

OLARTE RAISBECK


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-108200- -00000-0000

Fecha 2008-10-09 16:41:39 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra 11 PATENTEIYII Eje 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 282

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2008/000174

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC

Dirección: Eastern Point Road, Groton,
CT 06340

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

Lugar de Constitución: Estados Unidos de
América

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2007/001001

Fecha

Abril 10, 2007

Publicación Internacional No. WO 2007/122466

Fecha

Noviembre 1, 2007

6

Título (54) PIRIDIN[3,4-b]PIRAZINONAS

Clasificación Internacional (51) C07D 471/04, A61K 31/4985, A61P 9/00

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Abril 21, 2006

(31) Número de Solicitud

60/793.971

9

Comprobante de pago No. 08-80,098

Fecha

Octubre 8 de 2008

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple. Ver Exp. Nº 07-017.958

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

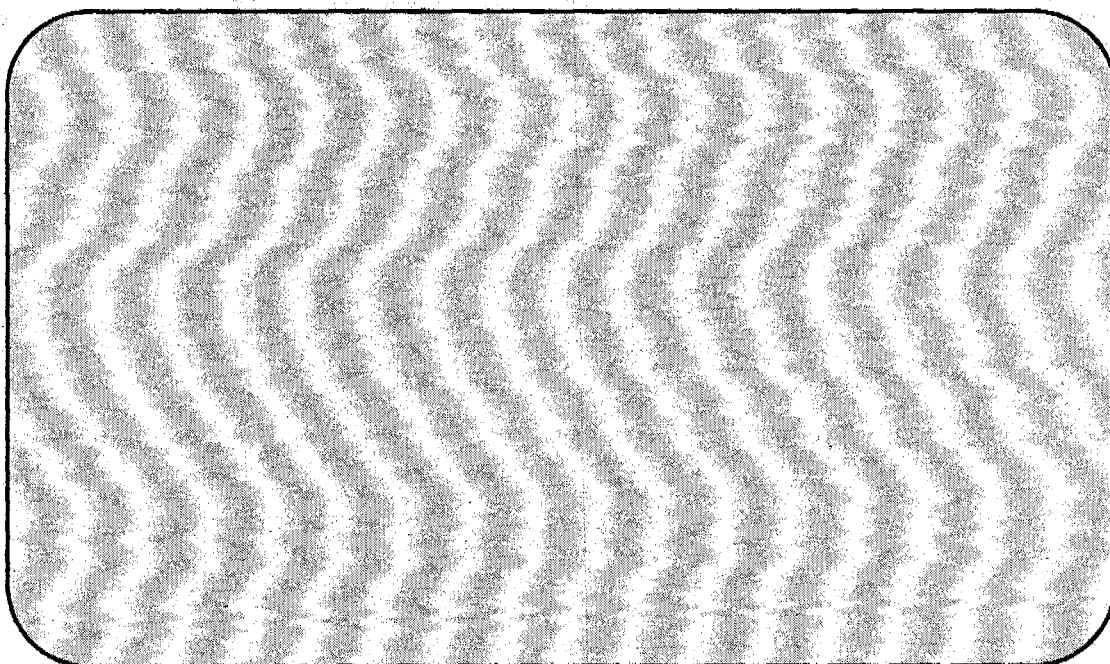
☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA: C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/IB2007/001001

4/3

1. **Robert, O. HUGHES,**
Pfizer Global Research and Development,
700 Chesterfield Parkway
West, Chesterfield, MO 63017
Estados Unidos
Nacionalidad: Británica
2. **Andrew, Simon BELL,**
Pfizer Global Research and Development,
Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica
3. **David, Graham BROWN,**
Pfizer Global Research and Development,
Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica
4. **Dafydd, Rhys OWEN,**
Pfizer Global Research and Development,
Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica
5. **Michael, John PALMER,**
Pfizer Global Research and Development,
Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica
6. **Christopher PHILLIPS,**
Pfizer Global Research and Development,
Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

LISTA DE INVENTORES

PCT/IB2007/001001

4

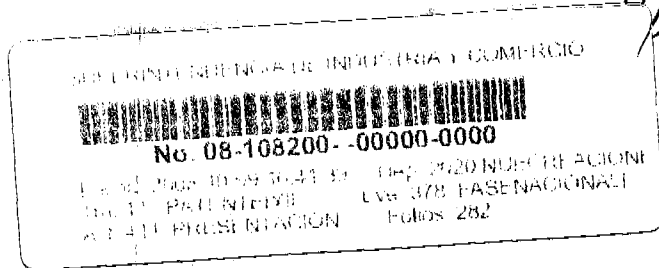
7. **David, Louis BROWN,**
Pfizer Global Research and Development,
700 Chesterfield Parkway West, Chesterfield, MO 63017
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
8. **Yvette, Marlene FOBIAN,**
Pfizer Global Research and Development,
700 Chesterfield Parkway West, Chesterfield, MO 63017
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
9. **John, Nicholas FRESKOS,**
Pfizer Global Research and Development,
700 Chesterfield Parkway West, Chesterfield, MO 63017
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
10. **Steven, Edward HEASLEY,**
Pfizer Global Research and Development,
700 Chesterfield Parkway West, Chesterfield, MO 63017
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
11. **Eric, Jon JACOBSEN,**
Pfizer Global Research and Development,
700 Chesterfield Parkway West, Chesterfield, MO 63017
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
12. **Todd, Michael MADDUX,**
Pfizer Global Research and Development,
700 Chesterfield Parkway West, Chesterfield, MO 63017
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

LISTA DE INVENTORES

PCT/IB2007/001001

GS

13. **Brent, Virgil MISCHKE,**
Pfizer Global Research and Development,
700 Chesterfield Parkway West, Chesterfield, MO 63017
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
14. **John, Major MOLYNEAUX,**
Pfizer Global Research and Development,
700 Chesterfield Parkway West, Chesterfield, MO 63017
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
15. **Joseph, Blair MOON,**
Pfizer Global Research and Development,
700 Chesterfield Parkway West, Chesterfield, MO 63017
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
16. **Donald, Joseph, Jr. ROGIER,**
Pfizer Global Research and Development,
700 Chesterfield Parkway West, Chesterfield, MO 63017
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
17. **Michael, Brent TOLLEFSON,**
Pfizer Global Research and Development,
700 Chesterfield Parkway West, Chesterfield, MO 63017
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
18. **John, Keith WALKER,**
Pfizer Global Research and Development,
700 Chesterfield Parkway West, Chesterfield, MO 63017
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 80,098
FECHA : OCTUBRE 8 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
DLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	11593525	07/10/2008	3,568,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

X 7

TRADUCCION OFICIAL No. 05-223

Efectuada el día 9 de diciembre de 2005, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No. 0138 expedida por el Ministerio de Justicia y del Derecho el 11 de febrero de 2002.

Traducción de las Autenticaciones Notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por PFIZER PRODUCTS, INC., a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro, documento este que viene en español, se explica por sí solo y fue firmado por Grover F. Fuller, Jr. el 17 de noviembre de 2005 en Nueva York, Estados Unidos de América.

También en inglés y en español viene Certificación Notarial mediante la cual se confirma el nombre y cargo de Grover F. Fuller, Jr, así como la existencia legal de la compañía. Dicha certificación notarial está firmada por Susan Z. Killian, Notario Público de Nueva York, cuyo cargo expira el 4 de octubre de 2008, según consta en su correspondiente sello notarial.

Suscrito y jurado ante mi el 17 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Susan Z. Killian


SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. C. 27.2
TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 - 11/2/02
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

8

ESTADO DE NUEVA YORK - CONDADO DE NUEVA YORK No. 467518

El suscrito, Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York, tribunal éste provisto de sello por ley, por medio de este documento certifico conforme a la ley ejecutiva del Estado de Nueva York que Susan Z. Killian, cuyo nombre aparece suscrito en la declaración jurada o certificado de reconocimiento anexo, desempeñaba en el momento de tomar el mismo, las funciones de Notario Público, en y para el Estado de Nueva York, estando debidamente comisionado bajo juramento y habilitado como tal; que conforme a la ley en mi despacho obra un certificado de su nombramiento con su firma autógrafa; que conozco bien la letra manuscrita de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el instrumento anexo con la que reposa en los archivos de mi oficina, y creo en conciencia que la misma es auténtica.

EN FE DE LO CUAL, firmo de mi puño y letra y estampo mi sello oficial, el día 22 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York.

SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. C. S. 1773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0130 DE FEBRERO DE 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

A 9

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

El presente documento público

2. Fue firmado por: Norman Goodman

3. Que actuó en su calidad de: Escribano del Condado

4. Lleva el sello del Condado de Nueva York

Se certificó:

5. En Nueva York, Nueva York

6. El 22 de noviembre de 2005

7. Por parte del Secretario de Estado, (Encargado) del
Estado de Nueva York

8. Bajo el Número NYC-10404952A

9. Aparece Sello del Estado de Nueva York

10. Firmado por: James Bizzarri, Secretario de Estado
Especial Encargado

Es traducción fiel y completa efectuada por:


Sergio Andrés Rueda Iglesias
c.c. 80.424.773 de Bogotá

SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C.C. 80.424.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
REGISTRO NACIONAL DE FUNCIONARIOS, 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

10

1. Country: **United States of America**
This public document
2. has been signed by **Norman Goodman**
3. acting in the capacity of **County Clerk**
4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

5. At New York, New York
6. the 22nd day of November 2005
7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York
8. No. NYC-10404952A
9. Seal/Stamp
10. Signature



James Bizzarri
Special Deputy Secretary of State

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

COLOMBIA

Carlos R. Olar
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zayde Chahú
Zaava Ravi
Jacqueline Chaparr
Jose Luis London
Camilo Alvaré
Felipe Méndez
Camilo Rodríguez
Santiago Pardo

Of Counsel
Guillermo Chahú
Graciela Mel

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

PFIZER PRODUCTS INC.,

domiciled in

domiciliado en

Eastern Point Road, Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistír y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

PFIZER PRODUCTS INC.,

By:

Grover F. Fuller, Jr.

Vice President, Attorney-In-Fact

Date/Fecha:

17 November 2005

City/Country/Ciudad, País: New York, NY USA

12

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrito certifica:

1. That

1. Que

Grover F. Fuller, Jr.

of legal age and domiciled in

mayor de edad y domiciliado

Street 150 East 42nd Street

City New York

State New York 10017-5612 USA

signed the foregoing document.

suscribió el documento que antecede.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Vice President, Attorney-In-Fact of **PFIZER PRODUCTS INC.**

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de de

3. That **PFIZER PRODUCTS INC.**, having its principal place of business located in Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

4. Que con sede principal ubicada en

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

NOTARY PUBLIC (Signature):

Susan Z. Killian



SUSAN Z. KILLIAN
Notary Public, State of New York
No. 01K16116521
Qualified in New York County
Commission Expires October 4, 2008

State of New York
County of New York
SWORN to and SUBSCRIBED before me
this 17 day of Nov. 2005
Susan Z. Killian

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
1 November 2007 (01.11.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/122466 A1

- (51) International Patent Classification:
C07D 471/04 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/IB2007/001001
- (22) International Filing Date: 10 April 2007 (10.04.2007)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60793,971 21 April 2006 (21.04.2006) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **PFIZER PRODUCTS INC.** [US/US]; Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **HUGHES, Robert O.** [GB/US]; Pfizer Global Research and Development, 700 Chesterfield Parkway West, Chesterfield, MO 63017 (US). **BELL, Andrew, Simon** [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). **BROWN, David, Graham** [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). **OWEN, Dafydd, Rhys** [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). **PALMER, Michael, John** [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). **PHILLIPS, Christopher** [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). **BROWN, David, Louis** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, 700 Chesterfield Parkway West, Chesterfield, MO 63017 (US). **FOBIAN, Yvette, Marlene** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, 700 Chesterfield Parkway West, Chesterfield, MO 63017 (US). **FRESKOS, John, Nicholas** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, 700 Chesterfield Parkway West, Chesterfield, MO 63017 (US). **HEASLEY, Steven, Edward** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, 700 Chesterfield Parkway West, Chesterfield, MO 63017 (US). **JACOBSEN, Eric, Jon** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, 700 Chesterfield Parkway West,

Chesterfield, MO 63017 (US). **MADDUX, Todd, Michael** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, 700 Chesterfield Parkway West, Chesterfield, MO 63017 (US). **MISCHKE, Brent, Virgil** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, 700 Chesterfield Parkway West, Chesterfield, MO 63017 (US). **MOEYNEAUX, John, Major** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, 700 Chesterfield Parkway West, Chesterfield, MO 63017 (US). **MOON, Joseph, Blair** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, 700 Chesterfield Parkway West, Chesterfield, MO 63017 (US). **ROGIER, Donald, Joseph, Jr.** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, 700 Chesterfield Parkway West, Chesterfield, MO 63017 (US). **TOLLEFSON, Michael, Brent** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, 700 Chesterfield Parkway West, Chesterfield, MO 63017 (US). **WALKER, John, Keith** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, 700 Chesterfield Parkway West, Chesterfield, MO 63017 (US).

(74) Agents: **FULLER, Grover, F., Jr.** et al.; Pfizer Inc., 150 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

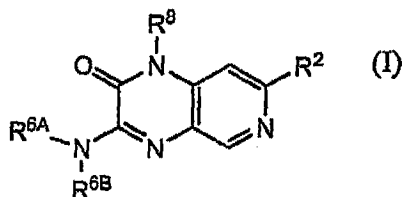
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

[Continued on next page]

(54) Title: PYRIDINE[3,4-B]PYRAZINONES



(57) Abstract: Compounds and pharmaceutically acceptable salts of the compounds are disclosed, wherein the compounds have the structure of Formula I: wherein R^2 , R^{6A} , R^{6B} and R^8 are as defined in the specification. Corresponding pharmaceutical compositions, methods of treatment, synthetic methods, and intermediates are also disclosed.

9/15

PYRIDINE [3,4-b] PYRAZINONES

FIELD OF THE INVENTION

The present invention comprises a class of pyridine [3,4-b] pyrazinone compounds having the structure of Formula I and pharmaceutical compositions comprising a compound of Formula I. The present invention also comprises methods of treating a subject by administering a therapeutically effective amount of a compound of Formula I to the subject. In general, these compounds inhibit, in whole or in part, the enzyme: cyclic guanylate monophosphate-specific phosphodiesterase type 5 (PDE-5).

BACKGROUND OF THE INVENTION

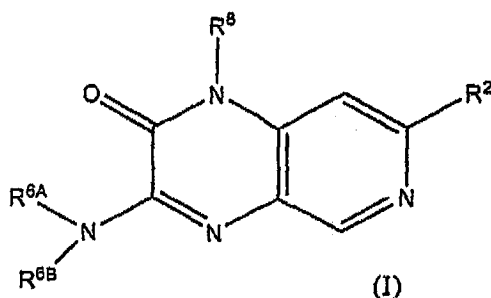
The prevalence of hypertension in developed countries is about 20% of the adult population, rising to about 60-70% of those aged 60 or more. Hypertension is associated with an increased risk of stroke, myocardial infarction, atrial fibrillation, heart failure, peripheral vascular disease and renal impairment. Despite the large number of anti-hypertensive drugs available in various pharmacological categories, additional agents useful for the treatment of hypertension are still needed.

Vascular endothelial cells secrete nitric oxide (NO). This acts on vascular smooth muscle cells and leads to the activation of guanylate cyclase and the accumulation of cyclic guanosine monophosphate (cGMP). The accumulation of cGMP causes the muscles to relax and the blood vessels to dilate, leading to a reduction in blood pressure. The cGMP is inactivated by hydrolysis to guanosine 5'-monophosphate (GMP) by a cGMP-specific phosphodiesterase. One important cGMP-phosphodiesterase has been identified as phosphodiesterase type 5 (PDE5). Inhibitors of PDE5 decrease the rate of hydrolysis of cGMP and so potentiate the actions of nitric oxide.

Improved drug therapies for the treatment of subjects suffering from or susceptible to a cardiovascular condition are desirable. In particular, there still is a need for a new class of PDE-5 inhibitors for treating cGMP-mediated conditions and corresponding drug therapies.

SUMMARY OF THE INVENTION

In one embodiment, the invention comprises compounds having the structure of Formula I:



Xb
16

wherein R^2 , R^{6A} , R^{6B} , and R^8 are as defined in the detailed description of the invention.

In another embodiment, the invention comprises a pharmaceutical composition comprising a compound having the structure of Formula I.

5 In another embodiment, the invention comprises methods of treating a condition in a subject by administering a therapeutically effective amount of a compound having the Formula I to the subject. The conditions that can be treated in accordance with the present invention include cardiovascular conditions, metabolic conditions, central nervous system conditions, pulmonary conditions, sexual dysfunction, and renal dysfunction.

10 In another embodiment, the invention comprises a method for inhibiting PDE-5, and particularly methods for treating a condition (typically a pathological condition) mediated by PDE-5 by administering a compound having a structure of Formula I to the subject.

In another embodiment, the invention comprises methods of making compounds having the structure of Formula I.

