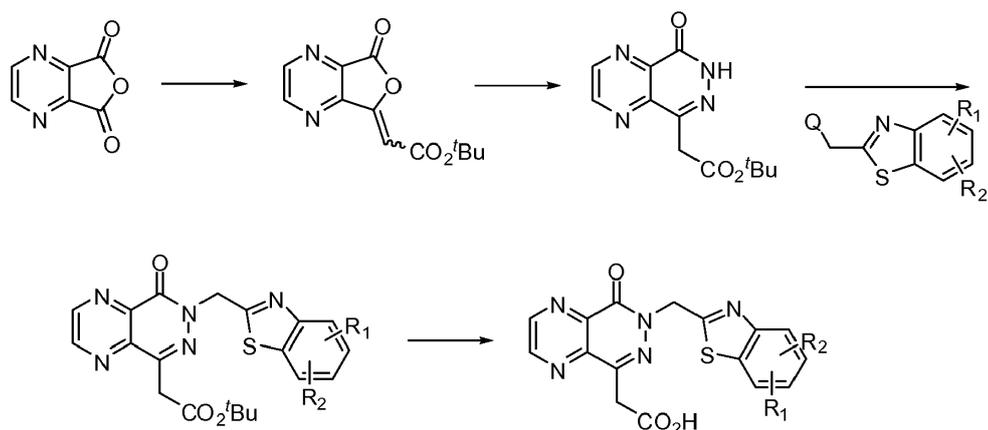
Pueden sintetizarse compuestos de fórmula (I) donde tres de X¹, X², X³ y X⁴ son nitrógeno e Y es C=O, por ejemplo, según el Esquema general 16.

5



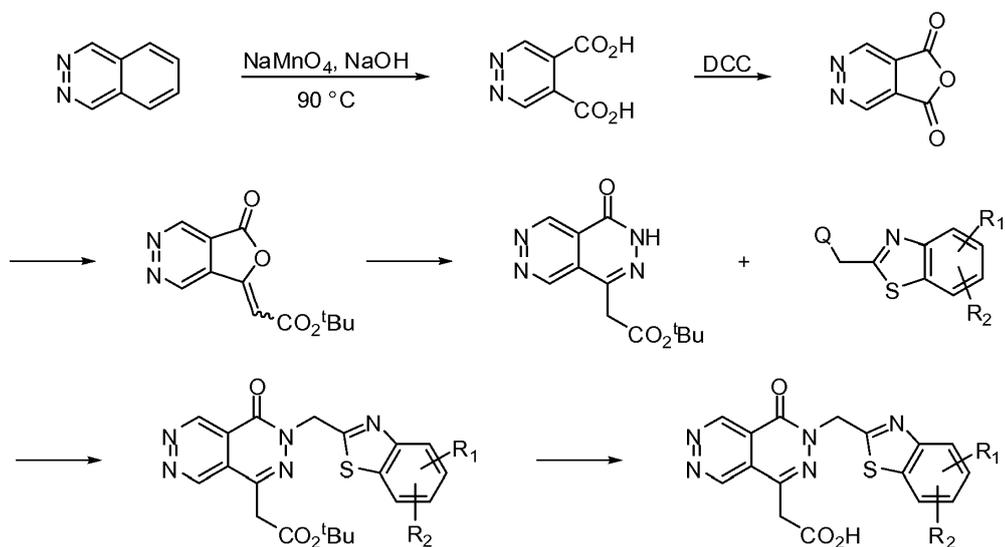
Esquema 16.

Pueden sintetizarse compuestos de fórmula (I) donde X¹ y X⁴ son nitrógeno e Y es C=O, por ejemplo, según el Esquema general 17.



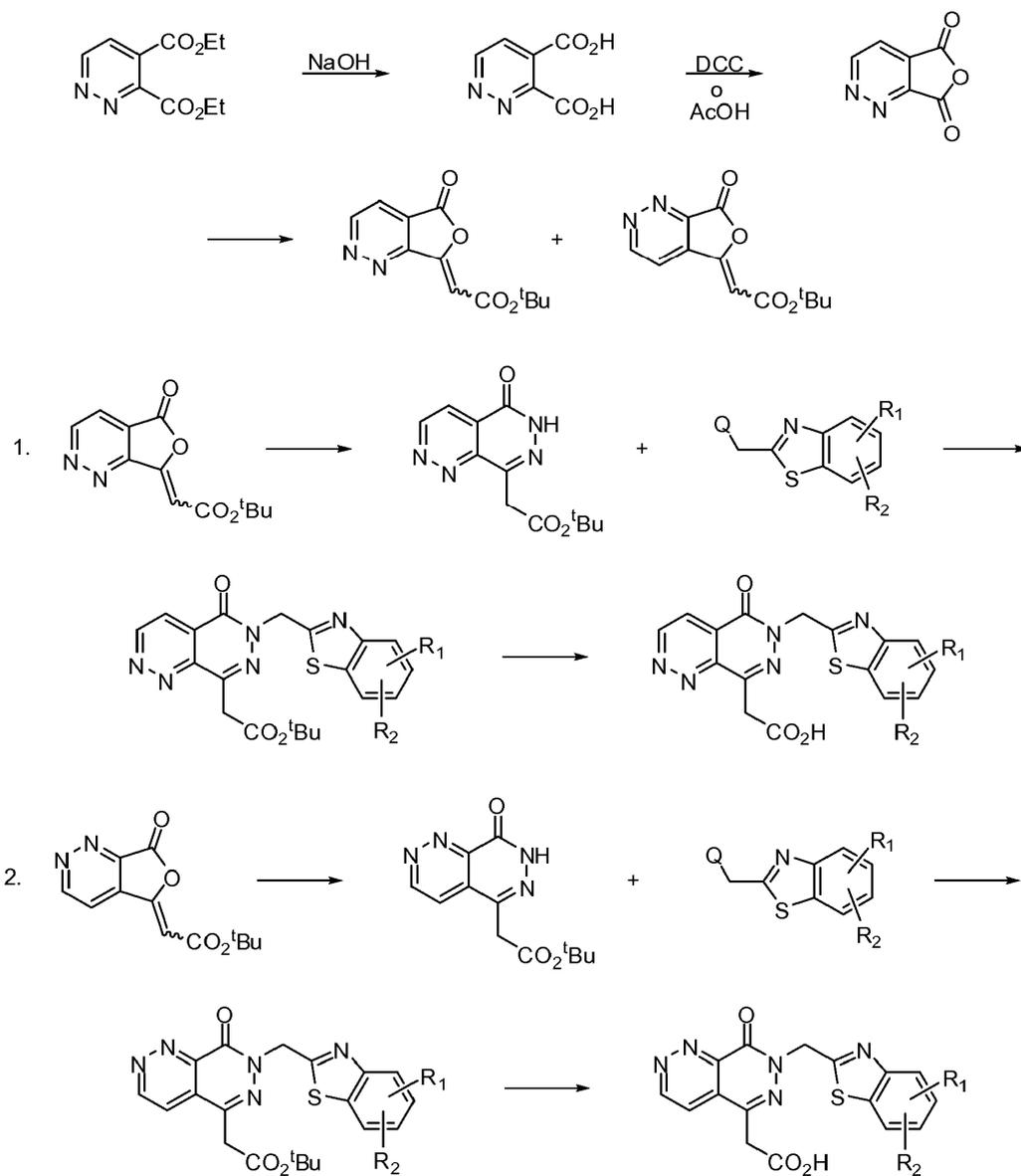
Esquema 17.

Pueden sintetizarse compuestos de fórmula (I) donde X^2 y X^3 son nitrógeno e Y es $\text{C}=\text{O}$, por ejemplo, según el Esquema general 18.



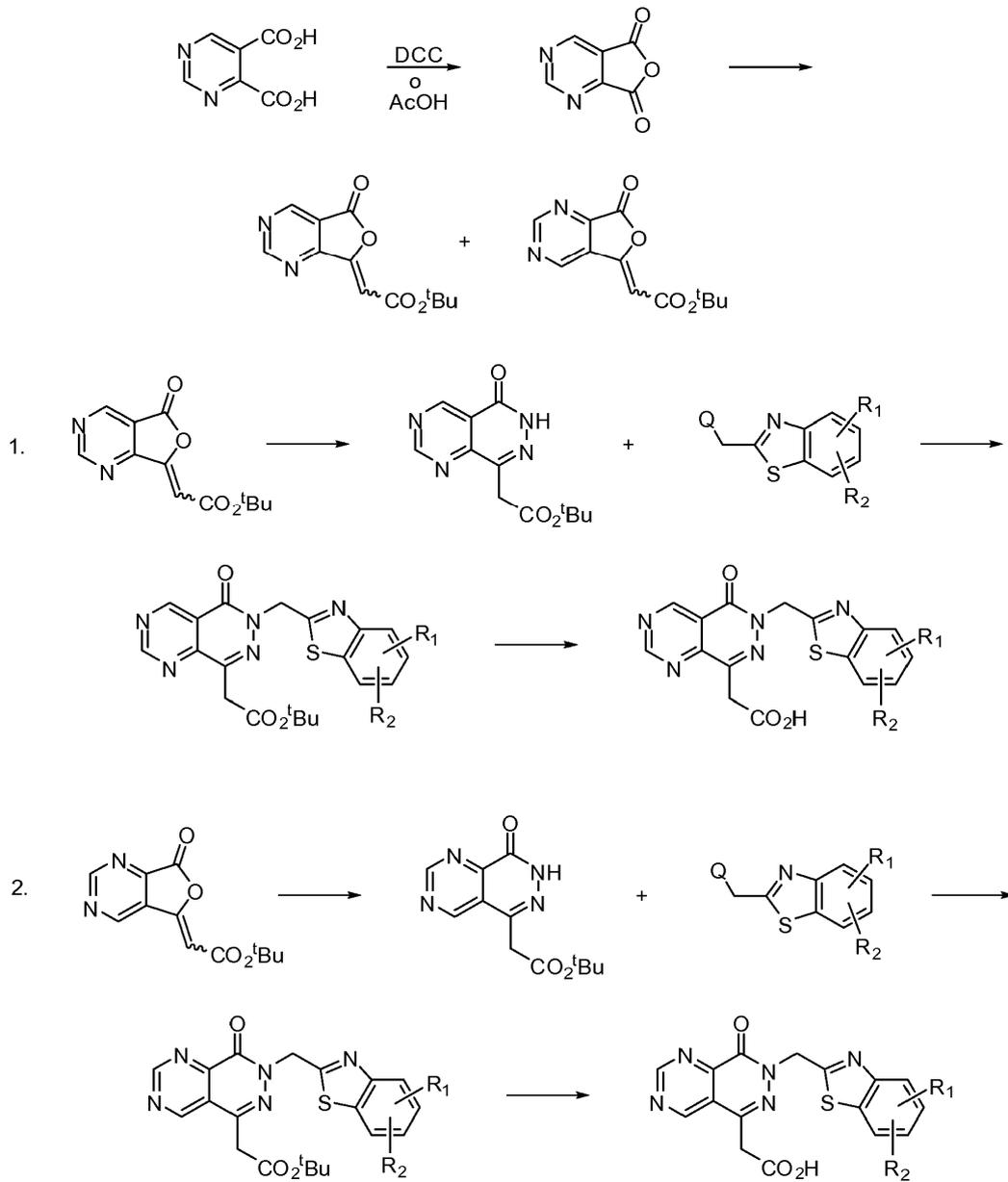
Esquema 18.

- 5 Pueden sintetizarse compuestos de fórmula (I) donde X^1 y X^2 o X^3 y X^4 son nitrógeno e Y es $\text{C}=\text{O}$, por ejemplo, según el Esquema general 19.



Esquema 19.

