

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 025**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61K 31/5365 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.03.2014 PCT/US2014/022236**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO2014143606**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2014 E 14713001 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.12.2016 EP 2970294**

54 Título: **Pirrolotriazinas como inhibidores de canales de iones potasio**

30 Prioridad:

11.03.2013 US 201361775750 P

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

09.06.2017

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US**

72 Inventor/es:

**FINLAY, HEATHER;
ADISECHAN, ASHOK KUMAR;
GUNAGA, PRASHANTHA;
LLOYD, JOHN y
SRINIVASU, POTHUKANURI**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 616 025 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

Pirrolotriazinas como inhibidores de canales de iones potasio

5 **Campo de la invención**

La presente invención proporciona pirrolotriazinas útiles como inhibidores de la función de canales de potasio (especialmente inhibidores de la subfamilia K_v1 de canales de K^+ abiertos por voltaje, más especialmente inhibidores de $K_v1.5$ (que se ha ligado a la corriente de K^+ de rectificación retardada de activación ultrarrápida I_{kur}), y/o canales $K_v1.3$, y/o canales $K_v1.1$) y composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos. La presente invención proporciona adicionalmente dichos compuestos para su uso en el tratamiento y la prevención de arritmia, trastornos asociados con I_{kur} , y otros trastornos mediados por la función de canales de iones.

15 **Antecedentes de la invención**

Se cree que la corriente de K^+ de rectificación retardada de activación ultrarrápida (I_{kur}) representa el equivalente nativo a un canal de potasio clonado denominado $K_v1.5$ y, aunque está presente en la aurícula humana, parece estar ausente en el ventrículo humano. Además, a causa de su rapidez de activación e inactivación lenta limitada, y se cree que I_{kur} contribuye significativamente a la repolarización en la aurícula humana. Por consiguiente, un bloqueante específico de I_{kur} , que es un compuesto que bloquea $K_v1.5$, superaría el inconveniente de otros compuestos prologando la capacidad de refracción retardando la repolarización en la aurícula humana sin causar los retardos en la repolarización ventricular que subyacen a arritmias después de despolarizaciones y síndrome QT largo adquirido observado durante tratamiento con agentes antiarrítmicos de clase III actuales. (Los agentes antiarrítmicos de clase III son fármacos que causan una prolongación selectiva de la duración del potencial de acción sin depresión cardíaca significativa).

Se ha demostrado que existen anomalías inmunorreguladoras en una amplia diversidad de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias crónicas, incluyendo lupus sistémico eritematoso, artritis reumatoide crónica, diabetes mellitus de tipo I y II, enfermedad inflamatoria del intestino, cirrosis biliar, uveítis, esclerosis múltiple y otros trastornos tales como enfermedad de Crohn, colitis ulcerante, penfigoide ampollar, sarcoidosis, psoriasis, ictiosis, oftalmopatía de Graves y asma. Aunque la patogénesis subyacente de cada una de estas afecciones puede variar, tienen en común la aparición de diversos autoanticuerpos y de linfocitos auto-reactivos. Dicha auto-reactividad puede deberse, en parte, a una pérdida de los controles homeostáticos bajo los que funciona el sistema inmunitario normal. Asimismo, después de un trasplante de médula ósea o de un órgano, los linfocitos reconocen los antígenos de tejido foráneo y empiezan a producir mediadores inmunitarios que conducen al rechazo del injerto o al rechazo de injerto contra hospedador.

Un resultado final de un proceso autoinmunitario o de rechazo es destrucción del tejido causado por células inflamatorias y los mediadores que liberan. Los agentes antiinflamatorios tales como los AINE actúan principalmente bloqueando el efecto o la secreción de estos mediadores, pero no hacen nada por modificar la base inmunológica de la enfermedad. Por otro lado, los agentes citotóxicos, tales como ciclofosfamida, actúan de tal modo no específico en que tanto las respuestas normales como las autoinmunitarias se apagan. De hecho, los pacientes tratados con dichos agentes inmunosupresores no específicos tienen la misma probabilidad de sucumbir a infección que a su enfermedad autoinmunitaria.

La ciclosporina A, que se aprobó por la FDA de EE. UU. En 1983 es actualmente el fármaco principal usado para prevenir el rechazo de órganos trasplantados. En 1993, se aprobó FK-506 (PROGRAF®) por la FDA de EE. UU. para la prevención del rechazo en trasplante de hígado. La ciclosporina A y FK-506 actúan inhibiendo que el sistema inmunitario del organismo movilice su inmenso arsenal de agentes protectores naturales para rechazar la proteína foránea del trasplante. En 1994, la ciclosporina A se aprobó por la FDA de EE. UU. para el tratamiento de psoriasis grave y se ha aprobado por las agencias reguladoras europeas para el tratamiento de dermatitis atópica. Aunque estos agentes son eficaces en combatir el rechazo de trasplantes, se sabe que la ciclosporina A y FK-506 causan varios efectos secundarios indeseables incluyendo nefrotoxicidad, neurotoxicidad y malestar gastrointestinal. Por lo tanto, aún se tiene que desarrollar un inmunosupresor selectivo sin estos efectos secundarios. Los inhibidores de canales de potasio aquí descritos prometen ser la solución a este problema, ya que los inhibidores de $K_v1.3$, por ejemplo, son inmunosupresores. Véase, Wulff et al., "Potassium channels as therapeutic targets for autoimmune disorders", Curr. Opin. Drug Discov. Devel., 6(5):640-647 (sep. 2003); Shah et al., "Immunosuppressive effects of a $K_v1.3$ inhibitor", Cell Immunol., 221(2):100-106 (feb. 2003); Hanson et al., "UK-78,282, a novel piperidine compound that potently blocks the $K_v1.3$ voltage-gated potassium channel and inhibits human T cell activation", Br. J. Pharmacol., 126(8):1707-1716 (abr. 1999).

Los inhibidores de $K_v1.5$ y otros canales $K_v1.x$ estimulan la motilidad gastrointestinal. Por tanto, se cree que los compuestos de la invención son útiles en tratar trastornos de motilidad tales como esofagitis por reflujo. Véase, Frey et al., "Blocking of cloned and native delayed rectifier K channels from visceral smooth muscles by phencyclidine", Neurogastroenterol. Motil., 12(6):509-516 (dic. 2000); Hatton et al., "Functional and molecular expression of a voltage-dependent $K(+)$ channel ($K_v1.1$) in interstitial cells of Cajal", J. Physiol., 533(Pt 2):315-327 (1 de junio de 2001); Vianna-Jorge et al., "Shaker- type K_v1 channel blockers increase the peristaltic activity of guinea-pig ileum by stimulating acetylcholine and tachykinins release by the enteric nervous system", Br. J. Pharmacol., 138(1):57-62 (ene.

2003); Koh et al., "Contribution of delayed rectifier potassium currents to the electrical activity of murine colonic smooth muscle", *J. Physiol.*, 515(Pt. 2):475-487 (1 de marzo 1999).

Los inhibidores de Kv1.5 relajan el músculo liso de la arteria pulmonar. Por tanto, se cree que los compuestos de la invención son útiles en tratar la hipertensión y mejorar de otro modo la salud vascular. Véase, Davies et al., "Kv channel subunit expression in rat pulmonary arteries", *Lung*, 179(3): 147-161 (2001), Epub. 4 de febrero de 2002; Pozeg et al., "In vivo gene transfer of the O₂-sensitive potassium channel Kv1.5 reduces pulmonary hypertension and restores hypoxic pulmonary vasoconstriction in chronically hypoxic rats", *Circulation*, 107(15):2037-2044 (22 de abril de 2003), Epub. 14 de abril de 2003.

Los inhibidores de Kv1.3 aumentan la sensibilidad a insulina. Por tanto, se cree que los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de la diabetes. Véase, Xu et al., "The voltage-gated potassium channel Kv1.3 regulates peripheral insulin sensitivity", *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 101(9):3112-3117 (2 de marzo 2004), Epub. 23 de febrero de 2004; MacDonald et al., "Members of the Kv1 and Kv2 voltage-dependent K(+) channel families regulate insulin secretion", *Mol. Endocrinol.*, 15(8):1423-1435 (ago. 2001); MacDonald et al., "Voltage-dependent K(+) channels in pancreatic beta cells: role, regulation and potential as therapeutic targets", *Diabetologia*, 46(8):1046-1062 (ago. 2003), Epub. 27 de junio de 2003.

Se cree que la estimulación de Kv1.1 reduce la actividad convulsiva hiperpolarizando las neuronas. Por tanto, se cree que los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de trastorno convulsivo, incluyendo trastornos convulsivos asociados con epilepsia y con otras enfermedades neurológicas. Véase, Rho et al., "Developmental seizure susceptibility of kv1.1 potassium channel knockout mice", *Dev. Neurosci.*, 21(3-5):320-327 (nov. 1999); Coleman et al., "Subunit composition of Kv1 channels in human CNS", *J. Neurochem.*, 73(2):849-858 (ago. 1999); Lopantsev et al., "Hyperexcitability of CA3 pyramidal cells in mice lacking the potassium channel subunit Kv1.1", *Epilepsia*, 44(12): 1506-1512 (dic. 2003); Wickenden, "Potassium channels as antiepileptic drug targets", *Neuropharmacology*, 43(7):1055-1060 (dic. 2002).

La inhibición de canales Kv1.x mejora la cognición en modelos animales. Por tanto, se cree que los compuestos de la invención son útiles en mejorar la cognición y/o tratar los trastornos cognitivos. Véase, Cochran et al., "Regionally selective alterations in local cerebral glucose utilization evoked by charybdotoxin, a blocker of central voltage-activated K+- channels", *Eur. J. Neurosci.*, 14(9):1455-1463 (nov. 2001); Kourrich et al., "Kaliotoxin, a Kv1.1 and Kv1.3 channel blocker, improves associative learning in rats", *Behav. Brain Res.*, 120(1):35-46 (8 de abril de 2001).

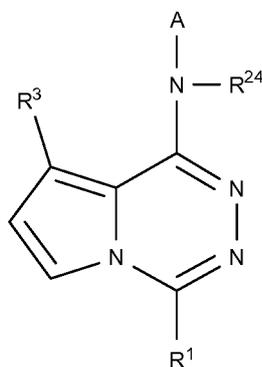
El documento WO 2009/026254 describe compuestos, composiciones y se proporcionan métodos que son útiles en el tratamiento de enfermedades a través de la modulación del flujo de iones potasio a través de canales de potasio dependientes de voltaje.

El documento US 2012/232068 describe compuestos útiles como inhibidores de la función de canales de potasio y en el tratamiento y prevención de arritmia, trastornos asociados con I_{kur}, y otros trastornos mediados por la función de canales de iones.

El documento WO 2006/047354 describe compuestos como inhibidores de las quinasas N-terminales C-Jun (JNK) y quinasas p38.

Sumario de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporciona compuestos y compuestos relacionados que tienen la estructura general de fórmula (I):



(I)

en la que A, R¹, R³ y R²⁴ se definen a continuación.

También se proporcionan en este documento compuestos de la invención para su uso en el tratamiento (incluyendo mejora), reducción del riesgo de o prevención de arritmias, fibrilación auricular, aleteo auricular, arritmias supraventriculares, trastornos gastrointestinales (tales como esofagitis por reflujo o un trastorno de motilidad), enfermedad inflamatoria o inmunológica (tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica), diabetes, trastornos cognitivos, migraña, epilepsia, hipertensión o tratamiento de afecciones asociadas con I_{Kur} o control del ritmo cardiaco.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto descrito en este documento y un vehículo o un medio farmacéuticamente aceptable del mismo. Dichas composiciones pueden comprender adicionalmente uno o más agentes diferentes. Por ejemplo, al menos un agente antiarrítmico diferente (tal como sotalol, dofetilida, diltiazem o verapamilo), o al menos un bloqueante de canales de calcio, o al menos un agente (tal como clopidogrel, cangrelor, ticlopidina, CS-747, ifetrobán y aspirina), o al menos un agente antihipertensivo (tal como un bloqueante beta adrenérgico, inhibidor de ACE (por ejemplo, captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril o lisinopril), antagonista de A II, antagonista de ET, antagonista doble de ET/A II o inhibidor de vasopepsidasa (por ejemplo, omapatrilat o gemopatrilat)), o al menos un agente antitrombótico/antitrombolítico (tal como tPA, tPA recombinante, TNK, nPA, inhibidores del factor VIIa, inhibidores del factor Xa (tal como apixabán), inhibidores del factor XIa o inhibidores de trombina), o al menos un anticoagulante (tal como warfarina o una heparina), o al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104 o ZD-4522), o al menos un agente antidiabético (tal como una biguanida o una combinación de biguanida/gliburida), o al menos un mimético tiroideo, o al menos un antagonista del receptor de mineralocorticoides (tal como espironolactona o eplerinona), o al menos un glucósido cardiaco (tal como digitalis o ouabaína).

Otro aspecto de esta invención se refiere a un compuesto de la presente invención o a un isómero individual o mezcla de isómeros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento, la inhibición o la mejora de los síntomas de una enfermedad o un trastorno que está modulado o afectado de otro modo por inhibidores de la función de canales de potasio (especialmente inhibidores de la subfamilia K_v1 de canales de K^+ abiertos por voltaje, más especialmente inhibidores de $K_v1.5$ (que se han ligado a la corriente de K^+ de rectificación retardada de activación ultrarrápida I_{Kur}), y/o a canales $K_v1.3$, y/o a canales $K_v1.1$).

Otro aspecto de esta invención se refiere a un compuesto de la presente invención o a un isómero individual o a una mezcla de isómeros o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento, la inhibición o la mejora de arritmia, o el mantenimiento de un ritmo sinusal normal.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un compuesto de la presente invención o a un isómero individual o a una mezcla de isómeros o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el control del ritmo cardiaco.

Definiciones

Los términos "alq" o "alquilo" se refieren a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, o de 1 a 8 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono o de 1 a 3 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, f-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, o cualquier subconjunto de los anteriores. La expresión "alquilo sustituido" se refiere a grupos alquilo sustituidos con uno o más grupos (tales como con los grupos descritos anteriormente en la definición de R^{10}), tales como los seleccionados entre arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), alquiléster (opcionalmente sustituido), ariléster (opcionalmente sustituido), alcanoil (opcionalmente sustituido), aroilo (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano y sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores.

El término "alqueno" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 12 átomos de carbono o de 2 a 4 átomos de carbono, y al menos un doble enlace carbono a carbono (tanto cis como trans), tales como etenilo. La expresión "alqueno sustituido" se refiere a grupos alqueno sustituidos con uno o más grupos (tales como con los grupos descritos anteriormente en la definición de R^{10}), tales como los seleccionados entre arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), alquiléster (opcionalmente sustituido), ariléster (opcionalmente sustituido), alcanoil (opcionalmente sustituido), aroilo (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano y sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores.

El término "alquino" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 12 átomos de carbono, o de 2 a 4 átomos de carbono, y al menos un triple enlace carbono a carbono, tales como etinilo. La expresión "alquino sustituido" se refiere a grupos alquino sustituidos con uno o más grupos (tales como con los grupos descritos anteriormente en la definición de R^{10}), tales como los seleccionados entre arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), alquiléster (opcionalmente sustituido), ariléster (opcionalmente sustituido), alcanoil (opcionalmente sustituido), aroilo (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano y sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores.

El término "arilo" se refiere a grupos homocíclicos (es decir, hidrocarburo) que contienen anillos aromáticos mono-, bi- o tricíclicos, tales como los que tienen de 6 a 12 miembros, tales como fenilo, naftilo y bifenilo. Fenilo es un ejemplo de un grupo arilo. La expresión "arilo sustituido" se refiere a grupos arilo sustituidos con uno o más grupos (tales como con los grupos descritos anteriormente en la definición de R¹⁰), tales como los seleccionados entre alquilo, alquilo sustituido, alqueno (opcionalmente sustituido), arilo (opcionalmente sustituido), heterociclo (opcionalmente sustituido), halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), alcanóilo (opcionalmente sustituido), aroilo, (opcionalmente sustituido), alquiléster (opcionalmente sustituido), ariléster (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano y sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores, donde opcionalmente uno o más pares de sustituyentes, junto con los átomos a los que están enlazados, forman un anillo de 3 a 7 miembros.

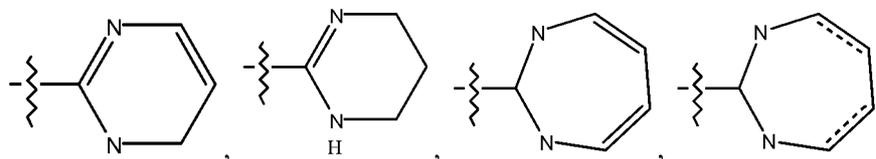
El término "cicloalquilo" se refiere a grupos mono, bi o trihomocíclicos de 3 a 15 átomos de carbono que son, respectivamente, totalmente saturados y parcialmente insaturados. Los anillos de los grupos cicloalquilo de anillos múltiples pueden estar condensados, puenteados y/o unidos a través de una o más uniones espiral. La expresión "cicloalquilo sustituido" se refiere a un grupo cicloalquilo sustituido con uno o más grupos (tales como con los grupos descritos anteriormente en la definición de R¹⁰), tales como los seleccionados entre arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), alquiléster (opcionalmente sustituido), ariléster (opcionalmente sustituido), alcanóilo (opcionalmente sustituido), aroilo (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano y sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores.

Los términos "halógeno" y "halo" se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "haloalquilo" pretende incluir grupos de hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena lineal o ramificada, por ejemplo CF₃, que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con uno o más halógenos, hasta, e incluyendo, perhaloalquilos (donde todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por halógeno).

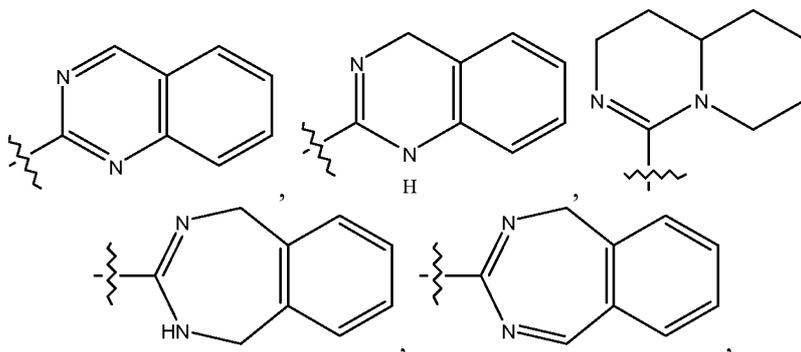
Las expresiones "heterociclo", "heterocíclico", "grupo heterocíclico" o "heterociclo" se refieren a grupos cíclicos totalmente saturados, o parcial o completamente insaturados, incluyendo aromáticos ("heteroarilo") o no aromáticos (por ejemplo, sistemas de anillo monocíclicos de 3 a 13 miembros de anillo, bicíclicos de 7 a 17 miembros de anillo, o tricíclicos de 10 a 20 miembros de anillo, tales como, en ciertas realizaciones, un anillo monocíclico o bicíclico que contiene un total de 3 a 10 átomos en el anillo) que tiene al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene un átomo de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. El grupo heterocíclico puede estar unido en cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema de anillos. Los anillos de heterociclos de múltiples anillos pueden estar condensados, unidos por puentes y/o unidos a través de una o más uniones espiral.