15 In another embodiment, the invention comprises intermediates useful in the synthesis of compounds having the structure of Formula I.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

20 This detailed description of embodiments is intended only to acquaint others skilled in the art with Applicants' inventions, its principles, and its practical application so that others skilled in the art may adapt and apply the inventions in their numerous forms, as they may be best suited to the requirements of a particular use. These inventions, therefore, are not limited to the embodiments described in this specification, and may be variously modified.

A. Abbreviations and Definitions

25 As used in reference to ^1H NMR, the symbol " δ " refers to a ^1H NMR chemical shift.

As used in reference to ^1H NMR, the abbreviation "br" refers to a broad ^1H NMR signal.

As used in reference to ^1H NMR, the abbreviation "d" refers to a doublet ^1H NMR peak.

As used in reference to ^1H NMR, the abbreviation "dd" refers to a doublet of doublets ^1H NMR peak.

30 The abbreviation "HRMS" refers to High Resolution Mass Spectroscopy (electrospray ionisation positive scan).

The abbreviation " m/z " refers to a Mass spectrum peak.

As used in reference to ^1H NMR, the abbreviation "m" refers to a multiplet ^1H NMR peak.

As used in reference to ^1H NMR, the abbreviation "q" refers to a quartet ^1H NMR peak.

35 As used in reference to ^1H NMR, the abbreviation "s" refers to a singlet ^1H NMR peak.

As used in reference to ^1H NMR, the abbreviation "t" refers to a triplet ^1H NMR peak.

The abbreviation "TFA" refers to trifluoroacetic acid.

27

The term "alkyl" (alone or in combination with other term(s)) refers to a linear or branched-chain saturated hydrocarbyl substituent (i.e., a substituent containing only carbon and hydrogen) typically containing from about one to about twenty carbon atoms or; in another embodiment from about one to about twelve carbon atoms; in another embodiment, from about one to about ten carbon atoms; in another embodiment, from about one to about six carbon atoms; and in another embodiment, from about one to about four carbon atoms. Examples of such substituents include methyl, ethyl, propyl (including n-propyl and isopropyl), butyl (including n-butyl, isobutyl, sec-butyl and tert-butyl), pentyl, iso-amyl, hexyl and the like.

5 The term "alkenyl" (alone or in combination with other term(s)) refers to a linear or branched-chain hydrocarbyl substituent containing one or more double bonds and from about two to about twenty carbon atoms; in another embodiment, from about two to about twelve carbon atoms; in another embodiment, from about two to about six carbon atoms; and in another embodiment, from about two to about four carbon atoms. Examples of alkenyl radicals include ethenyl, allyl, propenyl, butenyl and 3-methylbutenyl.

The terms "alkenyl", and "lower alkenyl", embrace radicals having "cis" and "trans" orientations, or alternatively, "Z" and "E" orientations.

10 The term "alkynyl" (alone or in combination with other term(s)) refers to linear or branched-chain heterocarbyl substituents containing one or more triple bonds and from about two to about twenty carbon atoms; in another embodiment, from about two to about twelve carbon atoms; in another embodiment, from about two to about six carbon atoms; and in another embodiment, from about two to about four carbon atoms. Examples of alkynyl radicals include 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butyne, 2-butyne and 1-pentynyl.

15 The term "amino", alone or in combination with another term(s), refers to $-NH_2$ when it is at a terminal position or to $-NH-$ when it is used in combination with another term(s) and is not at a terminal position.

20 The term "aryl", alone or in combination with another term(s), refers to a carbocyclic aromatic system containing one, two or three rings wherein such rings may be attached together in a pendent manner or may be fused. Examples of aryl moieties include phenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, indanyl and biphenyl.

The term "carboxy", alone or in combination with another term(s), refers to a radical of the formula $-C(O)OH$.

The term "cyano", alone or in combination with another term(s), means $-CN$, which also may be

25 depicted:
$$\begin{array}{c} \text{---} \text{C} \equiv \text{N} \\ | \\ \text{---} \end{array}$$

The term "cycloalkyl", alone or in combination with another term(s), refers to saturated carbocyclic radicals having three to about twelve carbon atoms. In another embodiment, cycloalkyl

X⁹
18

radicals are "lower cycloalkyl" radicals having three to about eight carbon atoms. Examples of such radicals include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl.

The term "cycloalkylalkyl", alone or in combination with another term(s), refers to alkyl substituted with cycloalkyl. Examples of such substituents include cyclopropylmethyl, cyclobutylmethyl, cyclopentylmethyl, and cyclohexylmethyl.

The term "cycloalkenyl", alone or in combination with another term(s), refers to a partially unsaturated carbocyclyl substituent. Examples of such substituents include cyclobutenyl, cyclopentenyl, and cyclohexenyl.

The term "halogen" or "halo", alone or in combination with another term(s), refers to means a fluorine radical (which may be depicted as -F), chlorine radical (which may be depicted as -Cl), bromine radical (which may be depicted as -Br), or iodine radical (which may be depicted as -I). In another embodiment, the halogen is a fluorine or chlorine radical. In another embodiment, the halogen is a fluorine radical.

When used in combination with another term(s), the prefix "halo" indicates that the substituent to which the prefix is attached is substituted with one or more independently selected halogen radicals. For example, haloalkyl refers to an alkyl substituent wherein at least one hydrogen radical is replaced with a halogen radical. Where there are more than one hydrogens replaced with halogens, the halogens may be the same or different. Examples of haloalkyls include chloromethyl, dichloromethyl, difluorochloromethyl, dichlorofluoromethyl, trichloromethyl, 1-bromoethyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, difluoroethyl, pentafluoroethyl, difluoropropyl, dichloropropyl, and heptafluoropropyl. Illustrating further, "haloalkoxy" means an alkoxy substituent wherein at least one hydrogen radical is replaced by a halogen radical. Examples of haloalkoxy substituents include chloromethoxy, 1-bromoethoxy, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy (also known as "perfluoromethoxy"), and 2,2,2-trifluoroethoxy. If a substituent is substituted by more than one halogen radical, those halogen radicals may be identical or different (unless otherwise stated).

A heterocyclyl may be a single ring, which typically contains from 3 to 10 ring atoms, more typically from 3 to 7 ring atoms, and even more typically 5 to 6 ring atoms. Examples of single-ring heterocyclyls include furanyl, dihydrofurnayl, tetrahydrofurnayl, thiophenyl (also known as "thiofuranyl"), dihydrothiophenyl, tetrahydrothiophenyl, pyrrolyl, isopyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, isoimidazolyl, imidazolynyl, imidazolidinyl, pyrazolyl, pyrazolynyl, pyrazolidinyl, triazolyl, tetrazolyl, dithiolyl, oxathiolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiazolynyl, isothiazolynyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, thiodiazolyl, oxathiazolyl, oxadiazolyl (including oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl (also known as "azoximyl"), 1,2,5-oxadiazolyl (also known as "furazanyl"), or 1,3,4-oxadiazolyl), oxatriazolyl (including 1,2,3,4-oxatriazolyl or 1,2,3,5-oxatriazolyl), dioxazolyl (including 1,2,3-dioxazolyl, 1,2,4-dioxazolyl, 1,3,2-dioxazolyl, or 1,3,4-dioxazolyl), oxathiazolyl, oxathiolyl, oxathiolanyl, pyranyl (including 1,2-pyranyl or 1,4-pyranyl), dihydropyranyl, pyridinyl (also

X
19

known as "azinyl"), piperidinyl, diazinyl (including pyridazinyl (also known as "1,2-diazinyl"), pyrimidinyl (also known as "1,3-diazinyl" or "pyrimidyl"), or pyrazinyl (also known as "1,4-diazinyl")), piperazinyl, triazinyl (including s-triazinyl (also known as "1,3,5-triazinyl"), as-triazinyl (also known as "1,2,4-triazinyl"), and v-triazinyl (also known as "1,2,3-triazinyl")), oxazinyl (including 1,2,3-oxazinyl, 1,3,2-oxazinyl, 1,3,6-oxazinyl (also known as "pentoxazolyl"), 1,2,6-oxazinyl, or 1,4-oxazinyl), isoxazinyl (including o-isoxazinyl or p-isoxazinyl), oxazolidinyl, isoxazolidinyl, oxathiazinyl (including 1,2,5-oxathiazinyl or 1,2,6-oxathiazinyl), oxadiazinyl (including 1,4,2-oxadiazinyl or 1,3,5,2-oxadiazinyl), morpholinyl, azepinyl, oxepinyl, thiepinyl, and diazepinyl. A heterocyclyl alternatively may comprise 2 or 3 rings fused together, wherein at least one such ring contains a heteroatom as a ring atom (e.g., nitrogen, oxygen, or sulfur). Examples of 2-fused-ring heterocyclyls include, indolizinyl, pyrindinyl, pyranopyrrolyl, 4H-quinolizinyl, purinyl, naphthyridinyl, pyridopyridinyl (including pyrido[3,4-b]-pyridinyl, pyrido[3,2-b]-pyridinyl, or pyrido[4,3-b]-pyridinyl), and pteridinyl, indolyl, isoindolyl, indoleninyl, isoindazolyl, benzazinyl, phthalazinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, benzodiazinyl, benzopyranyl, benzothiopyranyl, benzoxazolyl, indoxazinyl, anthranilyl, benzodioxolyl, benzodioxanyl, benzoxadiazolyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, benzothienyl, isobenzothienyl, benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, benzoxazinyl, benzisoxazinyl, and tetrahydroisoquinolinyl. Other examples of fused-ring heterocyclyls include benzo-fused heterocyclyls, such as indolyl, isoindolyl (also known as "isobenzazolyl" or "pseudoisoindolyl"), indoleninyl (also known as "pseudoindolyl"), isoindazolyl (also known as "benzpyrazolyl"), benzazinyl (including quinolinyl (also known as "1-benzazinyl") or isoquinolinyl (also known as "2-benzazinyl")), phthalazinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, benzodiazinyl (including cinnolinyl (also known as "1,2-benzodiazinyl") or quinazolinyl (also known as "1,3-benzodiazinyl")), benzopyranyl (including "chromanyl" or "isochromanyl"), benzothiopyranyl (also known as "thiochromanyl"), benzoxazolyl, indoxazinyl (also known as "benzisoxazolyl"), anthranilyl, benzodioxolyl, benzodioxanyl, benzoxadiazolyl, benzofuranyl (also known as "coumaronyl"), isobenzofuranyl, benzothienyl (also known as "benzothiophenyl," "thionaphthenyl," or "benzothiofuranyl"), isobenzothienyl (also known as "isobenzothiophenyl," "isothionaphthenyl," or "isobenzothiofuranyl"), benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, benzoxazinyl (including 1,3,2-benzoxazinyl, 1,4,2-benzoxazinyl, 2,3,1-benzoxazinyl, or 3,1,4-benzoxazinyl), benzisoxazinyl (including 1,2-benzisoxazinyl or 1,4-benzisoxazinyl), tetrahydroisoquinolinyl, carbazolyl, xanthenyl, and acridinyl.

The term "heteroaryl", alone or in combination with another term(s), refers to a completely unsaturated (i.e., aromatic) heterocyclyl containing from 5 to 14 ring atoms. A heteroaryl may comprise a single ring or 2 or 3 fused rings. In one embodiment, heteroaryl radicals are 5- or 6-membered heteroaryl, containing one or two heteroatoms selected from sulphur, nitrogen and oxygen, selected from thienyl, furanyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyridyl and pyrazinyl. Examples of heteroaryl substituents include 6-membered ring substituents such as

20

pyridyl, pyrazyl, pyrimidinyl, and pyridazinyl; 5-membered ring substituents such as 1,3,5-, 1,2,4- or 1,2,3-triazinyl, imidazyl, furanyl, thiophenyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, and thiazolyl; 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, or 1,3,4-oxadiazolyl and isothiazolyl; 6/5-membered fused ring substituents such as benzothiofuranyl, isobenzothiofuranyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, purinyl, and anthranilyl; and 6/6-membered fused rings such as 1,2-, 1,4-, 2,3- and 2, 1-benzopyronyl, quinolinyl, isoquinolinyl, cinnolinyl, quinazolinyl, and 1,4-benzoxazinyl. Other heteroaryls include unsaturated 5 to 6 membered heteromonocyclyl groups containing 1 to 4 nitrogen atoms, for example, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazolyl [e.g., 4H-1,2,4-triazolyl, 1H-1,2,3-triazolyl, 2H-1,2,3-triazolyl]; unsaturated condensed heterocyclic groups containing 1 to 5 nitrogen atoms, for example, indolyl, isoindolyl, indoliziny, benzimidazolyl, quinolyl, isoquinolyl, indazolyl, benzotriazolyl, tetrazolopyridazinyl [e.g., tetrazolo [1,5-b]pyridazinyl]; unsaturated 3 to 6-membered heteromonocyclic groups containing an oxygen atom, for example, pyranyl, 2-furyl, 3-furyl, etc.; unsaturated 5 to 6-membered heteromonocyclic groups containing a sulfur atom, for example, 2-thienyl, 3-thienyl, etc.; unsaturated 5- to 6-membered heteromonocyclic groups containing 1 to 2 oxygen atoms and 1 to 3 nitrogen atoms, for example, isoxazolyl, oxadiazolyl [e.g., 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl]; unsaturated condensed heterocyclic groups containing 1 to 2 oxygen atoms and 1 to 3 nitrogen atoms [e.g. benzoxazolyl, benzoxadiazolyl]; unsaturated 5 to 6-membered heteromonocyclic groups containing 1 to 2 sulfur atoms and 1 to 3 nitrogen atoms, for example, thiazolyl, thiadiazolyl [e.g., 1,2,4- thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl]; unsaturated condensed heterocyclic groups containing 1 to 2 sulfur atoms and 1 to 3 nitrogen atoms [e.g., benzothiazolyl, benzothiadiazolyl] and the like. The term also embraces radicals where heterocyclic radicals are fused with aryl radicals. Examples of such fused bicyclic radicals include benzofuran, benzothiophene, and the like.

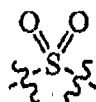
The term "heterocyclalkyl", alone or in combination with another term(s), refers to alkyl substituted with a heterocyclyl.

The term "hydroxy", alone or in combination with another term(s), refers to -OH.

The term "mercapto" or "thiol" refers to a sulfhydryl substituent, which also may depicted as -SH.

The term "nitro", alone or in combination with another term(s), refers to -NO₂.

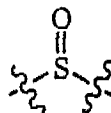
The term "sulfonyl", alone or in combination with another term(s), refers to -S(O)₂-, which also may be depicted as:



Thus, for example, "alkyl-sulfonyl-alkyl" refers to alkyl-S(O)₂-alkyl. Examples of typically preferred alkylsulfonyl substituents include methylsulfonyl, ethylsulfonyl, and propylsulfonyl.

The term "sulfoxyl", alone or in combination with another term(s), refers to -S(O) -, which also may be depicted as:

29



The term "thio" or "thia", alone or in combination with another term(s), refers to a thiaether substituent, *i.e.*, an ether substituent wherein a divalent sulfur atom is in the place of the ether oxygen atom. Such a substituent may be depicted as -S-. This, for example, "alkyl-thio-alkyl" means alkyl-S-alkyl.

If a substituent is described as being "optionally substituted", the substituent may be either (1) not substituted, or (2) substituted. If a carbon of a substituent is described as being optionally substituted with one or more of a list of substituents, one or more of the hydrogens on the carbon (to the extent there are any) may separately and/or together be replaced with an independently selected optional substituent. This specification uses the terms "substituent" and "radical" interchangeably.

The term "PDE5-mediated condition" refers to any condition mediated by PDE5.

The term "composition" refers to an article of manufacture which results from the mixing or combining of more than one element or ingredient.

The term "hypertensive subject" refers to a subject having hypertension, suffering from the effects of hypertension or susceptible to a hypertensive condition if not treated to prevent or control such hypertension.

The term "pharmaceutically acceptable carrier" refers to a carrier that is compatible with the other ingredients of the composition and is not deleterious to the subject. Such carriers may be pharmaceutically acceptable material, composition or vehicle, such as a liquid or solid filler, diluent, excipient, solvent or encapsulating material, involved in carrying or transporting a chemical agent. The preferred composition depends on the method of administration.

The terms "prevent," "prevention" or "preventing" refer to either preventing the onset of a preclinically evident condition altogether or preventing the onset of a preclinical evident stage of a condition in a subject. Prevention includes, but is not limited to, prophylactic treatment of a subject at risk of developing a condition.

The term "therapeutically effective amount" refers to that amount of drug or pharmaceutical agent that will elicit the biological or medical response of a tissue, system or animal that is being sought by a researcher or clinician.

The term "treatment" (and corresponding terms "treat" and "treating") includes palliative, restorative, and preventative treatment of a subject. The term "palliative treatment" refers to treatment that eases or reduces the effect or intensity of a condition in a subject without curing the condition. The term "preventative treatment" (and the corresponding term "prophylactic treatment") refers to treatment that prevents the occurrence of a condition in a subject. The term "restorative treatment" refers to treatment that halts the progression of, reduces the pathologic manifestations of, or entirely eliminates a condition in a subject.