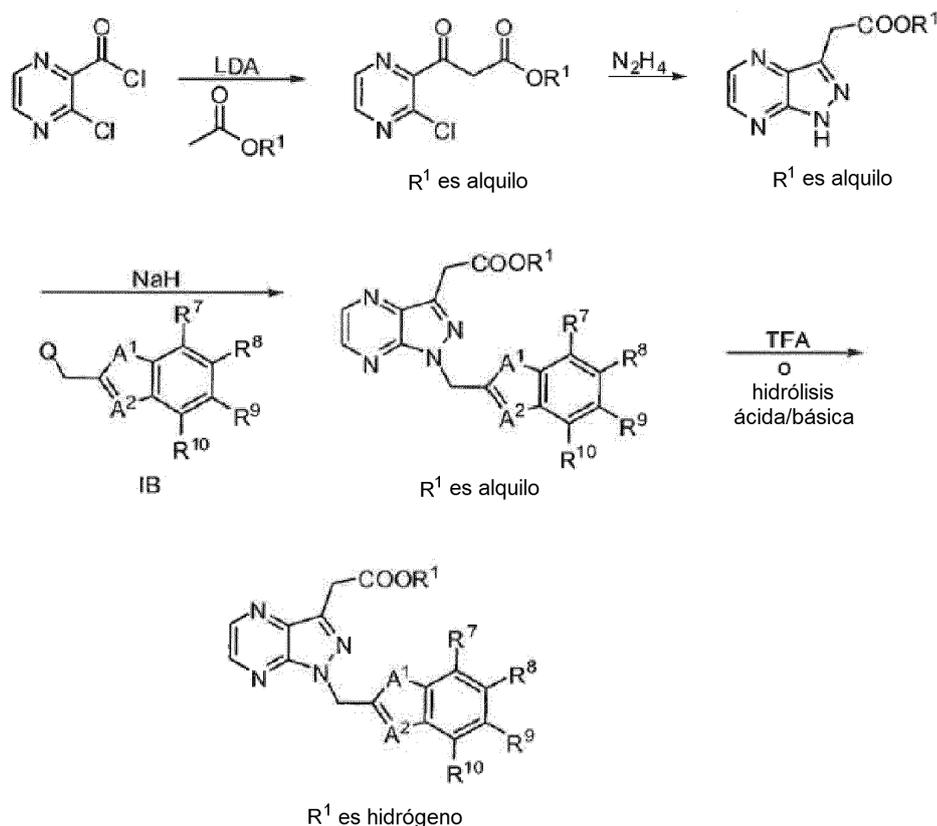
Pueden sintetizarse compuestos de fórmula (I) donde X^1 y X^3 o X^2 y X^4 son nitrógeno e Y es C=O, por ejemplo, según el Esquema general 20.



Esquema 20.

En estos ejemplos descritos anteriormente, Q es un halógeno o un grupo saliente, y R₁ y R₂ son independientemente hidrógeno, halógeno (tal como Cl o F) o haloalquilo (tal como CF₃).

Pueden sintetizarse compuestos de fórmula (I) donde X¹ y X⁴ son nitrógeno e Y es un enlace covalente, por ejemplo, según el Esquema general 21.



Esquema 21.

En los ejemplos descritos anteriormente, los sustituyentes son como se describen previamente en el presente documento.

Los compuestos o composiciones de la invención pueden ser útiles en aplicaciones que se benefician de la inhibición de enzimas aldosa reductasa. Utilidad a modo de ejemplo de la inhibición de la aldosa reductasa puede encontrarse, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. N.º 5.677.342; 5.155.259; 4.939.140; solicitud de patente de EE.UU. número 11/210.283; y Roy et al., en *Diabetes Research and Clinical Practice*, Vol. 10, Edición 1, 91-97; y referencias citadas en su interior. La inhibición de la aldosa reductasa también se ha encontrado que previene la metástasis de cáncer de colon y la mitosis en células de cáncer de colon (véase, por ejemplo, Tammali, R. et al., *Inhibition of Aldose Reductase Prevents Colon Cancer Metastasis*, *Carcinogenesis* 2011, doi: 10.1093/carcin/bgr102; publicado en línea: 3 de junio de 2011; *Angiogenesis* 2011 May;14(2):209-21; y *Mol. Cancer Ther.* 2010, Apr; 9(4): 813-824).

En ciertas realizaciones, los compuestos y/o composiciones de la invención pueden ser útiles en promover el envejecimiento saludable de la piel, el tratamiento de trastornos de la piel, el tratamiento de trastornos de la angiogénesis tales como cánceres, que incluyen cáncer de colon, el tratamiento de daño de tejido no cardíaco, el tratamiento de trastornos cardiovasculares, el tratamiento de trastornos renales, el tratamiento de infarto de miocardio evolutivo, y el tratamiento diversos otros trastornos, tales como complicaciones que surgen de la diabetes. Tales trastornos pueden incluir, pero no se limitan a, aterosclerosis, enfermedad de las arterias coronarias, nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, infecciones de la piel, enfermedad vascular periférica, accidente cerebrovascular, y similares.

En ciertas realizaciones, los compuestos y/o composiciones de la invención pueden ser útiles en aplicaciones cardiovasculares. Por ejemplo, los compuestos y/o composiciones de la invención pueden usarse para tratar pacientes que se someten a cirugía de derivación cardíaca para mejorar la recuperación después de la cirugía. En otro ejemplo, los compuestos y/o composiciones de la invención pueden usarse para inhibir o reducir la acumulación o la rápida aparición de placa aterosclerótica.

En algunas otras realizaciones, los compuestos y/o composiciones de la invención pueden ser útiles en aplicaciones tópicas. Por ejemplo, los compuestos y/o composiciones de la invención pueden usarse para retardar o reducir el envejecimiento de la piel.

Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse a un sujeto en necesidad de tratamiento a dosificaciones que oscilan

de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal del sujeto que va a tratarse por día, tales como de aproximadamente 1,0 a 10 mg/kg. Sin embargo, variaciones adicionales están dentro del alcance de la invención.

5 El compuesto de fórmula (I) puede administrarse solo o en combinación con vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como diluyentes, cargas, disolución acuosa, e incluso disolventes orgánicos. El compuesto y/o composiciones de la invención puede administrarse como un comprimido, polvo, pastilla para chupar, jarabe, disolución inyectable, y similares. Componentes adicionales, tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes, y similares, están dentro del alcance de la invención.

10 En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden contener un compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a una concentración que oscila de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 2 % en peso, tal como del 0,01 a aproximadamente el 1 % en peso o de aproximadamente el 0,05 a aproximadamente el 0,5 % en peso. La composición puede formularse como una disolución, suspensión, pomada o una cápsula, y similares. La composición farmacéutica puede prepararse como una disolución acuosa y puede contener componentes adicionales, tales como conservantes, tampones, agentes de tonicidad, antioxidantes, estabilizadores, componentes modificadores de la viscosidad, y similares.

15 Otros modos equivalentes de administración pueden encontrarse en la patente de EE.UU. N.º 4.939.140.

En una realización, la presente invención proporciona el uso de composiciones farmacéuticas y/o medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula I, o una sal, hidrato, solvato o pro-fármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en un método de tratamiento de un estado de enfermedad, y/o afección producida por o relacionada con la aldosa reductasa.

20 En otra realización, el uso puede ser en un método de tratamiento que comprende las etapas de: i) identificar un sujeto en necesidad de tal tratamiento; (ii) proporcionar un compuesto de fórmula I, o una sal, hidrato, solvato, pro-fármaco o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo; y (iii) administrar dicho compuesto de fórmula I en una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar, suprimir y/o prevenir el estado de enfermedad o afección en un sujeto en necesidad de tal tratamiento.

25 En otra realización, el uso puede ser en un método de tratamiento que comprende las etapas de: i) identificar un sujeto en necesidad de tal tratamiento; (ii) proporcionar una composición que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal, hidrato, solvato, pro-fármaco o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo; y (iii) administrar dicha composición en una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar, suprimir y/o prevenir el estado de enfermedad o afección en un sujeto en necesidad de tal tratamiento.

30 El compuesto o composición puede administrarse por vía oral.

En una realización, el uso puede ser en métodos que comprenden administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal, solvato, hidrato o pro-fármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; o una composición que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal, solvato, hidrato o pro-fármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los vehículos farmacéuticamente aceptables son muy conocidos para aquellos expertos en la materia, e incluyen, por ejemplo, adyuvantes, diluyentes, excipientes, cargas, lubricantes y vehículos. Frecuentemente, el vehículo farmacéuticamente aceptable es químicamente inerte hacia los compuestos activos y es no tóxico en las condiciones de uso. Ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables pueden incluir, por ejemplo, agua o solución salina, polímeros tales como polietilenglicol, hidratos de carbono y derivados de los mismos, aceites, ácidos grasos o alcoholes.

35

40 En otra realización, el uso puede ser en un método de tratamiento, prevención y/o supresión de una afección relacionada con aldosa reductasa que comprende las etapas de: i) identificar un sujeto en necesidad de tal tratamiento; (ii) proporcionar un compuesto de fórmula I, o una sal, solvato, hidrato o pro-fármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; o una composición que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal, solvato, hidrato o pro-fármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable; y (iii) administrar dicho compuesto o composición en una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar, prevenir y/o suprimir el estado de enfermedad o afección relacionado con la aldosa reductasa en un sujeto en necesidad de tal tratamiento.

45

Pueden usarse pro-fármacos de compuestos de fórmula I y/o composiciones farmacéuticas de los mismos. Los pro-fármacos incluyen derivados de compuestos que pueden hidrolizar, oxidar, o reaccionar de otro modo en condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar un compuesto activo de la invención. Ejemplos de pro-fármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados y metabolitos de un compuesto de la invención que incluyen restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. Los pro-fármacos también se describen en, por ejemplo, *The Practice of Medicinal Chemistry* (Camille Wermuth, ed., 1999, Academic Press). Los pro-fármacos de compuestos con grupos funcionales carboxilo pueden ser los ésteres de alquilo inferior del ácido carboxílico. Los ésteres de carboxilato se forman

50

convenientemente esterificando cualquiera de los restos de ácido carboxílico presentes en la molécula. Los pro-fármacos pueden normalmente prepararse usando métodos muy conocidos, tales como aquellos descritos por Burger 's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) and Design and Application of Pro-drugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmfh). Los restos biohidrolizables de un compuesto de fórmula I 1) no interfieren con la actividad biológica del compuesto, pero pueden conferir a ese compuesto propiedades ventajosas *in vivo*, tales como captación, duración de la acción, o aparición de la acción; o 2) puede ser biológicamente inactivos pero se convierten *in vivo* en el compuesto biológicamente activo. Ejemplos de ésteres biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, ésteres de alquilo inferior, ésteres de alcoxiaciloxi, ésteres de alquilacilaminoalquilo y ésteres de colina. Ejemplos de amidas biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, alquil inferior-amidas, α -aminoácido-amidas, alcoxiacilamidas y alquilaminoalquilcarbonilamidas. Ejemplos de carbamatos biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, alquil inferior-aminas, etilendiaminas sustituidas, aminoácidos, hidroxialquilaminas, aminas heterocíclicas y heteroaromáticas, y poliéteraminas.

En una realización, los compuestos de la invención se formulan en composiciones farmacéuticas para administración a sujetos en una forma biológicamente compatible adecuada para administración *in vivo*. Según otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I en mezcla con un diluyente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo farmacéuticamente aceptable es "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros componentes de la composición y no perjudicial para el receptor de la misma. Los vehículos farmacéuticamente aceptables empleados en el presente documento pueden seleccionarse de diversos materiales orgánicos o inorgánicos que se usan como materiales para formulaciones farmacéuticas y que se incorporan como agentes analgésicos, tampones, aglutinantes, disgregantes, diluyentes, emulsionantes, excipientes, sustancias de relleno, deslizantes, solubilizantes, estabilizadores, agentes de suspensión, agentes de tonicidad, vehículos y agentes que aumentan la viscosidad. También pueden añadirse aditivos farmacéuticos, tales como antioxidantes, aromáticos, colorantes, agentes que mejoran el aroma, conservantes, y edulcorantes. Ejemplos de vehículos farmacéuticos aceptables incluyen carboximetilcelulosa, celulosa cristalina, glicerina, goma arábica, lactosa, estearato de magnesio, metilcelulosa, polvos, solución salina, alginato de sodio, sacarosa, almidón, talco y agua, entre otros. En una realización, el término "farmacéuticamente aceptable" significa autorizado por una agencia reguladora del gobierno federal o un gobierno estatal o enumerado en la farmacopea estadounidense u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más particularmente en seres humanos.