Los grupos heterocíclicos monocíclicos a modo de ejemplo incluyen azetidino, pirrolidino, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidino, piperazino, 2-oxopiperazino, 2-oxopiperidino, 2-oxopirrolidino, 2-oxoazepino, azepino, 4-piperidino, piridilo, pirazino, pirimidino, piridazino, triazino, tetrahidropirano, tetrazolo, triazolilo, morfolino, tiamorfolino, sulfóxido de tiamorfolino, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahydro-1,1-dioxotienilo,



y similares.

Los grupos heterocíclicos bicíclicos a modo de ejemplo incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinuclidino, quinolino, tetra-hidroisoquinolino, isoquinolino, benzoimidazolilo, benzopirano, indolizino, benzofurilo, benzofurano, dihidrobenzofurano, cromonilo, coumarino, benzodioxolilo, dihidrobenzodioxolilo, benzodioxinilo, cinolino, quinoxalino, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridino (tal como furo[2,3-c]piridino, furo[3,2-b]piridino) o furo[2,3-b]piridino), dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), tetrahydroquinolino, azabicycloalquilos (tales como 6-azabicyclo[3,2,1]octano), azaespiroalquilos (tales como 1,4 dioxo-8-azaespiro[4,5]decano), imidazopiridino (tales como imidazo[1,5-a]piridin-3-ilo), triazolopiridino (tal como 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-ilo) y hexahidroimidazopiridino (tal como 1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]piridin-3-ilo),



5 y similares.

Los grupos heterocíclicos tricíclicos a modo de ejemplo incluyen carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

10 Las expresiones "heterociclo sustituido", "heterocíclico sustituido", "grupo heterocíclico sustituido" y "heterociclo sustituido" se refieren a heterociclo, grupos heterocíclicos y heterociclo sustituidos con uno o más grupos (tales como con los grupos descritos anteriormente en la definición de R¹⁰), tales como los seleccionados entre alquilo, alquilo sustituido, alqueno, oxo, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo (opcionalmente sustituido), halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), alcanilo (opcionalmente sustituido), aroilo (opcionalmente sustituido), alquiléster (opcionalmente sustituido), ariléster (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amido, amino, amino sustituido, lactama, urea, uretano, sulfonilo o cualquier subconjunto de los anteriores, donde opcionalmente uno o más pares de sustituyentes, junto con los átomos a los que están enlazados forman un anillo de 3 a 7 miembros.

20 El término "alcanilo" se refiere a un grupo alquilo (que puede estar opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente) unido a un grupo carbonilo (es decir, -C(O)-alquilo). De forma análoga, el término "aroilo" se refiere a un grupo arilo (que puede estar opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente) unido a un grupo carbonilo (es decir, -C(O)-arilo).

25 A lo largo de la memoria descriptiva, pueden seleccionarse grupos y sustituyentes de los mismos para proporcionar compuestos y restos estables.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden formar sales o solvatos que también están dentro del alcance de esta invención. La referencia a un compuesto descrito en el presente documento se entiende que incluye la referencia a los del mismo, a menos que se indique otra cosa. El término "sal(es)", según se emplea en el presente documento, representa sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto descrito en el presente documento contiene tanto un resto básico como un resto ácido, pueden formarse zwitteriones ("sales internas") y se incluyen dentro del término "sal(es)" según se usa en el presente documento. En una realización, las sales son farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales, por ejemplo, en etapas de aislamiento o purificación que pueden emplearse durante la preparación. Pueden formarse sales de los compuestos descritos en el presente documento, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto con una cantidad de un ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio, tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso, seguido de liofilización.

40 La presente invención está destinada a cubrir los compuestos en su estado neutro, sales de esos compuestos, o mezclas de los compuestos en su estado neutro con una o más formas de sal, o mezclas de formas de sal.

Los compuestos descritos en el presente documento que contienen un resto básico pueden formar sales con diversos ácidos orgánicos e inorgánicos. Las sales de adición de ácidos a modo de ejemplo incluyen acetatos (tales como los formados con ácido acético o ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, benzenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforatos, alcanforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos (formados con ácido clorhídrico), bromhidratos (formados con bromuro de hidrógeno), yodhidratos, 2-hidroxietanosulfonatos, lactatos, maleatos (formados con ácido maleico), metanosulfonatos (formados con ácido metanosulfónico), 2-naftalenosulfonatos, nicotinas, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tales como los formados con ácido sulfúrico), sulfonatos (tales como los mencionados en el presente documento), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos, tales como tosilatos, undecanoatos y similares.

Los compuestos descritos en el presente documento que contienen un resto ácido pueden formar sales con diversas bases orgánicas e inorgánicas. Las sales básicas a modo de ejemplo incluyen sales de amonio, sales de metales

alcalinos, tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas), tales como benzatinas, dicitclohexilaminas, hidrabaminas (formadas con N,N-bis(deshidroabietil)etilendiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glucamidas, *t*-butilaminas y sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina y similares.

Los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes, tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

"Farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para su contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones coherentes con una relación beneficio/riesgo razonable o que por otra parte, han sido aprobados por la United States Food and Drug Administration como que son aceptables para su uso en seres humanos o animales domésticos.

Los diversos compuestos descritos en el presente documento, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden dar lugar a isómeros, tales como enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas. Tales formas pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-, o como (D)- o (L)- para aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos esos estereoisómeros individuales posibles y mezclas de los mismos, incluyendo sus formas racémicas y ópticamente puras enantioméricas o diastereoméricas. Los compuestos pueden prepararse como racematos y pueden usarse convenientemente como tales, o pueden prepararse isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R)- y (S)-, o (D)- y (L)- o diastereómeros correspondientes usando sintones quirales o reactivos quirales, o pueden resolverse a partir de mezclas racémicas usando técnicas convencionales, tales como cromatografía quiral o HPLC de fase inversa. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefinicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique otra cosa, se entiende que los compuestos incluyen los isómeros geométricos E y Z.

La invención también incluye compuestos marcados isotópicamente de la invención, en los que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H o D y ^3H o T, carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tales como ^{36}Cl , flúor, tales como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tales como ^{32}P , y azufre, tales como ^{35}S . Determinados compuestos marcados isotópicamente de la invención, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radiactivos tritio, ^3H y carbono-14, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y sencillos medios de detección. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, ^2H o D, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o requerimientos de dosificación reducidos y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato.

En la medida en que compuestos descritos en el presente documento, y sales de los mismos, puedan existir en sus formas tautoméricas, todas estas formas tautoméricas se contemplan en el presente documento como parte de la presente invención.

Todos los estereoisómeros de los presentes compuestos, tales como aquellos que pueden existir debido a carbonos asimétricos en los diversos sustituyentes, incluyendo formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos) y formas diastereoméricas, se incluyen dentro del alcance de esta invención. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden estar, por ejemplo, sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden estar mezclados, por ejemplo, en forma de racematos o con todos los demás estereoisómeros, u otros estereoisómeros seleccionados.

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y a la formulación en un agente terapéutico eficaz. La presente invención pretende cubrir compuestos estables.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R^{13}) aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otro caso. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-2 R^{13} , entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido hasta con dos grupos R^{13} y R^{13} en cada caso se selecciona independientemente entre la definición de R^{13} . Además, sólo se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto, es suficiente para lograr el tratamiento de una enfermedad o trastorno descrito en este documento. La cantidad de un compuesto que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, el trastorno y su gravedad, y la edad del sujeto a tratarse, pero puede determinarse de forma rutinaria por un experto en la materia.

5 "Tratar" o "tratamiento", como se usa en este documento, cubre el tratamiento, profilaxis y/o reducción del riesgo, de una enfermedad o trastorno descrito en este documento, o tratamiento, profilaxis o reducción del riesgo de un síntoma de una enfermedad o trastorno, en un sujeto, tal como un ser humano, e incluye:

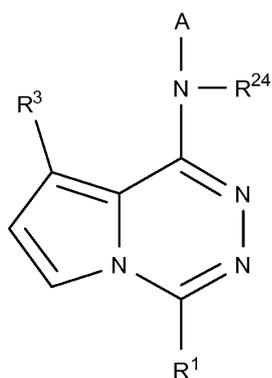
- 10 i. inhibir una enfermedad o trastorno, es decir, detener su desarrollo; o
 ii. aliviar una enfermedad o trastorno, es decir, causar la regresión del trastorno.

15 "Sujeto" se refiere a un animal de sangre caliente tal como un mamífero, tal como un ser humano, o un niño humano, que está afectado con, o tiene el potencial de estar afectado con una o más enfermedad y trastornos descritos en este documento.

Las expresiones "incluyendo", "tal como", "por ejemplo" y similares pretenden hacer referencia a realizaciones a modo de ejemplo y no limitar el alcance de la presente invención.

20 **Descripción detallada de la invención**

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula (I)



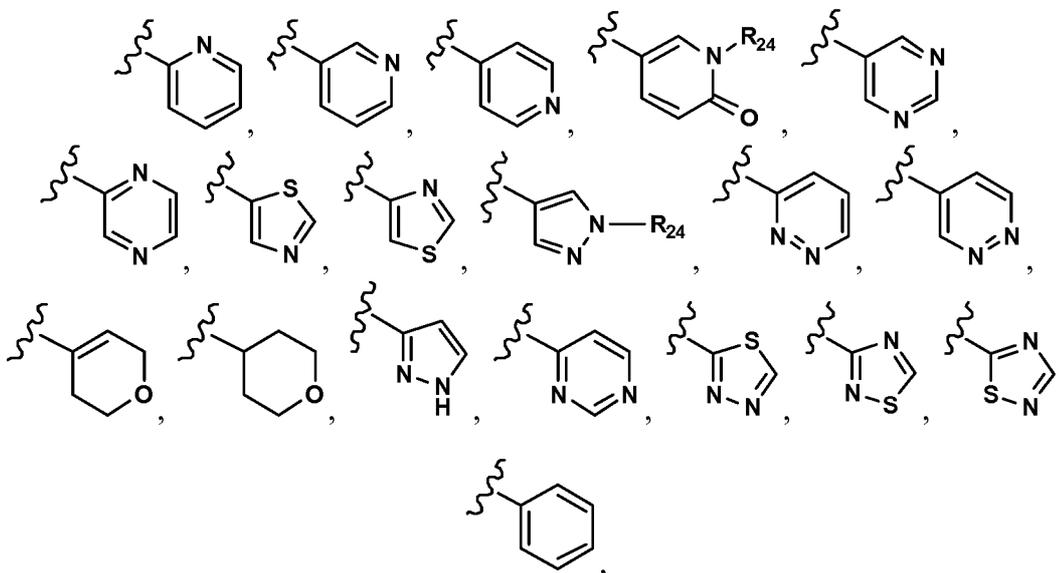
(I)

25 o enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en la que:

A es $-(CH_2)_m-R^2$, $-CH(R^{26})-R^2$, $-(CH_2)_{n-1}-O-R^2$, $-(CH_2)_{n-1}-NR^{25}-R^2$, $-CH(R^{26})-CO_2-R^2$ o $-(CH_2)_{n-1}-NR^{25}-CO_2-R^2$;

30 R^1 es alquilo C_{1-10} sustituido con 1-2 -OH, haloalquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-12} o cicloalquilo C_{3-10} , en el que el cicloalquilo puede estar sustituido con 0-2 R^{13} , o

R^1 es



35 o

cualquiera de los cuales puede estar sustituido con 0-2 R¹³;

R² es fenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, piperidinilo, piridinona, pirrolidinilo, tetrahidropirano o tiazolilo, cualquiera de los cuales está sustituido con 0-2 R^{2a};

5 R^{2a}, en cada caso, es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroarilo de 4 a 12 miembros-alquilo C₁₋₁₀, -CN, -NO₂, -(CH₂)_m-SO₂R¹⁴, -NR¹⁴SO₂R¹⁴, =O, -CONR¹⁴R¹⁴, -(CH₂)_m-SO₂NR¹⁴R¹⁴, -(CH₂)_m-NR¹⁴SO₂R¹⁴, -(CH₂)_n-NR¹⁴SO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴SO₂NR¹⁴R¹⁴, -CO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴CO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴COR¹⁴, -SO₂NR¹⁴COR¹⁴, -SO₂NR¹⁴CONR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴CO₂R¹⁴, -CO₂R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴CONR¹⁴R¹⁴, -C(=NOR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -CONR¹⁴OR¹⁴ o -NCOR¹⁴, en los que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo puede estar sustituido con 0-2 R^{14a}, y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S u O;

15 R³ es fenilo, piridinilo, pirimidinilo o dihidropirano, o tetrahidropirano, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con 0-1 R^{3a};

R^{3a} es halo, CN, NH₂, -O-alquilo C₁₋₃ o morfolinilo;

20 R¹³, en cada caso, es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, CN, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroarilo de 4 a 12 miembros-alquilo C₁₋₁₀, -CN, -NO₂, -(CH₂)_m-SO₂R¹⁴, -NR¹⁴SO₂R¹⁴, =O, -CONR¹⁴R¹⁴, -(CH₂)_m-SO₂NR¹⁴R¹⁴, -(CH₂)_m-NR¹⁴SO₂R¹⁴, -(CH₂)_n-NR¹⁴SO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴SO₂NR¹⁴R¹⁴, -CO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴CO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴COR¹⁴, -SO₂NR¹⁴COR¹⁴, -SO₂NR¹⁴CONR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴CO₂R¹⁴, -CO₂R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴CONR¹⁴R¹⁴, -C(=NOR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -CONR¹⁴OR¹⁴, -NCOR¹⁴ u OR¹⁴, en los que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar sustituidos con 0-2 R^{14a}, y el heteroarilo y heterociclilo consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S u O;

25 R¹⁴, en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o un heterociclilo de 4 a 12 miembros, en los que el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar sustituidos con 0-3 R^{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S u O, o como alternativa, dis R¹⁴ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo cíclico, en el que el anillo cíclico puede estar sustituido con 0-1 R^{14a} y opcionalmente contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S u O;

30 R^{14a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -CO₂R²⁶, -CO₂NR²⁴R²⁴, -OCF₃, -OR²⁵, =O, -CONR²⁴R²⁴, -COR²⁴, -SO₂R²⁴, -NR²⁴R²⁴, -NR²⁴CO₂R²⁴, -SO₂NR²⁴R²⁴ o aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀, en el que el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S u O;

R²⁴, en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo;

R²⁵, en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo;

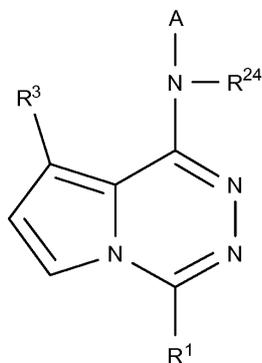
40 R²⁶, en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo;

m es de 0 a 4;

n es de 0 a 4; y

n-1 es de 2 a 4.

45 De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula (I)

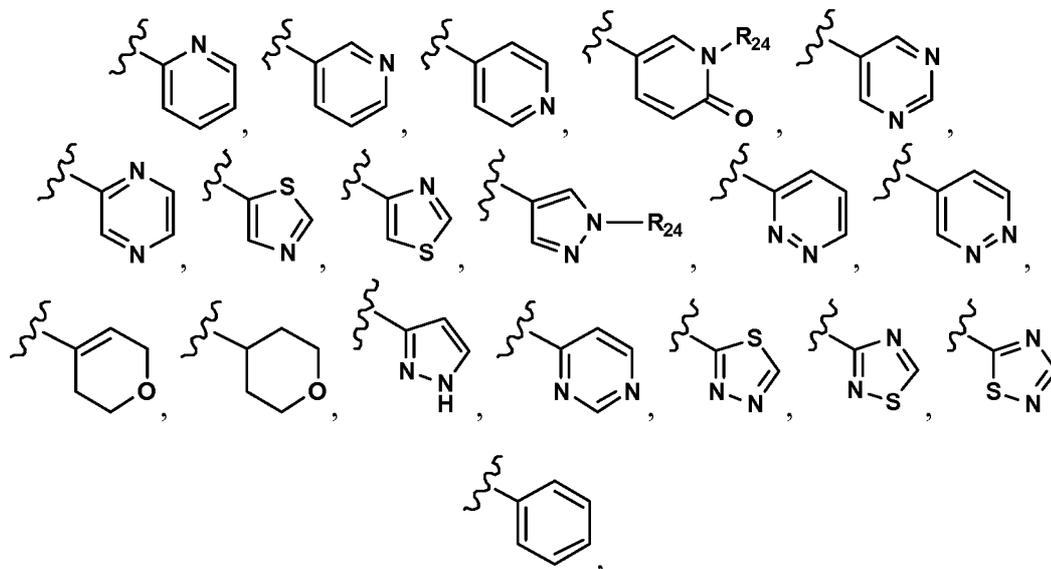


(I)

o enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en la que:

50 A es -(CH₂)_m-R², -CH(R²⁶)-R², -(CH₂)_{n-1}-O-R², -(CH₂)_{n-1}-NR²⁵-R², -CH(R²⁶)-CO₂-R² o -(CH₂)_{n-1}-NR²⁵-CO₂-R²;

R¹ es alquilo C₁₋₁₀ sustituido con 1-2 -OH, haloalquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂ o cicloalquilo C₃₋₁₀, en el que el cicloalquilo puede estar sustituido con 0-2 R¹³, o

R¹ es

5 o

cualquiera de los cuales puede estar sustituido con 0-2 R¹³;

R² es fenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, piperidinilo, piridinona, pirrolidinilo, tetrahidropirano o tiazolilo, cualquiera de los cuales está sustituido con 0-2 R^{2a};

10 R^{2a}, en cada caso, es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroarilo de 4 a 12 miembros-alquilo C₁₋₁₀, -CN, -NO₂, -(CH₂)_m-SO₂R¹⁴, -NR¹⁴SO₂R¹⁴, =O, -CONR¹⁴R¹⁴, -(CH₂)_m-SO₂NR¹⁴R¹⁴, -(CH₂)_m-NR¹⁴SO₂R¹⁴, -(CH₂)_n-NR¹⁴SO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴SO₂NR¹⁴R¹⁴, -CO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴CO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴COR¹⁴, -SO₂NR¹⁴COR¹⁴, -SO₂NR¹⁴CONR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴CO₂R¹⁴, -CO₂R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴CONR¹⁴R¹⁴, -C(=NOR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴ o -CONR¹⁴OR¹⁴, en el que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo puede estar sustituido con 0-2 R^{14a}, y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S u O;

20 R³ es fenilo, piridinilo, pirimidinilo o dihidropirano, o tetrahidropirano, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con 0-1 R^{3a};

R^{3a} es halo, CN, NH₂, -O-alquilo C₁₋₃ o morfolinilo;

25 R¹³, en cada caso, es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, CN, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroarilo de 4 a 12 miembros-alquilo C₁₋₁₀, -CN, -NO₂, -(CH₂)_m-SO₂R¹⁴, -NR¹⁴SO₂R¹⁴, =O, -CONR¹⁴R¹⁴, -(CH₂)_m-SO₂NR¹⁴R¹⁴, -(CH₂)_m-NR¹⁴SO₂R¹⁴, -(CH₂)_n-NR¹⁴SO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴SO₂NR¹⁴R¹⁴, -CO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴CO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴COR¹⁴, -SO₂NR¹⁴COR¹⁴, -SO₂NR¹⁴CONR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴CO₂R¹⁴, -CO₂R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴CONR¹⁴R¹⁴, -C(=NOR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -CONR¹⁴OR¹⁴ u OR¹⁴, en el que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar sustituidos con 0-2 R^{14a}, y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S u O;

30 R¹⁴, en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, o un heterociclilo de 4 a 12 miembros, en el que el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar sustituidos con 0-3 R^{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S u O,

35 o como alternativa, dos R¹⁴ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo cíclico, en el que el anillo cíclico puede estar sustituido con 0-1 R^{14a} y contiene opcionalmente 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S u O;

40 R^{14a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -CO₂R²⁶, -CO₂NR²⁴R²⁴, -OCF₃, -OR²⁵, =O, -CONR²⁴R²⁴, -COR²⁴, -SO₂R²⁴, -NR²⁴R²⁴, -NR²⁴CO₂R²⁴, -SO₂NR²⁴R²⁴ o aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀, en el que el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S u O;

45 R²⁴, en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo;

R²⁵, en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo;

R²⁶, en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo;

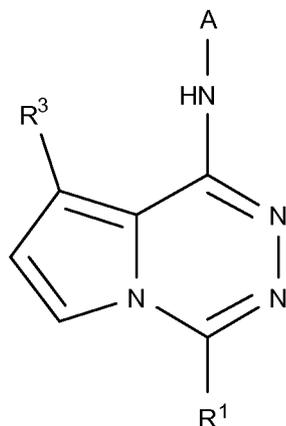
m es de 0 a 4;

n es de 0 a 4; y

n-1 es de 2 a 4.