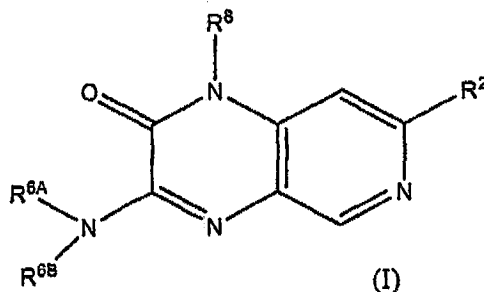
B. Compounds

The present invention comprises, in part, a novel class of pyridine [3,4-b] pyrazinone compounds. These compounds are useful as inhibitors of PDE5.

Compounds of Formula (I)

As used herein, compounds of the present invention include tautomers of the compounds and pharmaceutically acceptable salts of the compounds and tautomers.

The present invention is directed, in part, to a class of compounds having the structure of Formula I:



wherein

R^2 is selected from the group consisting of aryl and 3 to 10 membered ring heterocyclyl wherein said R^2 aryl and heterocyclyl substituents may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, nitro, oxo, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-OC(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$, $-N(R^{201})C(O)R^{202}$, $-C(O)NR^{201}R^{202}$, $-C(O)NR^{201}C(O)R^{202}$, $-SR^{201}$, $-S(O)R^{201}$, and $-S(O)_2R^{201}$; wherein said alkyl, alkenyl, and alkynyl and cycloalkyl substituents may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, oxo, $-OR^{203}$, and $-C(O)OR^{203}$;

R^{201} , R^{202} and R^{203} are independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl, wherein said alkyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, alkoxy, carboxy and $-C(O)NH_2$;

R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a partially or fully saturated 3 to 14 membered ring heterocyclyl, wherein the heterocyclyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, oxo, alkyl, alkenyl, alkynyl, cyano, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-OC(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$, $-C(O)NR^{601}C(O)R^{602}$, cycloalkyl, aryl, and heterocyclyl, wherein (a) said alkyl, alkenyl, alkynyl and cycloalkyl substituents may be optionally substituted with one or

more substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, oxo, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-OC(O)R^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$, $-N(R^{603})C(O)R^{604}$, $-C(O)NR^{603}R^{604}$, $-C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$, $-SR^{603}$, $-S(O)R^{603}$, $-S(O)_2R^{603}$, $-N(R^{603})S(O)_2R^{604}$, and $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$, $-C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$, $-SR^{603}$, $-S(O)R^{603}$, $-S(O)_2R^{603}$, $-N(R^{603})S(O)_2R^{604}$, and $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$, and (b)

5 said aryl and heterocyclyl substituents may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cyano, oxo, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-OC(O)R^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$, $-C(O)NR^{601}C(O)R^{602}$, $-SR^{601}$, $-S(O)R^{601}$, $-S(O)_2R^{601}$, $-N(R^{601})S(O)_2R^{602}$, and $-S(O)_2NR^{601}R^{602}$;

10 R^{601} , R^{602} , R^{603} and R^{604} are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, and alkynyl, wherein (a) said R^{601} and R^{602} alkyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, hydroxy, carboxy, oxo, alkynyl, haloalkynyl, hydroxyalkynyl, carboxyalkynyl, alkoxy, haloalkoxy, hydroxyalkoxy, and carboxyalkoxy, and (b) said R^{601} and R^{602} alkenyl and alkynyl substituents may

15 be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, hydroxy, carboxy, oxo, alkoxy, haloalkoxy, hydroxyalkoxy, and carboxyalkoxy;

R^8 is alkyl; wherein said R^8 substituent may be optionally substituted with one or more

20 substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, hydroxy, carboxy, alkenyl, alkynyl, $-OR^{801}$, $-C(O)R^{801}$, $-C(O)OR^{801}$, $-OC(O)R^{801}$, $-NR^{801}R^{802}$, $-N(R^{801})C(O)R^{802}$, $-C(O)NR^{801}R^{802}$, and $-C(O)NR^{801}C(O)R^{802}$, wherein said alkenyl and alkynyl substituents may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, hydroxy, carboxy, oxo, and alkoxy; and

25 R^{801} and R^{802} are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl and alkynyl, wherein (a) when said alkyl is methyl, said methyl may be optionally substituted with 1, 2, or 3 fluoro substituents, (b) when said alkyl comprises at least two carbon atoms, said alkyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group

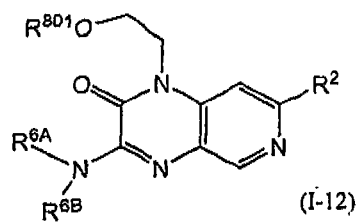
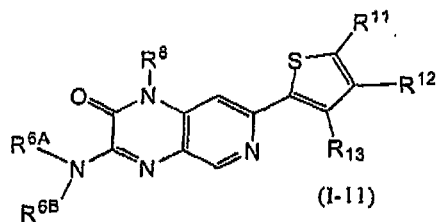
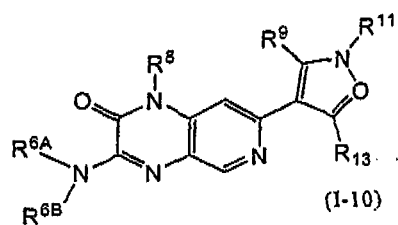
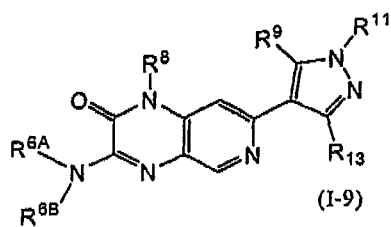
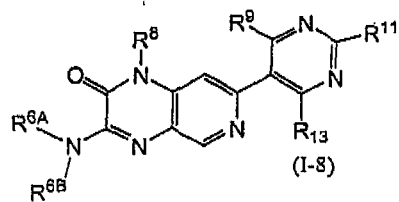
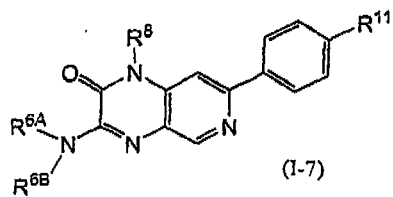
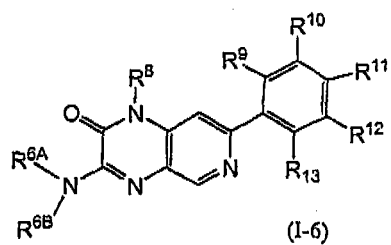
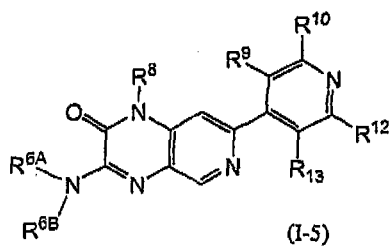
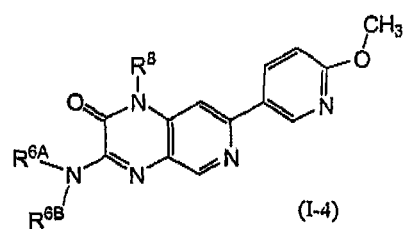
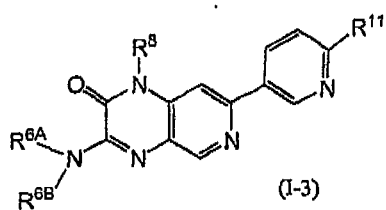
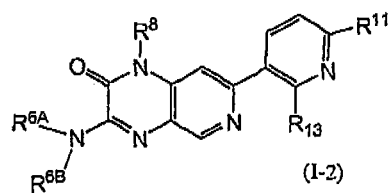
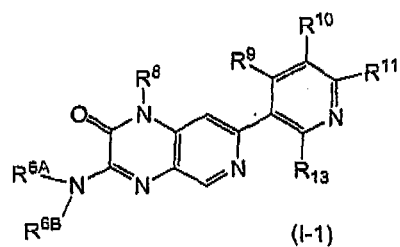
30 consisting of halogen, cyano, hydroxy, carboxy, oxo, alkynyl, haloalkynyl, hydroxyalkynyl, carboxyalkynyl, alkoxy, haloalkoxy, hydroxyalkoxy, and carboxyalkoxy, and (c) said R^{801} and R^{802} alkenyl and alkynyl substituents may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, hydroxy, carboxy, oxo, alkoxy, haloalkoxy, hydroxyalkoxy, and carboxyalkoxy.

35

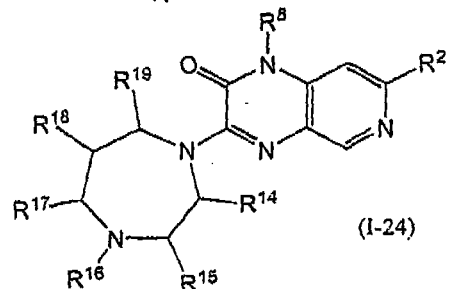
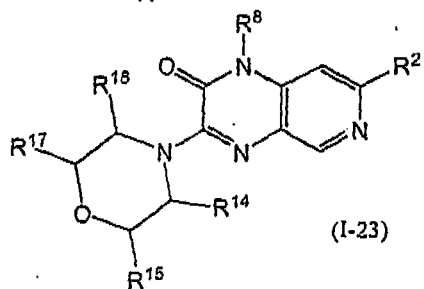
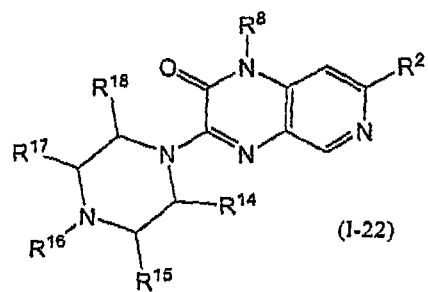
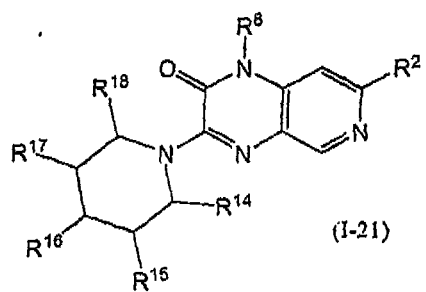
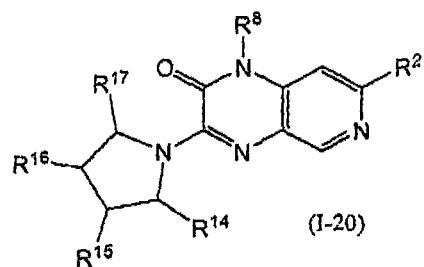
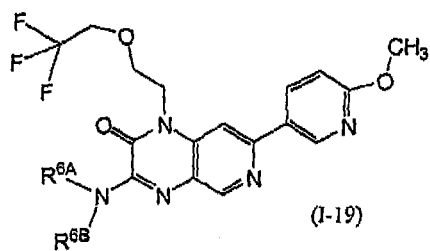
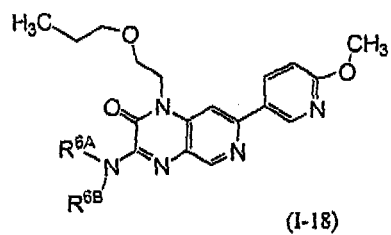
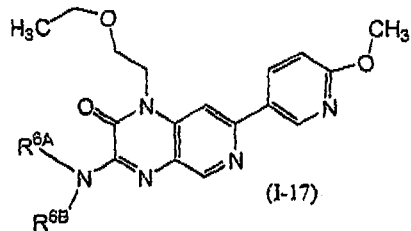
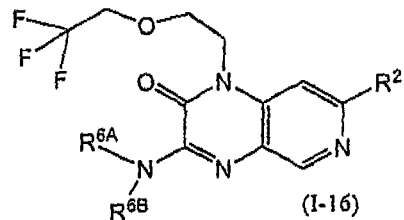
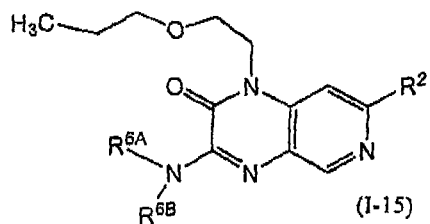
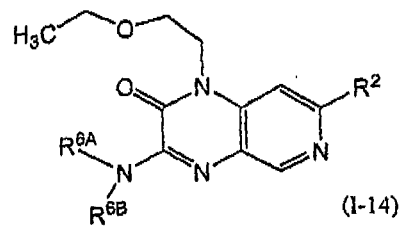
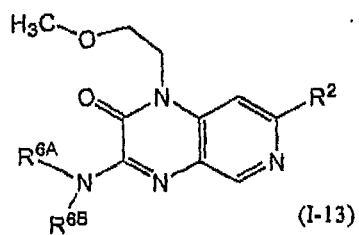
Selected subclasses of compounds of interest that fall within the scope of the compounds of Formula I are shown in Table A, wherein R^2 , R^{6A} , R^{6B} and R^8 are as defined for compounds of

24

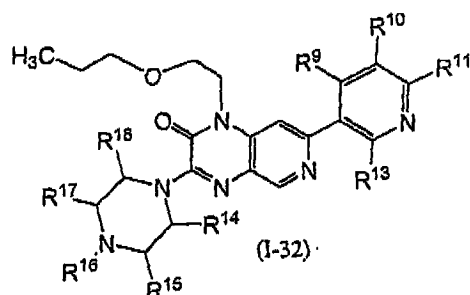
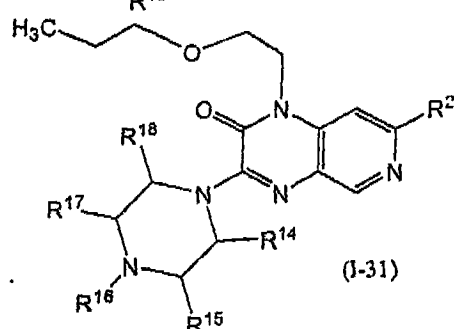
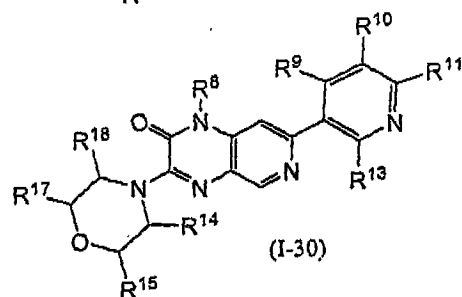
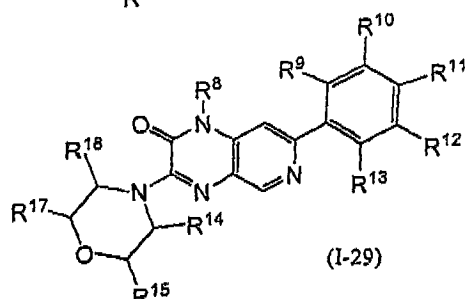
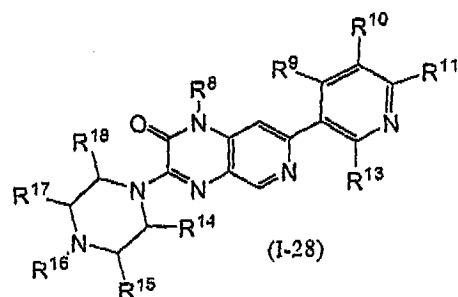
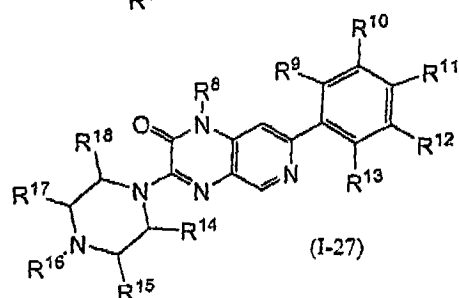
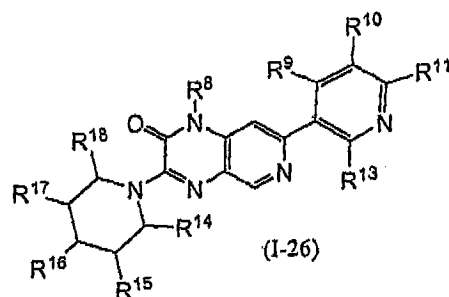
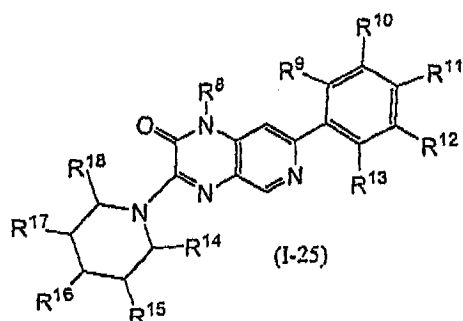
Formula I and as defined in the various embodiments described throughout this specification. Illustrative embodiments of these subclasses of compounds are described later in the specification.