Tensioactivos tales como, por ejemplo, detergentes, también son adecuados para su uso en las formulaciones. Ejemplos específicos de tensioactivos incluyen polivinilpirrolidona, poli(alcoholes vinílicos), copolímeros de acetato de vinilo y de vinilpirrolidona, polietilenglicoles, alcohol bencilico, manitol, glicerol, sorbitol o ésteres polioxietilenados de sorbitano; lecitina o carboximetilcelulosa de sodio; o derivados acrílicos, tales como metacrilatos y otros, tensioactivos aniónicos, tales como estearatos alcalinos, en particular estearato de sodio, potasio o amonio; estearato de calcio o estearato de trietanolamina; alquilsulfatos, en particular laurilsulfato de sodio y cetilsulfato de sodio; dodecibencenosulfonato de sodio o dioctilsulfosuccinato de sodio; o ácidos grasos, en particular aquellos derivados de aceite de coco, tensioactivos catiónicos, tales como sales de amonio cuaternario solubles en agua de fórmula $N^+R'R''R'''R''''Y$, en la que los radicales R son radicales de hidrocarburo opcionalmente hidroxilados idénticos o diferentes e Y" es un anión de un ácido fuerte, tal como aniones haluro, sulfato y sulfonato; el bromuro de cetiltrimetilamonio es uno de los tensioactivos catiónicos que pueden usarse, sales de amina de fórmula $N^+R'R''R'''$, en la que los R radicales son radicales de hidrocarburo opcionalmente hidroxilados idénticos o diferentes; el clorhidrato de octadecilamina es uno de los tensioactivos catiónicos que puede usarse, tensioactivos no iónicos, tales como ésteres opcionalmente polioxietilenados de sorbitano, en particular Polisorbato 80, o éteres de alquilo polioxietilenados; estearato de polietilenglicol, derivados polioxietilenados de aceite de ricino, ésteres de poliglicerol, alcoholes grasos polioxietilenados, ácidos grasos polioxietilenados o copolímeros de óxido de etileno y de óxido de propileno, tensioactivos anfóteros, tales como compuestos de laurilo sustituidos de betaina,

Cuando se administra a un sujeto, el compuesto de fórmula I y los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser estériles. Vehículos farmacéuticos adecuados también pueden incluir excipientes tales como almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, caliza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro sódico, leche desnatada en polvo, glicerol, propileno, glicol, polietilenglicol 300, agua, etanol, polisorbato 20, y similares. Las presentes composiciones, si se desea, también pueden contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes de tamponamiento del pH.

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención se preparan por métodos muy conocidos en la técnica farmacéutica. Opcionalmente, también se añaden uno o más componentes accesorios (por ejemplo, tampones, aromatizantes, agentes tensioactivos, y similares). La elección del vehículo se determina por la solubilidad y la naturaleza química de los compuestos, vía de administración elegida y práctica farmacéutica estándar.

Adicionalmente, los compuestos y/o composiciones de la presente invención pueden administrarse a un sujeto humano o animal mediante procedimientos conocidos que incluyen administración por vía oral, administración sublingual o por vía oral. En una realización, el compuesto y/o composición es para su uso como administración por vía oral.

Para administración por vía oral, una formulación de los compuestos de la invención puede presentarse en formas de dosificación tales como cápsulas, comprimidos, polvos, gránulos, o como una suspensión o disolución. Las formulaciones de cápsula pueden ser gelatina, gel blando o sólido. Los comprimidos y formulaciones de cápsula pueden contener adicionalmente uno o más adyuvantes, aglutinantes, diluyentes, disgregantes, excipientes, cargas o lubricantes, cada uno de los cuales se conocen en la técnica. Ejemplos de tales incluyen hidratos de carbono tales como lactosa o sacarosa, fosfato de calcio dibásico anhidro, almidón de maíz, manitol, xilitol, celulosa o derivados de la misma, celulosa microcristalina, gelatina, estearatos, dióxido de silicio, talco, glicolato sódico de almidón, goma arábica, aromatizantes, conservantes, agentes de tamponamiento, disgregantes y colorantes. Las composiciones administradas por vía oral pueden contener uno o más agentes opcionales tales como, por ejemplo, edulcorantes tales como fructosa, aspartamo o sacarina; aromatizantes tales como menta, aceite de gaulteria, o cereza; agentes colorantes; y agentes conservantes, para proporcionar una preparación farmacéuticamente sabrosa.

En algunas realizaciones, la composición está en forma de dosis unitaria tal como un comprimido, cápsula o vial de dosis única. Pueden determinarse dosis unitarias adecuadas, es decir, cantidades terapéuticamente eficaces, durante ensayos clínicos diseñados apropiadamente para cada una de las afecciones para las que se indica la administración de un compuesto elegido y, por supuesto, variarán dependiendo del punto final clínico deseado.

Los compuestos de la invención pueden administrarse al sujeto en una cantidad terapéuticamente eficaz, por ejemplo para reducir o mejorar los síntomas relacionados con la actividad de aldosa reductasa en el sujeto. Esta cantidad se determina fácilmente por el experto, basándose en procedimientos conocidos, que incluyen análisis de curvas de valoración establecidas *in vivo* y métodos y ensayos desvelados en el presente documento.

En una realización, el uso puede ser en métodos que comprenden la administración de una dosificación terapéuticamente eficaz de los compuestos de la invención. En algunas realizaciones, la dosificación terapéuticamente eficaz es al menos aproximadamente 0,05 mg/kg de peso corporal, al menos aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal, al menos aproximadamente 0,25 mg/kg de peso corporal, al menos aproximadamente 0,3 mg/kg de peso corporal, al menos aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal, al menos aproximadamente 0,75 mg/kg de peso corporal, al menos aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal, al menos aproximadamente 2 mg/kg de peso corporal, al menos aproximadamente 3 mg/kg de peso corporal, al menos aproximadamente 4 mg/kg de peso corporal, al menos aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal, al menos aproximadamente 6 mg/kg de peso corporal, al menos aproximadamente 7 mg/kg de peso corporal, al menos aproximadamente 8 mg/kg de peso corporal, al menos aproximadamente 9 mg/kg de peso corporal, al menos aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, al menos aproximadamente 15 mg/kg de peso corporal, al menos aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal, al menos aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal, al menos aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal, al menos aproximadamente 40 mg/kg de peso corporal, al menos aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, al menos aproximadamente 75 mg/kg de peso corporal, al menos aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, al menos aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal, al menos aproximadamente 250 mg/kg de peso corporal, al menos aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal, al menos aproximadamente 350 mg/kg de peso corporal, al menos aproximadamente 400 mg/kg de peso corporal, al menos aproximadamente 450 mg/kg de peso corporal, al menos aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal, al menos aproximadamente 550 mg/kg de peso corporal, al menos aproximadamente 600 mg/kg de peso corporal, al menos aproximadamente 650 mg/kg de peso corporal, al menos aproximadamente 700 mg/kg de peso corporal, al menos aproximadamente 750 mg/kg de peso corporal, al menos aproximadamente 800 mg/kg de peso corporal, al menos aproximadamente 900 mg/kg de peso corporal, o al menos aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal. Se reconocerá que cualquiera de las dosificaciones enumeradas en el presente documento puede constituir un intervalo de dosificación superior o inferior, y puede combinarse con cualquier otra dosificación para constituir un intervalo de dosificación que comprende un límite superior e inferior.

En algunas realizaciones, el uso puede ser en métodos que comprenden una única dosificación o administración (por ejemplo, como una inyección o deposición única). Alternativamente, el uso puede ser en métodos que comprenden administración una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día a un sujeto en necesidad de la misma durante un periodo de aproximadamente 2 a aproximadamente 28 días, o de aproximadamente 7 a aproximadamente 10 días, o de aproximadamente 7 a aproximadamente 15 días, o más. En algunas realizaciones, el uso puede ser en métodos que comprenden administración crónica. En todavía otras realizaciones, el uso puede ser en métodos que comprenden la administración durante el transcurso de varias semanas, meses, años o décadas. En otras realizaciones más, el uso puede ser en métodos que comprenden la administración durante el transcurso de varias semanas. En otras realizaciones más, el uso puede ser en métodos que comprenden la administración durante el transcurso de varios meses. En otras realizaciones más, el uso puede ser en métodos que comprenden la administración durante el transcurso de varios años. En otras realizaciones más, el uso puede ser en métodos que comprenden la administración durante el transcurso de varias décadas.

La dosificación administrada puede variar dependiendo de factores conocidos tales como las características farmacodinámicas del principio activo y su modo y vía de administración; tiempo de administración del principio activo; edad, sexo, salud y peso del receptor; naturaleza y grado de los síntomas; tipo de tratamiento simultáneo, frecuencia de

tratamiento y el efecto deseado; y velocidad de eliminación. Éstos son todos fácilmente determinados y pueden usarse por el experto para ajustar o valorar dosificaciones y/o pautas de dosificación.

La dosis precisa que va a emplearse en las composiciones también dependerá de la vía de administración, y debe ser decidida según el criterio del médico y las circunstancias de cada paciente. En realizaciones específicas de la invención, intervalos de dosis adecuados para administración por vía oral de los compuestos de la invención son generalmente aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día. En una realización, la dosis oral es aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 800 mg/día. En una realización, la dosis oral es aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 500 mg/día. En otra realización, la dosis oral es aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 250 mg/día. En otra realización, la dosis oral es aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 100 mg/día. En otra realización, la dosis oral es aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 50 mg/día. En otra realización, la dosis oral es aproximadamente 10 mg/día. En otra realización, la dosis oral es aproximadamente 20 mg/día. En otra realización, la dosis oral es aproximadamente 30 mg/día. En otra realización, la dosis oral es aproximadamente 40 mg/día. En otra realización, la dosis oral es aproximadamente 50 mg/día. En otra realización, la dosis oral es aproximadamente 60 mg/día. En otra realización, la dosis oral es aproximadamente 70 mg/día. En otra realización, la dosis oral es aproximadamente 100 mg/día. Se reconocerá que cualquiera de las dosificaciones enumeradas en el presente documento puede constituir un intervalo de dosificación superior o inferior, y puede combinarse con cualquier otra dosificación para constituir un intervalo de dosificación que comprende un límite superior e inferior.

Cualquiera de los compuestos y/o composiciones de la invención puede proporcionarse en un kit que comprende los compuestos y/o composiciones.

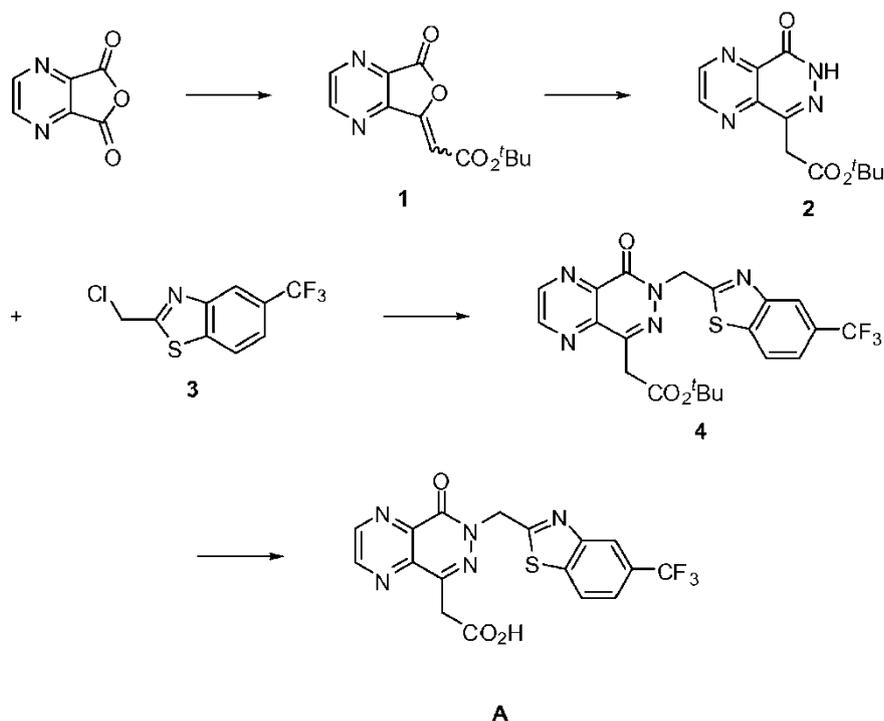
La invención se describe adicionalmente por los siguientes ejemplos no limitantes.

EJEMPLOS

A continuación se proporcionan ejemplos para facilitar un entendimiento más completo de la invención. Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar los modos a modo de ejemplo de preparación y práctica de la invención. Sin embargo, el alcance de la invención no debe interpretarse como limitado a las realizaciones específicas desveladas en estos ejemplos, que son solo ilustrativas.