50

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuesto de fórmula (Ia)



(Ia)

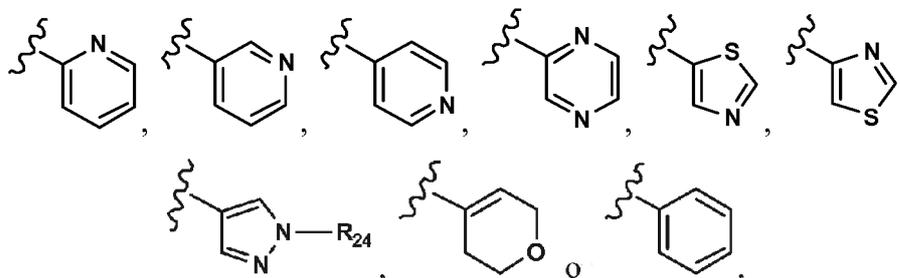
5 o enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en la que A, R¹ y R³ son como se han definido anteriormente con respecto a la fórmula (I).

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en la que:

10 A es $-(CH_2)_m-R^2$, $-\text{CH}(R^{26})-R^2$ o $-(CH_2)_{n-1}-O-R^2$;

R¹ es alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-2 -OH, alqueno C₂₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, en el que el cicloalquilo puede estar sustituido con 0-2 R¹³, o

R¹ es



15 cualquiera de los cuales puede estar sustituido con 0-2 R¹³,

20 R² es fenilo, ciclohexilo, piridinilo, piridazinilo o tetrahidropirano, cualquiera de los cuales está sustituido con 0-2 R^{2a};

R^{2a}, en cada caso, es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, o SO₂NH₂;

R³ es fenilo o piridinilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con 0-1 R^{3a};

R^{3a} es halo, CN, NH₂, -O-alquilo C₁₋₃ o morfolinilo;

25 R¹³, en cada caso, es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, CN, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₁₂, un heteroarilo de 4 a 6 miembros, un heterociclo de 4 a 6 miembros, -NR¹⁴SO₂R¹⁴, -CONR¹⁴R¹⁴, -SO₂NR¹⁴R¹⁴, -CO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴CO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴COR¹⁴, -SO₂NR¹⁴COR¹⁴, -CO₂R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴ o -OR¹⁴, en el que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, heteroarilo y heterocicilo pueden estar sustituidos con 0-2 R^{14a}, y el heteroarilo y heterocicilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S u O;

30 R¹⁴, en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, o un heterocicilo de 4 a 6 miembros, en el que el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicilo pueden estar sustituidos con 0-3 R^{14a} y el heterocicilo es pirrolidinilo o dioxanilo, o

35 como alternativa, dos R¹⁴ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo cíclico, en el que el anillo cíclico puede estar sustituido con 0-1 R^{14a}, y en el que el anillo cíclico se selecciona entre morfolinilo, piperidinilo o piperazinilo;

R^{14a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, -CO₂R²⁶, -CO₂NR²⁴R²⁴, -OR²⁵, -COR²⁴, -NR²⁴R²⁴ o -NR²⁴CO₂R²⁴;

R²⁴, en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo;

40 R²⁵, en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo;

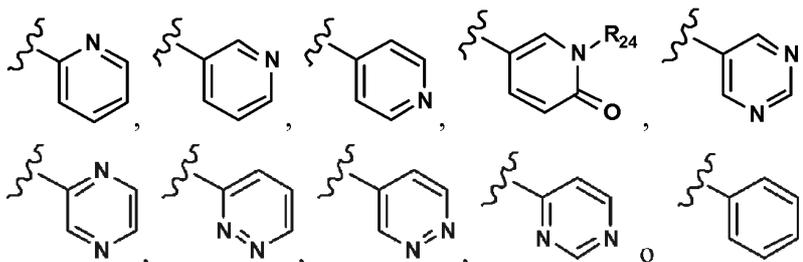
R²⁶, en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo;

m es de 0 a 4;
n es de 0 a 4; y
n-1 es de 2 a 4.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en la que:

R¹ es un alquilo C₁₋₁₀ sustituido con 1-2 -OH, haloalquilo C₁₋₁₀ o cicloalquilo C₃₋₁₀, en el que el cicloalquilo puede estar sustituido con 0-2 R¹³, o

10 R¹ es

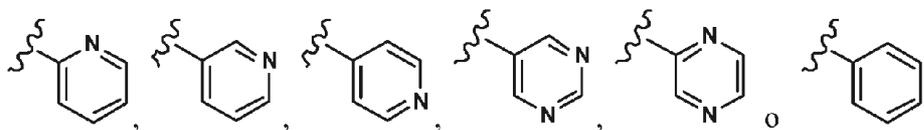


15 cualquiera de los cuales puede estar sustituido con 0-2 R¹³.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en la que:

20 R¹ es alquilo C₁₋₁₀ sustituido con 1-2 -OH, haloalquilo C₁₋₁₀ o cicloalquilo C₃₋₁₀, en el que el cicloalquilo puede estar sustituido con 0-1 R¹³, o

R¹ es

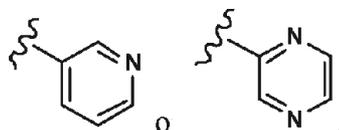


25 cualquiera de los cuales puede estar sustituido con 0-2 R¹³.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en la que:

30 R¹ es alquilo C₁₋₁₀ sustituido con 1-2 -OH, haloalquilo C₁₋₁₀ o cicloalquilo C₃₋₁₀, en el que el cicloalquilo puede estar sustituido con 0-1 R¹³, o

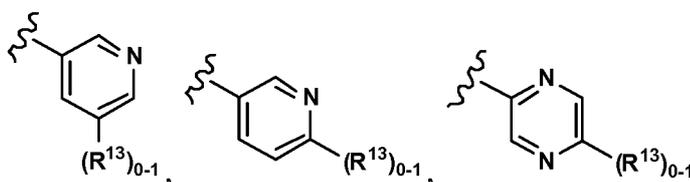
R¹ es



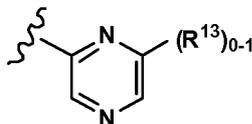
35 cualquiera de los cuales puede estar sustituido con 0-2 R¹³.

40 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en la que:

R¹ es



o



En otro aspecto, la presente invención proporciona compuesto de fórmula (I) o (Ia), en la que:

- 5 R^{13} , en cada caso, es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, en el que el heteroarilo se selecciona entre tetrazolilo, -CN, -NO₂, -(CH₂)_m-SO₂R¹⁴, -NR¹⁴SO₂R¹⁴, -CONR¹⁴R¹⁴, -(CH₂)_m-SO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴CO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴CO₂NR^{14b}R^{14b}, -NR¹⁴COR¹⁴, -NR¹⁴CO₂R¹⁴, -CO₂R¹⁴ o -NR¹⁴R¹⁴, en el que el alquilo, cicloalquilo, fenilo y heteroarilo puede estar sustituido con 0-2 R^{14a}, y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S u O;
- 10 R^{14} , en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o fenilo, en el que el alquilo, cicloalquilo y fenilo pueden estar sustituidos con 0-3 R^{14a};
- 15 dos R^{14b} se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo cíclico, en el que el anillo cíclico es morfolinilo, piperidinilo o piperazinilo, y pueden estar sustituidos con 0-1 alquilo C_{1-6} ; y
- R^{14a} , en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo o cicloalquilo C_{3-6} .

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en la que:

- 25 R^{13} , en cada caso, es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo o un heteroarilo de 4 a 12 miembros, en el que el heteroarilo se selecciona entre tetrazolilo, -CN, -NO₂, -(CH₂)_m-SO₂R¹⁴, -NR¹⁴SO₂R¹⁴, -CONR¹⁴R¹⁴, -(CH₂)_m-SO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴CO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴CO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴COR¹⁴, -NR¹⁴CO₂R¹⁴, -CO₂R¹⁴ o -NR¹⁴R¹⁴, en el que el alquilo, cicloalquilo, fenilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con 0-2 R^{14a}, y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S u O;
- 30 R^{14} , en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o fenilo, en los que el alquilo, cicloalquilo y fenilo, pueden estar sustituidos con 0-3 R^{14a}, o como alternativa, dos R¹⁴ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo cíclico, en el que el anillo cíclico es morfolinilo, piperidinilo o piperazinilo, y puede estar sustituido con 0-1 alquilo C_{1-6} ; y
- R^{14a} , en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo o cicloalquilo C_{3-6} .

35 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en la que:

- 40 R^{13} , en cada caso, es independientemente H, alquilo C_{1-6} o un heteroarilo de 4 a 12 miembros, en el que el heteroarilo se selecciona entre tetrazolilo, -CN, -NR¹⁴SO₂R¹⁴, -CONR¹⁴R¹⁴, -SO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴CO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴CO₂NR^{14b}R^{14b}, -NR¹⁴COR¹⁴, -CO₂R¹⁴ o -NR¹⁴R¹⁴, en el que el alquilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con 0-2 R^{14a};
- 45 R^{14} , en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o fenilo, en el que el alquilo, cicloalquilo y fenilo pueden estar sustituidos con 0-3 R^{14a};
- dos R^{14b} se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo cíclico, en el que el anillo cíclico es morfolinilo, y puede estar sustituido con 0-1 alquilo C_{1-6} ; y
- R^{14a} , en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo o cicloalquilo C_{3-6} .

50 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en la que:

- 55 R^{13} , en cada caso, es independientemente H, alquilo C_{1-6} o un heteroarilo de 4 a 12 miembros, en el que el heteroarilo se selecciona entre tetrazolilo, -CN, -NR¹⁴SO₂R¹⁴, -CONR¹⁴R¹⁴, -SO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴CO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴CO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴COR¹⁴, -CO₂R¹⁴ o -NR¹⁴R¹⁴, en el que el alquilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con 0-2 R^{14a};
- R^{14} , en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o fenilo, en el que el alquilo, cicloalquilo y fenilo, pueden estar sustituidos con 0-3 R^{14a}; y
- R^{14a} , en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo o cicloalquilo C_{3-6} .

60 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en la que:

R¹³, en cada caso, es independientemente H, -CN, -NHSO₂R¹⁴, -CONH₂, -SO₂NR¹⁴R¹⁴, -NHCO₂NR^{14b}R^{14b}, -NHCOR¹⁴ o -NH₂; y

R¹⁴, en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno o metilo.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en la que:

10 R¹³, en cada caso, es independientemente H, -CN, -NHSO₂R¹⁴, -CONH₂, -SO₂NR¹⁴R¹⁴, -NHCO₂NR¹⁴R¹⁴, -NHCOR¹⁴ o -NH₂; y

R¹⁴, en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno o metilo.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en la que:

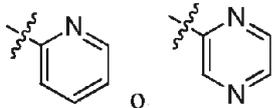
R¹³, en cada caso, es -SO₂NH₂.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en la que:

A es -(CH₂)_m-R²-CH(R²⁶)-R², -(CH₂)_{n-1}-O-R₂, -(CH₂)_{n-1}-NR²⁵-R², -CH(R²⁶)-CO₂-R², o -(CH₂)_{n-1}-NR²⁵-CO₂-R²; R² es fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piperidinilo, o piridinona, cualquiera de los cuales está sustituido con 0-2 R^{2a}; y R^{2a}, en cada caso, es independientemente H, -OH, F, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, o 6-SO₂NR¹⁴R¹⁴.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en la que:

A es -(CH₂)-R²;
R² es fenilo,



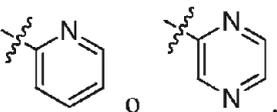
cualquiera de los cuales está sustituido con 0-1 R^{2a}; y

R^{2a}, en cada caso, es independientemente H, -OH, F, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ o SO₂NR¹⁴R¹⁴.

35 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en la que:

A es -(CH₂)-R²;

40 R² es fenilo,



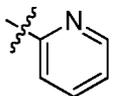
cualquiera de los cuales está sustituido con 0-1 R^{2a}; y

R^{2a}, en cada caso, es independientemente H, -OH, F, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ o SO₂NR¹⁴R¹⁴.

50 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en la que:

A es -(CH₂)-R²; y

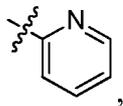
R² es fenilo o



En otro aspecto, la presente invención proporciona compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o enantiómeros,

diastereómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en la que:

A es $-(CH_2)-R^2$ o $-CH(R^{26})-R^2$;
 R^2 es fenilo,



5

o alquilo C_{1-6} , cualquiera de los cuales está sustituido con 0-1 R^{2a} ; y
 R^{2a} , en cada caso, es independientemente H o F.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuesto de fórmula compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en la que:

R^3 es fenilo.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en la que:

R^{24} , en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o fenilo;
 R^{25} , en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o fenilo; y
 R^{26} , en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o fenilo.

20

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en la que:

25 R^{24} , en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, metilo o etilo;
 R^{25} , en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno metilo o etilo; y
 R^{26} , en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, metilo o etilo.

30 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en la que:

m es 0-2; y
n-1 es 1-2.

35 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en la que:

m es 1 o 2;
n-1 es 2; y
n es 1.

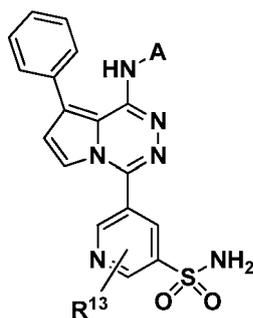
40

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en la que:

45 A es $-(CH_2)_m-R^2$ o $-CH(R^{26})-R^2$;
m es 0 o 1;
 R^1 es piridinilo;
 R^{26} es metilo;
 R^2 es fenilo o piridinilo;
50 R^{2a} es H o F;
 R^3 es fenilo; y
 R^{13} es $-(CH_2)_m-SO_2NH_2$ o CHF_2 .

50

55 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuesto de fórmula (Ib) o enantiómeros, diastereómeros, tautómeros o sales del mismo, en la que:



(Ib).

En otra realización, se seleccionan compuestos, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros o sales de los mismos, de la presente invención entre los compuestos ilustrados en los ejemplos.

5 En una realización, composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), y/o compuestos ilustrados en los ejemplos.

10 En otra realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), y/o compuestos ejemplificados en los ejemplos, y al menos un agente terapéutico diferente, por ejemplo, agentes antiarrítmicos, bloqueantes de canales de calcio, agentes antiplaquetarios, agentes antihipertensivos, agentes antitrombóticos/antitrombolíticos, anticoagulantes, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, agentes antidiabéticos, miméticos tiroideos, antagonistas del receptor de mineralocorticoides y glucósidos cardiacos.

15 En otra realización más, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o compuestos ejemplificados en los ejemplos, y al menos un agente terapéutico diferente, por ejemplo, sotalol, dofetilida, diltiazem, verapamilo, clopidogrel, cangrelor, ticlopidina, CS-747, ifetrobán, aspirina, un bloqueante beta adrenérgico, un inhibidor de ACE, un antagonista de A II, un antagonista de ET, un antagonista doble de dual ET/A II, un inhibidor de vasopepsidasa, tPA, tPA recombinante, TNK, nPA, un inhibidor del factor VIIa, un inhibidor del factor Xa, un inhibidor del factor XIa, un inhibidor de trombina, warfarina, una heparina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104, ZD-4522, una biguanida, una combinación de biguanida/gliburida, espirolactona, eplerinona, digitalis y ouabaina.

25 En otra realización más, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o compuestos ejemplificados en los ejemplos, y al menos un agente terapéutico diferente, por ejemplo, captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril, omapatrilat, gemopatrilat y apixabán.

30 En una realización, se proporciona en este documento al menos un compuesto de fórmula (I), (Ia), o compuesto ejemplificado en los ejemplos, para su uso en el tratamiento o prevención de la arritmia.

35 En otra realización, se proporciona en este documento al menos un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o compuesto ejemplificado en los ejemplos, para su uso en el tratamiento o prevención de la arritmia supraventricular, por ejemplo, fibrilación auricular y aleteo auricular.

En una realización, se proporciona en este documento al menos un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o compuesto ejemplificado en los ejemplos, para su uso en el control de ritmo cardiaco.

40 En otra realización, se proporciona en este documento al menos un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o compuesto ejemplificado en los ejemplos, para su uso en el tratamiento de afecciones asociadas a I_{Kur} , por ejemplo, trastornos gastrointestinales, tales como esofagitis por reflujo y un trastorno de motilidad; enfermedades inflamatorias y/o inmunológicas, tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica; diabetes; trastornos cognitivos; migrañas; epilepsia; e hipertensión.

45 Otro aspecto de esta invención se refiere a una composición que comprende un compuesto de la invención junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Cuando el agua es un vehículo o diluyente, la composición opcionalmente comprende adicionalmente otro vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y/o un excipiente farmacéuticamente aceptable. Dentro de este aspecto están aquellas composiciones para uso farmacéutico.