TABLE A

15



26



wherein

$R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}$ are selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C_1 to C_4 alkyl, $-OR^{201}$, and $-NR^{201}R^{202}$; wherein (a) when the alkyl is methyl, the methyl may be optionally substituted with 1, 2, or 3 halogen substituents, (b) when the alkyl comprises at least two carbon atoms, the alkyl may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, oxo, C_1 to C_2 alkoxy and hydroxy; and wherein R^{201} and R^{202} are independently selected from the group consisting of hydrogen and C_1 to C_2 alkyl; and

R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} and R^{19} are selected from the group consisting of hydrogen, halogen, alkyl, and $-OR^{601}$, wherein (a) said alkyl substituent may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$, and $-C(O)NR^{603}R^{604}$; and R^{601} , R^{603} and R^{604} are independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl.

In another embodiment, R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} are selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C_1 to C_4 alkyl, $-OR^{201}$, and $-NR^{201}R^{202}$; wherein (a) when the alkyl is methyl, the methyl may be optionally substituted with 1, 2, or 3 halogen substituents, (b) when the alkyl comprises at least two carbon atoms, the alkyl may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, oxo, C_1 to C_2 alkoxy and hydroxy; and wherein R^{201} and R^{202} are independently selected from the group consisting of hydrogen and C_1 to C_2 alkyl.

In another embodiment, R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} are selected from the group consisting of hydrogen, chloro, fluoro, methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, trifluoromethyl, hydroxy, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, amino, methylamino, dimethylamino, ethylamino, and diethylamino.

In another embodiment, R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} and R^{19} are selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, and $-OR^{601}$, wherein (a) said alkyl substituent may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, and $-C(O)NR^{603}R^{604}$; and R^{601} , R^{603} and R^{604} are independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl.

In another embodiment, R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} and R^{19} are selected from the group consisting of hydrogen, OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH_3$, $-C(CH_3)_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, and $-C(O)NH_2$.

Embodiments of R^2 Substituent

In one embodiment of Formula I, R^2 is selected from the group consisting of aryl and 3 to 10 membered ring heterocycyl wherein R^2 may be optionally substituted as provided in Formula I.

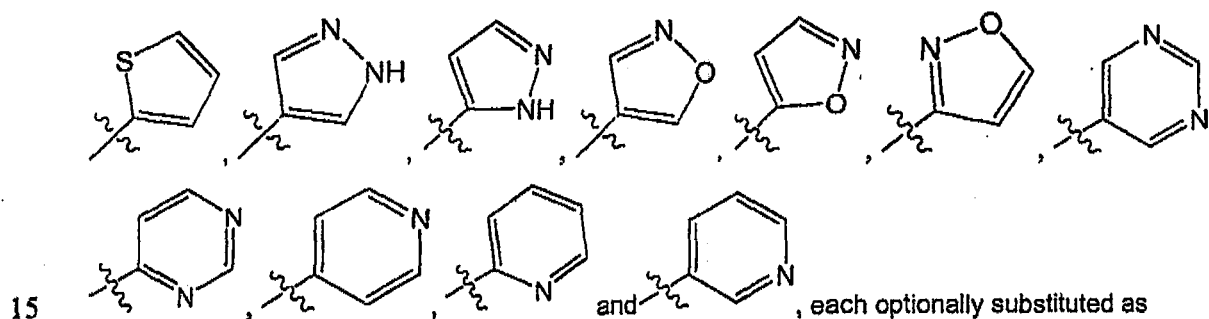
In one embodiment of Formula I, R^2 is selected from the group consisting of phenyl and a 3 to 10 membered ring heteroaryl, optionally substituted as provided in Formula I. In another embodiment of Formula I, R^2 is selected from the group consisting of phenyl and a 5 to 7 membered ring heterocycyl, optionally substituted as provided in Formula I. In another embodiment of Formula I, R^2 is selected from the group consisting of phenyl and a 5 to 7 membered ring heteroaryl, optionally substituted as provided in Formula I. In another embodiment of Formula I, R^2 is selected from the

28
28

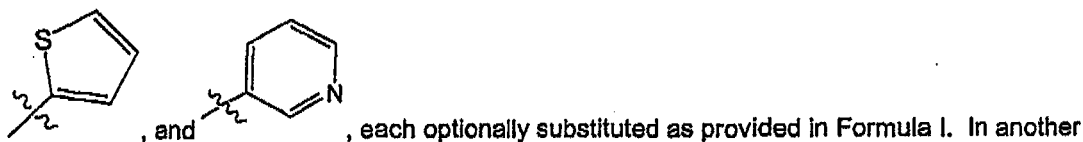
group consisting of phenyl and a 5 to 6 membered ring heteroaryl, optionally substituted as provided in Formula I. In another embodiment of Formula I, R^2 is a 5 to 6 membered ring heteroaryl that comprises 1, 2, or 3 ring heteroatoms selected from the group consisting of oxygen and nitrogen.

- 5 In one embodiment of Formula I, R^2 is selected from the group consisting of phenyl, thienyl, furanyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyrazinyl, pyridinyl, triazinyl, imidazyl, thiophenyl, pyrazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, pyridyl, pyrazyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, benzofuran, and benzodioxolyl. In another embodiment of Formula I, R^2 is selected from the group consisting of phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, isoxazolyl, pyrazolyl, benzofuran, and benzodioxolyl, optionally substituted as provided in Formula I. In another embodiment of Formula I, R^2 is selected from the group consisting of phenyl, thienyl, and pyridinyl optionally substituted as provided in Formula I.

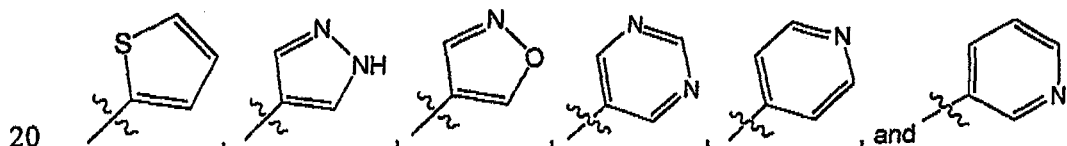
In another embodiment of Formula I, R^2 is selected from the group consisting of phenyl,



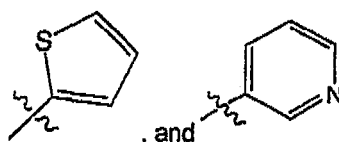
provided in Formula I. In another embodiment of Formula I, R^2 is selected from the group consisting of phenyl,



embodiment of Formula I, R^2 is selected from the group consisting of phenyl,



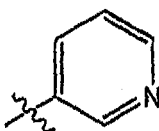
each optionally substituted as provided in Formula I. In another embodiment of Formula I, R^2 is selected from the group consisting of phenyl,

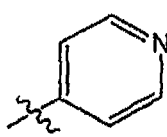
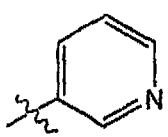


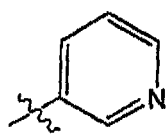
embodiment of Formula I, R^2 is selected from the group consisting of phenyl and pyridinyl, each

2d
29

optionally substituted as provided in Formula I. In another embodiment of Formula I, R^2 is phenyl optionally substituted as provided in Formula I. In another embodiment of Formula I, R^2 is pyridinyl optionally substituted as provided in Formula I. In another embodiment of Formula I, R^2 is selected

5 from the group consisting of phenyl and , each optionally substituted as provided in Formula I. In another embodiment of Formula I, R^2 is selected from the group consisting of

 and , each optionally substituted as provided in Formula I. In another

embodiment, R^2 is , optionally substituted as provided in Formula I-1.

10 In one embodiment of Formula I, R^2 may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, oxo, alkyl, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-OC(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$ and $-C(O)NR^{201}R^{202}$, wherein the alkyl substituent may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, oxo, $-OR^{203}$, and $-C(O)OR^{203}$, wherein R^{201} , R^{202} , and R^{203} are independently selected from the group consisting of hydrogen and C_1 to C_4 alkyl.

15

In another embodiment of Formula I, R^2 may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, oxo, C_1 to C_4 alkyl, $-OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$, $-C(O)OR^{201}$, and $-C(O)NR^{201}R^{202}$, wherein (a) when the alkyl is methyl, the methyl may be optionally substituted with 1, 2, or 3 halogen substituents, (b) when the alkyl comprises at least two carbon atoms, the alkyl may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, C_1 to C_4 alkoxy and hydroxy; and wherein R^{201} and R^{202} are independently selected from the group consisting of hydrogen and C_1 to C_2 alkyl.

20

25 In another embodiment of Formula I, R^2 may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, C_1 to C_4 alkyl, $-OR^{201}$, and $-NR^{201}R^{202}$, wherein (a) when the alkyl is methyl, the methyl may be optionally substituted with 1, 2, or 3 halogen substituents, (b) when the alkyl comprises at least two carbon atoms, the alkyl may be optionally

88
30

substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, oxo, C₁ to C₂ alkoxy and hydroxy; and wherein R²⁰¹ and R²⁰² are independently selected from the group consisting of hydrogen and C₁ to C₂ alkyl.

- 5 In one embodiment of Formula I, R² may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of chloro, fluoro, methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, trifluoromethyl, hydroxy, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, amino, methylamino, dimethylamino, ethylamino, and diethylamino. In another embodiment of Formula I, R² may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of fluoro, methyl, trifluoromethyl, methoxy, trifluoromethoxy, amino, methylamino, and dimethylamino.
- 10

In one embodiment of Formula I, R² is substituted with one or more fluoro substituents. In another embodiment of Formula I, R² is substituted with one fluoro substituent. In another embodiment of Formula I, R² is substituted with two fluoro substituents.

15

In one embodiment of Formula I, R² is substituted with methoxy.

- In one embodiment of Formula I, R² is substituted at the para position with a substituent selected from the group consisting of fluoro, methyl, trifluoromethyl, methoxy, trifluoromethoxy, amino, methylamino, and dimethylamino. In another embodiment of Formula I, R² is substituted at the para position with a substituent selected from the group consisting of fluoro, methyl, trifluoromethyl, methoxy, and trifluoromethoxy. In another embodiment of Formula I, R² is substituted at the para position with methoxy.
- 20

- 25 In one embodiment of Formula I, R² is selected from the group in Table A consisting of Formula I-1, Formula I-5, Formula I-6, and Formula I-11, wherein R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² and R¹³ are independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, oxo, alkyl, -OR²⁰¹, -C(O)R²⁰¹, -OC(O)R²⁰¹, -C(O)OR²⁰¹, -NR²⁰¹R²⁰² and -C(O)NR²⁰¹R²⁰², wherein the alkyl substituent may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, oxo, -OR²⁰³, and -C(O)OR²⁰³; wherein R²⁰¹, R²⁰², and R²⁰³ are independently selected from the group consisting of hydrogen and C₁ to C₄ alkyl. In another embodiment of Formula I, R² is selected from the group in Table A consisting of Formula I-1 and Formula I-6, wherein R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² and R¹³ are independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, oxo, alkyl, -OR²⁰¹, -C(O)R²⁰¹, -OC(O)R²⁰¹, -C(O)OR²⁰¹, -NR²⁰¹R²⁰² and -C(O)NR²⁰¹R²⁰², wherein the alkyl substituent may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, oxo, -OR²⁰³, and -C(O)OR²⁰³; wherein R²⁰¹, R²⁰², and R²⁰³ are independently selected from the group consisting of hydrogen and C₁ to C₄ alkyl. In another
- 30
- 35

39

- embodiment of Formula I, R^2 is selected from the group in Table A consisting of Formula I-1, and Formula I-5, wherein R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} and R^{13} are independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, alkyl, haloalkyl, oxy, alkoxy, hydroxy, and carboxy. In another embodiment of Formula I, R^2 is selected from the group in Table A consisting of Formula I-1, and Formula I-6, wherein R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} and R^{13} are independently selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, methyl, trifluoromethyl, and methoxy. In another embodiment of Formula I, R^2 is selected from the group in Table A consisting of Formula I-1 and Formula I-6, wherein R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} and R^{13} are independently selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, methyl, trifluoromethyl, and methoxy.
- 10 In another embodiment of Formula I, R^2 is as provided in Formula I-3 in Table A, wherein R^{11} is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, methyl, trifluoromethyl, and methoxy. In another embodiment of Formula I, the R^2 substituent is as provided in Formula I-4 in Table A.

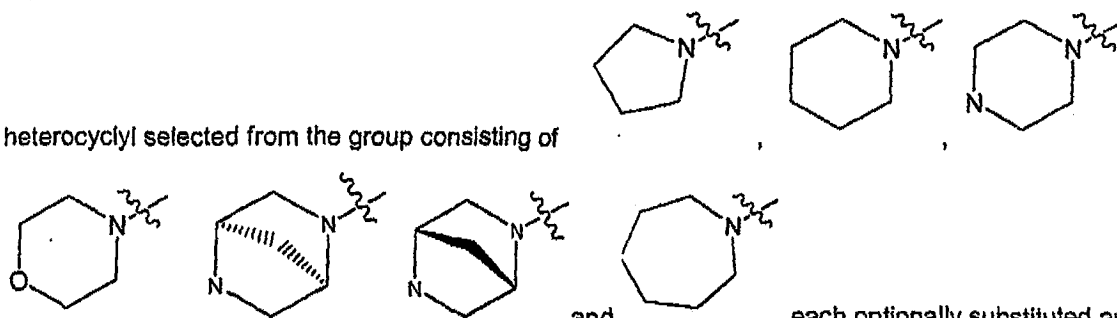
Embodiments of $-NR^{6A}R^{6B}$ Substituent

- 15 In one embodiment of Formula I, R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a partially or fully saturated 3 to 14 membered ring heterocyclyl, optionally substituted as provided in Formula I. In another embodiment, R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a partially or fully saturated 5 to 7 membered ring heterocyclyl, optionally substituted as provided in Formula I. In another embodiment, R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a partially or fully saturated 5 to 6 membered ring heterocyclyl, optionally substituted as provided in Formula I.

- 25 In one embodiment of Formula I, R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a heterocyclyl selected from the group consisting of pyrrolidinyl, piperadinyl, piperazinyl, morpholinyl, and diazapinyl, wherein the pyrrolidinyl, piperadinyl, piperazinyl, morpholinyl, and diazapinyl may be optionally substituted as provided in Formula I.

In another embodiment, R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a

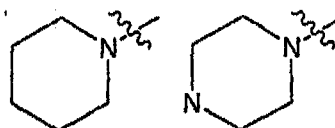
heterocyclyl selected from the group consisting of



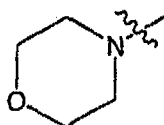
- 30 , each optionally substituted as provided in Formula I.

In another embodiment, R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a

heterocyclyl selected from the group consisting of



, and



, each optionally substituted as provided in Formula I. In another embodiment, R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a piperazinyl as provided in Formula I-22.

In one embodiment, the R^{6A} and R^{6B} heterocyclyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, cyano, oxo, alkyl, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$, wherein (a) said alkyl substituent may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$, and $-C(O)NR^{603}R^{604}$; and

R^{601} , R^{602} , R^{603} and R^{604} are independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl, wherein (a) said R^{601} and R^{602} alkyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, hydroxy, carboxy, oxo, alkynyl, haloalkynyl, hydroxyalkynyl, carboxyalkynyl, alkoxy, haloalkoxy, hydroxyalkoxy, and carboxyalkoxy.

In another embodiment, the R^{6A} and R^{6B} heterocyclyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, alkyl, and $-OR^{601}$, wherein (a) said alkyl substituent may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$, and $-C(O)NR^{603}R^{604}$; and R^{601} , R^{603} and R^{604} are independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl.

In another embodiment, the R^{6A} and R^{6B} heterocyclyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, alkyl, and $-OR^{601}$, wherein (a) said alkyl substituent may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$, and $-C(O)NR^{603}R^{604}$; and R^{601} , R^{603} and R^{604} are independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl.

2/3 33
33

In another embodiment, the R^{6A} and R^{6B} heterocyclyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, and $-OR^{601}$, wherein (a) said alkyl substituent may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, and $-C(O)NR^{603}R^{604}$; and R^{601} , R^{603} and R^{604} are independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl.

In another embodiment, the R^{6A} and R^{6B} heterocyclyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, alkyl, hydroxyalkyl, alkylcarboxyalkyl, carboxyalkyl, and aminocarbonyl.

In another embodiment, the R^{6A} and R^{6B} heterocyclyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH_3$, $-C(CH_3)_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, and $-C(O)NH_2$. In another embodiment, the R^{6A} and R^{6B} heterocyclyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2(CH_3)CH(CH_3)OH$, and $-CH_2C(CH_3)_2OH$.

In another embodiment, the R^{6A} and R^{6B} heterocyclyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of hydrogen and $-CH_2CH_2OH$. In another embodiment, the R^{6A} and R^{6B} heterocyclyl may be optionally substituted with one or more $-CH_2CH_2OH$.

Embodiments of R^8 Substituent

In one embodiment of Formula I, R^8 is C_1 to C_{10} alkyl, optionally substituted as provided in Formula I. In another embodiment of Formula I, R^8 is C_1 to C_8 alkyl, optionally substituted as provided in Formula I. In another embodiment of Formula I, R^8 is C_1 to C_6 alkyl, optionally substituted as provided in Formula I. In another embodiment of Formula I, R^8 is C_1 to C_4 alkyl, optionally substituted as provided in Formula I. In another embodiment of Formula I, R^8 is ethyl, optionally substituted as provided in Formula I.