Ejemplo 1: Preparación del Compuesto A.

Se preparó el Compuesto A como se ilustra esquemáticamente a continuación.



Preparación de 2-(7-oxofuro[3,4-b]pirazin-5(7H)-iliden)acetato de (*E*)/(*Z*)-*tert*-butilo (Compuesto 1)

A una disolución con agitación de 5,05 g (33,63 mmoles) de anhídrido 2,3-pirazinadicarboxílico comercialmente disponible

en 300 ml de CHCl_3 se añadieron 12,34 g (33,63 mmoles) de (*tert*-butoxicarbonilmetileno)-trifenilfosforano. La disolución resultante se calentó a 62 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (se monitorizó por cromatografía en capa fina) y se eluyó con 1:1 (v/v) de hexanos:acetato de etilo. La evaporación de las fracciones recogidas dio 2,99 g (rendimiento del 36 %) de 2-(7-oxofuro[3,4-*b*]pirazin-5(7H)-ilideno)acetato de (*E*)/(*Z*)-*tert*-butilo (Compuesto 1) como una mezcla de isómeros geométricos (~1:1) que no se separó: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ_{ppm} 9,03 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,96 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,92 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,90 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,32 (s, 2H), 1,58 (s, 18H).

Preparación de 2-(8-oxo-7,8-dihidropirazino[2,3-*d*]piridazin-5-il)acetato de *tert*-butilo (Compuesto 2)

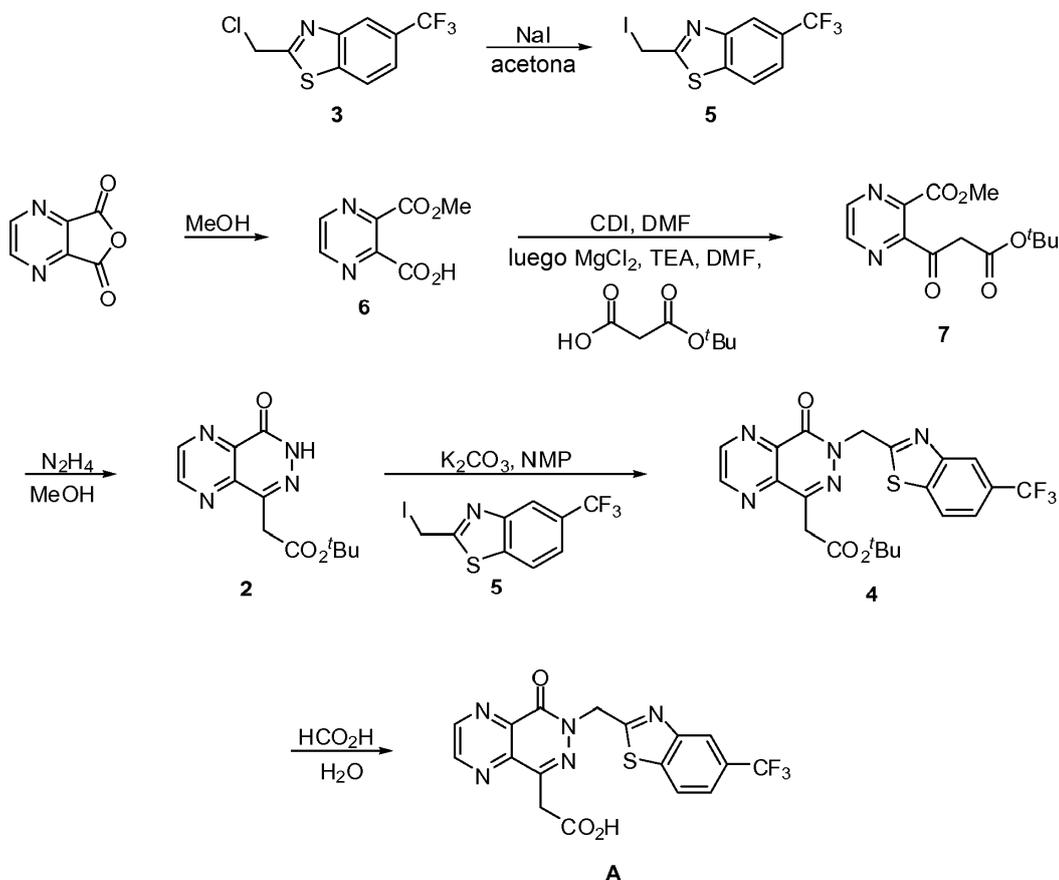
A una disolución con agitación de 9,42 g (37,99 mmoles) de 2-(7-oxofuro[3,4-*b*]pirazin-5(7H)-ilideno)acetato de (*E*)/(*Z*)-*tert*-butilo (Compuesto 1) en 600 ml de etanol se añadieron 1,25 ml (39,90 mmoles) de hidracina. La disolución resultante se llevó a 80 °C durante 3 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (se monitorizó por cromatografía en capa fina) y se eluyó con 19:1 (v/v) de cloruro de metileno:metanol. La evaporación de las fracciones recogidas dio 7,78 g (rendimiento del 78 %) de 2-(8-oxo-7,8-dihidropirazino[2,3-*d*]piridazin-5-il)acetato de *tert*-butilo (Compuesto 2): RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ_{ppm} 10,67 (s a, 1H), 9,06 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 9,04 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 1,43 (s, 9H).

Preparación de 2-(8-oxo-7-((5-(trifluorometil)benzo[*d*]tiazol-2-il)metil)-7,8-dihidropirazino[2,3-*d*]piridazin-5-il)acetato de *tert*-butilo (Compuesto 4)

A una disolución con agitación de 7,78 g (29,58 mmoles) de 2-(8-oxo-7,8-dihidropirazino[2,3-*d*]piridazin-5-il)acetato de *tert*-butilo (Compuesto 2) en 300 ml de DMF se añadieron 3,49 g (31,06 mmoles) de *tert*-butóxido de potasio. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Posteriormente, se añadió una disolución de 7,80 g (31,06 mmoles) de 2-(clorometil)-5-(trifluorometil)benzo[*d*]tiazol (Compuesto 3) en 20 ml de DMF y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entonces entre acetato de etilo y agua, las fases se separaron, y la fase de acetato de etilo se lavó con una copiosa cantidad de agua (3x). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (se monitorizó por cromatografía en capa fina) y se eluyó con un gradiente de 3:1 (v/v) de hexanos:acetato de etilo a 1:1 (v/v) de hexanos:acetato de etilo. El residuo obtenido entonces se volvió a purificar por cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con 49:1 (v/v) de cloruro de metileno:metanol. La evaporación de las fracciones recogidas dio 6,88 g (rendimiento del 48 %) de 2-(8-oxo-7-((5-(trifluorometil)benzo[*d*]tiazol-2-il)metil)-7,8-dihidropirazino[2,3-*d*]piridazin-5-il)acetato de *tert*-butilo (Compuesto 4): RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ_{ppm} 9,08 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 9,04 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,89 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 1,42 (s, 9H).

Preparación de ácido 2-(8-oxo-7-((5-(trifluorometil)benzo[*d*]tiazol-2-il)metil)-7,8-dihidropirazino[2,3-*d*]piridazin-5-il)acético (Compuesto A)

A una disolución con agitación de 6,0 g (12,55 mmoles) de 2-(8-oxo-7-((5-(trifluorometil)benzo[*d*]tiazol-2-il)metil)-7,8-dihidropirazino[2,3-*d*]piridazin-5-il)acetato de *tert*-butilo (Compuesto 4) en 41 ml de CH_2Cl_2 se añadieron 82 ml de TFA. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y KOH 1,0 M en agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x). La fase acuosa se acidificó hasta un pH ~2 con HCl concentrado y posteriormente se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos orgánicos de la segunda extracción se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (se monitorizó por cromatografía en capa fina) y se eluyó con 19:1 (v/v) de cloruro de metileno:metanol que contenía 1 % (en volumen) de ácido acético. La evaporación de las fracciones recogidas dio 2,30 g (rendimiento del 44 %) de ácido 2-(8-oxo-7-((5-(trifluorometil)benzo[*d*]tiazol-2-il)metil)-7,8-dihidropirazino[2,3-*d*]piridazin-5-il)acético (Compuesto A) como un sólido: RMN ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz): δ_{ppm} 9,26 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 9,22 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,03 (s, 2H); p.f. = 192 - 193 °C.

Ejemplo 2: Preparación alternativa del Compuesto A.**Preparación de 2-(yodometil)-5-(trifluorometil)benzo[d]tiazol (Compuesto 5)**

5 A una disolución con agitación de 10,79 g (42,97 mmoles) de 2-(clorometil)-5-(trifluorometil)benzo[d]tiazol (Compuesto 3) en 86 ml de acetona se añadieron 7,40 g (49,42 mmoles) de yoduro de sodio. La mezcla de reacción resultante se calentó a 55 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y agua, las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con agua (1x). La fase orgánica recuperada se trató entonces con Na₂S₂O₃ 1,0 M y se agitó vigorosamente durante 15 minutos. Entonces se separaron las fases y la fase orgánica se lavó secuencialmente con agua (1x) y salmuera (1x). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío dando 14,28 g (rendimiento del 97 % en bruto) de 2-(yodometil)-5-(trifluorometil)benzo[d]tiazol (Compuesto 5) que se usó sin más purificación: RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ_{ppm} 8,26 (s, 1H), 7,95 (d, +J = 8,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H).

Preparación de ácido 3-(metoxicarbonil)pirazin-2-carboxílico (Compuesto 6)

15 Una disolución de 12,0 g (79,95 mmoles) de anhídrido 2,3-pirazindicarboxílico en 282 ml de MeOH se calentó a 65 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. Al residuo obtenido se añadió agua, seguido de la adición lenta de NaHCO₃ sólido. Después de cesar el desprendimiento de gas, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (1x). La fase acuosa se acidificó entonces hasta pH 2 mediante la adición de HCl conc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x) y los extractos orgánicos combinados de la segunda extracción se lavaron con salmuera (1x). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío dando 12,41 g (rendimiento del 85 % en bruto) de ácido 3-(metoxicarbonil)pirazin-2-carboxílico (Compuesto 6) como un polvo blanco que se usó sin más purificación: RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ_{ppm} 8,91 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H).

Preparación de 2-(8-oxo-7,8-dihidropirazino[2,3-d]piridazin-5-il)acetato de terc-butilo (Compuesto 2)

25 En el matraz N.º 1, se trató lentamente una disolución de 12,23 g (67,22 mmoles) de ácido 3-(metoxicarbonil)pirazin-2-carboxílico (Compuesto 6) en 88 ml de DMF con 12,53 g (77,28 mmoles) de CDI. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

En un matraz separado, el matraz N.º 2, a 147 ml de DMF enfriada a 0 °C se añadió en porciones 8,32 g (87,39 mmoles) de MgCl₂. Después de agitar a 0 °C durante 5 minutos, se añadieron 13,5 ml (87,39 mmoles) de malonato de mono-terc-

butilo y 37,4 ml (269 mmoles) de trietilamina y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de 2 horas, el contenido del matraz N.º 1 se añadió al matraz N.º 2 y la mezcla de reacción combinada se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente, la mezcla de reacción se vertió en HCl acuoso 1,0 M enfriado a 0 °C y se agitó durante 15 minutos. A la mezcla se añadió Et₂O, las fases se separaron, y la fase etérea se lavó
 5 secuencialmente con agua (1x), NaHCO₃ acuoso saturado (1x), agua (1x) y salmuera (1x). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío dando 3-(3-(terc-butoxi)-3-oxopropanoil)pirazin-2-carboxilato de metilo en bruto (Compuesto 7) que se usó sin más purificación.

El 3-(3-(terc-butoxi)-3-oxopropanoil)pirazin-2-carboxilato de metilo en bruto (Compuesto 7) se recogió en 250 ml de MeOH y la disolución resultante se enfrió a 0 °C. Posteriormente, se añadieron 2,2 ml (70,58 mmoles) de hidracina en un modo gota a gota y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante 1 hora. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (se monitorizó por cromatografía en capa fina) y se eluyó con 19:1 (v/v) de cloruro de metileno:metanol. La evaporación de las fracciones
 10 recogidas dio un sólido amarillo que se purificó adicionalmente mediante recristalización en EtOAc dando 13,23 g (rendimiento del 75 %) de 2-(8-oxo-7,8-dihidropirazino[2,3-d]piridazin-5-il)acetato de terc-butilo (Compuesto 2): RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ_{ppm} 10,3 (s a, 1H), 9,06 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,04 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 1,43 (s, 9H).