50 Otro aspecto de esta invención se refiere a un compuesto de la presente invención o un isómero individual o mezcla de isómeros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de enfermedades o

trastornos asociados con la inhibición de la función de los canales de potasio, donde la enfermedad o trastorno es fibrilación auricular, el control del ritmo cardiaco y/o el tratamiento profiláctico de la arritmia.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en terapia.

Los compuestos de la invención pueden usarse para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades o trastornos asociados con la inhibición de la función de los canales de potasio, de la subfamilia K_v1 de canales de K^+ abiertos por voltaje, de $K_v1.5$ (que se ha ligado a la corriente de K^+ de rectificación retardada de activación ultrarrápida I_{Kur}), y/o canales $K_v1.3$, y/o canales $K_v1.1$.

Los compuestos de la invención pueden usarse en solitario, en combinación con otros compuestos de la presente invención, o en combinación con uno o más, preferiblemente uno o dos agentes diferentes.

La invención puede plasmarse en otras formas específicas sin alejarse de los atributos esenciales de la misma. Esta invención también abarca todas las combinaciones de aspectos alternativos de la invención indicados en este documento. Se entiende que todas y cada una de las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra realización para describir realizaciones adicionales de la presente invención. Además, cualquier elemento de una realización puede combinarse con todos y cada uno de los demás elementos de cualquiera de las realizaciones para describir realizaciones adicionales.

Síntesis

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de diversas maneras conocidas para un experto en materia de síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos que se describen más adelante, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica química de síntesis orgánica o por variaciones de la misma según se apreciará por los expertos en la materia. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, los que se describen más adelante. Las reacciones se realizan en un disolvente o mezclas de disolventes adecuados para los reactivos y materiales empleados y adecuados para las transformaciones que se están efectuando. Se entenderá por los expertos en materia de síntesis orgánica que la funcionalidad presente en la molécula debe ser coherente con las transformaciones propuestas. Esto algunas veces requerirá un criterio para modificar el orden de las etapas sintéticas o para seleccionar un esquema de proceso particular sobre otro para obtener un compuesto deseado de la invención.

Los nuevos compuestos de esta invención pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en esta sección. También, en la descripción de los métodos sintéticos descritos más adelante, se entiende que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, atmósfera de reacción, temperatura de la reacción, duración del experimento y procedimientos de tratamiento, se seleccionan para que sean condiciones convencionales para dicha reacción, que deberían reconocerse por un experto en la materia. Las restricciones para los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán evidentes para un experto en la materia y entonces deben usarse métodos alternativos.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante los procesos a modo de ejemplo descritos en los siguientes esquemas y ejemplos funcionales, así como procedimiento de la bibliografía publicada pertinente que se usan por un experto en la materia. Los procedimientos y reactivos a modo de ejemplo para estas reacciones aparecen más adelante en el presente documento y en los ejemplos funcionales. Puede realizarse protección y desprotección de grupos funcionales en los procesos más adelante mediante procedimientos conocidos generalmente en la técnica (véase, por ejemplo, Greene, T.W. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Tercera edición, Wiley (1999)). Se encuentran métodos generales de síntesis orgánica y transformaciones de grupo funcional en: Trost, B.M. et al., eds., *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry*, Pergamon Press, Nueva York, NY (1991); March, J., *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, Cuarta edición, Wiley & Sons, Nueva York, NY (1992); Katritzky, A.R. et al., eds., *Comprehensive Organic Functional Groups Transformations*, Primera edición, Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY (1995); Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., Nueva York, NY (1989); y referencias de los mismos.

Abreviaturas

Las abreviaturas según se usan en el presente documento se definen de la siguiente manera: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "eq" para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "nM" para nanomolar, "mol" para mol o moles, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "ta" para temperatura ambiente, "Tr" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, MPa para megapascales ("psi" para libras por pulgada cuadrada), "conc." para concentrado, "sat" o "sat." para saturado, "PM" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "EM" o "Espec. mas." para espectrometría de masas, "IEN" para espectroscopía de masas con ionización por electronebulización, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "CLEM" para cromatografía líquida espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "HPLC FI" para HPLC de fase inversa,

"TLC" o "tlc" para cromatografía de capa fina, SFC para cromatografía de fluidos supercríticos, "RMN" para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopía nuclear de efecto Overhauser, "¹H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "c" para cuadruplete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hertzio y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son designaciones estereoquímicas familiares para un experto en la materia.

Pueden seleccionarse fácilmente disolventes, temperaturas, presiones y otras condiciones de reacción por un alguien con una habilidad habitual en la técnica. Los materiales de partida están disponibles en el mercado o pueden prepararse fácilmente por alguien con una habilidad habitual en la técnica usando métodos conocidos. Para todos los esquemas y compuestos que se describen más adelante X¹, X², A y R¹ son como se describen para un compuesto de Fórmula (I). Lo siguiente son definiciones de símbolos usados a lo largo de los Esquemas y los Ejemplos:

	AcOH o HOAc	Ácido acético
	Ar	Arilo
15	Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
	CH ₂ Cl ₂	diclorometano
	CH ₃ CN o ACN	Acetonitrilo
	CDCl ₃	deutero-cloroformo
	CHCl ₃	Cloroformo
20	DCM	diclorometano
	DIPEA o base de Hunig	diisopropiletilamina
	DMSO	dimetilsulfóxido
	Et ₃ N o TEA	Trietilamina
	EtOAc	acetato de etilo
25	K ₂ CO ₃	carbonato potásico
	KOH	hidróxido potásico
	Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
	NBS	N-bromosuccinimida
	N ₂ H ₄	hidrato de hidrazina
30	NH ₄ OH	hidróxido de amonio
	NH ₄ OAc	acetato amónico
	Ph	Fenilo
	POCl ₃	oxicloruro de fósforo
	TFA	ácido trifluoroacético
35	THF	Tetrahidrofurano

Síntesis

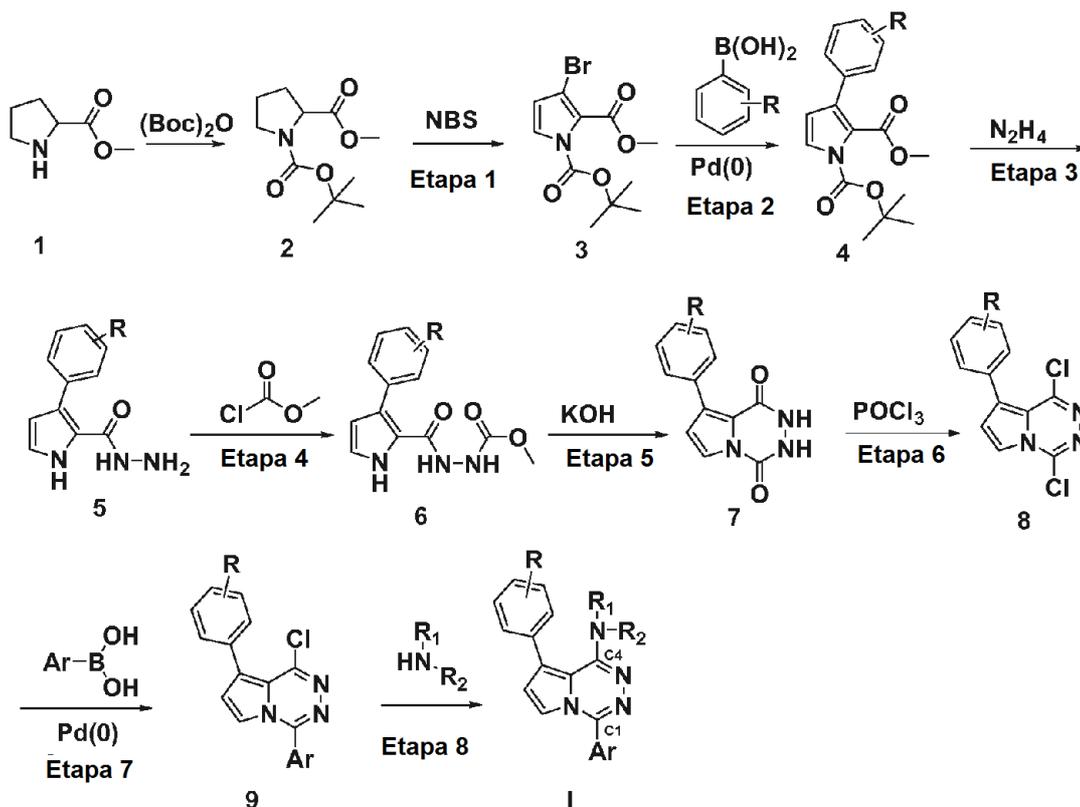
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de diversas maneras conocidas para un experto en materia de síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos que se describen más adelante, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de química orgánica, o por variaciones de los mismos según se aprecia por los expertos en la materia. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, los que se describen más adelante. Las reacciones se realizan en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados para los reactivos y materiales empleados, y adecuados para las transformaciones que se estén efectuando. Se entenderá por los expertos en materia de síntesis orgánica que la funcionalidad presente en la molécula debe ser coherente con las transformaciones propuestas. Esto requerirá algunas veces un criterio para modificar el orden de las etapas sintéticas o para seleccionar un esquema de proceso particular sobre otro para obtener un compuesto deseado de la invención.

Un compendio particularmente útil de métodos sintéticos que pueden ser aplicables a la preparación de compuestos de la presente invención puede encontrarse en Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, Nueva York (1989). Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, los que se describen más adelante.

Los nuevos compuestos de esta invención pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en esta sección. También, en la descripción de los métodos sintéticos que se describen más adelante, debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, atmósfera de reacción, temperatura de la reacción, duración del experimento y procedimientos de tratamiento, deben seleccionarse para que sean las condiciones convencionales para esa reacción, que deberían reconocerse fácilmente por un experto en la materia. Las restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán evidentes para un experto en la materia y entonces deben usarse métodos alternativos.

También se reconocerá que otra consideración principal en la planificación de cualquier ruta sintética en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en la presente invención. Un informe acreditado que describe las muchas alternativas para el profesional cualificado es Greene et al. (*Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley and Sons (1991)).

ESQUEMA GENERAL



Los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse mediante la siguiente ruta general. El pirrolidin-2-carboxilato de metilo **1** disponible en el mercado se protegió usando un grupo protector, por ejemplo, Boc y **2** se convirtió en 3-bromo-1H-pirrol-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 2-metilo **3** usando NBS que actúa como un agente tanto de bromación como de oxidación (Aust. J. Chem., 62(7):683-691 (2009)). El acoplamiento cruzado de Suzuki mediado por paladio con haluros de arilo con diversos sustituyentes R, seguido de tratamiento con hidrato de hidrazina proporcionó la hidrazida **5**. El compuesto **5** se trató con cloroformiato de metilo y el derivado acilo resultante **6** se sometió un cierre de anillo en condiciones básicas para producir el núcleo de pirrolotriazina **7**. El intermedio **7** se convirtió en el derivado dicloro correspondiente **8** usando agentes de cloración, por ejemplo, oxiclورو de fósforo. El desplazamiento secuencial de cloro en la posición C1 mediante acoplamiento cruzado mediado por metal de transición produjo **9**. Las aminas pueden reemplazar el cloro de C4 de **9** para formar los compuestos de fórmula (I).

Ejemplos

Los siguientes Ejemplos ilustran, pero no están destinados a limitar las realizaciones preferidas de la solicitud o a limitar el alcance de la invención. Las abreviaturas y símbolos químicos tienen sus significados habituales y de costumbre a menos que se indique otra cosa. A menos que se indique otra cosa, los compuestos descritos se han preparado, aislado y caracterizado usando los esquemas generales desvelados.

Métodos generales

Los siguientes métodos se usaron en los ejemplos funcionales, excepto donde se indique lo contrario.

Métodos de HPLC analítica y HPLC/EM empleados en la caracterización de Ejemplos

Se realizó HPLC preparativa en sistemas AGILENT® serie 1200, Shimadzu prominence o Waters. SAE realizó SFC preparativa en un instrumento Thar. Se realizó HPLC/EM analítica de fase inversa en sistemas AGILENT® 1200 acoplados con espectrómetros de masas. Se realizó CLEM en un sistema AGILENT® 1200 o Waters AQUITY® acoplado con un espectrómetro de masas. Se realizó CL analítica quiral en un instrumento Thar Analytical SFC.

Condición B-1:

Columna = SunFire C18, 4,6 x 150 mm, 3,5 μm

ES 2 616 025 T3

- Disolvente A = Tampón: CH₃CN (95:5)
Disolvente B = Tampón: CH₃CN (5:95)
Tampón = TFA al 0,05 % en H₂O (pH 2,5, ajustado con amoniaco diluido)
% de B de partida = 10; % de B final = 100
- 5 Tiempo de gradiente = 12 min; Tiempo de parada = 23 min
Tiempo isocrático = 3 min
Caudal = 1 ml/min; Longitud de onda = 220 y 254 nm
- 10 Condición B-2:
Columna = PUROSPHER® STAR RP-18, 4,0 x 55 mm, 3 µm
- Disolvente A = CH₃CN (10 %) + NH₄OAc 20 mM en H₂O (90 %)
Disolvente B = CH₃CN (90 %) + NH₄OAc 20 mM en H₂O (10 %)
% de B de partida = 0; % de B final = 100
Tiempo de gradiente = 1,8 min; Tiempo de parada = 4 min
Tiempo isocrático = 1,5 min
Caudal = 2,5 ml/min; Longitud de onda = 220 nm
- 20 Condición B-3:
Columna = Ascentis Express C18, 2,1 x 50 mm, 2,7 µm
- Disolvente A = CH₃CN (2 %) + NH₄COOH 10 mM en H₂O (98 %)
Disolvente B = CH₃CN (98 %) + NH₄COOH 10 mM en H₂O (2 %)
% de B de partida = 0; % de B final = 100
Tiempo de gradiente = 1,4 min; Tiempo de parada = 4 min
Tiempo isocrático = 1,6 min
Caudal = 1 ml/min; Longitud de onda = 220 nm
- 30 Condición B-4:
Columna = Acquity BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 µm
- Disolvente A = Tampón: CH₃CN (95:5)
Disolvente B = Tampón: CH₃CN (5:95)
Tampón = NH₄OAc 10 mM en H₂O (pH 5, ajustado con HCOOH)
% de B de partida = 5; % de B final = 95
Tiempo de gradiente = 1,1 min; Tiempo de parada = 2,4 min
Tiempo isocrático = 0,6 min
Caudal = 0,8 ml/min; Longitud de onda = 220 nm
- 35 Condición B-5:
Columna = PHENOMENEX® C-18, 250 x 19 mm, 7 µm
- Disolvente A = TFA al 0,1 % en H₂O
Disolvente B = CH₃CN
% de B de partida = 20; % de B final = 70
Tiempo de gradiente = 10 min;
Flujo = 16 ml/min;
Longitud de onda = 220 nm
- 50 Condición B-6:
Columna = XBridge C18, 150 x 19 mm, 5 µm
Columna de protección = XBridge C18, 150 x 10 mm, 5 µm
- Disolvente A = Tampón: CH₃CN (95:5)
Disolvente B = Tampón: CH₃CN (5:95)
Tampón = NH₄OAc 10 mM en H₂O
% de B de partida = 10; % de B final = 65
Tiempo de gradiente 1 = 25 min;
Tiempo isocrático = 10 min
% de B de partida = 65; % de B final = 100
- 60
65

ES 2 616 025 T3

Tiempo de gradiente 2 = 1 min;
Tiempo isocrático = 5 min
Caudal = 15 ml/min; Longitud de onda = 220 nm

5 Condición B-7:

Columna = Ascentis Express C18, 2,1 x 50 mm, 2,7 µm

10 Disolvente A = Tampón: CH₃CN (95:5)
Disolvente B = Tampón: CH₃CN (5:95)
Tampón = NH₄OAc 10 mM en H₂O
% de B de partida = 0; % de B final = 100
Tiempo de gradiente = 3,0 min; Tiempo de parada = 4,2 min
Caudal = 1,1 ml/min; Longitud de onda = 220 nm

15

Condición B-8:

Columna = Ascentis Express C18, 2,1 x 50 mm, 2,7 µm

20 Disolvente A = Tampón: CH₃CN (95:5)
Disolvente B = Tampón: CH₃CN (5:95)
Tampón = TFA al 0,1 % en H₂O
% de B de partida = 0; % de B final = 100
Tiempo de gradiente = 3,0 min; Tiempo de parada = 4,2 min
Caudal = 1,1 ml/min; Longitud de onda = 220 nm

25

Condición B-9:

Columna = XBridge C18, 150 x 19 mm, 5 µm

30

Columna de protección = XBridge C18, 150 x 10 mm, 5 µm
Disolvente A = Tampón: CH₃CN (95:5)
Disolvente B = Tampón: CH₃CN (5:95)
Tampón = NH₄OAc 10 mM en H₂O

35

% de B de partida = 15; % de B final = 50
Tiempo de gradiente 1 = 25 min;
Tiempo isocrático = 10 min
% de B de partida = 50; % de B final = 100

40

Tiempo de gradiente 2 = 1 min;
Tiempo isocrático = 5 min
Caudal = 15 ml/min; Longitud de onda = 220 nm

Condición B-10:

45

Columna = Ascentis Express C18, 2,1 x 50 mm, 2,7 µm

Disolvente A = CH₃CN (2 %) + NH₄COOH 10 mM en H₂O (98 %)
Disolvente B = CH₃CN (98 %) + NH₄COOH 10 mM en H₂O (2 %)
% de B de partida = 0; % de B final = 100

50

Tiempo de gradiente = 1,7 min; Tiempo de parada = 4 min
Tiempo isocrático = 1,7 min
Caudal = 1 ml/min; Longitud de onda = 220 nm

Condición B-11:

55

Columna = Ascentis Express C18, 2,1 x 50 mm, 2,7 µm

Disolvente A = CH₃CN (2 %) + NH₄COOH 10 mM en H₂O (98 %)
Disolvente B = CH₃CN (98 %) + NH₄COOH 10 mM en H₂O (2 %)

60

% de B de partida = 0; % de B final = 100
Tiempo de gradiente = 1,7 min; Tiempo de parada = 4 min
Tiempo isocrático = 1,3 min
Caudal = 1 ml/min; Longitud de onda = 220 nm

65 Condición B-12:

ES 2 616 025 T3

Columna = Ascentis Express C18, 2,1 x 50 mm, 2,7 µm

Disolvente A = HCOOH al 1 % en H₂O

Disolvente B = CH₃CN

5 % de B de partida = 0; % de B final = 100

Tiempo de gradiente = 1,7 min; Tiempo de parada = 4 min

Tiempo isocrático = 1,5 min

Caudal = 1 ml/min; Longitud de onda = 254 nm

10 Condición B-13:

Columna = XBridge C18, 150 x 19 mm, 5 µm

Columna de protección = XBridge C18, 150 x 10 mm, 5 µm

15 Disolvente A = Tampón: CH₃CN (95:5)

Disolvente B = Tampón: CH₃CN (5:95)

Tampón = NH₄OAc 10 mM en H₂O

% de B de partida = 10; % de B final = 45

Tiempo de gradiente 1 = 25 min;

20 Tiempo isocrático = 10 min

% de B de partida = 45; % de B final = 100

Tiempo de gradiente 2 = 1 min;

Tiempo isocrático = 5 min

Caudal = 15 ml/min; Longitud de onda = 220 nm

25

Condición B-14:

Columna = Ascentis Express C18, 2,1 x 50 mm, 2,7 µm

30 Disolvente A = CH₃CN (2 %) + NH₄COOH 10 mM en H₂O (98 %)

Disolvente B = CH₃CN (98 %) + NH₄COOH 10 mM en H₂O (2 %)

% de B de partida = 0; % de B final = 100

Tiempo de gradiente = 1,7 min; Tiempo de parada = 4 min

Tiempo isocrático = 1,5 min

35 Caudal = 1 ml/min; Longitud de onda = 220 nm

Condición B-15:

Columna = CHIRALCEL® OJ-H, 250 x 21 mm, 5 µm

40

Disolvente A = CO₂

Disolvente B = Dietilamina al 0,3 % en Metanol

Disolvente A: Disolvente B = 60 %:40 %

Flujo Total = 60,0 g/min; Longitud de onda = 210 nm

45 Temperatura: 25 °C

Condición B-16:

Columna = Amylose-2, 250 x 19 mm, 5,0 µm

50

Disolvente A = 0,1 % de dietilamina en hexano

Disolvente B = EtOH

% de B de partida = 0; % de B final = 15

Caudal = 18 ml/min; Longitud de onda = 220 nm

55

RMN empleada en la caracterización de Ejemplos

Se obtuvieron espectros de RMN ¹H con un espectrómetro de transformada de Fourier Bruker funcionando a frecuencias de la siguiente manera: RMN ¹H: 400 MHz o 300 MHz. RMN ¹³C: 100 MHz o 75 MHz. Los datos espectrales se indican en el formato: desplazamiento químico (multiplicidad, constantes de acoplamiento, número de hidrógenos). Los desplazamientos químicos se especifican en ppm campo abajo de un patrón interno de tetrametilsilano (unidades δ, tetrametilsilano = 0 ppm) y/o en referencia a picos de disolvente, que en los espectros de RMN ¹H aparecen a 2,49 ppm para CD₂HSOCD₃, 3,30 ppm para CD₂HOD y 7,24 ppm para CHCl₃, y que en espectros de RMN ¹³C aparecen a 39,7 ppm para CD₃SOCD₃, 49,0 ppm para CD₃OD y 77,0 ppm para CDCl₃. Todos los espectros de RMN ¹³C estaban desacoplados de protones.