In one embodiment of Formula I, R^8 is substituted with $-OR^{801}$, wherein R^{801} is as provided in Formula I. In another embodiment of Formula I, R^8 may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen and $-OR^{801}$, wherein R^{801} is selected from the group consisting of hydrogen and C_1 to C_8 alkyl, wherein (a) when the C_1 to C_8

34

alkyl is methyl, the methyl may be optionally substituted with 1, 2, or 3 fluoro substituents, (b) when the C₁ to C₆ alkyl comprises at least two carbon atoms, the alkyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, hydroxy, carboxy, oxo, alkynyl, haloalkynyl, hydroxyalkynyl, carboxyalkynyl, alkoxy, haloalkoxy, hydroxyalkoxy, and carboxyalkoxy.

In another embodiment of Formula I, R⁸⁰¹ is C₂ to C₄ alkyl optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, carboxy, alkoxy, haloalkyl, hydroxyalkyl, carboxyalkyl, haloalkoxy, hydroxyalkoxy, and carboxyalkoxy. In another embodiment of Formula I, R⁸ may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, haloalkoxy, hydroxy, and alkoxy. In another embodiment of Formula I, R⁸ may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of haloalkoxy and alkoxy. In another embodiment of Formula I, R⁸ is ethyl optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, haloalkoxy, hydroxy, carboxy, and alkoxy. In another embodiment of Formula I, R⁸ is ethyl optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of haloalkoxy and alkoxy.

In another embodiment of Formula I, R⁸ is alkyl substituted with -OR⁸⁰¹, wherein R⁸⁰¹ is as provided in Formula I.

In another embodiment of Formula I, R⁸ is alkoxyalkyl, optionally substituted as provided in Formula I.

In another embodiment of Formula I, R⁸ is a (C₁ to C₄)alkoxy(C₁ to C₄)alkyl, optionally substituted as provided in Formula I.

In another embodiment of Formula I, R⁸ is methoxyethyl, as provided in Formula I-13 in Table A. In another embodiment of Formula I, R⁸ is ethoxyethyl, as provided in Formula I-14 in Table A.

In another embodiment of Formula I, R⁸ is propoxyethyl, as provided in Formula I-15 in Table A.

In another embodiment of Formula I, R⁸ is trifluoroethylethoxy as provided in Formula I-16 in Table A.

Additional Embodiments

The following are additional embodiments of the compounds of Formula I. Unless otherwise specified, substituents are as provided in Formula I. Further embodiments of Formula I provided when R^2 , R^{6A} , R^{6B} and R^8 are selected from the various embodiments provided above.

5 **Embodiments where R^8 is alkyl substituted with $-OR^{801}$, R^2 is phenyl or 5 to 6 membered heteroaryl**

In one embodiment of Formula I, R^2 is selected from the group consisting of phenyl and 5 to 6 membered ring heterocycl, wherein the R^2 phenyl and heterocycl may be optionally substituted as provided in Formula I, and R^8 is alkyl substituted with $-OR^{801}$, wherein R^{801} is as provided in

10 Formula I.

In one embodiment of Formula I, R^2 is selected from the group consisting of phenyl and 5 to 6 membered ring heteroaryl, wherein the R^2 phenyl and heteroaryl may be optionally substituted as provided in Formula I, and R^8 is alkyl substituted with $-OR^{801}$, wherein R^{801} is as provided in Formula I. In another embodiment of Formula I, R^2 is selected from the group consisting of phenyl and 5 to 6 membered ring heteroaryl, wherein the R^2 phenyl and heterocycl may be optionally substituted as provided in Formula I, and R^8 is alkoxyalkyl, wherein the R^8 alkoxyalkyl may be optionally substituted as provided in Formula I.

15 In another embodiment of Formula I, R^2 is selected from the group consisting of phenyl, thienyl, pyridinyl, and isoquinolinyl wherein the R^2 phenyl, thienyl, pyridinyl, and isoquinolinyl may be optionally substituted as provided in Formula I, and R^8 is a $(C_1$ to $C_4)$ alkoxy $(C_1$ to $C_4)$ alkyl, wherein the R^8 alkoxyalkyl may be optionally substituted as provided in Formula I.

20 In another embodiment of Formula I, R^2 is selected from the group consisting of phenyl, thienyl and pyridinyl, wherein the R^2 phenyl, thienyl and pyridinyl may be optionally substituted as provided in Formula I, and R^8 is selected from the group consisting of methoxyethyl, ethoxyethyl, propoxyethyl, and trifluoroethoxyethyl.

25 In another embodiment of Formula I, R^2 is selected from the group consisting of phenyl and pyridinyl, wherein the R^2 phenyl and pyridinyl may be optionally substituted as provided in Formula I, and R^8 is selected from the group consisting of methoxyethyl, ethoxyethyl, propoxyethyl, and trifluoroethylethoxy.

30 In another embodiment of Formula I, R^2 is selected from the group consisting of phenyl and pyridinyl, wherein the R^2 phenyl and pyridinyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy, ethoxy, isopropoxy, hydroxy, hydroxymethyl, ethanone, dimethylamino and ethylsulfonyl

270
136

and R⁸ is selected from the group consisting of methoxyethyl, ethoxyethyl, propoxyethyl and trifluoroethylethoxy.

5 In another embodiment of Formula I, R² is selected from the group consisting of phenyl and pyridinyl, wherein the R² phenyl and pyridinyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, chloro, methyl, and methoxy and R⁸ is selected from the group consisting of methoxyethyl, ethoxyethyl, and propoxyethyl.

10 In another embodiment of Formula I, R² is pyridinyl, optionally substituted with methoxy, and R⁸ is propoxyethyl.

In another embodiment, R² and R⁸ are as provided in Formula I-18 of Table A.

15 **Embodiments where R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a partially or fully saturated 5 to 7 membered ring heterocyclyl and R⁸ is alkyl substituted with -OR⁸⁰¹**

In one embodiment, R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached is a partially or fully saturated 5 to 7 membered ring heterocyclyl, wherein the 5 to 7 membered ring heterocyclyl may be optionally substituted as provided in Formula I, and R⁸ is alkyl substituted with -OR⁸⁰¹, wherein R⁸⁰¹ is as provided in Formula I.

20

In another embodiment, R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a partially or fully saturated 5 to 7 membered ring heterocyclyl heterocyclyl selected from the group consisting of pyrrolidinyl, piperadinyl, piperazinyl, morpholinyl; and diazapinyl, wherein the pyrrolidinyl, piperadinyl, piperazinyl, morpholinyl, and diazapinyl may be optionally substituted as provided in Formula I, and R⁸ is alkyl substituted with -OR⁸⁰¹, wherein R⁸⁰¹ is as provided in Formula I.

25

30 In another embodiment, R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a partially or fully saturated 5 to 7 membered ring heterocyclyl heterocyclyl selected from the group consisting of piperadinyl, piperazinyl, and morpholinyl, wherein the piperadinyl, piperazinyl, and morpholinyl may be optionally substituted as provided in Formula I, and R⁸ is alkyl substituted with -OR⁸⁰¹, wherein R⁸⁰¹ is as provided in Formula I.

35

In another embodiment, R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached forms a piperadinyll optionally substituted as provided in Formula I, and R^8 is alkyl substituted with $-OR^{801}$, wherein R^{801} is as provided in Formula I.

5 In another embodiment, R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached forms a piperazinyll optionally substituted as provided in Formula I, and R^8 is alkyl substituted with $-OR^{801}$, wherein R^{801} is as provided in Formula I.

10 **Embodiments where R^2 is phenyl or 5 to 6 membered heteroaryl, R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a 5 to 7 membered fully saturated heterocyclyl, and R^8 is alkyl substituted with $-OR^{801}$**

15 In one embodiment of Formula I, R^2 is selected from the group consisting of phenyl and 5 to 6 membered ring heteroaryl, wherein the R^2 phenyl and heteroaryl may be optionally substituted as provided in Formula I; R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached is a partially or fully saturated 5 to 7 membered ring heterocyclyl, wherein the 5 to 7 membered ring heterocyclyl may be optionally substituted as provided in Formula I; and R^8 is alkyl substituted with $-OR^{801}$, wherein R^{801} is as provided in Formula I.

20 In another embodiment of Formula I, R^2 is selected from the group consisting of phenyl, thienyl, pyridinyl, and isoquinolinyl, wherein the R^2 phenyl, thienyl, pyridinyl, and isoquinolinyl may be optionally substituted as provided in Formula I; R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a heterocyclyl selected from the group consisting of pyrrolidinyl, piperadinyll, piperazinyll, morpholinyl, and diazapinyll, wherein the pyrrolidinyl, piperadinyll, piperazinyll, morpholinyl, and diazapinyll may be optionally substituted as provided in Formula I; and R^8 is alkyl substituted with $-OR^{801}$, wherein R^{801} is as provided in Formula I.

25 **Embodiments where R^2 is phenyl, thienyl or pyridinyl, R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a partially of fully saturated 5 to 7 membered ring heterocyclyl, and R^8 is alkyl substituted with $-OR^{801}$**

30 In one embodiment of Formula I, R^2 is selected from the group consisting of phenyl, thienyl, and pyridinyl, wherein the R^2 phenyl, thienyl, and pyridinyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, nitro, oxo, alkyl, alkenyl, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$, and $-S(O)_2R^{201}$; wherein said alkyl and alkenyl substituents may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, oxo, $-OR^{203}$, and $-C(O)OR^{203}$; and

R^{201} , R^{202} and R^{203} are independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl, wherein said alkyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy and alkoxy;

5 R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a partially or fully saturated 5 to 7 membered ring heterocyclyl, wherein the 5 to 7 membered ring heterocyclyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, cyano, oxo, alkyl, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, and $-C(O)NR^{601}R^{602}$, wherein (a) said alkyl substituent may be optionally substituted with one or more substituent selected from the group consisting of halogen, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$, and $-C(O)NR^{603}R^{604}$; and

10 R^{601} , R^{602} , R^{603} and R^{604} are independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl, wherein (a) said R^{601} and R^{602} alkyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, hydroxy, carboxy, 15 oxo, alkynyl, haloalkynyl, hydroxyalkynyl, carboxyalkynyl, alkoxy, haloalkoxy, hydroxyalkoxy, and carboxyalkoxy;

R^8 is alkyl substituted with $-OR^{801}$; and

20 R^{801} is selected from the group consisting of hydrogen and alkyl wherein (a) when said alkyl is methyl, said methyl may be optionally substituted with 1, 2, or 3 fluoro substituents, (b) when said alkyl comprises at least two carbon atoms, said alkyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, carboxy, oxo, and alkynyl.

25 In another embodiment, R^8 is C_1 to C_4 alkyl substituted with $-R^{801}$, wherein R^{801} is C_1 to C_4 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 fluoro substituents.

30 In another embodiment, R^8 is C_1 to C_4 alkyl substituted with $-R^{801}$, wherein R^{801} is C_1 to C_4 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 fluoro substituents and R^2 is selected from the group consisting of phenyl, thienyl, and pyridinyl, wherein the R^2 phenyl, thienyl, and pyridinyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of hydroxy, halogen, alkyl, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $NR^{201}R^{202}$, - and $-S(O)_2R^{201}$; wherein said alkyl may be optionally substituted with one or more $-OR^{203}$, and R^{201} , R^{202} and R^{203} are independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl. In another embodiment, the R^2 phenyl, thienyl, and pyridinyl may be optionally substituted with one or more substituents 35 independently selected from the group consisting of hydroxy, chloro, fluoro, methyl, methoxy, ethoxy, hydroxymethyl, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, and $-S(O)_2CH_2(CH_3)$.

3A
39

In another embodiment, R^6 is C_1 to C_4 alkyl substituted with $-R^{601}$, wherein R^{601} is C_1 to C_4 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 fluoro substituents and R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a heterocyclyl selected from the group consisting of pyrrolidinyl, piperadinyl, piperazinyl, morpholinyl, and diazapinyl, wherein the pyrrolidinyl, piperadinyl, piperazinyl, morpholinyl, and diazapinyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, alkyl, $-OR^{601}$, and $-C(O)NR^{601}R^{602}$, wherein said alkyl substituent may be optionally substituted with one or more substituent selected from the group consisting of $-OR^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, and $-NR^{603}R^{604}$; and R^{601} , R^{602} , R^{603} and R^{604} are independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl. In another embodiment, R^6 is C_1 to C_4 alkyl substituted with $-R^{601}$, wherein R^{601} is C_1 to C_4 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 fluoro substituents and R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a heterocyclyl selected from the group consisting of piperadinyl, piperazinyl and morpholinyl wherein the piperadinyl, piperazinyl and morpholinyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of chloro, hydroxy, methyl, ethyl, propyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$, and $-C(O)NH_2$. In another embodiment, R^6 is C_1 to C_4 alkyl substituted with $-R^{601}$, wherein R^{601} is C_1 to C_4 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 fluoro substituents and R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a piperazinyl wherein the piperazinyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of chloro, hydroxy, methyl, ethyl, propyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$, and $-C(O)NH_2$.

In another embodiment, R^6 is C_1 to C_4 alkyl substituted with $-R^{601}$, wherein R^{601} is C_1 to C_4 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 fluoro substituents; R^2 is selected from the group consisting of phenyl and pyridinyl, wherein the phenyl and pyridinyl may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, chloro, fluoro, methyl, methoxy, ethoxy, hydroxymethyl, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, and $-S(O)_2CH_2(CH_3)$, and R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a heterocyclyl selected from the group consisting of piperadinyl, piperazinyl, and morpholinyl wherein the piperadinyl, piperazinyl, and morpholinyl may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of chloro, hydroxy, ethyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$, and $-C(O)NH_2$.

In another embodiment, R^2 is pyridinyl substituted with methoxy; R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a piperazinyl, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of chloro, hydroxy, ethyl, hydroxymethyl,

hydroxyethyl, hydroxypropyl, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, and $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; and R^8 is propoxyethyl.

Embodiments where R^2 is phenyl, thienyl or pyridinyl, R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a pyrrolidinyl, piperadinyl, piperazinyl or morpholino, and R^8 is alkyl substituted with $-\text{OR}^{601}$

In one embodiment of Formula I, R^2 is selected from the group consisting of phenyl, thienyl, and pyridinyl, wherein the R^2 phenyl, thienyl, and pyridinyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, nitro, oxo, alkyl, alkenyl, $-\text{OR}^{201}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{201}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{201}$, $-\text{NR}^{201}\text{R}^{202}$, and $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{201}$; wherein said alkyl and alkenyl substituents may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, oxo, $-\text{OR}^{203}$, and $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{203}$; and

R^{201} , R^{202} and R^{203} are independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl, wherein said alkyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy and alkoxy;

R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a heterocyclyl selected from the group consisting of pyrrolidinyl, piperadinyl, piperazinyl, morpholinyl, and diazapinyl, wherein the pyrrolidinyl, piperadinyl, piperazinyl, morpholinyl, and diazapinyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, cyano, oxo, alkyl, $-\text{OR}^{601}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{601}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{601}$, $-\text{NR}^{601}\text{R}^{602}$, $-\text{N}(\text{R}^{601})\text{C}(\text{O})\text{R}^{602}$, and $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{601}\text{R}^{602}$, wherein said alkyl substituent may be optionally substituted with one or more substituent selected from the group consisting of halogen, $-\text{OR}^{603}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{603}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{603}$, $-\text{NR}^{603}\text{R}^{604}$, and $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{603}\text{R}^{604}$; and

R^{601} , R^{602} , R^{603} and R^{604} are independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl, wherein (a) said R^{601} and R^{602} alkyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, hydroxy, carboxy, oxo, alkynyl, haloalkynyl, hydroxyalkynyl, carboxyalkynyl, alkoxy, haloalkoxy, hydroxyalkoxy, and carboxyalkoxy.

R^8 is alkyl substituted with $-\text{OR}^{601}$; and

R^{601} is selected from the group consisting of hydrogen and alkyl wherein (a) when said alkyl is methyl, said methyl may be optionally substituted with 1, 2, or 3 fluoro substituents, (b) when said alkyl comprises at least two carbon atoms, said alkyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, carboxy, oxo, and alkynyl.