Preparación de 2-(8-oxo-7-((5-(trifluorometil)benzo[d]tiazol-2-il)metil)-7,8-dihidropirazino[2,3-d]piridazin-5-il)acetato de terc-butilo (Compuesto 4)

A una disolución con agitación vigorosa de 2,5 g (9,54 mmoles) de 2-(8-oxo-7,8-dihidropirazino[2,3-d]piridazin-5-il)acetato de terc-butilo (Compuesto 2) en 67 ml de NMP se añadieron 3,12 g (9,09 mmoles) de 2-(yodometil)-5-(trifluorometil)benzo[d]tiazol (Compuesto 5) y 1,51 g (10,9 mmoles) de K₂CO₃. La mezcla de reacción resultante se cubrió de la luz y se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, a la mezcla de reacción se añadieron Et₂O y agua, las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con Et₂O (1x). Entonces, las fases etéreas combinadas se lavaron secuencialmente con H₂O (1x), KOH 1,0 M (1x), Na₂S₂O₃ 1,0 M (1x), HCl 1,0 M (1x) y salmuera (1x). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (se monitorizó por cromatografía en capa fina) y se eluyó con 49:1 (v/v) de cloruro de metileno:metanol. La evaporación de las fracciones recogidas dio 4,03 g (rendimiento del 93 %) de 2-(8-oxo-7-((5-(trifluorometil)benzo[d]tiazol-2-il)metil)-7,8-dihidropirazino[2,3-d]piridazin-5-il)acetato de terc-butilo (Compuesto 4).
 20

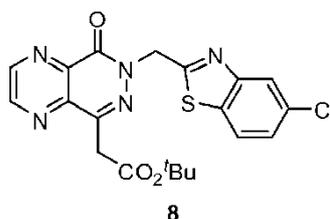
Preparación de ácido 2-(8-oxo-7-((5-(trifluorometil)benzo[d]tiazol-2-il)metil)-7,8-dihidropirazino[2,3-d]piridazin-5-il)acético (Compuesto A)

(La desprotección del Compuesto 4 se produjo en dos matraces separados, pero antes de que tuviera lugar el procesamiento y la purificación las dos mezclas de reacción se combinaron juntas).
 30

En un matraz, se disolvieron 3,09 g (6,49 mmoles) de 2-(8-oxo-7-((5-(trifluorometil)benzo[d]tiazol-2-il)metil)-7,8-dihidropirazino[2,3-d]piridazin-5-il)acetato de terc-butilo (Compuesto 4) en 30 ml de ácido fórmico (88 % en agua) y 3,0 ml de agua. En un matraz separado, se disolvieron 4,95 g (10,37 mmoles) del Compuesto 4 en 48 ml de ácido fórmico (88 % en agua) y 5,0 ml de agua. Las mezclas de reacción se agitaron por separado durante 22 horas a temperatura ambiente. Las mezclas de reacción se concentraron a vacío y los residuos se combinaron. Los residuos combinados se repartieron entre Et₂O y NaHCO₃ acuoso saturado, las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con Et₂O (1x). La fase acuosa se acidificó hasta pH 2 mediante la adición de HCl conc. y se extrajo con EtOAc (3x). La fase orgánica de la segunda extracción se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (se monitorizó por cromatografía en capa fina) y se eluyó con 97:3 (v/v) de cloruro de metileno:metanol que contenía 1 % de AcOH. La evaporación de las fracciones recogidas dio 5,29 g (rendimiento del 75 %) de ácido 2-(8-oxo-7-((5-(trifluorometil)benzo[d]tiazol-2-il)metil)-7,8-dihidropirazino[2,3-d]piridazin-5-il)acético (Compuesto A) como un sólido. El sólido puede purificarse adicionalmente mediante recristalización en MeOH dando un sólido blanquecino: p.f. = 210 - 211 °C.
 35

45 **Ejemplo 3: Preparación del Compuesto 8.**

Se preparó el Compuesto 8, mostrado a continuación, del siguiente modo:

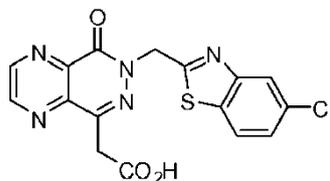


Se repitió la preparación descrita para el Compuesto 4, excepto que 5-cloro-2-(clorometil)-benzo[d]tiazol fue el reactivo

empleado, en lugar de 2-(clorometil)-5-(trifluorometil)benzo[d]tiazol, usando las mismas proporciones molares que antes. En este caso, el producto final obtenido fue 2-(7-((5-clorobenzo[d]tiazol-2-il)metil)-8-oxo-7,8-dihidropirazino[2,3-d]piridazin-5-il)acetato de terc-butilo (Compuesto 8) con un rendimiento del 75 %: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ_{ppm} 9,08 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 1,41 (s, 9H).

5 **Ejemplo 4: Preparación del Compuesto B.**

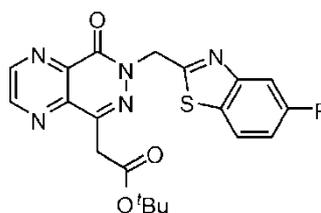
Se preparó el Compuesto B, mostrado a continuación, del siguiente modo:



B

Se repitió la preparación descrita para el Compuesto 8. Se llevaron a cabo los esquemas descritos en el Ejemplo 1 para obtener el Compuesto A a partir del Compuesto 4, donde el Compuesto 4 se sustituyó con el Compuesto 8. En este caso, el producto final obtenido fue el ácido 2-(7-((5-clorobenzo[d]tiazol-2-il)metil)-8-oxo-7,8-dihidropirazino[2,3-d]piridazin-5-il)acético (Compuesto B) con un rendimiento del 51 %: RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ_{ppm} 9,26 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 9,21 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,02 (s, 2H); p.f. = 196 - 197 °C.

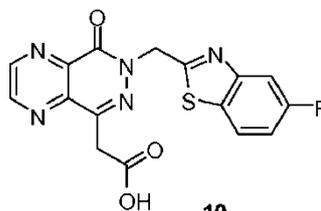
15 **Ejemplo 5: Preparación del Compuesto 9.**



9

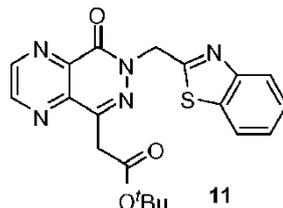
Se repitió la preparación descrita para el Compuesto 4, excepto que 2-(bromometil)-5-fluorobenzo[d]tiazol fue el reactivo empleado en lugar de 2-(clorometil)-5-(trifluorometil)benzo[d]tiazol, usando las mismas proporciones molares que antes. En este caso, el producto final obtenido fue 2-(7-((5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)metil)-8-oxo-7,8-dihidropirazino[2,3-d]piridazin-5-il)acetato de terc-butilo (Compuesto 9) con un rendimiento del 73 %: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ_{ppm} 9,09 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 9,05 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 8,7$ Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 9,3$ Hz, 2,7 Hz, 1H), 7,16 (ddd, $J = 8,7$ Hz, 8,7 Hz, 2,7 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 1,42 (s, 9H).

20 **Ejemplo 6: Preparación del Compuesto 10.**

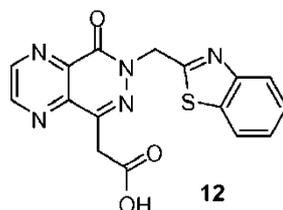


10

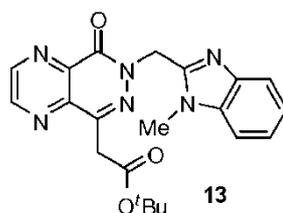
Se llevó a cabo el esquema descrito en el Ejemplo 1 para obtener el Compuesto A a partir del Compuesto 4, donde el Compuesto 4 se sustituyó con el Compuesto 9. En este caso, el producto final obtenido fue el ácido 2-(7-((5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)metil)-8-oxo-7,8-dihidropirazino[2,3-d]piridazin-5-il)acético (Compuesto 10) con un rendimiento del 63 %: RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ_{ppm} 9,25 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 9,21 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,12 (dd, $J = 9,0$ Hz, 5,7 Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 9,9$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,36 (ddd, $J = 9,0$ Hz, 9,0 Hz, 2,4 Hz, 1H), 5,82 (s, 2H), 4,02 (s, 2H).

Ejemplo 7: Preparación del Compuesto 11.

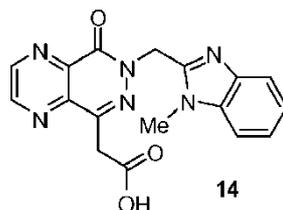
Se repitió la preparación descrita para el Compuesto 4, excepto que 2-(bromometil)benzo[d]tiazol fue el reactivo empleado en lugar de 2-(clorometil)-5-(trifluorometil)benzo[d]tiazol, usando las mismas proporciones molares que antes. En este caso, el producto final obtenido fue 2-(7-(benzo[d]tiazol-2-ilmetil)-8-oxo-7,8-dihidropirazino[2,3-d]piridazin-5-il)acetato de terc-butilo (Compuesto 11) con un rendimiento del 63 %: RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ_{ppm} 9,07 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,03 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,46 (ddd, J = 7,5 Hz, 7,5 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,37 (ddd, J = 7,5 Hz, 7,5 Hz, 1,2 Hz, 1H), 5,89 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 1,41 (s, 9H).

Ejemplo 8: Preparación del Compuesto 12.

Se llevó a cabo el esquema descrito en el Ejemplo 1 para obtener el Compuesto A a partir del Compuesto 4, donde el Compuesto 4 se sustituyó con el Compuesto 11. En este caso, el producto final obtenido fue el ácido 2-(7-(benzo[d]tiazol-2-ilmetil)-8-oxo-7,8-dihidropirazino[2,3-d]piridazin-5-il)acético (Compuesto 12) con un rendimiento del 67 %: RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ_{ppm} 9,26 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,22 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 7,5 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,1 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,52 (ddd, J = 8,1 Hz, 8,1 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,45 (ddd, J = 7,5 Hz, 7,5 Hz, 1,2 Hz, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,03 (s, 2H).

Ejemplo 9: Preparación del Compuesto 13.

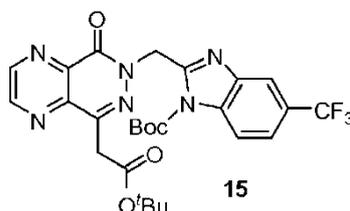
Se repitió la preparación descrita para el Compuesto 4, excepto que 2-(clorometil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol fue el reactivo empleado en lugar de 2-(clorometil)-5-(trifluorometil)benzo[d]tiazol, usando las mismas proporciones molares que antes. En este caso, el producto final obtenido fue 2-(7-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-8-oxo-7,8-dihidropirazino[2,3-d]piridazin-5-il)acetato de terc-butilo (Compuesto 13) con un rendimiento del 50 %: RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ_{ppm} 9,04 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,02 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 7,2 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,35 (ddd, J = 7,2 Hz, 7,2 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,29-7,22 (m, 2H), 5,77 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

Ejemplo 10: Preparación del Compuesto 14.

Se llevó a cabo el esquema descrito en el Ejemplo 1 para obtener el Compuesto A a partir del Compuesto 4, donde el Compuesto 4 se sustituyó con el Compuesto 13. En este caso, el producto final obtenido fue el ácido 2-(7-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-8-oxo-7,8-dihidropirazino[2,3-d]piridazin-5-il)acético (Compuesto 14) con un rendimiento del

88 %: RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ_{ppm} 9,26 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 9,21 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 7,8 Hz, 7,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 7,8 Hz, 7,8 Hz, 1H), 5,81 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,97 (s, 3H).

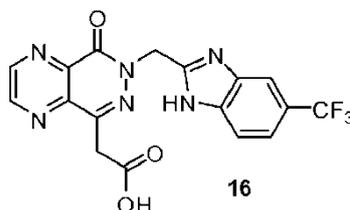
Ejemplo 11: Preparación del Compuesto 15.