65

Ejemplo 1

5-(1-(Bencilamino)-8-fenilpirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-4-il)piridin-3-sulfonamida

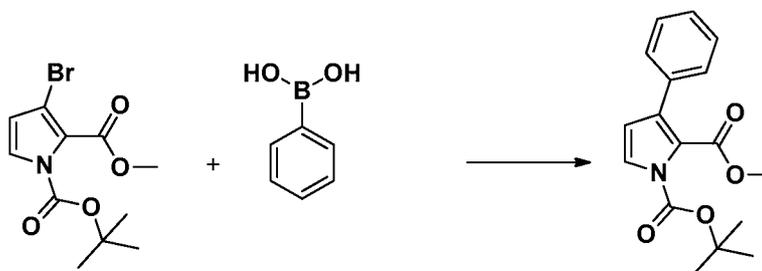


5

La síntesis se realizó de acuerdo con el procedimiento indicado: Hasse et al., Aust. J. Chem., 62(7):683-691 (2009). Se añadió N-bromosuccinimida (100 g, 564 mmol) cristalizada (en agua) a una solución de pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 2-metilo (34,0 g, 148 mmol) en tetracloruro de carbono (17 l). La suspensión resultante se calentó a 85 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y la succinimida precipitada se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El aceite de color naranja oscuro obtenido se sometió a cromatografía en columna (REDISEP®, gel de sílice, EtOAc al 10 %/hexanos), lo que dio 3-bromo-1H-pirrol-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 2-metilo (18,0 g, 39,1 %) en forma de un líquido de color naranja. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,53 (s, 9H), 3,32 (s, 3H), 6,46 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,6 Hz, 1H).

10

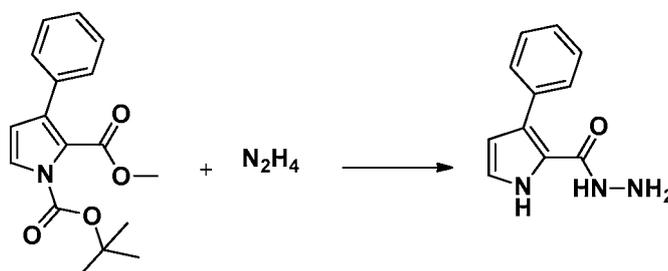
15



A una solución de 3-bromo-1H-pirrol-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 2-metilo (17,6 g, 57,9 mmol) en tolueno (200 ml) y agua (200 ml) se le añadió carbonato potásico (64,0 g, 463 mmol), seguido de ácido fenilborónico (10,6 g, 87,0 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (1,68 g, 5,21 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min con nitrógeno y después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (1,34 g, 1,16 mmol). La suspensión resultante se desgasificó con nitrógeno durante 30 min y después se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar agua y tolueno. Después, se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando CombiFlash (REDISEP®, gel de sílice, 80 g, EtOAc al 20 %/hexanos) para obtener 3-fenil-1H-pirrol-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 2-metilo (11,5 g, 65,9 %) en forma de un sólido de color castaño. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,60 (s, 9H), 3,79 (s, 3H), 6,40 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,37 (m, 6H).

20

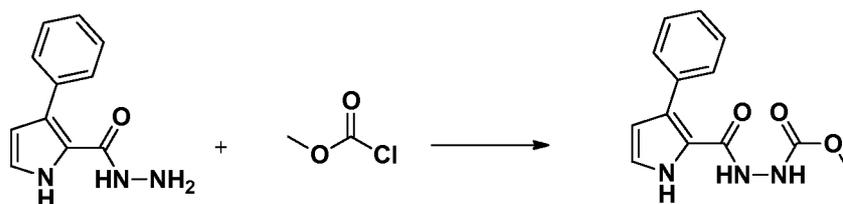
25



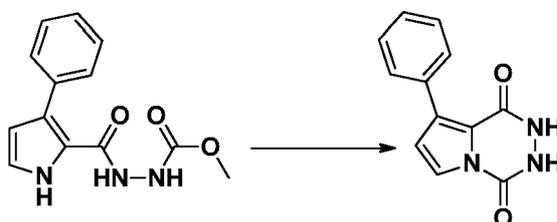
30

Una solución de 3-fenil-1H-pirrol-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 2-metilo (7,00 g, 23,0 mmol) en monohidrato de hidrazina (30,0 ml, 617 mmol) se calentó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (100 ml). El precipitado sólido se filtró a través de un embudo Buchner y se secó a presión reducida para producir 3-fenil-1H-pirrol-2-carbohidrazida (3,80 g, 81,0 %) en forma de un sólido de color blanco. Método de CLEM B-3: tiempo de retención 1,54 min, [M+1] = 202,0. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 4,32 (s, 2H), 6,23 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,32-7,36 (m, 2H), 7,44-7,47 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 11,40 (s a, 1H).

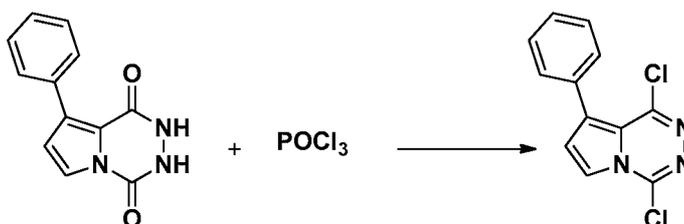
35



5 A una solución agitada de 3-fenil-1H-pirrol-2-carbohidrazida (3,80 g, 19,0 mmol) en DCM (60 ml) se le añadió DIPEA (9,89 ml, 56,7 mmol), seguido de cloroformato de metilo (2,19 ml, 28,3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla anterior se agitó durante 15 min y se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando CombiFlash (REDISEP®, gel de sílice, 80 g, EtOAc al 50 %/hexanos) como eluyente para producir 2-(3-fenil-1H-pirrol-2-carbonil)hidrazincarboxilato de metilo (4,00 g, 75,0 %) en forma de un sólido de color blanquecino. Método de CLEM B-2: tiempo de retención 1,75 min, [M+1] = 260,2. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 3,61 (s, 3H), 6,27 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,20-7,34 (m, 3H), 7,51-7,52 (m, 2H), 9,14 (s a, 2H), 11,51 (s a, 1H).

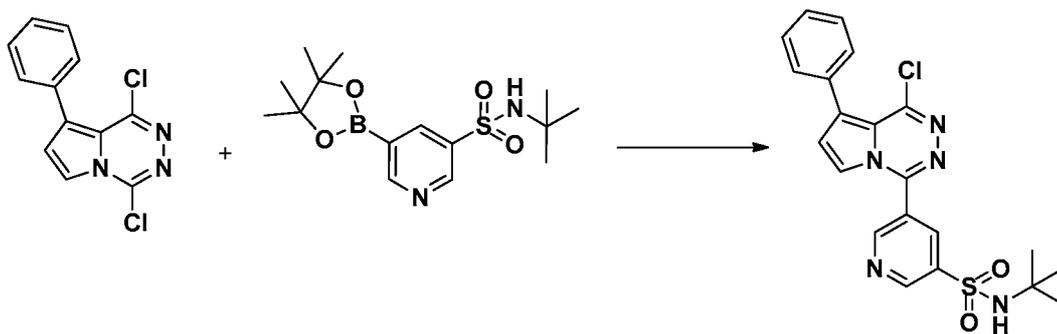


15 A una solución de 2-(3-fenil-1H-pirrol-2-carbonil)hidrazincarboxilato de metilo (4,00 g, 15,0 mmol) en etanol (60 ml) se le añadió hidróxido potásico (4,33 g, 770 mmol) a temperatura ambiente y se calentó a 85 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para dar un sólido de color pardo, que se disolvió de nuevo en agua (100 ml) y se acidificó con una solución saturada de ácido cítrico a pH 7. El sólido obtenido se filtró a través del embudo Buchner y adicionalmente se trituroó con hexano para producir 8-fenil-2,3-dihidropirrol[1,2-d][1,2,4]triazin-1,4-diona (3,00 g, 86,0 %) en forma de un sólido de color blanco. Método de CLEM B-3: tiempo de retención 1,59 min, [M+1] = 228,0. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 6,88 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,29-7,39 (m, 3H), 7,64-7,66 (m, 2H), 7,76 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 11,43 (s a, 2H).



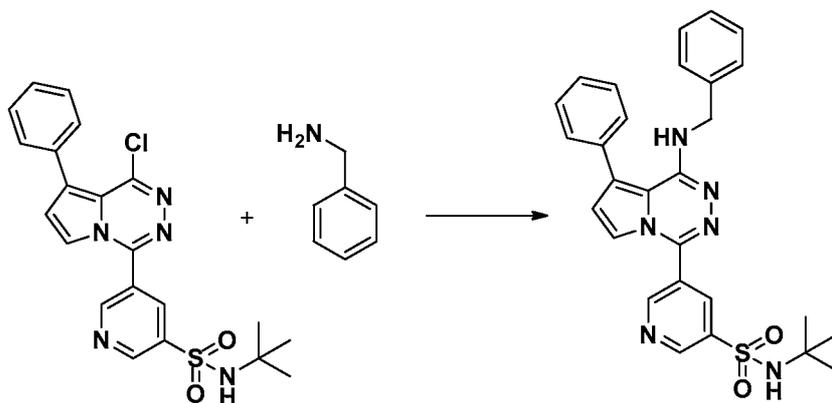
25 A una solución agitada de 8-fenil-2,3-dihidropirrol[1,2-d][1,2,4]triazin-1,4-diona (1,00 g, 4,40 mmol) en POCl₃ (20 ml) se le añadió N,N-dimetilanilina (0,558 ml, 4,40 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 36 h y se evaporó a presión reducida para dar un residuo. El residuo se diluyó con una solución fría saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando CombiFlash (REDISEP®, gel de sílice, 24 g, EtOAc al 12 %/hexanos) para producir 1,4-dicloro-8-fenilpirrolo[1,2-d][1,2,4]triazina (0,350 g, 30,1 %) en forma de un sólido de color amarillo. Método de CLEM B-4: tiempo de retención 0,99 min, [M+1] = 264,09. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,30 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,44-7,52 (m, 5H), 8,12 (d, J = 3,2 Hz, 1H).

35



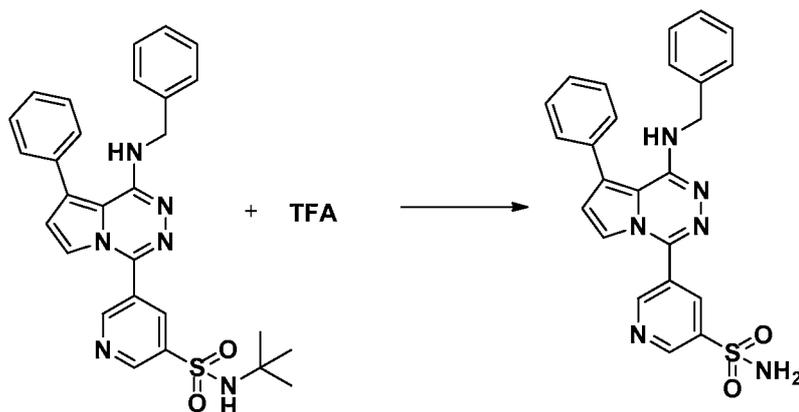
5 A una solución de 1,4-dicloro-8-fenilpirrolo[1,2-d][1,2,4]triazina (0,150 g, 0,568 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y agua (4 ml) se le añadió N-(*tert*-butil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-sulfonamida (preparada de acuerdo con el documento WO 2011/028741) (0,232 g, 0,682 mmol), seguido de carbonato potásico (0,235 g, 1,70 mmol) La mezcla de reacción se purgó con N₂ durante 30 min. Se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (20,0 mg, 0,0280 mmol) a la mezcla de reacción y se calentó a 100 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 12 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se filtró a través de una capa de CELITE®. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo que se suspendió en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml).

10 La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando CombiFlash (REDISEP®, gel de sílice, 12 g, EtOAc al 30 %/hexanos) para producir N-(*tert*-butil)-5-(1-cloro-8-fenilpirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-4-il)piridin-3-sulfonamida (80,0 mg, 32,0 %) en forma de un líquido amarillo pálido. Método de CLEM B-3: tiempo de retención 2,07 min, [M+1] = 442,0. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,19 (s, 9H), 7,23 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,42-7,55 (m, 5H), 7,90 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,00 (s a, 1H), 8,73 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 9,17 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H).



20 A una solución de N-(*tert*-butil)-5-(1-cloro-8-fenilpirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-4-il)piridin-3-sulfonamida (0,100 g, 0,226 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió benzilamina (0,124 ml, 1,13 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante 12 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando CombiFlash (REDISEP®, gel de sílice, 12 g, EtOAc al 50 %/hexanos) para producir 5-(1-(benzilamino)-8-fenilpirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-4-il)-N-(*tert*-butil)piridin-3-sulfonamida (0,150 g, 33,0 %). Método de CLEM B-4: tiempo de retención 1,15 min, [M+1] = 513,43. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,17 (s, 9H), 4,31 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 5,65 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,22-7,35 (m, 5H), 7,42-7,44 (m, 1H), 7,47-7,50 (m, 2H), 7,55-7,57 (m, 2H), 7,69 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,65 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 9,12 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

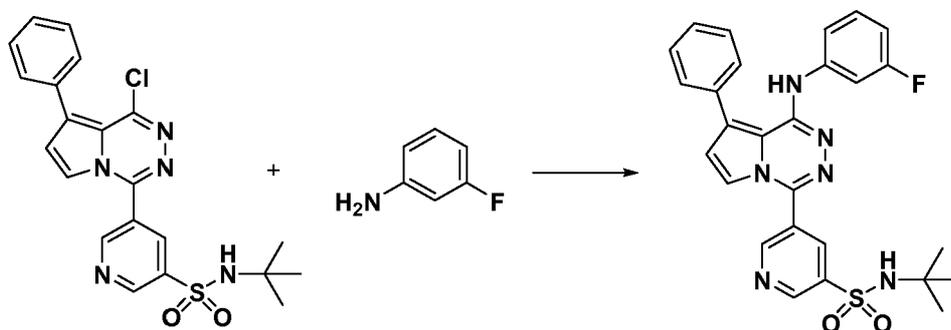
30



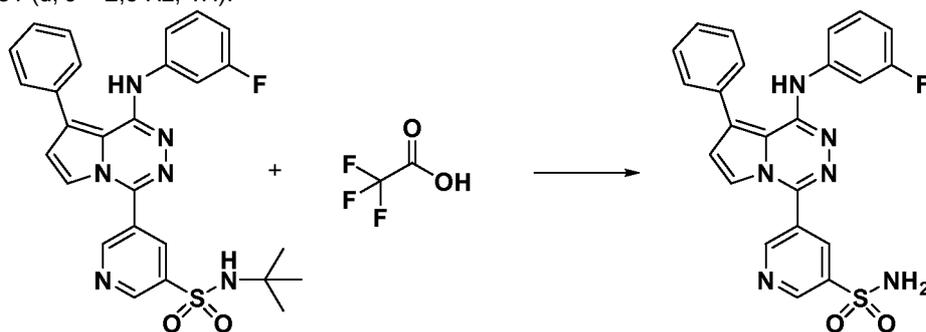
Se disolvió 5-(1-(benzilamino)-8-fenilpirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-4-il)-N-(*terc*-butil)piridin-3-sulfonamida (0,150 g, 0,293 mmol) en TFA (10 ml) y se agitó a 50 °C durante 1 h. Se retiró TFA a presión reducida y el residuo resultante se diluyó con bicarbonato sódico saturado (100 ml). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (Condición B-5 descrita en los métodos generales) para producir 5-(1-(benzilamino)-8-fenilpirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-4-il)piridin-3-sulfonamida (0,060 g, 45,0 %) en forma de un sólido de color blanco. Método de CLEM B-3: tiempo de retención 1,99 min, [M+1] = 457,0. Método de HPLC B-1: tiempo de retención 6,12 min, Pureza 99,48 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 4,67(d, J = 5,6 Hz, 2H), 5,64 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,25-7,35 (m, 5H), 7,42-7,44 (m, 1H), 7,47-7,50 (m, 2H), 7,55-7,57 (m, 2H), 7,69 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,75 (s, 2H), 8,63 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 9,16 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,24 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

Ejemplo 2

5-(1-(3-Fluorofenilamino)-8-fenilpirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-4-il)piridin-3-sulfonamida