In another embodiment, R^8 is C_1 to C_4 alkyl substituted with $-\text{R}^{601}$, wherein R^{601} is C_1 to C_4 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 fluoro substituents. In another embodiment, R^8 is C_1 to C_4 alkyl

47

substituted with $-R^{801}$, wherein R^{801} is C_1 to C_4 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 fluoro substituents and R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a heterocyclyl selected from the group consisting of piperadiny, piperaziny, and morpholiny, wherein the piperadiny, piperaziny, and morpholiny may be optionally substituted as provided above. In

5 another embodiment, R^8 is C_1 to C_4 alkyl substituted with $-R^{801}$, wherein R^{801} is C_1 to C_4 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 fluoro substituents; R^2 is selected from the group consisting of phenyl and pyridiny, wherein the R^2 phenyl and pyridiny may be optionally substituted as provided above, and R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a heterocyclyl selected from the group consisting of piperadiny, piperaziny, and morpholiny, wherein the

10 piperadiny, piperaziny, and morpholiny may be optionally substituted as provided above. In another embodiment, R^8 is C_1 to C_4 alkyl substituted with $-R^{801}$, wherein R^{801} is C_1 to C_4 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 fluoro substituents; R^2 is phenyl, wherein the phenyl may be optionally substituted as provided above, and R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a heterocyclyl selected from the group consisting of piperadiny and piperaziny,

15 wherein the piperadiny and piperaziny may be optionally substituted as provided above. In another embodiment, R^8 is C_1 to C_4 alkyl substituted with $-R^{801}$, wherein R^{801} is C_1 to C_4 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 fluoro substituents; R^2 is phenyl, optionally substituted as provided above, and R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a piperadiny wherein the piperadiny may be optionally substituted as provided above.

20

In another embodiment, R^8 is C_1 to C_4 alkyl substituted with $-R^{801}$, wherein R^{801} is C_1 to C_4 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 fluoro substituents; R^2 is pyridiny, wherein the pyridiny may be optionally substituted as provided above, and R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a heterocyclyl selected from the group consisting of piperadiny and piperaziny,

25 wherein the piperadiny and piperaziny may be optionally substituted as provided above.

In another embodiment, R^8 is C_1 to C_4 alkyl substituted with $-R^{801}$, wherein R^{801} is C_1 to C_4 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 fluoro substituents; R^2 is pyridiny, wherein the pyridiny may be optionally substituted as provided above, and R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a piperaziny wherein the piperaziny may be optionally substituted as provided above.

30

In another embodiment, R^8 is C_1 to C_4 alkyl substituted with $-R^{801}$, wherein R^{801} is C_1 to C_4 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 fluoro substituents; R^2 is pyridiny, wherein the pyridiny may be optionally substituted as provided above, and R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a piperadiny wherein the piperadiny may be optionally substituted as provided above.

35

42

In another embodiment, R^8 is C_1 to C_4 alkyl substituted with $-R^{801}$, wherein R^{801} is C_1 to C_4 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 fluoro substituents; R^2 is selected from the group consisting of phenyl, thienyl and pyridinyl, wherein the R^2 phenyl, thienyl and pyridinyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of hydroxy, halogen, alkyl, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$, and $S(O)_2R^{201}$; wherein said alkyl may be optionally substituted with one or more $-OR^{203}$; and R^{201} , R^{202} , and R^{203} are independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl. In another embodiment, R^8 is C_1 to C_4 alkyl substituted with $-R^{801}$, wherein R^{801} is C_1 to C_4 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 fluoro substituents; R^2 is selected from the group consisting of phenyl, thienyl and pyridinyl, wherein the R^2 phenyl, thienyl and pyridinyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of hydroxy, chloro, fluoro, methyl, methoxy, ethoxy, hydroxymethyl, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ and $-S(O)_2CH_2CH_3$.

In another embodiment, R^8 is C_1 to C_4 alkyl substituted with $-R^{801}$, wherein R^{801} is C_1 to C_4 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 fluoro substituents; R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a heterocyclyl selected from the group consisting of pyrrolidinyl, piperadinyl, piperazinyl, morpholinyl, and diazapinyl, wherein the pyrrolidinyl, piperadinyl, piperazinyl, morpholinyl, and diazapinyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, alkyl, $-OR^{601}$, and $-C(O)NR^{601}R^{602}$, wherein said alkyl substituent may be optionally substituted with one or more substituent selected from the group consisting of $-OR^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, and $-NR^{603}R^{604}$, and R^{601} , R^{602} , R^{603} , and R^{604} are independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl.

In another embodiment, R^8 is C_1 to C_4 alkyl substituted with $-R^{801}$, wherein R^{801} is C_1 to C_4 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 fluoro substituents; R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a heterocyclyl selected from the group consisting of pyrrolidinyl, piperadinyl, piperazinyl, morpholinyl, and diazapinyl; wherein the pyrrolidinyl, piperadinyl, piperazinyl, morpholinyl, and diazapinyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of chloro, hydroxy, ethyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$, and $-C(O)NH_2$.

In another embodiment, R^2 is selected from the group consisting of phenyl and pyridinyl, wherein the phenyl and pyridinyl may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, cyano, nitro, oxo, alkyl, alkenyl, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$, and $-S(O)_2R^{201}$; wherein said alkyl and alkenyl substituents may be optionally substituted

Handwritten marks: "Hed" and "13".

with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, oxo, -OR²⁰³, and -C(O)OR²⁰³; and

R²⁰¹, R²⁰² and R²⁰³ are independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl, wherein said alkyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy and alkoxy;

R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a heterocyclyl selected from the group consisting of piperadiny, piperaziny, and morpholiny wherein the piperadiny, piperaziny, and morpholiny may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydrogen, halogen, cyano, oxo, alkyl, -OR⁶⁰¹, -C(O)R⁶⁰¹, -C(O)OR⁶⁰¹, -NR⁶⁰¹R⁶⁰², -N(R⁶⁰¹)C(O)R⁶⁰², and -C(O)NR⁶⁰¹R⁶⁰², wherein (a) said alkyl substituent may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, -OR⁶⁰³, -C(O)R⁶⁰³, -C(O)OR⁶⁰³, and -NR⁶⁰³R⁶⁰⁴; and

R⁶⁰¹, R⁶⁰², R⁶⁰³ and R⁶⁰⁴ are independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl, wherein (a) said R⁶⁰¹ and R⁶⁰² alkyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, hydroxy, carboxy, oxo, alkynyl, haloalkynyl, hydroxyalkynyl, carboxyalkynyl, alkoxy, haloalkoxy, hydroxyalkoxy, and carboxyalkoxy.

In another embodiment, R² is selected from the group consisting of phenyl and pyridinyl, wherein the phenyl and pyridinyl may be optionally substituted with hydroxy, halogen, alkyl, -OR²⁰¹, -C(O)R²⁰¹, NR²⁰¹R²⁰², - and -S(O)₂R²⁰¹; wherein said alkyl may be optionally substituted with one or more -OR²⁰³;

R²⁰¹, R²⁰² and R²⁰³ are independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl;

R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a heterocyclyl selected from the group consisting of piperadiny, piperaziny, and morpholiny wherein the piperadiny, piperaziny, and morpholiny may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, alkyl, -OR⁶⁰¹, and -C(O)NR⁶⁰¹R⁶⁰², wherein said alkyl substituent may be optionally substituted with one or more substituent selected from the group consisting of -OR⁶⁰³, -C(O)OR⁶⁰³, and -NR⁶⁰³R⁶⁰⁴; and

R⁶⁰¹, R⁶⁰², R⁶⁰³ and R⁶⁰⁴ are independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl.

In another embodiment, R⁶ is C₁ to C₄ alkyl substituted with -R⁶⁰¹, wherein R⁶⁰¹ is C₁ to C₄ alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 fluoro substituents; R² is selected from the group consisting of phenyl and pyridinyl, wherein the phenyl and pyridinyl may be optionally substituted with one or more

44
8/9

substituents selected from the group consisting of hydroxy, chloro, fluoro, methyl, methoxy, ethoxy, hydroxymethyl, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, and $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)$, and

R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a heterocyclyl selected from the group consisting of piperadiny, piperaziny, and morpholiny wherein the piperadiny, piperaziny, and morpholiny may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of chloro, hydroxy, ethyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, and $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

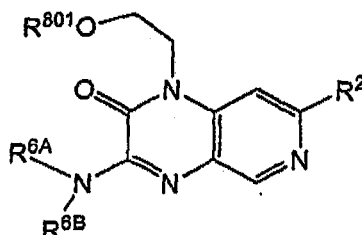
10 In another embodiment, R^8 is ethyl substituted with $-\text{R}^{\text{801}}$, wherein R^{801} is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, ethyl, and propyl wherein said methyl, ethyl and propyl may be optionally substituted with 1, 2 or 3 fluoro substituents; R^2 is selected from the group consisting of phenyl and pyridiny, wherein the phenyl and pyridiny may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, chloro, fluoro, methyl, methoxy, ethoxy, hydroxymethyl, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, and $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)$, and

15 R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a heterocyclyl selected from the group consisting of piperadiny, piperaziny, and morpholiny wherein the piperadiny, piperaziny, and morpholiny may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of chloro, hydroxy, ethyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, and $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

20 In another embodiment, R^2 is pyridiny substituted with methoxy, and R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a piperaziny, wherein the piperaziny may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of chloro, hydroxy, ethyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, and $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; and R^8 is propoxyethyl.

Embodiments of Formula I-12

30 In one embodiment, the invention comprises compounds having the structure of Formula I-12 of Table A :



45
elb

wherein:

R^2 is pyridinyl, optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, nitro, oxo, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-OC(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$, $-N(R^{202})C(O)R^{202}$, $-C(O)NR^{201}R^{202}$, $-C(O)NR^{201}C(O)R^{202}$ and $-S(O)_2R$; wherein said alkyl, alkenyl, and alkynyl and cycloalkyl substituents may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, oxo, $-OR^{203}$, and $-C(O)OR^{203}$;

R^{201} , R^{202} and R^{203} are independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl, wherein said alkyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, alkoxy, carboxy and $-C(O)NH_2$;

R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a 5 to 7 membered partially or fully saturated ring heterocyclyl, wherein the heterocyclyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, oxo, alkyl, alkenyl, alkynyl, cyano, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-OC(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$, $-C(O)NR^{601}C(O)R^{602}$, cycloalkyl, aryl, and heterocyclyl, wherein (a) said alkyl, alkoxy, alkylamino, alkylcarbonyl, alkenyl, alkynyl and cycloalkyl substituents may be

optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, oxo, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-OC(O)R^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$, $-N(R^{603})C(O)R^{604}$, $-C(O)NR^{603}R^{604}$, $-C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$, $-SR^{603}$, $-S(O)R^{603}$, $-S(O)_2R^{603}$, $-N(R^{603})S(O)_2R^{604}$, and $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$, $C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$, $-SR^{603}$, $-S(O)R^{603}$, $-S(O)_2R^{603}$, $-N(R^{603})S(O)_2R^{604}$, and $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$, and (b) said R^6 aryl and heterocyclyl substituents may be

optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cyano, oxo, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-OC(O)R^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$, $-C(O)NR^{601}C(O)R^{602}$, $-SR^{601}$, $-S(O)R^{602}$, $-S(O)_2R^{601}$, $-N(R^{601})S(O)_2R^{602}$, and $-S(O)_2NR^{601}R^{602}$;

R^{601} , R^{602} , R^{603} and R^{604} are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, and alkynyl, wherein (a) said R^{601} and R^{602} alkyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, hydroxy, carboxy, oxo, alkynyl, haloalkynyl, hydroxyalkynyl, carboxyalkynyl, alkoxy, haloalkoxy, hydroxyalkoxy, and carboxyalkoxy, and (b) said R^{601} and R^{602} alkenyl and alkynyl substituents may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, hydroxy, carboxy, oxo, alkoxy, haloalkoxy, hydroxyalkoxy, and carboxyalkoxy; and

R^{601} is selected from the group consisting of hydrogen, and methyl, ethyl and propyl, wherein said methyl, ethyl and propyl may be optionally substituted with 1, 2, or 3 fluoro substituents.

46
EJ

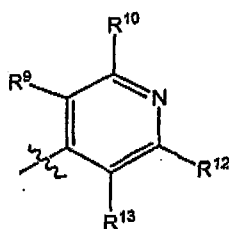
In another embodiment of Formula I-12, R^2 is pyridinyl optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of hydroxy, halogen, alkyl, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $NR^{201}R^{202}$, $-$ and $-S(O)_2R^{201}$; wherein said alkyl may be optionally substituted with one or more $-OR^{203}$, and R^{201} , R^{202} and R^{203} are independently selected from the group consisting of

5 hydrogen and alkyl.

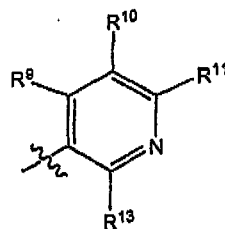
In another embodiment of Formula I-12, R^2 is pyridinyl optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of hydroxy, chloro, fluoro, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, hydroxymethyl, hydroxyethyl, $-C(O)C(CH_3)_2$, $-C(O)CH_3$, $-N(CH_3)_2$, and $-S(O)_2CH_2(CH_3)$.

10

In another embodiment of Formula I-12, the R^2 pyridinyl is selected from the group consisting of



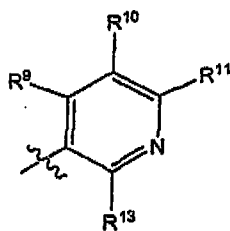
and



, wherein R^9 , R^{10} , R^{11} , and R^{13} are independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, alkyl, hydroxyalkyl, aminoalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, amino, alkylamino, aminosulfonyl, and alkylsulfonyl.

15

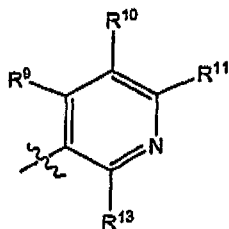
In another embodiment of Formula I-12, the R^2 pyridinyl has the structure



, wherein R^9 , R^{10} , R^{11} , and R^{13} are independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, alkyl, hydroxyalkyl, aminoalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, amino, alkylamino, aminosulfonyl, and alkylsulfonyl.

20

In another embodiment of Formula I-12, the R^2 pyridinyl has the structure

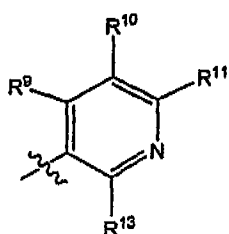


, wherein R^9 , R^{10} , R^{11} , and R^{13} are independently selected from the group

47
16

consisting of hydrogen, chloro, fluoro, hydroxy, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, hydroxymethyl, hydroxyethyl, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, and $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)$.

In another embodiment of Formula I-12, the R^2 pyridinyl has the structure

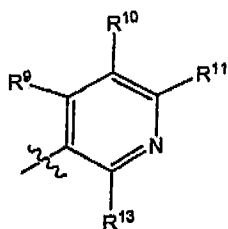


5

wherein at least one of R^9 , R^{10} , R^{11} , and R^{13} are independently selected from the group consisting of chloro, fluoro, hydroxy, methyl, methoxy, ethoxy, hydroxymethyl, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, and $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)$.

10

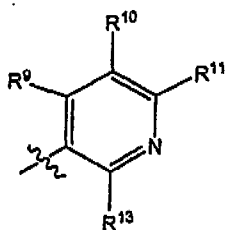
In another embodiment of Formula I-12, the R^2 pyridinyl has the structure



wherein R^9 , R^{10} and R^{13} are each hydrogen, and R^{11} is selected from the group consisting of hydrogen, chloro, fluoro, hydroxy, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, hydroxymethyl, hydroxyethyl, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, and $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)$.

15

In another embodiment of Formula I-12, the R^2 pyridinyl has the structure

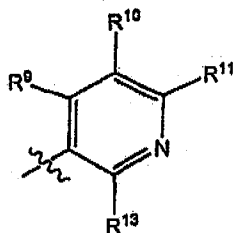


wherein R^9 , R^{10} and R^{13} are each hydrogen, and R^{11} is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, methoxy, and $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

20

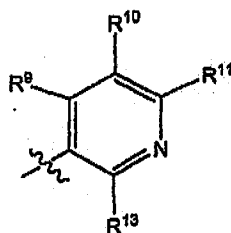
48
H

In another embodiment of Formula I-12, the R² pyridinyl has the structure



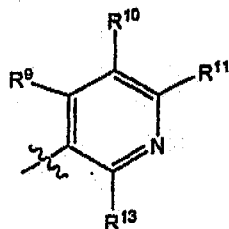
, wherein R⁹, R¹⁰ and R¹³ are each hydrogen, and R¹¹ is methoxy.

In another embodiment of Formula I-12, R² pyridinyl has the structure



wherein R⁹, R¹⁰ and R¹³ are each hydrogen, and R¹¹ is selected from the group consisting of hydrogen, chloro, fluoro, hydroxy, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, hydroxymethyl, hydroxyethyl, -C(O)CH₃, -C(O)CH(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, and -S(O)₂CH₂(CH₃); R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a 5 to 7 membered partially or fully saturated ring heterocyclyl, wherein the heterocyclyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, cyano, oxo, alkyl, -OR⁶⁰¹, -C(O)R⁶⁰¹, -C(O)OR⁶⁰¹, -NR⁶⁰¹R⁶⁰², -N(R⁶⁰¹)C(O)R⁶⁰², and -C(O)NR⁶⁰¹R⁶⁰², wherein (a) said alkyl substituent may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, -OR⁶⁰³, -C(O)R⁶⁰³, -C(O)OR⁶⁰³, and -NR⁶⁰³R⁶⁰⁴, and R⁶⁰¹, R⁶⁰², R⁶⁰³ and R⁶⁰⁴ are independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl, wherein said R⁶⁰¹ and R⁶⁰² alkyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, hydroxy, carboxy, oxo, alkynyl, haloalkynyl, hydroxyalkynyl, carboxyalkynyl, alkoxy, haloalkoxy, hydroxyalkoxy, and carboxyalkoxy.