5 A una disolución de 0,100 g (0,427 mmoles) de 2-(clorometil)-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol en 4,0 ml de CH₂Cl₂ se añadieron secuencialmente 0,103 g (0,470 mmoles) de (Boc)₂O, 0,010 g (0,854 μmoles) de DMAP y 71 μl (0,512 mmoles) de TEA. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y NaHCO₃ acuoso saturado. Las fases se separaron y los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentración a vacío. El residuo en bruto se usó sin más purificación.

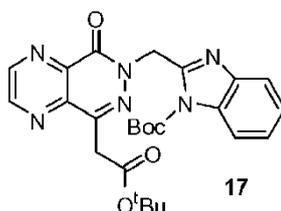
10 Se repitió la preparación descrita para el Compuesto 4, excepto que el residuo en bruto de antes fue el reactivo empleado en lugar de 2-(clorometil)-5-(trifluorometil)benzo[d]imidazol, usando las mismas proporciones molares que antes. En este caso, el producto final obtenido fue una mezcla de isómeros de 2-((8-(2-(tert-butoxi)-2-oxoetil)-5-oxopirazino[2,3-d]piridazin-6(5H-yl)metil)-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (Compuesto 15) con un rendimiento del 44 %: RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ_{ppm} 9,09-9,06 (m, 4H), 8,26 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,64-7,50 (m, 3H), 5,96 (s, 4H), 4,04 (s, 4H), 1,76 (s, 18H), 1,42 (s, 18H).

Ejemplo 12: Preparación del Compuesto 16.

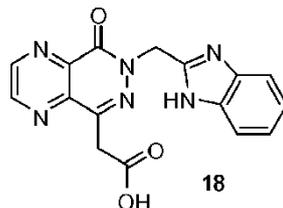


20 Se llevó a cabo el esquema descrito en el Ejemplo 1 para obtener el Compuesto A a partir del Compuesto 4, donde el Compuesto 4 se sustituyó con el Compuesto 15. En este caso, el producto final obtenido fue el ácido 2-((8-oxo-7-((5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metil)-7,8-dihidropirazino[2,3-d]piridazin-5-yl)acético (Compuesto 16) con un rendimiento del 68 %: RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ_{ppm} 9,26 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 9,21 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,00 (s, 2H).

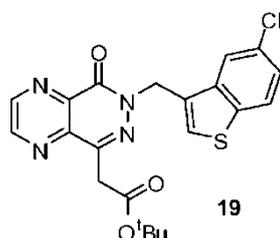
25 **Ejemplo 13: Preparación del Compuesto 17.**



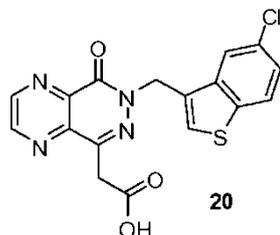
30 Se repitió la preparación descrita para el Compuesto 4, excepto que 2-(clorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo fue el reactivo empleado en lugar de 2-(clorometil)-5-(trifluorometil)benzo[d]imidazol, usando las mismas proporciones molares que antes. En este caso, el producto final obtenido fue 2-((8-(2-(tert-butoxi)-2-oxoetil)-5-oxopirazino[2,3-d]piridazin-6(5H-yl)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (Compuesto 17) con un rendimiento del 81 %: RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ_{ppm} 9,08 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 9,04 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,33-7,22 (m, 2H), 5,95 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 1,74 (s, 9H), 1,41 (s, 9H).

Ejemplo 14: Preparación del Compuesto 18.

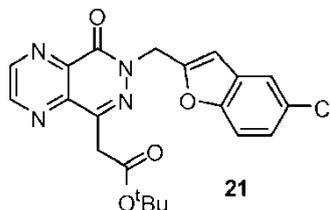
5 Se llevó a cabo el esquema descrito en el Ejemplo 1 para obtener el Compuesto A a partir del Compuesto 4, donde el Compuesto 4 se sustituyó con el Compuesto 17. En este caso, el producto final obtenido fue el ácido 2-(7-((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-8-oxo-7,8-dihidropirazino[2,3-d]piridazin-5-yl)acético (Compuesto 18) con un rendimiento del 69 %: RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ_{ppm} 9,26 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 9,21 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,56-7,53 (m, 2H), 7,24-7,20 (m, 2H), 5,66 (s, 2H), 4,00 (s, 2H).

Ejemplo 15: Preparación del Compuesto 19.

10 Se repitió la preparación descrita para el Compuesto 4, excepto que 3-(bromometil)-5-clorobenzo[b]tiofeno fue el reactivo empleado en lugar de 2-(clorometil)-5-(trifluorometil)benzo[d]tiazol, usando las mismas proporciones molares que antes. En este caso, el producto final obtenido fue 2-(7-((5-clorobenzo[b]tiofen-3-yl)methyl)-8-oxo-7,8-dihidropirazino[2,3-d]piridazin-5-yl)acetato de terc-butilo (Compuesto 19) con un rendimiento del 69 %: RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ_{ppm} 9,02 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,73-7,70 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 1,40 (s, 9H).

Ejemplo 16: Preparación del Compuesto 20.

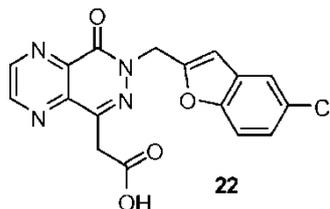
20 Se llevó a cabo el esquema descrito en el Ejemplo 1 para obtener el Compuesto A a partir del Compuesto 4, donde el Compuesto 4 se sustituyó con el Compuesto 19. En este caso, el producto final obtenido fue el ácido 2-(7-((5-clorobenzo[b]tiofen-3-yl)methyl)-8-oxo-7,8-dihidropirazino[2,3-d]piridazin-5-yl)acético (Compuesto 20) con un rendimiento del 80 %: RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ_{ppm} 9,19 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 9,16 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,4 Hz, 1,8 Hz, 1H), 5,59 (s, 2H), 3,97 (s, 2H).

Ejemplo 17: Preparación del Compuesto 21.

25 Se repitió la preparación descrita para el Compuesto 4, excepto que 5-cloro-2-(clorometil)benzofurano fue el reactivo empleado en lugar de 2-(clorometil)-5-(trifluorometil)benzo[d]tiazol, usando las mismas proporciones molares que antes. En este caso, el producto final obtenido fue 2-(7-((5-clorobenzofuran-2-yl)methyl)-8-oxo-7,8-dihidropirazino[2,3-d]piridazin-5-yl)acetato de terc-butilo (Compuesto 21) con un rendimiento del 60 %: RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ_{ppm} 9,06 (s, 1H), 9,02

(s, 1H), 7,48 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,1 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 1,41 (s, 9H).

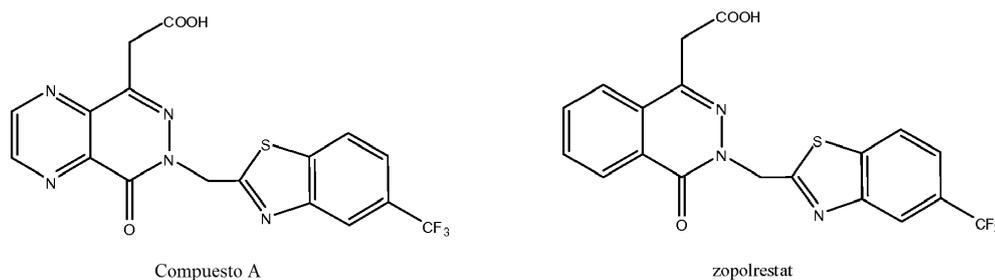
Ejemplo 18: Preparación del Compuesto 22.



- 5 Se llevó a cabo el esquema descrito en el Ejemplo 1 para obtener el Compuesto A a partir del Compuesto 4, donde el Compuesto 4 se sustituyó con el Compuesto 21. En este caso, el producto final obtenido fue el ácido 2-(7-((5-clorobenzofuran-2-il)metil)-8-oxo-7,8-dihidropirazino[2,3-d]piridazin-5-il)acético (Compuesto 22) con un rendimiento del 74 %: RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ_{ppm} 9,22 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 9,19 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,1 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,98 (s, 2H).

10 **Ejemplo 19: Estudio de solubilidad del Compuesto A frente a zopolrestat en tampón.**

El Compuesto A presentó propiedades de solubilidad superiores con respecto a las de zopolrestat (mostrado a continuación) cuando se disolvió en tampón de Krebs-Henseleit que contenía (en mM) NaCl 118, KCl 4,7, CaCl_2 2,5, MgCl_2 1,2, NaHCO_3 25, glucosa 5, palmitato 0,4, albúmina de suero bovino 0,4 y 70 mU/l de insulina.



- 15 El Compuesto A, cuando se añadió al tampón de Krebs-Henseleit, fue soluble sin ninguna precipitación o turbidez. En el caso de zopolrestat, se aplicó calor para hacer el zopolrestat soluble en el tampón de Krebs-Henseleit. Estos resultados muestran solubilidad mejorada del Compuesto A con respecto a la de zopolrestat.

Ejemplo 20: Estudio de solubilidad del Compuesto A frente a zopolrestat en agua.

- 20 Se dispusieron cada muestra de Compuesto A y zopolrestat, por separado, en agua (MQW ultra nanopura) a temperatura ambiente y se agitaron con vórtex durante 3 minutos. Las alícuotas se filtraron entonces a través de un tapón de algodón fuertemente comprimido (dispuesto en una pipeta) para eliminar cualquier sólido residual. Las concentraciones previstas de las disoluciones respectivas de Compuesto A y zopolrestat preparadas fueron 0,05 mg/ml, 0,1 mg/ml, 0,5 mg/ml, 1,0 mg/ml, 5,0 mg/ml y 10,0 mg/ml. El pH del agua usada fue 7,1 (medida electrónicamente por un Orion perpHect LogR Meter Modelo # 370).
- 25 Las muestras filtradas se ejecutaron a través de un gradiente binario (programa: 5 %-100 % de MeCN durante 30 min) en un LC-EM (Cromatografía de líquidos-espectrómetro de masas Shimadzu LCMS-2010A, columna de fase inversa). Se inyectó un volumen de 5 μl de cada disolución de muestra para cada serie. Cada trazo contuvo un pico (para el Compuesto A, T_R aprox. 14,070 min; para zopolrestat, T_R aprox. 16,666 min) medido a una longitud de onda de 254 nm para la que se observaron las masas de iones originales respectivas.
- 30 Comparando las áreas de absorbancia bajo los picos correspondientes al compuesto A y zopolrestat en cada disolución acuosa preparada (Tabla 1), se generó una curva de solubilidad para cada compuesto (Fig. 1). Los datos medidos, y las curvas de solubilidad generadas, muestran que el Compuesto A posee una solubilidad significativamente mayor en agua a pH 7,1 que zopolrestat a temperatura ambiente a todas las concentraciones.

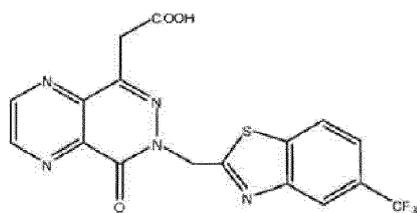
Tabla 1. Integración de picos de absorbancia para diversas concentraciones de compuestos.

| Compuesto A (mg/ml) | Área |
|---------------------|----------|
| 0,05 | 1811131 |
| 0,1 | 3221003 |
| 0,5 | 5814304 |
| 1 | 10515430 |
| 5 | 17216187 |
| 10 | 20397336 |

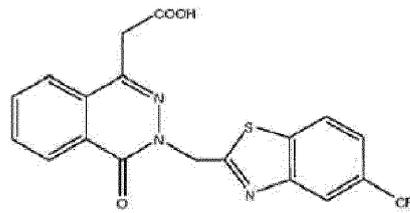
| Zopolrestat (mg/ml) | Área |
|---------------------|----------|
| 0,05 | 1039247 |
| 0,1 | 1899466 |
| 0,5 | 4304556 |
| 1 | 6129559 |
| 5 | 13314544 |
| 10 | 13362465 |

Ejemplo 21: Estudios *in vitro* del Compuesto A frente a zopolrestat.

- 5 Se ensayaron espectrofotométricamente la actividad de reductasa del Compuesto A y zopolrestat siguiendo la disminución de NADPH a 25 °C durante 4 min como se describe en Sato, S. (1992), "Rat kidney aldose reductase and aldehyde reductase and polioli production in rat kidney" Am. J. Physiol. 263, F799.F805.