Una mezcla de N-(*terc*-butil)-5-(1-cloro-8-fenilpirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-4-il)piridin-3-sulfonamida (0,050 g, 0,11 mmol) y 3-fluoroanilina (0,151 g, 1,36 mmol) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C durante 12 h. Los componentes volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (Condición B-6 descrita en los métodos generales) para obtener N-(*terc*-butil)-5-(1-((3-fluorofenil)amino)-8-fenilpirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-4-il)piridin-3-sulfonamida (0,022 g, 38 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. Método de CLEM B-7: tiempo de retención 2,14 min, [M+1] = 517,0, Pureza 94,7 %. Método de CLEM B-8: tiempo de retención 1,74 min, [M+1] = 517,0, Pureza 95,4 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 1,19 (s, 9H), 6,82 (td, J = 2,0 Hz, J = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 1,6 Hz, J = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,27-7,31 (m, 1H), 7,50-7,64 (m, 6H), 7,70 (dt, J = 2,4 Hz, J = 12,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,71 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 9,20 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

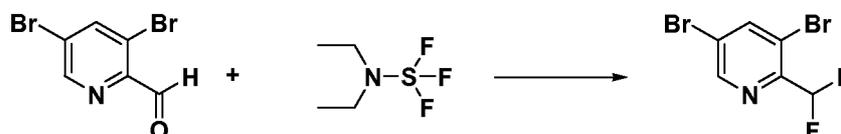


30

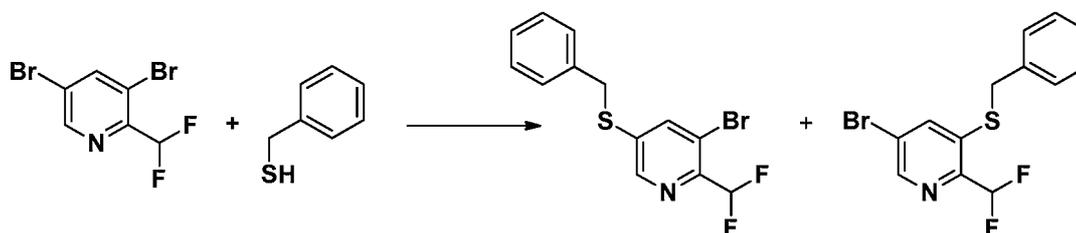
Se disolvió N-(*terc*-Butil)-5-(1-((3-fluorofenil)amino)-8-fenilpirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-4-il)piridin-3-sulfonamida (0,020 g, 0,039 mmol) en TFA (0,500 ml, 6,48 mmol) y se calentó a 65 °C durante 4 h. Se retiró TFA a presión reducida y el residuo resultante se diluyó con NaHCO₃ saturado (10 ml). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (Condición B-9 descrita en los métodos generales) para proporcionar 5-(1-((3-fluorofenil)amino)-8-fenilpirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-4-il)piridin-3-sulfonamida (0,010 g, 56 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. Método de CLEM B-7: tiempo de retención 1,79 min, [M+1] = 461,0, Pureza 99,6 %. Método de CLEM B-8: tiempo de retención 1,30 min, [M+1] = 461,0, Pureza 100 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 6,82 (td, J = 2,0 Hz, J = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 1,6 Hz, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,27-7,33 (m, 1H), 7,50-7,65 (m, 6H), 7,71 (dt, J = 2,4 Hz, J = 12,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,81 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,70 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 9,20 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

Ejemplo 3

15 2-(Difluorometil)-5-(8-fenil-1-(piridin-2-ilmetilamino)pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-4-il)piridin-3-sulfonamida



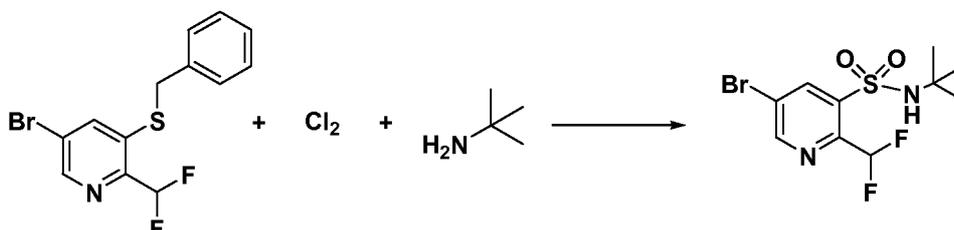
A una solución de 3,5-dibromopicolinaldehído (3,00 g, 11,3 mmol) en DCM (60 ml) se le añadió DAST (2,99 ml, 22,6 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó lentamente mediante la adición de NaHCO₃ (100 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por CombiFlash Isco (REDISEP®, SiO₂, 40 g, EtOAc al 0-15 %/éter de petróleo) para obtener 3,5-dibromo-2-(difluorometil)piridina (3,00 g, 92,0 %) en forma de un líquido amarillo pálido. Método de CLEM B-10: tiempo de retención 2,11 min, [M+2] = 288,2. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,15 (t, J = 52,8 Hz, 1H), 8,68 (dd, J = 0,8 Hz, 2,0 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 2,0 Hz, 1H).



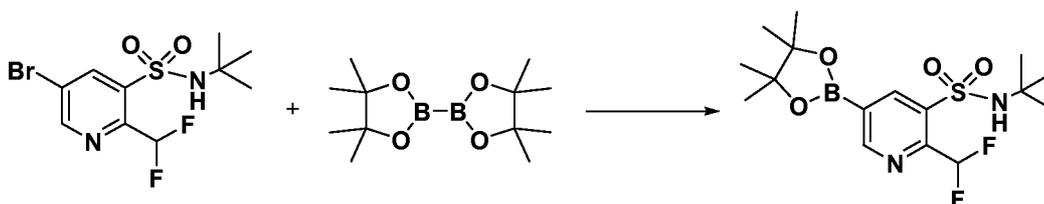
A una solución de 3,5-dibromo-2-(difluorometil)piridina (3,00 g, 10,5 mmol) en DMF (100 ml) se le añadió K₂CO₃ (1,45 g, 10,5 mmol) a 0 °C. Se añadió fenilmetanotiol (1,30 g, 10,5 mmol) en DMF (50 ml) a través de un embudo de adición durante un periodo de 0,5 h y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se disolvió en EtOAc (300 ml) y se lavó con agua enfriada con hielo (2 x 150 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por CombiFlash Isco (REDISEP®, SiO₂, 12 g, EtOAc al 0-13 %/éter de petróleo) para obtener una mezcla de ambos regioisómeros. Ambos regioisómeros se separaron por HPLC preparativa (Condición B-16 descrita en los métodos generales) para obtener 5-(benciltio)-3-bromo-2-(difluorometil)piridina (0,700 g, 20,3 %) en forma de un líquido incoloro y 3-(benciltio)-5-bromo-2-(difluorometil)piridina (0,900 g, 26,1 %) en forma de un líquido de color amarillo pálido.

5-(Benciltio)-3-bromo-2-(difluorometil)piridina: Método de CLEM B-10: tiempo de retención 2,34 min, [M+2] = 330,0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 4,19 (s, 2H), 6,83 (t, J = 54,0 Hz, 1H), 7,28-7,34 (m, 5H), 7,76 (dd, J = 1,2 Hz, J = 2,0 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H);

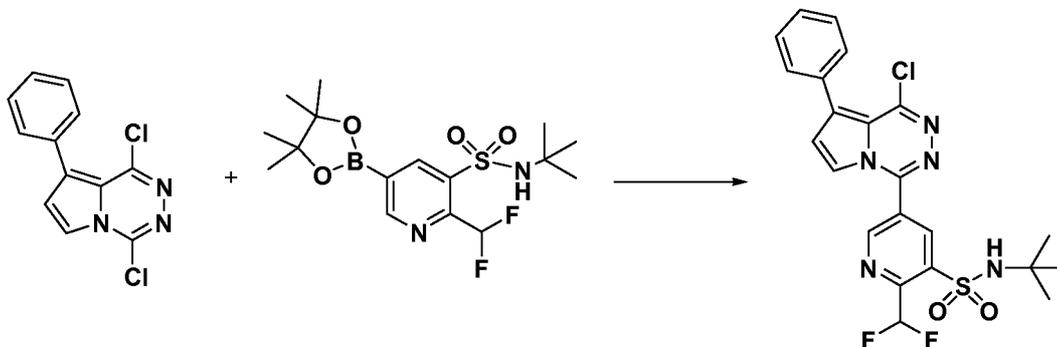
3-(Benciltio)-5-bromo-2-(difluorometil)piridina: Método de CLEM B-10: tiempo de retención 2,33 min, [M+2] = 330,0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 4,10 (s, 2H), 6,87 (t, J = 54,0 Hz, 1H), 7,21-7,23 (m, 2H), 7,28-7,33 (m, 3H), 7,74 (dd, J = 1,2 Hz, J = 2,0 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H).



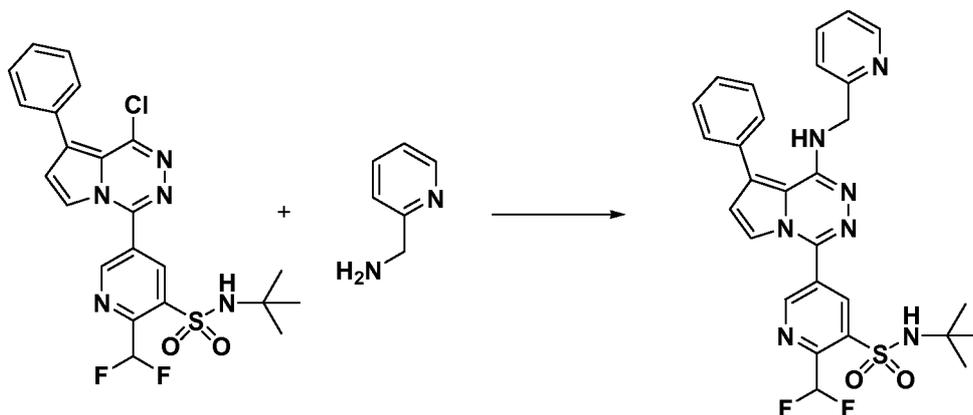
Se disolvió 3-(bencilio)-5-bromo-2-(difluorometil)piridina (0,900 g, 2,73 mmol) en CCl₄ (75 ml) y agua (15 ml) y la solución bifásica resultante se enfrió a 0-5 °C. Después se purgó lentamente gas de Cl₂ a través de la mezcla de reacción durante 5 minutos y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y CCl₄ (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en THF seco (5 ml) y se añadió lentamente a 2-metilpropan-2-amina (5,00 ml, 2,73 mmol) a 0-5 °C. La mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 60 °C durante 6 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (300 ml). La solución se transfirió a un embudo de separación y se lavó con agua (50 ml), seguido de una solución de salmuera (25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por CombiFlash Isco (REDISEP®, SiO₂, 40 g, EtOAc al 0-15 %/éter de petróleo) para obtener 5-bromo-N-(*terc*-butil)-2-(difluorometil)piridin-3-sulfonamida (0,80 g, 85 %) en forma de un líquido de color pardo. Método de CLEM B-11: tiempo de retención 2,19 min, [M+2] = 345,0. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,15 (s, 9H), 7,59 (t, J = 52,8 Hz, 1H), 8,25 (s a, 1H), 8,54 (dd, J = 0,8 Hz, J = 2,0 Hz, 1H), 9,12 (d, J = 2,0 Hz, 1H).



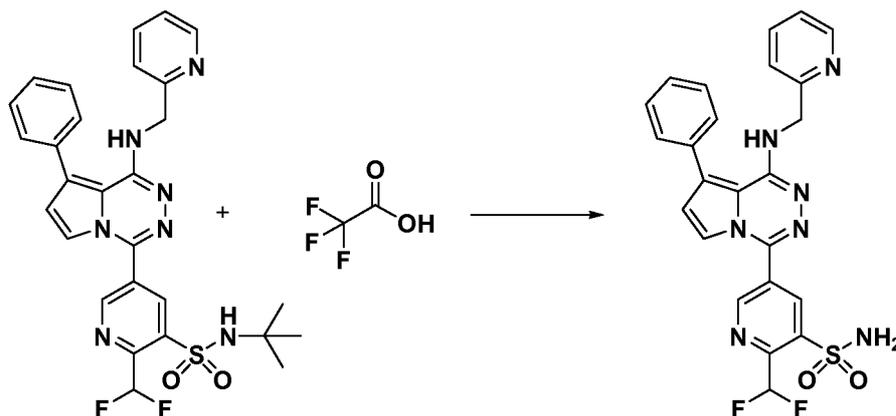
A una solución de 5-bromo-N-(*terc*-butil)-2-(difluorometil)piridin-3-sulfonamida (0,750 g, 2,19 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,832 g, 3,28 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) a temperatura ambiente se le añadió KOAc (0,643 g, 6,56 mmol). La mezcla de reacción se purgó con gas de nitrógeno durante 10 min. Se añadió PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,178 g, 0,219 mmol) y se continuó purgando con nitrógeno durante 10 min más. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 1 h en irradiación de microondas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró a través de CELITE® y la torta de filtro se lavó con EtOAc (2 x 50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener N-(*terc*-butil)-2-(difluorometil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-sulfonamida (0,810 g). El residuo se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. Método de CLEM B-11: tiempo de retención 1,68 min, [M+1] = 309,0.



A una solución de N-(*terc*-butil)-2-(difluorometil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-sulfonamida (0,118 g, 0,303 mmol) y 1,4-dicloro-8-fenilpirrolo[1,2-d][1,2,4]triazina (0,080 g, 0,30 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y agua (0,8 ml) se le añadió K₃PO₄ (0,129 g, 0,606 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió tetrafluoroborato de triciclohexilfosfonio (0,011 g, 0,030 mmol), seguido de Pd₂(dba)₃ (0,014 g, 0,015 mmol) y el purgado con nitrógeno se continuó durante 5 minutos más. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 h y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® y la torta de filtro se lavó con EtOAc (2 x 50 ml). El filtrado se lavó con agua (50 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por CombiFlash Isco (REDISEP®, SiO₂, 40 g, EtOAc al 0-50 %/éter de petróleo) para obtener N-(*terc*-butil)-5-(1-cloro-8-fenilpirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-4-il)-2-(difluorometil)piridin-3-sulfonamida (0,052 g, 35 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. Método de CLEM B-12: tiempo de retención 2,24 min, [M+1] = 492,0. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,19 (s, 9H), 7,25 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,41-7,54 (m, 5H), 7,73 (t, J = 52,4 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,90 (s a, 1H), 9,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

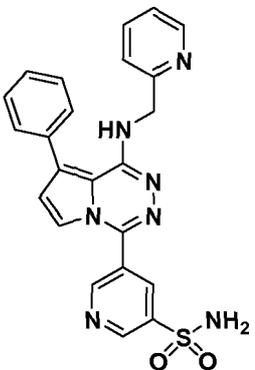
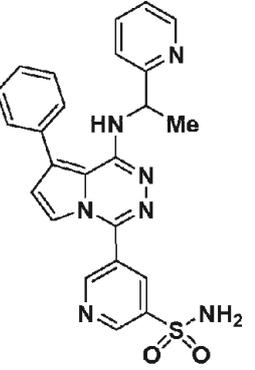
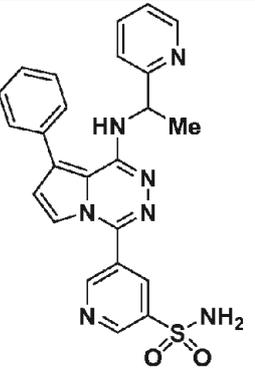
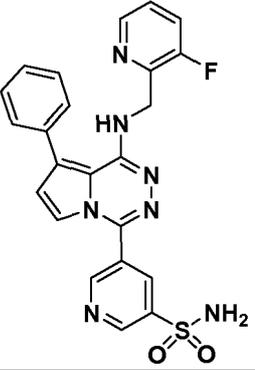


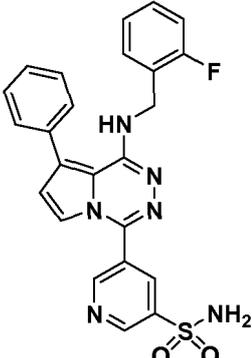
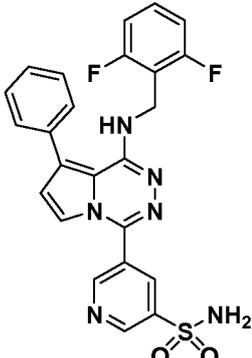
Una solución de N-(*tert*-butil)-5-(1-cloro-8-fenilpirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-4-il)-2-(difluorometil)piridin-3- sulfonamida (0,050 g, 0,10 mmol) en piridin-2-ilmetanamina (0,110 g, 1,02 mmol) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C durante 6 h. Los componentes volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo resultante se purificó por CombiFlash Isco (REDISEP®, SiO₂, 24 g, EtOAc al 0-60 %/éter de petróleo) para obtener N-(*tert*-butil)-2-(difluorometil)-5-(8-fenil-1-((piridin-2-ilmetil)amino)pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-4-il)piridin-3-sulfonamida (0,035 g, 61 %) en forma de un sólido de color pardo. Método de CLEM B-4: tiempo de retención 1,12 min, [M+1] = 564,5. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,18 (s, 9H), 4,63 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,61 (dd, J = 4,4 Hz, J = 6,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,33-7,70 (m, 8H), 7,72 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,98-8,05 (m, 1H), 8,32 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,80 (s a, 1H), 9,41 (d, J = 2,0 Hz, 1H).