In another embodiment of Formula I-12, the R² pyridinyl has the structure

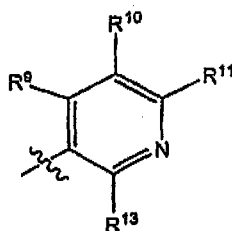


, wherein R⁹, R¹⁰, R¹¹, and R¹³ are independently selected from the group consisting of hydrogen, chloro, fluoro, hydroxy, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, hydroxymethyl, hydroxyethyl, -C(O)CH₃, -C(O)CH(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, and -S(O)₂CH₂(CH₃); R^{6A} and R^{6B} together with

419

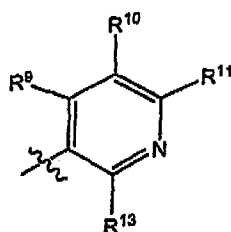
- the nitrogen to which they are attached form a 5 to 7 membered partially or fully saturated ring heterocyclyl, wherein the heterocyclyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, alkyl, $-OR^{601}$, and $-C(O)NR^{601}R^{602}$, and R^{601} , R^{602} , R^{603} and R^{604} are independently selected from the group consisting of
- 5 hydrogen and alkyl.

In another embodiment of Formula I-12, the R^2 pyridinyl has the structure



- , wherein R^9 , R^{10} , R^{11} , and R^{13} are independently selected from the group consisting of hydrogen, chloro, fluoro, hydroxy, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, hydroxymethyl, hydroxyethyl, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, and $-S(O)_2CH_2CH_3$; R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a heterocyclyl selected from the group consisting of pyrrolidinyl, piperadinyl, piperazinyl, morpholinyl and diazapinyl, wherein the pyrrolidinyl, piperadinyl, piperazinyl, morpholinyl and diazapinyl may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of chloro, hydroxy, methyl, ethyl, propyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$, and $-C(O)NH_2$.
- 10
- 15

In another embodiment of Formula I-12, the R^2 pyridinyl has the structure



- , wherein R^9 , R^{10} , R^{11} , and R^{13} are independently selected from the group consisting of hydrogen, chloro, fluoro, hydroxy, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, hydroxymethyl, hydroxyethyl, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, and $-S(O)_2CH_2CH_3$; R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a heterocyclyl selected from the group consisting of pyrrolidinyl, piperadinyl, piperazinyl, morpholinyl, and diazapinyl, wherein the pyrrolidinyl, piperadinyl, piperazinyl, morpholinyl, and diazapinyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, cyano, oxo, alkyl, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, and $-C(O)NR^{601}R^{602}$, wherein (a) said alkyl substituent may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, and $-NR^{603}R^{604}$; and R^{601} , R^{602} , R^{603}
- 20
- 25

4
50

and R^{604} are independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl, wherein (a) said R^{601} and R^{602} alkyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, hydroxy, carboxy, oxo, alkynyl, haloalkynyl, hydroxyalkynyl, carboxyalkynyl, alkoxy, haloalkoxy, hydroxyalkoxy, and carboxyalkoxy.

5

In another embodiment of Formula I-12, the R^2 pyridinyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of hydroxy, halogen, alkyl, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $NR^{201}R^{202}$, - and $-S(O)_2R^{201}$; wherein said alkyl may be optionally substituted with one or more $-OR^{203}$, and R^{201} , R^{202} and R^{203} are independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl;

10

R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a heterocyclyl selected from the group consisting of pyrrolidinyl, piperadinyl, piperazinyl, morpholinyl, and diazapinyl, wherein the pyrrolidinyl, piperadinyl, piperazinyl, morpholinyl, and diazapinyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, alkyl, $-OR^{601}$, and $-C(O)NR^{601}R^{602}$, wherein (a) said alkyl substituent may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of $-OR^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, and $-NR^{603}R^{604}$; and R^{601} , R^{602} , R^{603} and R^{604} are independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl.

15

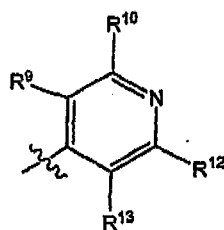
20

In another embodiment of Formula I-12, the R^2 pyridinyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of hydroxy, chloro, fluoro, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, hydroxymethyl, hydroxyethyl, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, and $-S(O)_2CH_2CH_3$; R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a heterocyclyl selected from the group consisting of pyrrolidinyl, piperadinyl, piperazinyl, morpholinyl, and diazapinyl, wherein the pyrrolidinyl, piperadinyl, piperazinyl, morpholinyl, and diazapinyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of chloro, hydroxy, methyl, ethyl, propyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$, and $-C(O)NH_2$.

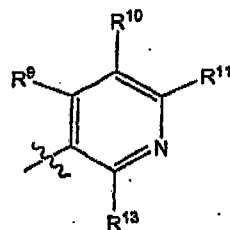
25

30

In another embodiment of Formula I-12, the R^2 pyridinyl is selected from the group consisting of



and

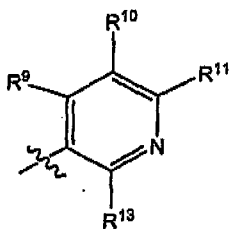
, wherein R^9 , R^{10} , R^{11} , and R^{13} are

independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, alkyl, hydroxyalkyl,

51

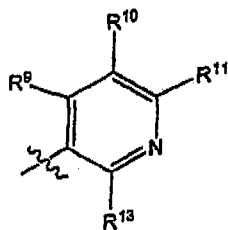
- aminoalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, amino, alkylamino, aminosulfonyl, and alkylsulfonyl; R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a heterocyclyl selected from the group consisting of piperadiny, piperaziny and morpholiny wherein the piperadiny, piperaziny and morpholiny may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of chloro, hydroxy, methyl, ethyl, propyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, and $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

In another embodiment of Formula I-12, the R^2 pyridiny has the structure



- 10 , wherein R^9 , R^{10} and R^{13} are each hydrogen; R^{11} is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, chloro, fluoro, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, hydroxymethyl, hydroxyethyl, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, and $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)$; R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a heterocyclyl selected from the group consisting of piperadiny, piperaziny and morpholiny wherein the piperadiny, piperaziny and morpholiny may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of chloro, hydroxy, methyl, ethyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, and $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; and R^{801} is propyl.

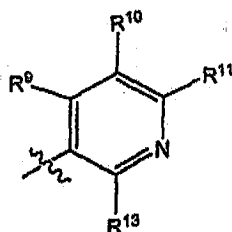
- 20 In another embodiment of Formula I-12, the R^2 pyridiny has the structure



- 25 , wherein one of R^9 , R^{10} , R^{11} and R^{13} is methoxy and the remainder of R^9 , R^{10} , R^{11} and R^{13} are hydrogen; R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a heterocyclyl selected from the group consisting of piperadiny, piperaziny and morpholiny wherein the piperadiny, piperaziny and morpholiny may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of chloro, hydroxy, methyl, ethyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, and $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; and R^{801} is propyl.

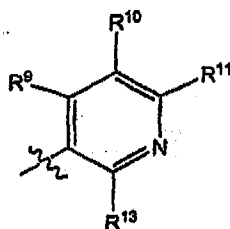
52

In another embodiment of Formula I-12, the R² pyridinyl has the structure



- 5 , wherein one of R⁹, R¹⁰, R¹¹ and R¹³ is methoxy and the remainder of R⁹, R¹⁰, R¹¹ and R¹³ are hydrogen; R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a piperazinyl wherein the piperazinyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of chloro, hydroxy, methyl, ethyl, propyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, -CH₂C(CH₃)₂NH₂, -CH(CH₃)CH(CH₃)NH₂, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH₂C(O)OC(CH₃)₃, -CH₂C(O)OH, and -C(O)NH₂.

In another embodiment of Formula I-12, the R² pyridinyl has the structure



- 10 , wherein one of R⁹, R¹⁰, R¹¹ and R¹³ is methoxy and the remainder of R⁹, R¹⁰, R¹¹ and R¹³ are hydrogen; R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a piperazinyl wherein the piperazinyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of methyl, ethyl, propyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, -CH₂C(CH₃)₂NH₂, -CH(CH₃)CH(CH₃)NH₂, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH₂C(O)OC(CH₃)₃, and -CH₂C(O)OH.
- 15

C. Isomers

- When an asymmetric center is present in a compound of Formulae (I) through (I-32) the compound can exist in the form of enantiomers or diastereomers. In one embodiment, the present invention comprises enantiomeric forms and mixtures, including racemic mixtures of the compounds of Formulae (I) through (I-32). In another embodiment, the present invention comprises diastereomeric forms (individual diastereomers and mixtures thereof) of compounds of Formulae (I) through (I-32). When a compound of Formulae (I) through (I-32) contains an alkenyl group or moiety, geometric isomers may arise.
- 20

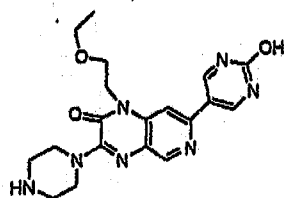
D. Tautomeric Forms

The present invention comprises the tautomeric forms of compounds of Formulae (I) through (I-32). For instance, a tautomeric form of the following compound:

25

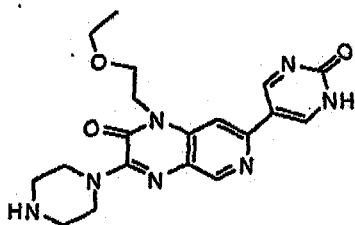
33

5

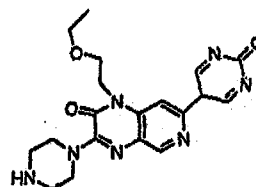


may be represented by:

10



or



15

The various ratios of the tautomers in solid and liquid form is dependent on the various substituents on the molecule as well as the particular crystallization technique used to isolate a compound.

E. Salts

20

The compounds of this invention may be used in the form of salts derived from inorganic or organic acids. Depending on the particular compound, a salt of the compound may be advantageous due to one or more of the salt's physical properties, such as enhanced pharmaceutical stability in differing temperatures and humidities, or a desirable solubility in water or oil. In some instances, a salt of a compound also may be used as an aid in the isolation, purification, and/or resolution of the compound.

25

Where a salt is intended to be administered to a patient (as opposed to, for example, being used in an *in vitro* context), the salt preferably is pharmaceutically acceptable. The term "pharmaceutically acceptable salt" refers to a salt prepared by combining a compound of Formulae (I) – (I-32) with an acid whose anion, or a base whose cation, is generally considered suitable for human consumption. Pharmaceutically acceptable salts are particularly useful as products of the methods of the present invention because of their greater aqueous solubility relative to the parent compound. For use in medicine, the salts of the compounds of this invention are non-toxic "pharmaceutically acceptable salts." Salts encompassed within the term "pharmaceutically acceptable salts" refer to non-toxic salts of the compounds of this invention which are generally prepared by reacting the free base with a suitable organic or inorganic acid.

30

Suitable pharmaceutically acceptable acid addition salts of the compounds of the present invention when possible include those derived from inorganic acids, such as hydrochloric, hydrobromic, hydrofluoric, boric, fluoroboric, phosphoric, metaphosphoric, nitric, carbonic, sulfonic,

54

and sulfuric acids, and organic acids such as acetic, benzenesulfonic, benzoic, citric, ethanesulfonic, fumaric, gluconic, glycolic, isothionic, lactic, lactobionic, maleic, malic, methanesulfonic, trifluoromethanesulfonic, succinic, toluenesulfonic, tartaric, and trifluoroacetic acids. Suitable organic acids generally include, for example, aliphatic, cycloaliphatic, aromatic, araliphatic, heterocyclyl, carboxylic, and sulfonic classes of organic acids.

Specific examples of suitable organic acids include acetate, trifluoroacetate, formate, propionate, succinate, glycolate, gluconate, digluconate, lactate, malate, tartaric acid, citrate, ascorbate, glucuronate, maleate, fumarate, pyruvate, aspartate, glutamate, benzoate, anthranilic acid, mesylate, stearate, salicylate, p-hydroxybenzoate, phenylacetate, mandelate, embonate (pamoate), methanesulfonate, ethanesulfonate, benzenesulfonate, pantothenate, toluenesulfonate, 2-hydroxyethanesulfonate, sulfanilate, cyclohexylaminosulfonate, algenic acid, β -hydroxybutyric acid, galactarate, galacturonate, adipate, alginate, butyrate, camphorate, camphorsulfonate, cyclopentanepropionate, dodecylsulfate, glycoheptanoate, glycerophosphate, heptanoate, hexanoate, nicotinate, 2-naphthalesulfonate, oxalate, palmoate, pectinate, 3-phenylpropionate, picrate, pivalate, thiocyanate, and undecanoate.

In another embodiment, examples of suitable addition salts formed include the acetate, aspartate, benzoate, besylate, bicarbonate/carbonate, bisulphate/sulphate, borate, camsylate, citrate, edisylate, esylate, formate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hexafluorophosphate, hibenazate, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, malate, maleate, nitrate, orotate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, saccharate, stearate, succinate, tartrate, tosylate and trifluoroacetate salts.

In another embodiment, representative salts include benzenesulfonate, hydrobromide and hydrochloride.

Furthermore, where the compounds of the invention carry an acidic moiety, suitable pharmaceutically acceptable salts thereof may include alkali metal salts, e.g., sodium or potassium salts; alkaline earth metal salts, e.g., calcium or magnesium salts; and salts formed with suitable organic ligands, e.g., quaternary ammonium salts.

In another embodiment, base salts are formed from bases which form non-toxic salts, including aluminum, arginine, benzathine, choline, diethylamine, diolamine, glycine, lysine, meglumine, olamine, tromethamine and zinc salts.

Organic salts may be made from secondary, tertiary or quaternary amine salts, such as tromethamine, diethylamine, N,N'-dibenzylethylenediamine, chloroprocaine, choline, diethanolamine, ethylenediamine, meglumine (N-methylglucamine), and procaine. Basic nitrogen-containing groups may be quaternized with agents such as lower alkyl (C_1 to C_6) halides (e.g., methyl, ethyl, propyl, and butyl chlorides, bromides, and iodides), dialkyl sulfates (e.g., dimethyl, diethyl, dibutyl, and

diamyl sulfates), long chain halides (e.g., decyl, lauryl, myristyl, and stearyl chlorides, bromides, and iodides), arylalkyl halides (e.g., benzyl and phenethyl bromides), and others.

In one embodiment, salts of the compounds of this invention include hydrochloric acid (HCl) salts, trifluoroacetate (CF_3COOH or "TFA") salts, mesylate salts, and tosylate salts.

5 Pharmaceutically acceptable salts of compounds of Formulae (I) to (I-32) may be prepared by one or more of three methods:

- (i) by reacting the compound of any one of Formulae (I)- (I-32) with the desired acid or base;
- (ii) by removing an acid- or base-labile protecting group from a suitable precursor of the compound of any one of Formulae (I)- (I-32) or by ring-opening a suitable cyclic precursor, for example, a lactone or lactam, using the desired acid or base; and
- 10 (iii) by converting one salt of the a compound of Formulae (I) through (I-32) to another by reaction with an appropriate acid or base or by means of a suitable ion exchange column.

All three reactions are typically carried out in solution. The resulting salt may precipitate out and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent. The degree of ionization
15 in the resulting salt may vary from completely ionized to almost non-ionised.

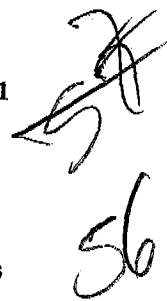
F. Methods of Treatment

The present invention further comprises methods for treating a condition in a subject having or susceptible to having such a condition, by administering to the subject a therapeutically-effective
20 amount of one or more compounds of Formulae (I) through (I-32) as provided above. In one embodiment, the treatment is preventative treatment. In another embodiment, the treatment is palliative treatment. In another embodiment, the treatment is restorative treatment.

In another embodiment, the condition is a PDE5-mediated condition. In another embodiment, the condition is a cGMP-mediated condition. A condition in which, for instance, insufficient cGMP is a
25 major component, and whose production or action is modulated in response to the PDE5 enzyme, would therefore be considered a disorder mediated by cGMP.

The conditions that can be treated in accordance with the present invention include, but are not limited to, cardiovascular conditions, metabolic conditions, central nervous system conditions, pulmonary conditions, sexual dysfunction, pain and renal dysfunction.