Compuesto A



zopolrestat

- 10 Brevemente, la mezcla de reacción (volumen total 1 ml) contuvo NADPH 0,1 mM, sustrato 100 mM (DL-gliceraldehído o L-xilosa) y aldosa reductasa recombinante humana (100 mU) en tampón fosfato 0,1 M, pH 6,2. El experimento cara a cara se llevó a cabo en un ensayo de microplaca para la inhibición de AR usando D-gliceraldehído y NADPH y los cambios de absorbancia se monitorizaron a 340 nm y el % de inhibición se calculó para ARIs a concentraciones que oscilaban de 0,1 nM a 100 μM (Tabla 2 y Figura 2). Los datos se presentan como media ± desviación estándar y es un promedio de 5 series separadas. La reacción se empezó añadiendo el sustrato (gliceraldehído o xilosa), además de la
- 15 misma mezcla de reacción, en la que el sustrato sustituido con agua desionizada se usó como control. Una unidad (U) enzimática se definió como la actividad que consume 1 μmol de NADPH por min a 25 °C.

Tabla 2. Actividad de la aldosa reductasa para zopolrestat y el Compuesto A.

| Concentración | % de inhibición (zopolrestat) | % de inhibición (Compuesto A) |
|---------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 0,1 nM | 31,7 ± 5,1 | 69,0 ± 1,3 |
| 1 nM | 39,3 ± 4,3 | 79,6 ± 2,4 |
| 10 nM | 52,2 ± 1,9 | 80,0 ± 1,8 |
| 100 nM | 76,7 ± 2,7 | 89,2 ± 0,7 |
| 1 µM | 86,3 ± 3,6 | 93,6 ± 2,8 |
| 10 µM | 90,1 ± 3,4 | 95,3 ± 1,1 |
| 100 µM | 93,2 ± 3,8 | 96,2 ± 3,3 |

Los resultados muestran un aumento significativo en la potencia de inhibición del Compuesto A con respecto a la de zopolrestat. El Compuesto A es aproximadamente 100x más activo que zopolrestat *in vitro* contra aldosa reductasa.

5 **Ejemplo 22: Estudios ex vivo del Compuesto A.**

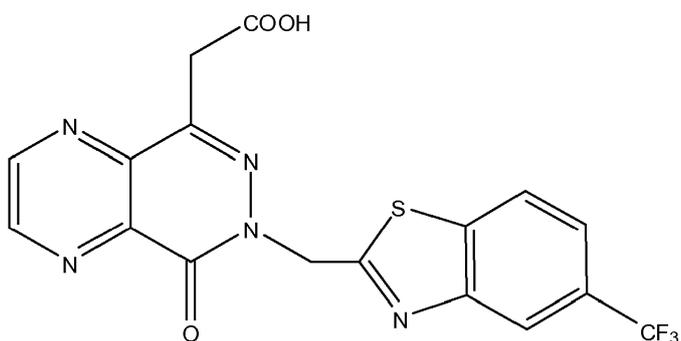
Todos los estudios en ratas se realizaron con la autorización del Comité institucional para el cuidado y uso de animales de la Universidad de Columbia, Nueva York. Esta investigación cumple la *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* publicada por los Institutos Nacionales Estadounidenses de Salud (publicación de NIH N.º 85-23, 1996).

10 Se realizaron experimentos usando una preparación de corazón de rata aislado isovolúmico como se describe por Hwang YC, Sato S, Tsai JY, Yan S, Bakr S, Zhang H, Oates PJ, Ramasamy R (2002), "Aldose reductase activation is a key component of myocardial response to ischemia", *Faseb J.* 16, 243-245 and Ramasamy R, Hwang YC, Whang J, Bergmann SR (2001), "Protection of ischemic hearts by high glucose is mediated, in part, by GLUT-4", *American Journal of Physiology.* 281, H290-297.

15 Se anestesiaron ratas Wistar macho (300,350 g, 3 a 4 meses de edad) con una mezcla de ketamina (80 mg/kg) y xilazina (10 mg/kg). Después de lograrse la anestesia profunda, los corazones se extirparon rápidamente, se colocaron en solución salina helada y se perfundieron de forma retrógrada a 37 °C en un modo no recirculante a través de la aorta a una tasa de 12,5 ml/min. Los corazones se perfundieron con tampón de Krebs-Henseleit modificado que contenía (en mM) NaCl 118, KCl 4,7, CaCl₂ 2,5, MgCl₂ 1,2, NaHCO₃ 25, glucosa 5, palmitato 0,4, albúmina de suero bovino 0,4 y 70 mU/l de insulina. El perfundido se equilibró con una mezcla de 95 % de O₂-5 % de CO₂, que mantuvo la P_{O₂} del perfundido > 600 mm de Hg. Se midieron la presión desarrollada ventricular izquierda (LVDP) y la presión diastólica final ventricular izquierda (LVEDP) usando un globo de látex en el ventrículo izquierdo. Se monitorizaron continuamente LVDP, frecuencia cardíaca y la presión de perfusión coronaria en una grabadora de ADI. Los corazones de todas las ratas se sometieron a 20 min de isquemia de flujo cero y 60 min de reperfusión (I/R).

25 En estudios que implican el uso de inhibidor de la aldosa reductasa, los corazones se perfundieron con tampón de Krebs-Henseleit modificado que contenía el Compuesto A (mostrado a continuación), a una concentración final de 100 nM, 10 min antes de la isquemia y continuó durante todo el protocolo de perfusión. La liberación de creatina cinasa (CK), un marcador de lesión miocárdica de I/R, se midió como se describe por Hwang YC, Sato S, Tsai JY, Yan S, Bakr S, Zhang H, Oates PJ, Ramasamy R (2002), "Aldose reductase activation is a key component of myocardial response to ischemia", *Faseb J.* 16, 243-245 and Ramasamy R, Hwang YC, Whang J, Bergmann SR (2001), "Protection of ischemic hearts by high glucose is mediated, in part, by GLUT-4", *American Journal of Physiology.* 281, H290-297.

30



[00203] Compuesto A

5 Brevemente, se sometieron corazones perfundidos aislados a lesión de isquemia-reperfusión (I/R) y se monitorizó la medida de lesión cardíaca y función cardíaca. La liberación de creatina cinasa (CK) durante la reperfusión, un marcador de lesión isquémica cardíaca, se redujo en corazones de rata tratados con el Compuesto A que en corazones no tratados (Tabla 3A). La recuperación de la presión desarrollada ventricular izquierda (LVDP) fue mayor en corazones de rata tratados con el Compuesto A en comparación con los corazones no tratados después de I/R (Tabla 3B), que indica recuperación funcional mejorada en los corazones tratados con el Compuesto A.

Tabla 3.

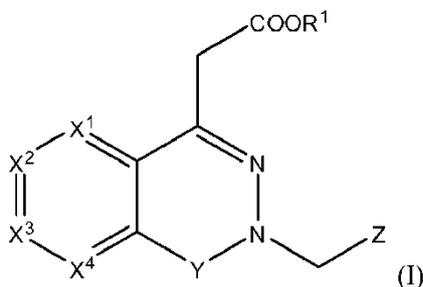
| |
|---|
| A) Liberación de CK (expresada como UI/g de peso húmedo) |
| Corazones de rata no tratados = 939 ± 146 |
| Corazones de rata tratados con el Compuesto A = 425 ± 63 |
| B) Recuperación de LVDP (expresada como el % de valores pre-isquémicos) |
| Corazones de rata no tratados = 48 ± 7 |
| Corazones de rata tratados con el Compuesto A = 76 ± 5 |
| *** |

10 Aunque la invención se ha descrito e ilustrado en las siguientes realizaciones ilustrativas, se entiende que la presente divulgación se ha hecho solo a modo de ejemplo, y que pueden hacerse numerosos cambios en los detalles de implementación de la invención sin apartarse del alcance de la invención, que está limitada solo por las reivindicaciones que siguen. Características de las realizaciones desveladas pueden combinarse y reordenarse de diversas formas dentro del alcance de la invención.

15

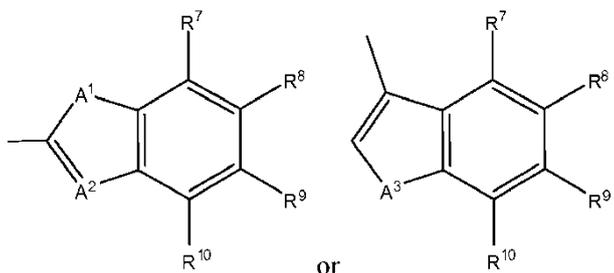
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

- 5 R¹ es H, alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆) o amino (C₁-C₆)-alquilo;
 X¹ es N o CR³;
 X² es N o CR⁴;
 X³ es N o CR⁵;
 X⁴ es N o CR⁶; con la condición de que dos o tres de X¹, X², X³ o X⁴ sean N;
- 10 Y es un enlace, C=O, C=S, C=NH o C=N-alquilo (C₁-C₄);
 Z es



A¹ es NR¹¹, O, S o CH₂;

A² es N o CH;

15 A³ es NR¹¹, O o S;

R³ a R¹⁰ son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, haloalquilitio, trifluoroacetilo, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alquilitio (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-sulfinilo o alquil (C₁-C₄)-sulfonilo; o dos de R³ a R⁶ o dos de R⁷ a R¹⁰ tomados conjuntamente son alquilen (C₁-C₄)-dioxi; y

20 R¹¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o C(O)O-alquilo (C₁-C₄); o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆);

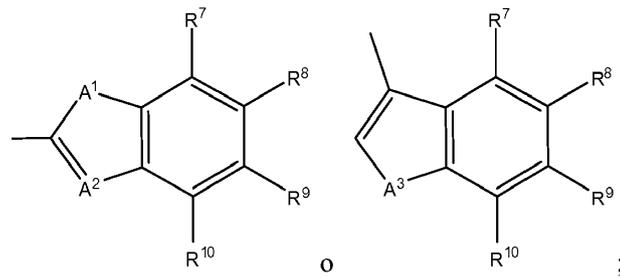
X¹ y X⁴ son N;

X² es CR⁴;

X³ es CR⁵;

25 Y es C=O;

Z es



A¹ es NR¹¹, O o S;

A² es N;

A³ es O o S;

5 R⁴ y R⁵ son hidrógeno;

R⁷ a R¹⁰ son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, haloalquiltio, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alquiltio (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-sulfinilo o alquil (C₁-C₄)-sulfonilo; y

R¹¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o C(O)O-alquilo (C₁-C₄).

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R¹ es hidrógeno o terc-butilo;

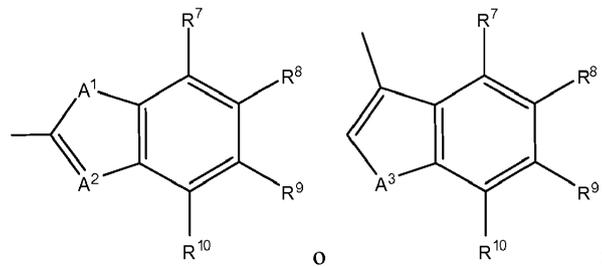
10 X¹ y X⁴ son N;

X² es CR⁴;

X³ es CR⁵;

Y es C=O;

Z es



15

A¹ es NR¹¹, O o S;

A² es N;

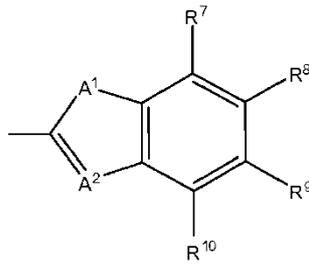
A³ es O o S;

R⁴ y R⁵ son hidrógeno;

20 R⁷ a R¹⁰ son independientemente hidrógeno, halógeno o haloalquilo; y

R¹¹ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o C(O)O-terc-butilo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Z es



5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que R¹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆);

X¹ y X⁴ son N;

X² es CR⁴;

5 X³ es CR⁵;

Y es C=O;

A¹ es NR¹¹, O o S;

A² es N;

R⁴ y R⁵ son hidrógeno;

10 R⁷ a R¹⁰ son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, haloalquiltio, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alquiltio (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-sulfinilo o alquil (C₁-C₄)-sulfonilo; y

R¹¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o C(O)O-alquilo (C₁-C₄); y/u opcionalmente en el que R¹ es hidrógeno o terc-butilo;

X¹ y X⁴ son N;