Se disolvió N-(*tert*-butil)-2-(difluorometil)-5-(8-fenil-1-((piridin-2-ilmetil)amino)pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-4-il)piridin-3-sulfonamida (0,035 g, 0,062 mmol) en TFA (2,00 ml, 26,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se retiró TFA a presión reducida y la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ saturado (10 ml). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (Condición B-13 descrita en los métodos generales) para proporcionar 2-(difluorometil)-5-(8-fenil-1-((piridin-2-ilmetil)amino)pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-4-il)piridin-3-sulfonamida (0,004 g, 10 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. Método de CLEM B-7: tiempo de retención 1,55 min, [M+1] = 508,0, Pureza 99,3 %. Método de CLEM B-8: tiempo de retención 1,14 min, [M+1] = 508,0, Pureza 99,3 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 4,77 (s, 2H), 6,96 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51-7,66 (m, 6H), 7,70 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,75-7,79 (m, 1H), 8,34 (d a, J = 5,2 Hz, 1H), 8,89 (dd, J = 0,8 Hz, 1,2 Hz, 1H), 9,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

Tabla 1

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	RMN ¹ H	Tr de CL/EM (min) Método M+H
4		5-(8-fenil-1-(piridin-2-ilmetilamino)pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-4-il)piridin-3-sulfonamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4,75 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 6,57 (dd, J = 4,4 Hz, J = 4,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 5,6 Hz, J = 7,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50-7,60 (m, 5H), 7,69 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,74-7,78 (m, 3H), 8,32 (dd, J = 0,8 Hz, J = 4,0 Hz, 1H), 8,63 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 9,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H).	1,90 Método B-14 458,2
5	 Enantiómero 1	5-(8-fenil-1-(1-(piridin-2-il)etilamino)pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-4-il)piridin-3-sulfonamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1,41 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 5,38 (dt, J = 6,4 Hz, J = 6,8 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,24-7,27 (m, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54-7,57 (m, 5H), 7,67 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,73-7,78 (m, 3H), 8,30 (dd, J = 0,8 Hz, J = 4,0 Hz, 1H), 8,62 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 9,14 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,24 (d, J = 2,0 Hz, 1H).	2,01 Método B-14 472,2 (Método de HPLC quiral B-15: tiempo de retención 4,62 min, Pureza 100 %)
6	 Enantiómero 2	5-(8-fenil-1-(1-(piridin-2-il)etilamino)pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-4-il)piridin-3-sulfonamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1,41 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 5,38 (dt, J = 6,4 Hz, J = 6,8 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,24-7,27 (m, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54-7,57 (m, 5H), 7,67 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,73-7,78 (m, 3H), 8,30 (dd, J = 0,8 Hz, J = 4,0 Hz, 1H), 8,62 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 9,14 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,24 (d, J = 2,0 Hz, 1H).	2,01 Método B-14 472,2 (Método de HPLC quiral B-15: tiempo de retención 6,20 min, Pureza 99,36 %)
7		5-(1-(((3-fluoropiridin-2-il)metil)amino)-8-fenilpirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-4-il)piridin-3-sulfonamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4,82 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 6,59 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,38-7,60 (m, 6H), 7,69 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,70-7,75 (m, 3H), 8,16 (dt, J = 1,2 Hz, J = 2,8 Hz, 1H), 8,63 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 9,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H).	1,99 Método B-10 476,2

8		5-(1-(2-fluorobencilamino)-8-fenilpirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-4-il)piridin-3-sulfonamida	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4,70 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,71 (dd, J = 5,4 Hz, J = 5,7 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,11-7,22 (m, 2H), 7,28-7,59 (m, 7H), 7,69 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,74 (s a, 2H), g. 61 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 9,15 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,23 (d, J = 2,1 Hz, 1H).	2,09 Método B-10 475,2
9		5-(1-(2,6-difluorobencilamino)-8-fenilpirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-4-il)piridin-3-sulfonamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4,74 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 5,53 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,06-7,12 (m, 2H), 7,35-7,50 (m, 6H), 7,67 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,68 (s a, 2H), 8,61 (dd, J = 2,0 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 9,14 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,22 (d, J = 2,4 Hz, 1H).	2,14 Método B-11 493,0

Utilidad

En general, los compuestos de la presente invención, tales como compuestos particulares descritos en los ejemplos precedentes, han demostrado inhibir la subfamilia K_{v1} de canales de K⁺ abiertos por voltaje (por ejemplo, presentando valores de % de inhibición ≥ 14 %, preferiblemente ≥ 30 %, más preferiblemente ≥ 40 %, incluso más preferiblemente ≥ 50 %, a concentración 0,3 micromolar en un ensayo tal como los expuestos a continuación). Presentando actividad como inhibidores de la subfamilia K_{v1} de canales de K⁺ abiertos por voltaje, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de enfermedades humanas asociadas con la subfamilia K_{v1} de canales de K⁺ abiertos por voltaje.

Los ensayos para determinar el grado de actividad de un compuesto como inhibidor de I_{Kur} son bien conocidos en la técnica y se describen en referencias tales como J. Gen. Physiol., 101(4):513-543 (abr. 1993), y Br. J. Pharmacol., 115(2):267-274 (may. 1995).

Los ensayos para determinar el grado de actividad de un compuesto como inhibidor de otros miembros de la subfamilia K_{v1} también son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, la inhibición de K_{v1.1}, K_{v1.2} y K_{v1.3} puede medirse usando procedimiento descritos por Grissmer, S. et al., Mol. Pharmacol., 45(6):1227-1234 (jun. 1994); la inhibición de K_{v1.4} puede medirse usando procedimientos descritos por Petersen, K.R. et al., Pflugers Arch., 437(3):381-392 (feb. 1999); la inhibición de K_{v1.6} puede medirse usando procedimientos descritos por Bowlby, M.R. et al., J. Neurophysiol. 73(6):2221-2229 (jun. 1995); y la inhibición de K_{v1.7} puede medirse usando procedimientos descritos por Kalman, K. et al., J. Biol. Chem., 273(10):5851-5857 (6 de marzo de 1998).

Los Ejemplos 1-9, mostrados en la Tabla 2, se evaluaron para bloquear la corriente I_{Kur} en células L-929 de mamífero sometidas a pinzamiento zonal a las que se había inyectado ARNm de K_{v1.5} humano y que expresaban de forma estable la proteína I_{Kur} (como se describe en las referencias descritas a continuación). Los datos de inhibición a concentración 0,3 mM para el Ejemplo se muestran en la Tabla 2.

1. Synders, D.J. et al., "A rapidly activating and slowly inactivating potassium channel cloned from human heart: functional analysis after stable mammalian cell culture expression", J. Gen. Physiol., 101:513-543 (1993).
2. Zhou, Z. et al., "Block of HERG potassium channels by the antihistamine astemizole and its metabolites desmetilastemizole and norastemizole", J. Cardiovasc. Electrophysiol., 10(6):836-843 (1999).

Tabla 2

Ejemplo n.º	Porcentaje de inhibición de Kv1.5 en células L-929 a 0,3 µM
1	89
2	91
3	95
4	86
5	88
6	92
7	98
8	93
9	92

Los compuestos dentro del alcance de la presente invención inhiben la subfamilia Kv1 de canales de K⁺ abiertos por voltaje y, por tanto, se cree que son útiles en el tratamiento y/o prevención de diversos trastornos: arritmias cardíacas, incluyendo arritmias supraventriculares, arritmias auriculares, aleteo auricular, fibrilación auricular, complicaciones de isquemia cardíaca, y en el uso como agentes de control del ritmo cardíaco, incluyendo el mantenimiento del ritmo sinusal normal; angina de pecho incluyendo alivio de síntomas de Prinzmetal, síntomas vasoespásticos y síntomas variados; trastornos gastrointestinales incluyendo esofagitis por reflujo, dispepsia funcional, trastornos de motilidad (incluyendo estreñimiento y diarrea), y síndrome del intestino irritable; trastornos del músculo vascular y visceral incluyendo asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto, enfermedad vascular periférica (incluyendo claudicación intermitente), insuficiencia venosa, impotencia, espasmo cerebral y coronario y enfermedad de Raynaud; enfermedad inflamatoria e inmunológica incluyendo enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, rechazo de injertos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística y aterosclerosis; trastornos proliferativos de las células incluyendo reestenosis y cáncer (incluyendo leucemia); trastornos del sistema auditivo; trastornos del sistema visual incluyendo degeneración macular y cataratas; diabetes incluyendo retinopatía diabética, nefropatía diabética y neuropatía diabética; enfermedad muscular incluyendo miotonía y atrofia; neuropatía periférica; trastornos cognitivos; migraña; pérdida de memoria incluyendo enfermedad de Alzheimer y demencia; disfunción motora mediada por el SNC incluyendo enfermedad de Parkinson, y ataxia; epilepsia; y otros trastornos mediados por los canales de iones.

Como inhibidores de la subfamilia Kv1 de canales de K⁺ abiertos por voltaje se cree que los compuestos de la presente invención son útiles para tratar diversos trastornos adicionales incluyendo resistencia a trasplante de órganos o tejido, enfermedades de injerto contra hospedador propiciadas por trasplante de médula ósea, artritis reumatoide, lupus sistémico eritematoso, tiroiditis Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes tipo I, uveítis, diabetes mellitus de comienzo en la juventud o comienzo reciente, uveítis posterior, encefalomiелitis alérgica, glomerulonefritis, enfermedades infecciosas causadas por enfermedades inflamatorias e hiperproliferativas de la piel, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis por contacto, dermatitis eccematosa, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, pénfigoide ampollar, epidermolísis ampollar, urticaria, angioedemas, vasculitis, eritemas, eosinofilia cutánea, lupus eritematoso, acné, alopecia areata, queratoconjuntivitis, conjuntivitis vernal, uveítis asociada con enfermedad e Behcet, queratitis, queratitis herpética, córnea cómica, distrofia epitelial de la córnea, leucoma de la córnea, pénfigo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Graves, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoidosis, alergias al polen, enfermedad obstructiva reversible de las vías respiratorias, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca, asma cutánea, asma crónica o inveterada, asma tardía e hipersensibilidad de las vías respiratorias, bronquitis, úlceras gástricas, daños vasculares causados por enfermedades isquémicas y trombosis, enfermedades isquémicas del intestino, enfermedades inflamatorias del intestino, enterocolitis necrotizante, lesiones intestinales asociadas con quemaduras térmicas y enfermedades mediadas por leucotrieno B4, enfermedades celíacas, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, migraña, rinitis, eccema, nefritis intersticial, síndrome Goodpasture, síndrome hemolítico-urémico, nefropatía diabética, miositis múltiple, síndrome Guillain-Barre, enfermedad de Meniere, polineuritis, neuritis múltiple, mononeuritis, radiculopatía, hipertiroidismo, enfermedad de Basedow, aplasia eritrocítica pura, anemia aplásica, anemia hipoplásica, purpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmunitaria, agranulocitosis, anemia perniciosa, anemia megaloblástica, aneritroplasia, osteoporosis, sarcoidosis, pulmón fibroide, neumonía intersticial idiopática, dermatomiositis, leucoderma vulgar, ictiosis vulgar, sensibilidad fotoalérgica, linfoma cutáneo de células T, arteriosclerosis, aterosclerosis, síndrome de aortitis, poliarteritis nodosa, miocardosis, esclerodermia, granuloma de Wegener, síndrome de Sjögren, adiposis, fascitis eosinofílica, lesiones de las encías, periodonto, hueso alveolar, sustancia ósea dental, glomerulonefritis, alopecia de patrón masculino o alopecia senil evitando la epilación o proporcionando germinación capilar y/o promoviendo la generación capilar y el crecimiento capilar, distrofia muscular; pioderma y síndrome de Sezary, enfermedad de Addison, lesión por isquemia-reperusión de órganos que aparece tras conservación, trasplante o enfermedad isquémica, choque por endotoxinas, colitis pseudomembranosa, colitis causada por fármacos o radiación, insuficiencia renal aguda isquémica, insuficiencia renal crónica, toxicosis causada por oxígeno pulmonar o fármacos, cáncer pulmonar, enfisema pulmonar, cataratas, siderosis, retinitis pigmentosa, degeneración macular senil, cicatrización de la coroides, quemadura alcalina de la córnea, dermatitis, eritema

- multiforme, dermatitis ampollar por IgA lineal y dermatitis por cemento, gingivitis, periodontitis, sepsis, pancreatitis, enfermedades causadas por contaminación ambiental, envejecimiento, carcinogénesis, metástasis de carcinoma e hipobaropatía, enfermedad causada por histamina o liberación de leucotrieno-C4, enfermedad de Behcet, hepatitis autoinmunitaria, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, resección hepática parcial, necrosis hepática aguda,
- 5 necrosis causada por toxina, hepatitis vírica, choque o anoxia, hepatitis por virus B, hepatitis no A/n B, cirrosis, cirrosis alcohólica, insuficiencia hepática, insuficiencia hepática fulminante, insuficiencia hepática de comienzo tardío, insuficiencia hepática "crónica en fase aguda", aumento del efecto quimioterapéutico, infección por citomegalovirus, infección por HCMV, SIDA, cáncer, demencia senil, traumatismo e infección bacteriana crónica.
- 10 Los compuestos de la presente invención son agentes antiarrítmicos sospechosos que son útiles en la prevención y tratamiento (incluyendo alivio parcial o cura) de arritmias. Como inhibidores de $K_v1.5$, los compuestos dentro del alcance de la presente invención son particularmente útiles en la prevención y tratamiento selectivo de arritmias supraventriculares tales como fibrilación auricular y aleteo auricular. Por "prevención y tratamiento selectivo de arritmias supraventriculares" se entiende la prevención o tratamiento de arritmias supraventriculares donde la relación de la prolongación del periodo refractario eficaz en la aurícula a la prolongación del periodo refractario eficaz en el
- 15 ventrículo es mayor de 1:1. Esta relación también puede ser mayor de 4:1, incluso mayor de 10:1. Además, la relación puede ser tal que la prolongación del periodo de respuesta refractario eficaz de la aurícula se consiga sin prolongación significativamente detectable del periodo refractario eficaz del ventrículo.
- 20 Además, los compuestos dentro del alcance de la presente invención bloquean I_{Kur} y, por tanto, pueden ser útiles en la prevención y tratamiento de todas las afecciones asociadas a I_{Kur} . Una "afección asociada a I_{Kur} " es un trastorno que puede prevenirse, aliviarse parcialmente o curarse por la administración de un bloqueante de I_{Kur} . Se sabe que el gen de $K_v1.5$ se expresa en tejido del estómago, tejido intestinal/de colon, la arteria pulmonar y células beta pancreáticas. Por tanto, la administración de un bloqueante de I_{Kur} puede proporcionar tratamiento útil para trastornos tales como:
- 25 esofagitis por reflujo, dispepsia funcional, estreñimiento, asma y diabetes. Además, se sabe que $K_v1.5$ se expresa en la pituitaria anterior. Por tanto, la administración de un bloqueante de I_{Kur} puede estimular la secreción de hormona del crecimiento. Los inhibidores de I_{Kur} puede ser útiles, adicionalmente, en trastornos proliferativos celulares tales como leucemia y enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide y rechazo de trasplantes.
- 30 La presente invención, por tanto, proporciona al menos un compuesto de fórmula (I), (Ia), o compuesto ejemplificado en los ejemplos, para su uso en la prevención o tratamiento de uno o más de los trastornos mencionados anteriormente. Pueden emplearse otros agentes terapéuticos tales como los descritos a continuación con los compuestos de la invención. Dicho otro u otros agentes terapéuticos pueden administrarse antes de, de forma simultánea con o después de la administración del compuesto o compuestos de la presente invención.
- 35
- Dosificación y formulación
- La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de los compuestos de fórmula (I), (Ia), o compuestos ejemplificados en los ejemplos, o sales de los mismos capaces de
- 40 prevenir o tratar uno o más trastornos mencionados anteriormente en una cantidad eficaz para ello, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones de la presente invención pueden contener otros agentes terapéuticos como se describe a continuación, y pueden formularse, por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado al modo de administración deseada (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, aromas, etc.) de acuerdo con técnicas
- 45 tales como las bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica.
- Los compuestos de fórmula (I), (Ia), o compuestos ejemplificados en los ejemplos, pueden administrarse por cualquier medio adecuado, por ejemplo, por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos o polvos; por vía sublingual; bucal; parenteral, tal como por técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular o
- 50 intraesternal (por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); por vía nasal tal como por pulverizador de inhalación; por vía tópica, tal como en forma de una crema o pomada; o por vía rectal tal como en forma de supositorios; en formulaciones monodosis que contienen vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables no tóxicos. Los presentes compuestos pueden administrarse, por ejemplo, en una forma adecuada para liberación inmediata o liberación prolongada. La liberación inmediata o liberación prolongada puede conseguirse por el
- 55 uso de composiciones farmacéuticas adecuadas que comprenden los presentes compuestos o, particularmente en el caso de liberación prolongada, por el uso de dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas. En el caso en el que los compuestos de fórmula (I), (Ia), o compuestos ejemplificados en los ejemplos, se están administrando para prevenir o tratar las arritmias, los compuestos pueden administrarse para conseguir la conversión química en un ritmo sinusal normal, o pueden usarse opcionalmente junto con cardioconversión eléctrica.
- 60
- Las composiciones a modo de ejemplo para administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para conferir volumen, ácido alginico o alginato sódico como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador de la viscosidad, y edulcorantes o agentes aromatizantes tales como los conocidos en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato
- 65 dicálcico, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, diluyentes, aglutinantes, disgregantes, medios y lubricantes tales como los conocidos en la técnica. Los compuestos de fórmula (I), (Ia), o compuestos

ejemplificados en los ejemplos, también pueden suministrarse a través de la cavidad oral por administración sublingual y/o bucal. Los comprimidos moldeados, comprimidos por compresión o comprimidos secados por congelación son formas a modo de ejemplo que pueden usarse. Las composiciones a modo de ejemplo incluyen aquellas que formulan el presente o presentes compuestos con diluyentes de disolución rápida tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. También se pueden incluir en dichas formulaciones excipientes de alto peso molecular tales como celulosas (AVICEL®) o polietilenglicoles (PEG). Dichas formulaciones también pueden incluir un excipiente para ayudar a la adhesión a la mucosa tal como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica (SCMC), copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, Gantrez), y agentes para controlar la liberación tal como copolímero poliacrílico (por ejemplo, Carbopol 934). También pueden añadirse lubricantes, emolientes, aromas, agentes colorantes y estabilizantes para facilitar la fabricación y uso.

Las composiciones a modo de ejemplo para administración por aerosol o inhalación nasal incluyen soluciones en solución salina que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, y/u otros agentes solubilizantes o de dispersión tales como los conocidos en la técnica.

Las composiciones a modo de ejemplo para administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes parenteralmente aceptables no tóxicos adecuados, tales como manitol, 1,3 butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro sódico, u otros agentes adecuados de dispersión o humectantes y de suspensión, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico.

Las composiciones a modo de ejemplo para administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, un excipiente no irritante adecuado, tal como manteca de cacao, ésteres sintéticos de glicérido o polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas normales, pero se licúan y/o disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

Las composiciones a modo de ejemplo para administración tópica incluyen un vehículo tópico tal como Plastibase (aceite mineral gelificado con polietileno).

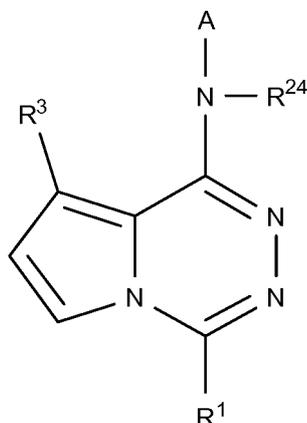
La cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención puede determinarse por un experto en la materia, e incluye cantidades de dosificación a modo de ejemplo para un ser humano adulto de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal de compuesto activo por día, que puede administrarse en una única dosis o en forma de dosis divididas individuales, tal como de 1 a 4 veces al día. Se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto particular puede variarse y dependerá de diversos factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de acción del compuesto, la especie, edad, pero corporal, salud general, género y dieta del sujeto, el modo y tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, y gravedad de la afección particular. Los sujetos preferidos para el tratamiento incluyen animales, mucho más preferiblemente especies de mamífero tales como seres humanos, y animales domésticos tales como perros, gatos y similares, sujetos a los trastornos mencionados anteriormente.

Los compuestos de la presente invención pueden emplearse en solitario o en combinación entre sí y/o con otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente u otros trastornos, incluyendo: otros agentes antiarrítmicos tales como agentes de clase I (por ejemplo, propafenona), agentes de clase II (por ejemplo, carvediol y propranolol), agentes de clase III (por ejemplo, sotalol, dofetilida, amiodarona, azimilida y ibutilida), agentes de clase IV (por ejemplo, diltiazem y verapamilo), antagonistas de 5HT (por ejemplo, sulamserod, serralina y tropisetron), y dronedarona; bloqueantes de canales de calcio (tanto tipo L como tipo T) tales como diltiazem, verapamilo, nifedipina, amlodipina y mibefradil; inhibidores de ciclooxigenasa (es decir, inhibidores de COX-1 y/o COX-2) tales como aspirina, indometacina, ibuprofeno, piroxicam, naproxeno, CELEBREX®, VIOXX® y AINE; agentes antiplaquetarios tales como bloqueantes de GPIIb/IIIa (por ejemplo, abciximab, eptifibatida y tirofiban), antagonistas de P2Y12 (por ejemplo, clopidogrel, cangrelor, ticlopidina y CS-747), antagonistas de P2Y1, antagonistas del receptor de tromboxano (por ejemplo, ifetrobán), aspirina, e inhibidores de PDE-III (por ejemplo, dipiridamol) con o sin aspirina; diuréticos tales como clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benziazida, ácido etacrínico, tricrinafeno, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtreneno, amilorida, y espironolactona; agentes antihipertensivos tales como bloqueantes alfa adrenérgicos, bloqueantes beta adrenérgicos, bloqueantes de canales de calcio, diuréticos, inhibidores de renina, inhibidores de ACE (por ejemplo, captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), antagonistas de A II (por ejemplo, losartán, irbesartán, valsartán), antagonistas de ET (por ejemplo, sitaxsentán, atrsentán y compuestos descritos en las patentes de Estados Unidos n.º 5.612.359 y 6.043.265), antagonista doble de ET/AII (por ejemplo, compuestos descritos en el documento WO 00/01389), inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP), inhibidores de la vasopepsidasa (inhibidores dobles de NEP-ACE) (por ejemplo, omapatrilat y gemopatrilat), nitratos, y combinaciones de dichos agentes antihipertensivos; agentes antitrombóticos/trombolíticos tales como activador de plasminógeno tisular (tPA), tPA recombinante, tenecteplasa (TNK), lanoteplasa (nPA), inhibidores del factor VIIa, inhibidores del factor Xa (tal como razaxabán), inhibidores de XIa, inhibidores de trombina (por ejemplo, hirudina y argatrobán), inhibidores de PAI-1 (es decir, inactivadores de los inhibidores del activador de plasminógeno tisular), inhibidores de α 2-antiplasmina,

- estreptoquinasa, uroquinasa, prouroquinasa, complejo activador de estreptoquinasa de plasminógeno anisoilado, y activadores de plasminógeno animales o de glándula salival; anticoagulantes tales como warfarina y heparinas (incluyendo heparinas no fraccionadas y de bajo peso molecular tales como enoxaparina y dalteparina); inhibidores de la HMG-CoA reductasa tales como pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104 (a.k.a. itavastatina, o nisvastatina o nisbastatina) y ZD-4522 (a.k.a. rosuvastatina, o atavastatina o visastatina); otros agentes que reducen el colesterol/lípidos tales como inhibidores de la escualeno sintetasa, fibratos, y secuestrantes de ácidos biliares (por ejemplo, QUESTRAN®); agentes antiproliferativos tales como ciclosporina A, TAXOL®, FK 506, y adriamicina; agentes antitumorales tales como TAXOL®, adriamicina, epotilonas, cisplatino y carboplatino; agentes antidiabéticos tales como biguanidas (por ejemplo, metformina), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa), insulinas, meglitinidas (por ejemplo, repaglinida), sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gliburida y glipizida), combinaciones de biguanida/gliburida (es decir, GLUCOVANCE®), tiozolidinadionas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), agonistas de PPAR-gamma, inhibidores de $\alpha 2$, e inhibidores de DP4; miméticos tiroideos (incluyendo antagonistas del receptor tiroideo) (por ejemplo, tiotropina, politiroide, KB-130015, y dronedarona); antagonistas del receptor de mineralocorticoides tales como espironolactona y eplerinona; secretagogos de la hormona del crecimiento; agentes antiosteoporosis (por ejemplo, alendronato y raloxifeno); agentes de terapia de remplazo hormonal tales como estrógeno (incluyendo estrógenos conjugados en premarin), y estradiol; antidepresivos tales como nefazodona y sertralina; agentes ansiolíticos tales como diazepam, lorazepam, buspirona, y pamoato de hidroxizina; anticonceptivos orales; agentes antiulcerosos y para la enfermedad de reflujo gastroesofágico tales como famotidina, ranitidina, y omeprazol; agentes antiobesidad tales como orlistat; glucósidos cardiacos incluyendo digitalis y ouabaína; inhibidores de fosfodiesterasa incluyendo inhibidores de PDE III (por ejemplo, cilostazol), e inhibidores de PDE V (por ejemplo, sildenafil); inhibidores de proteína tirosina quinasa; agentes antiinflamatorios esteroideos tales como prednisona, y dexametasona; y otros agentes antiinflamatorios tales como ENBREL®. Las combinaciones pueden coformularse o envasarse en forma de kits para proporcionar dosificaciones apropiadas para su coadministración.
- 25 Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, pueden usarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en la *Physicians' Desk Reference* (PDR) o se pueden determinar de otra manera por un experto en la materia.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)

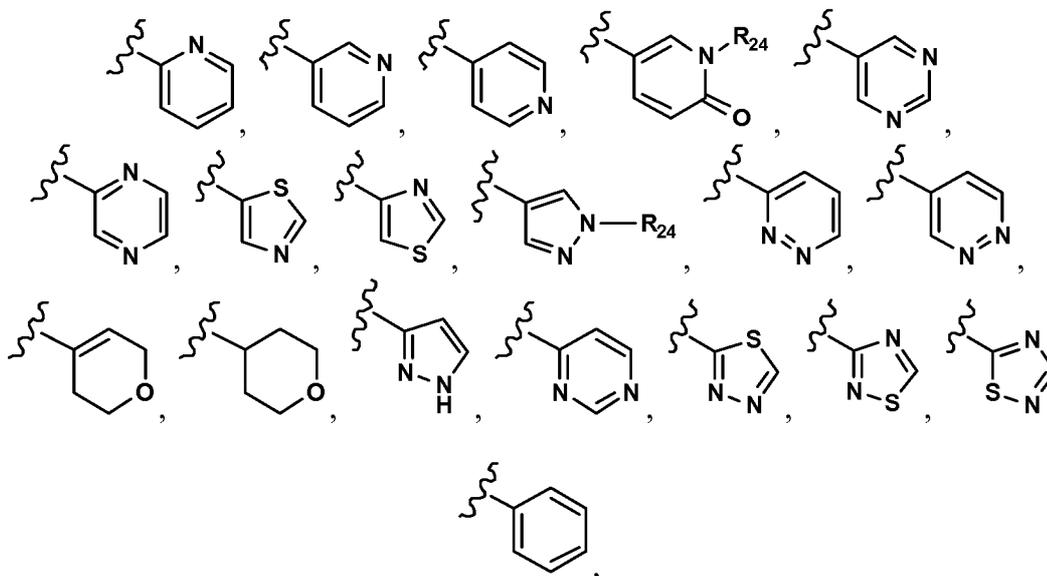


(I)

5

o un enantiómero, un diastereómero, un tautómero, una sal o un solvato del mismo, en la que:

10 A es $-(CH_2)_m-R^2$, $-CH(R^{26})-R^2$, $-(CH_2)_{n-1}-O-R^2$, $-(CH_2)_{n-1}-NR^{25}-R^2$, $-CH(R^{26})-CO_2-R^2$ o $-(CH_2)_{n-1}-NR^{25}-CO_2-R^2$;
 R¹ es alquilo C₁₋₁₀ sustituido con 1-2 -OH, haloalquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₂ o cicloalquilo C₃₋₁₀, en donde el cicloalquilo puede estar sustituido con 0-2 R¹³, o
 R¹ es



15

o

20 cualquiera de los cuales puede estar sustituido con 0-2 R¹³;
 R² es fenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperidinilo, piridinona, pirrolidinilo, tetrahidropirano o tiazolilo, cualquiera de los cuales está sustituido con 0-2 R^{2a};

25 R^{2a}, en cada caso, es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un alquilo C₁₋₁₀-heteroarilo de 4 a 12 miembros, -CN, -NO₂, $-(CH_2)_m-SO_2R^{14}$, $-NR^{14}SO_2R^{14}$, =O, $-CONR^{14}R^{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR^{14}R^{14}$, $-(CH_2)_m-NR^{14}SO_2R^{14}$, $-(CH_2)_n-NR^{14}SO_2NR^{14}R^{14}$, $-NR^{14}SO_2NR^{14}R^{14}$, $-CO_2NR^{14}R^{14}$, $-NR^{14}CO_2NR^{14}R^{14}$, $-NR^{14}COR^{14}$, $-SO_2NR^{14}COR^{14}$, $-SO_2NR^{14}CONR^{14}R^{14}$, $-NR^{14}CO_2R^{14}$, $-CO_2R^{14}$, $-NR^{14}R^{14}$, $-NR^{14}CONR^{14}R^{14}$, $-C(=NOR^{14})NR^{14}R^{14}$, $-CONR^{14}OR^{14}$ o $-NOR^{14}$, en donde el alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar sustituidos con 0-2 R^{14a}, y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre
 30 el grupo que consiste en N, S u O;

R³ es fenilo, piridinilo, pirimidinilo o dihidropirano o tetrahidropirano, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con 0-1 R^{3a};

R^{3a} es halo, CN, NH₂, -O-alquilo C₁₋₃ o morfolinilo;

R¹³, en cada caso, es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, CN, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un alquilo C₁₋₁₀-heteroarilo de 4 a 12 miembros, -CN, -NO₂, -(CH₂)_m-SO₂R¹⁴, -NR¹⁴SO₂R¹⁴, =O, -CONR¹⁴R¹⁴, -(CH₂)_m-SO₂NR¹⁴R¹⁴, -(CH₂)_m-NR¹⁴SO₂R¹⁴, -(CH₂)_n-NR¹⁴SO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴SO₂NR¹⁴R¹⁴, -CO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴CO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴COR¹⁴, -SO₂NR¹⁴COR¹⁴, -SO₂NR¹⁴CONR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴CO₂R¹⁴, -CO₂R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴CONR¹⁴R¹⁴, -C(=NOR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -CONR¹⁴OR¹⁴, -NCOR¹⁴ u OR¹⁴, en donde el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar sustituidos con 0-2 R^{14a}, y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S u O;

R¹⁴, en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o un heterociclilo de 4 a 12 miembros, en donde el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar sustituidos con 0-3 R^{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S u O,

o como alternativa, dos R¹⁴ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo cíclico, en donde el anillo cíclico puede estar sustituido con 0-1 R^{14a} y contiene opcionalmente 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S u O;

R^{14a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -CO₂R²⁶, -CO₂NR²⁴R²⁴, -OCF₃, -OR²⁵, =O, -CONR²⁴R²⁴, -COR²⁴, -SO₂R²⁴, -NR²⁴R²⁴, -NR²⁴CO₂R²⁴, -SO₂NR²⁴R²⁴ o aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀, en donde el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S u O;

R²⁴, en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo;

R²⁵, en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo;

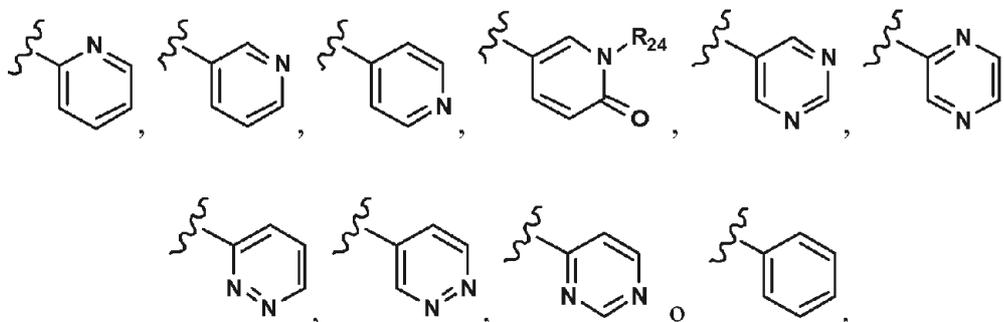
R₂₆, en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo; m es de 0 a 4;

n es de 0 a 4; y

n-1 es de 2 a 4.

2. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal del mismo, en el que:

uno de R¹ es alquilo C₁₋₁₀ sustituido con 1-2 -OH, haloalquilo C₁₋₁₀ o cicloalquilo C₃₋₁₀, en donde el cicloalquilo puede estar sustituido con 0-2 R¹³, o



cualquiera de los cuales puede estar sustituido con 0-2 R¹³.

3. El compuesto de las reivindicaciones 1-2 o una sal del mismo, en el que:

R¹³, en cada caso, es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, en donde el heteroarilo se selecciona entre tetrazolilo, -CN, -NO₂, -(CH₂)_m-SO₂R¹⁴, -NR¹⁴SO₂R¹⁴, -CONR¹⁴R¹⁴, -(CH₂)_m-SO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴CO₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴CO₂NR^{14b}R^{14b}, -NR¹⁴COR¹⁴, -NR¹⁴CO₂R¹⁴, -CO₂R¹⁴ o -NR¹⁴R¹⁴, en donde el alquilo, cicloalquilo, fenilo y heteroarilo puede estar sustituido con 0-2 R^{14a}, y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S u O;

R¹⁴, en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo, en donde el alquilo, cicloalquilo y fenilo pueden estar sustituidos con 0-3 R^{14a};

dos R^{14b} se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo cíclico, en donde el anillo cíclico es morfolinilo, piperidinilo o piperazinilo, y puede estar sustituido con 0-1 alquilo C₁₋₆; y

R^{14a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo o cicloalquilo C₃₋₆.

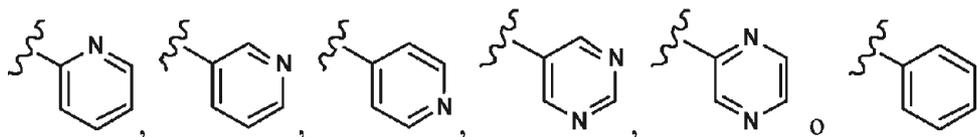
4. El compuesto de las reivindicaciones 1-3 o una sal del mismo, en el que:

A es $-(\text{CH}_2)_m\text{-R}^2$, $-\text{CH}(\text{R}^{26})\text{-R}^2$, $-(\text{CH}_2)_{n-1}\text{-O-R}^2$, $-(\text{CH}_2)_{n-1}\text{-NR}^{25}\text{-R}^2$, $-\text{CH}(\text{R}^{26})\text{-CO}_2\text{-R}^2$ o $-(\text{CH}_2)_{n-1}\text{-NR}^{25}\text{-CO}_2\text{-R}^2$; R^2 es fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piperidinilo o piridinona, cualquiera de los cuales está sustituido con 0-2 R^{2a} ; y R^{2a} , en cada caso, es independientemente H, -OH, F, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o $6\text{-SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$.

5 5. El compuesto de las reivindicaciones 1-4 o una sal del mismo, en el que:

R^1 es alquilo C_{1-10} sustituido con 1-2 -OH, haloalquilo C_{1-10} o cicloalquilo C_{3-10} , en donde el cicloalquilo puede estar sustituido con 0-1 R^{13} , o

10 R^1 es



cualquiera de los cuales puede estar sustituido con 0-2 R^{13} .

15 6. El compuesto de las reivindicaciones 1-5 o una sal del mismo, en el que:

R^{13} , en cada caso, es independientemente H, alquilo C_{1-6} o un heteroarilo de 4 a 12 miembros, en donde el heteroarilo se selecciona entre tetrazolilo, -CN, $-\text{NR}^{14}\text{SO}_2\text{R}^{14}$, $-\text{CONR}^{14}\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{14}\text{CO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{14}\text{CO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{14b}$, $-\text{NR}^{14}\text{COR}^{14}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$ o $-\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$, en donde el alquilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con 0-2 R^{14a} ;

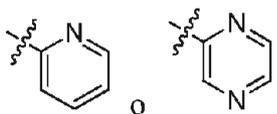
20 R^{14} , en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o fenilo, en donde el alquilo, cicloalquilo y fenilo pueden estar sustituidos con 0-3 R^{14a} ;

dos R^{14b} se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo cíclico, en donde el anillo cíclico es morfolinilo y puede estar sustituido con 0-1 alquilo C_{1-6} ; y

25 R^{14a} , en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo o cicloalquilo C_{3-6} .

7. El compuesto de las reivindicaciones 1-6 o una sal del mismo, en el que:

30 A es $-(\text{CH}_2)\text{-R}^2$;
 R^2 es fenilo,



35 cualquiera de los cuales está sustituido con 0-1 R^{2a} ; y R^{2a} , en cada caso, es independientemente H, -OH, F, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} o $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$.

8. El compuesto de las reivindicaciones 1-7 o una del mismo, en el que:

40 R^3 es fenilo.

9. El compuesto de las reivindicaciones 1-8 o una sal del mismo, en el que:

45 R^{24} , en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o fenilo;

R^{25} , en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o fenilo; y

R^{26} , en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o fenilo.

10. El compuesto de las reivindicaciones 3 o 6 o una sal del mismo, en el que:

50 R^{13} , en cada caso, es independientemente H, -CN, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{14}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$, $-\text{NHCO}_2\text{NR}^{14b}\text{R}^{14b}$, $-\text{NHCOR}^{14}$ o $-\text{NH}_2$; y

R^{14} , en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno o metilo.

11. Un compuesto, un enantiómero, un diastereómero o una sal del mismo, seleccionados entre:

55

5-(1-(Bencilamino)-8-fenilpirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-4-il)piridin-3-sulfonamida;

5-(1-(3-Fluorofenilamino)-8-fenilpirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-4-il)piridin-3-sulfonamida;

2-(Difluorometil)-5-(8-fenil-1-(piridin-2-ilmetilamino)pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-4-il)piridin-3-sulfonamida;
5-(8-Fenil-1-(piridin-2-ilmetilamino)pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-4-il)piridin-3-sulfonamida;
5-(8-Fenil-1-(1-(piridin-2-il)etilamino)pirrolo[1,2-d][1,2,4] triazin-4-il)piridin-3-sulfonamida;
5-(1-(((3-Fluoropiridin-2-il)metil)amino)-8-fenilpirrolo[1,2-d][1,2,4] triazin-4-il)piridin-3-sulfonamida;
5-(1-(2-Fluorobencilamino)-8-fenilpirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-4-il)piridin-3-sulfonamida; y
5-(1-(2,6-Difluorobencilamino)-8-fenilpirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-4-il)piridin-3-sulfonamida.

- 5
12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto o una sal del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
- 10
13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, que comprende adicionalmente al menos otro agente terapéutico.
- 15
14. Un compuesto o una sal del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso en el tratamiento de la arritmia.
15. Un compuesto o una sal del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso en el control del ritmo cardíaco.