X² es CR⁴;

15 X³ es CR⁵;

Y es C=O;

A¹ es NR¹¹, O o S;

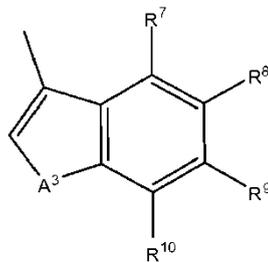
A² es N;

R⁴ y R⁵ son hidrógeno;

20 R⁷ a R¹⁰ son independientemente hidrógeno, halógeno o haloalquilo; y

R¹¹ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o C(O)O-terc-butilo.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Z es



7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que R¹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆);

25 X¹ y X⁴ son N;

X² es CR⁴;

X³ es CR⁵;

Y es C=O;

A³ es NR¹¹, O o S;

R⁴ y R⁵ son hidrógeno;

5 R⁷ a R¹⁰ son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, haloalquiltio, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alquiltio (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-sulfinilo o alquil (C₁-C₄)-sulfonilo; y

R¹¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o C(O)O-alquilo (C₁-C₄); y/u opcionalmente en el que R¹ es hidrógeno o terc-butilo;

X¹ y X⁴ son N;

X² es CR⁴;

X³ es CR⁵;

10 Y es C=O;

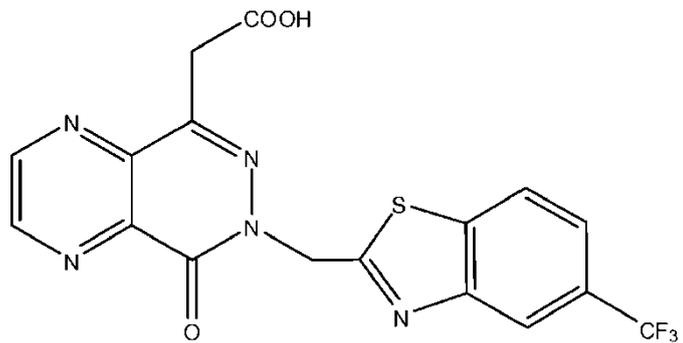
A³ es NR¹¹, O o S;

R⁴ y R⁵ son hidrógeno;

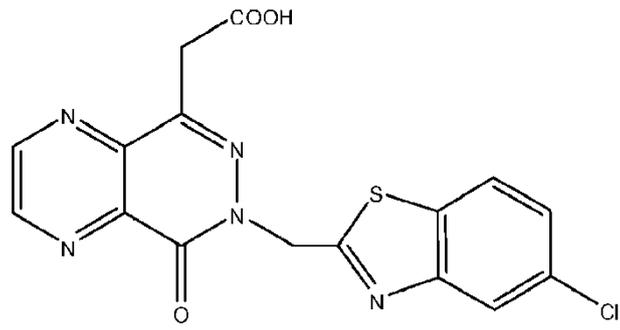
R⁷ a R¹⁰ son independientemente hidrógeno, halógeno o haloalquilo; y

R¹¹ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o C(O)O-terc-butilo.

15 8. El compuesto de la reivindicación 1, representado por la fórmula

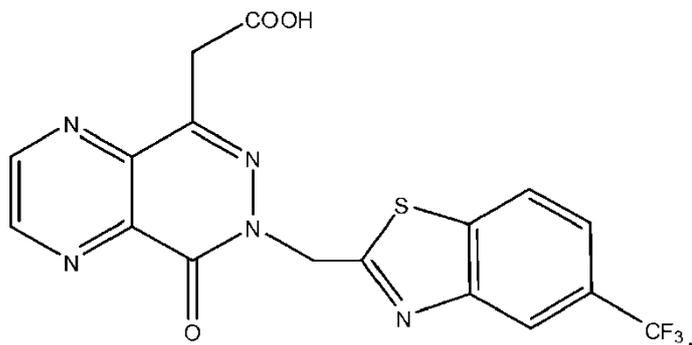


o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; o representado por la fórmula



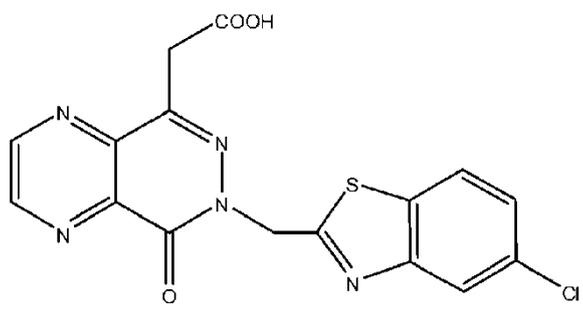
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 9. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la fórmula



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de las reivindicaciones 1-10 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. El compuesto de las reivindicaciones 1-10, o la composición de la reivindicación 11, para su uso como un medicamento.

10 13. El compuesto de las reivindicaciones 1-10, o la composición de la reivindicación 11, para su uso en el tratamiento de un trastorno en un sujeto,

en el que el trastorno es aterosclerosis; o en el que el trastorno es nefropatía diabética; o en el que el trastorno es neuropatía diabética; o en el que el trastorno es retinopatía diabética; o en el que el trastorno es enfermedad cardiovascular; o en el que el trastorno es enfermedad vascular periférica; o en el que el trastorno es un trastorno de angiogénesis; o en el que el trastorno es daño tisular; o en el que el trastorno es una complicación que surge de la diabetes; o en el que el trastorno es accidente cerebrovascular; o en el que el trastorno es cáncer; o en el que el trastorno es un trastorno renal.

14. El compuesto o composición para su uso según la reivindicación 13, en el que el sujeto es diabético; y/u opcionalmente en el que el sujeto es un ser humano.

20 15. Un método de promoción del envejecimiento saludable de la piel, que comprende aplicar a un sustrato dérmico una cantidad eficaz del compuesto de las reivindicaciones 1-10, o la composición de la reivindicación 11, a un sujeto en necesidad del mismo; y opcionalmente en el que el sustrato térmico es piel humana.

16. El compuesto de las reivindicaciones 1-10, o la composición de la reivindicación 11, para su uso para tratar un trastorno de la piel, comprendiendo el uso aplicar a un sustrato térmico una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto a un sujeto en necesidad del mismo; y opcionalmente en el que el sustrato térmico es piel humana.

25 17. El compuesto de las reivindicaciones 1-10, o la composición de la reivindicación 11, para su uso para tratar un sujeto con infarto de miocardio evolutivo.

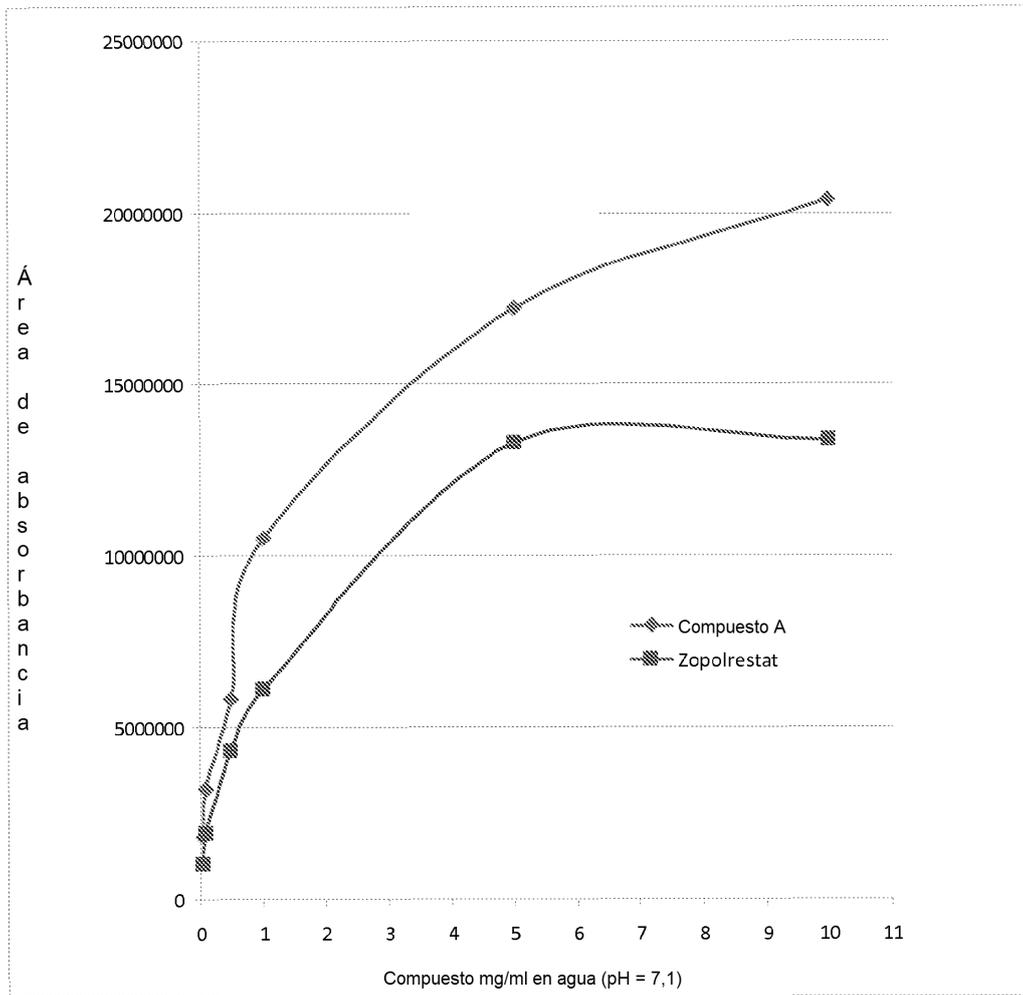


Figura 1

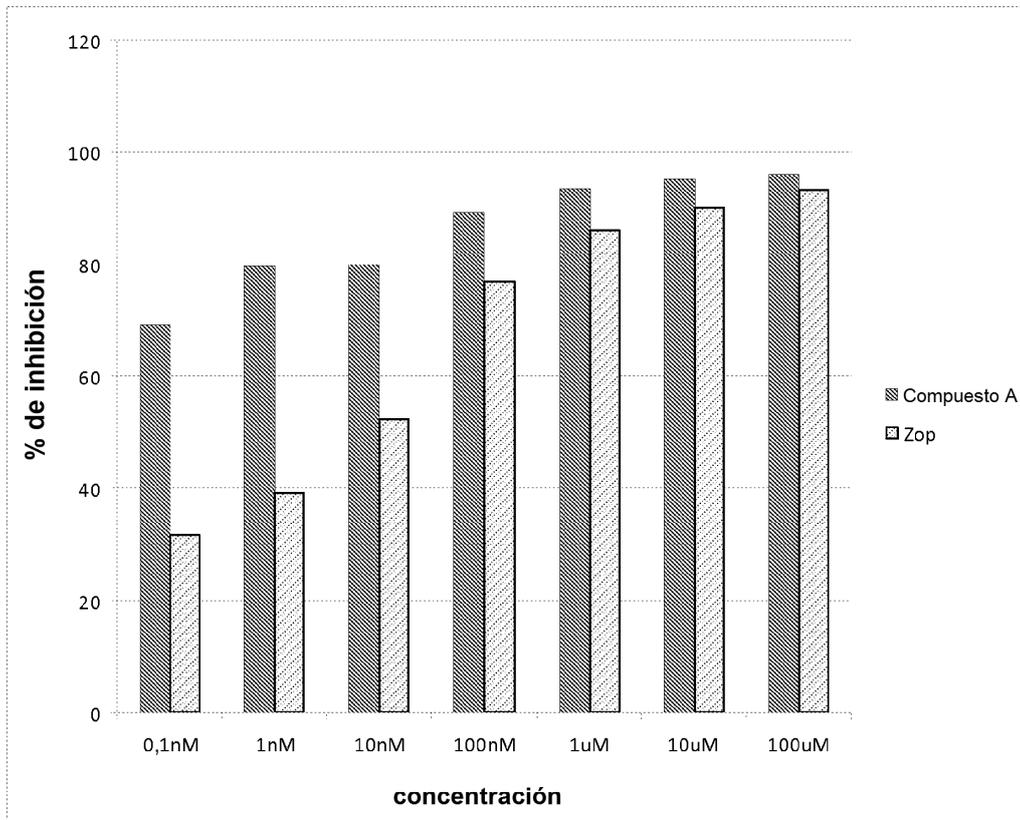


Figura 2