30 In another embodiment, the condition is a cardiovascular condition selected from the group consisting of hypertension (including essential hypertension, pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, secondary hypertension, isolated systolic hypertension, hypertension associated with diabetes, hypertension associated with atherosclerosis, and renovascular hypertension); complications associated with hypertension (including vascular organ damage,
35 congestive heart failure, angina, stroke, glaucoma and impaired renal function); valvular insufficiency; stable, unstable and variant (Prinzmetal) angina; peripheral vascular disease; myocardial infarct; stroke (including stroke recovery); thromboembolic disease; restenosis;



arteriosclerosis; atherosclerosis; angiostenosis after bypass; angioplasty (including percutaneous transluminal angioplasty and percutaneous transluminal coronary angioplasty); hyperlipidemia; hypoxic vasoconstriction; vasculitis (including Kawasaki's syndrome); heart failure (including congestive heart failure, decompensated heart failure, systolic heart failure, diastolic heart failure, left ventricular heart failure, right ventricular heart failure, and left ventricular hypertrophy); Raynaud's phenomenon; preeclampsia; pregnancy-induced high blood pressure; cardiomyopathy; and arterial occlusive disorders.

In another embodiment, the condition is hypertension.

In another embodiment, the condition is pulmonary hypertension.

10 In another embodiment, the condition is pulmonary arterial hypertension.

In another embodiment, the condition is heart failure.

In another embodiment, the condition is diastolic heart failure.

In another embodiment, the condition is systolic heart failure.

In another embodiment, the condition is angina.

15 In another embodiment, the condition is thrombosis.

In another embodiment, the condition is stroke.

In another embodiment, the condition is a condition associated with endothelial dysfunction (including conditions selected from the group consisting of atherosclerotic lesions, myocardial ischaemia, peripheral ischaemia, valvular insufficiency, pulmonary arterial hypertension, angina, clots, vascular complications after vascular bypass, vascular dilation, vascular repermeabilisation, and heart transplantation).

20 In another embodiment, the condition is a metabolic condition selected from the group consisting of Syndrome X (also known as metabolic syndrome); diabetes (including type I and type II diabetes); insulin resistance; syndromes of insulin resistance (including insulin receptor disorders, Rabson-Mendenhall syndrome, leprechaunism, Kobberling-Dunnigan syndrome, Seip syndrome, Lawrence syndrome, Cushing syndrome, acromegaly, pheochromocytoma, glucagonoma, primary aldosteronism, somatostatinoma, Lipoatrophic diabetes, β -cell toxin induced diabetes, Grave's disease, Hashimoto's thyroiditis and Idiopathic Addison's disease); impaired glucose tolerance; diabetic complications (including diabetic gangrene, diabetic arthropathy, diabetic nephropathy, diabetic glomerulosclerosis, diabetic deramtopathy, diabetic neuropathy, peripheral diabetic neuropathy, diabetic cataract, and diabetic retinopathy); hyperglycemia; and obesity.

In another embodiment, the condition is insulin resistance.

In another embodiment, the condition is nephropathy.

35 In another embodiment, the condition is a central nervous system condition selected from the group consisting of dementia, including vascular dementia and AIDS-induced dementia; spinal cord trauma, head trauma; traumatic brain injury; hypoglycemic neuronal damage; craniocerebral

trauma; cerebral infarct; cerebrovascular accident; concentration disorders; chronic degenerative disorders, including Alzheimer's disease; Parkinson's disease, including idiopathic and drug-induced Parkinson's disease; amyotrophic lateral sclerosis; amyolateral sclerosis; Huntington's disease, including Huntington's Chorea; muscular spasms and disorders associated with muscular spasticity

5 Including tremors, epilepsy, convulsions; restless legs syndrome; multiple sclerosis; Creutzfeld-Jacob disease; sleep disorders, including narcolepsy; cognitive disorders, including cognitive disorders relating to schizophrenia; psychosis, schizophrenia; substance withdrawal, including withdrawal from substances such as opiates, nicotine, tobacco products, alcohol, benzodiazepines, cocaine, sedatives, hypnotics; anxiety, including generalized anxiety disorder, social anxiety

10 disorder, panic disorder, post-traumatic stress disorder and obsessive compulsive disorder; attention deficit/hyperactivity disorder, conduct disorder; mood disorders, including depression, mania, bipolar disorders; trigeminal neuralgia, hearing loss, tinnitus, emesis, brain edema, tardive dyskinesia; and migraine, including migraine headache.

In another embodiment, the condition is Alzheimer's disease.

15 In another embodiment, the condition is Parkinson's disease.

In another embodiment, the condition is amyolateral sclerosis.

In another embodiment, the condition is cerebral infarct.

In another embodiment, the condition is a concentration disorder.

In another embodiment, the condition is stroke.

20 In another embodiment, the present invention further comprises methods for promoting functional recovery following brain injury. In another embodiment the present invention further comprises methods for promoting functional recovery following craniocerebral trauma. In another embodiment, the present invention further comprises methods for promoting functional recovery following stroke. (Ren, J.N., Finklestein, S.P., Tate, B., Stephenson, D.T., Seeger, T.F., and Menniti, F.S. The PDE5 inhibitor sildenafil improves functional recovery after middle cerebral artery occlusion

25 in rats: mechanism of action? 582.15 Society for Neuroscience, 36th Annual Meeting 2006).

In another embodiment, the present invention further comprises methods for promoting neurorestoration, including neurorestoration following stroke, such as neurorestoration following coronary artery bypass grafting (CABG)-related stroke; neurorestoration following traumatic brain

30 injury; neurorestoration following cerebral ischemia, including cerebral ischemia related to CABG; neurorestoration related to multi-infarct dementia; and neurorestoration related to post-CABG dementia.

In another embodiment, the condition is a concentration disorder.

In another embodiment, the condition is a pulmonary condition selected from the group

35 consisting of asthma; acute respiratory distress; cystic fibrosis; chronic obstructive pulmonary disease; bronchitis; and chronic reversible pulmonary obstruction.

59

In another embodiment, the condition is pain. In another embodiment, the condition is acute pain. Examples of acute pain include acute pain associated with injury or surgery. In another embodiment, the condition is chronic pain. Examples of chronic pain include neuropathic pain (including postherpetic neuralgia and pain associated with peripheral, cancer or diabetic neuropathy), carpal tunnel syndrome, back pain (including pain associated with herniated or ruptured intervertebral discs or abnormalities of the lumbar facet joints, sacroiliac joints, paraspinal muscles or the posterior longitudinal ligament), headache, cancer pain (including tumour related pain such as bone pain, headache, facial pain or visceral pain) or pain associated with cancer therapy (including postchemotherapy syndrome, chronic postsurgical pain syndrome, post radiation syndrome, pain associated with immunotherapy, or pain associated with hormonal therapy), arthritic pain (including osteoarthritis and rheumatoid arthritis pain), chronic post-surgical pain, post herpetic neuralgia, trigeminal neuralgia, HIV neuropathy, phantom limb pain, central post-stroke pain and pain associated with chronic alcoholism, hypothyroidism, uremia, multiple sclerosis, spinal cord injury, Parkinson's disease, epilepsy and vitamin deficiency. In another embodiment, the condition is nociceptive pain (including pain from central nervous system trauma, strains/sprains, burns, myocardial infarction and acute pancreatitis, post-operative pain (pain following any type of surgical procedure), posttraumatic pain, renal colic, cancer pain and back pain). In another embodiment, the condition is pain associated with inflammation (including arthritic pain (such as osteoarthritis and rheumatoid disease pain), ankylosing spondylitis, visceral pain (including inflammatory bowel disease, functional bowel disorder, gastro-esophageal reflux, dyspepsia, irritable bowel syndrome, functional abdominal pain syndrome, Crohn's disease, ileitis, ulcerative colitis, dysmenorrhea, cystitis, pancreatitis and pelvic pain). In another embodiment, the condition is pain resulting from musculo-skeletal disorders (including myalgia, fibromyalgia, spondylitis, sero-negative (non-rheumatoid) arthropathies, non-articular rheumatism, dystrophinopathy, glycogenolysis, polymyositis and pyomyositis). In another embodiment, the condition is selected from the group consisting of heart and vascular pain (including pain caused by angina, myocardial infarction, mitral stenosis, pericarditis, Raynaud's phenomenon, scleredema and skeletal muscle ischemia). In another embodiment, the condition is selected from the group consisting of head pain (including migraine such as migraine with aura and migraine without aura), cluster headache, tension-type headache mixed headache and headache associated with vascular disorders; orofacial pain, including dental pain, otic pain, burning mouth syndrome and temporomandibular myofascial pain).

In another embodiment, the condition is sexual dysfunction (including sexual dysfunction selected from the group consisting of impotence (organic or psychic); male erectile dysfunction; clitoral dysfunction; sexual dysfunction after spinal cord injury; female sexual arousal disorder; female sexual orgasmic dysfunction; female sexual pain disorder; and female hypoactive sexual desire disorder).

In another embodiment, the condition is male erectile dysfunction.

60
51

In another embodiment, the condition is renal dysfunction (including renal dysfunction selected from the group consisting of acute renal failure, chronic renal failure; nephropathy (such as diabetic nephropathy); tubulointerstitial disorders; glomerulopathy; and nephritis. In another embodiment, the condition is a cancer condition selected from the group consisting of cancerous cachexia; tumor metastasis and neoplasia.

5

In another embodiment, the condition is osteoporosis.

In another embodiment, the condition is a gastrointestinal condition selected from the group consisting of nutcracker oesophagus; anal fissure; disorders of gut motility; irritable bowel syndrome, Crohn's disease and haemorrhoids. In another embodiment, the condition is a urologic condition selected from the group consisting of overactive bladder; bladder outlet obstruction; incontinence and benign prostatic hyperplasia.

10

In another embodiment, the condition is a skin condition, selected from psoriasis; urticaria and skin necrosis.

In another embodiment, the condition is an ophthalmic condition selected from retinal disease; macular degeneration and glaucoma.

15

In another embodiment, the condition is nitrate intolerance.

In another embodiment, the condition is baldness.

In another embodiment, the condition is a gynecologic condition selected from the group consisting of dysmenorrhoea (primary and secondary); infertility and premature labor. In another embodiment, the condition is secondary dysmenorrhoea.

20

In another embodiment, the present invention further comprises methods for inducing weight loss or maintenance of weight loss in a subject by administering to the subject a therapeutically-effective amount of a compound of Formulae (I) through (I-32).

25

G. Subjects

The methods and compounds of the present invention are suitable for use with, for example, mammalian subjects such as humans, other primates (e.g., monkeys, chimpanzees), companion animals (e.g., dogs, cats, horses), farm animals (e.g., goats, sheep, pigs, cattle), laboratory animals (e.g., mice, rats), and wild and zoo animals (e.g., wolves, bears, deer). In one embodiment, the subject is a mammalian subject. In another embodiment, the subject is a human.

30

H. Hypothesized Mechanism

Without being held to a particular theory, it is hypothesized that compounds of Formulae (I) through (I-32) are inhibitors of the PDE5 enzyme. It is further hypothesized that the compounds of Formulae (I) through (I-32) inhibit the action of the PDE5 enzyme leading to an increase in intracellular cGMP levels. This increase in intracellular cGMP levels reduces intracellular calcium

35

61
60

signaling, which in turn results in vascular smooth muscle relaxation and a reduction in blood pressure.

I. Administration and Dosing

5 Typically, a compound described in this specification is administered in an amount effective to inhibit PDE-5. The compounds of the present invention are administered by any suitable route in the form of a pharmaceutical composition adapted to such a route, and in a dose effective for the treatment intended. Therapeutically effective doses of the compounds required to prevent or arrest the progress of or to treat the medical condition are readily ascertained by one of ordinary skill in the art using preclinical and clinical approaches familiar to the medicinal arts.

10 The dosage regimen for the compounds and/or compositions containing the compounds is based on a variety of factors, including the type, age, weight, sex and medical condition of the patient; the severity of the condition; the route of administration; and the activity of the particular compound employed. Thus the dosage regimen may vary widely. Dosage levels of the order from about 0.01 mg to about 100 mg per kilogram of body weight per day are useful in the treatment of the above-indicated conditions. In one embodiment, the total daily dose of a compound of Formulae (I) through (I-32) (administered in single or divided doses) is typically from about 0.01 to about 100 mg/kg. In another embodiment, total daily dose of the compound of Formulae (I) through (IX) is from about 0.1 to about 50 mg/kg, and in another embodiment, from about 0.5 to about 30 mg/kg (i.e., mg compound of Formulae (I) through (I-32) per kg body weight). In one embodiment, dosing is from 0.01 to 10 mg/kg/day. In another embodiment, dosing is from 0.1 to 1.0 mg/kg/day. Dosage unit compositions may contain such amounts or submultiples thereof to make up the daily dose. In many instances, the administration of the compound will be repeated a plurality of times in a day (typically no greater than 4 times). Multiple doses per day typically may be used to increase the total daily dose, if desired.

25 For oral administration, the compositions may be provided in the form of tablets containing 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 75.0, 100, 125, 150, 175, 200, 250 and 500 milligrams of the active ingredient for the symptomatic adjustment of the dosage to the patient to be treated. A medicament typically contains from about 0.01 mg to about 500 mg of the active ingredient, or in another embodiment, from about 1mg to about 100 mg of active ingredient. Intravenously, doses may range from about 0.1 to about 10 mg/kg/minute during a constant rate infusion.

J. Use in the Preparation of a Medicament

35 In one embodiment, the present invention comprises the compounds of Formulae (I) through (I-32) for use as a medicament (such as a unit dosage tablet or unit dosage capsule). It is understood

that the medicament may be in combination with one or more pharmaceutically-acceptable carriers and/or other active ingredients.

In another embodiment, the invention comprises the use of one or more compounds of Formulae (I) through (I-32) for use as a medicament (such as a unit dosage tablet or unit dosage capsule) for use in treating one or more of the conditions previously identified in the above sections discussing methods of treatment.

In another embodiment, the invention comprises the use of one or more compounds of Formulae (I) through (I-32) in the preparation of a medicament for the treatment of hypertension.

10 K. Pharmaceutical Compositions

For the treatment of the conditions referred to above, the compounds of Formulae (I) through (I-32) can be administered as compound *per se*. Alternatively, pharmaceutically acceptable salts of the compounds of Formulae (I) through (I-32) can also be administered. In another embodiment, the compounds of Formulae (I) through (I-32) can be administered as a mixture of compound *per se* and one or more pharmaceutically acceptable salts of the compound *per se*.

In another embodiment, the present invention comprises pharmaceutical compositions. Such pharmaceutical compositions comprise compounds of Formulae (I) through (I-32) presented with at least one pharmaceutically-acceptable carrier. The carrier can be a solid, a liquid, or both, and may be formulated with the compound as a unit-dose composition, for example, a tablet, which can contain from 0.05% to 95% by weight of the compounds of Formulae (I) through (I-32). Compounds of Formulae (I) through (I-32) may be coupled with suitable polymers as targetable drug carriers. Other pharmacologically active substances can also be present.

The compounds of Formulae (I) through (I-32) may be administered by any suitable route, preferably in the form of a pharmaceutical composition adapted to such a route, and in a dose effective for the treatment intended. The compounds and compositions of Formulae (I) through (I-32), for example, may be administered orally, rectally, parenterally, or topically.

Oral administration of a solid dose form may be, for example, presented in discrete units, such as hard or soft capsules, pills, cachets, lozenges, or tablets, each containing a predetermined amount of at least one compound of the present invention. In another embodiment, the oral administration may be in a powder or granule form. In another embodiment, the oral dose form is sub-lingual, such as, for example, a lozenge. In such solid dosage forms, the compounds of Formulae (I) through (I-32) are ordinarily combined with one or more adjuvants. In the case of capsules, tablets, and pills, the dosage forms also may comprise buffering agents or may be prepared with enteric coatings.

In another embodiment, oral administration may be in a liquid dose form. Liquid dosage forms for oral administration include, for example, pharmaceutically acceptable emulsions, solutions, suspensions, syrups, and elixirs containing inert diluents commonly used in the art (e.g., water).

62

Such compositions also may comprise adjuvants, such as wetting, emulsifying, suspending, flavoring (e.g., sweetening), and/or perfuming agents.

In another embodiment, the present invention comprises a parenteral dose form. "Parenteral administration" includes, for example, subcutaneous injections, intravenous injections, intraperitoneally, intramuscular injections, intrasternal injections, and infusion. Injectable preparations (e.g., sterile injectable aqueous or oleaginous suspensions) may be formulated according to the known art using suitable dispersing, wetting agents, and/or suspending agents.

In another embodiment, the present invention comprises a topical dose form. "Topical administration" includes, for example, transdermal administration, such as via transdermal patches or iontophoresis devices, intraocular administration, or intranasal or inhalation administration. Compositions for topical administration also include, for example, topical gels, sprays, ointments, and creams. A topical formulation may include a compound which enhances absorption or penetration of the active ingredient through the skin or other affected areas. When the compounds of this invention are administered by a transdermal device, administration will be accomplished using a patch either of the reservoir and porous membrane type or of a solid matrix variety. Formulations suitable for topical administration to the eye include, for example, eye drops wherein the compound of this invention is dissolved or suspended in suitable carrier. For intranasal administration or administration by inhalation, the compounds of Formulae (I) through (I-32) are conveniently delivered in the form of a solution or suspension from a pump spray container that is squeezed or pumped by the patient or as an aerosol spray presentation from a pressurized container or a nebulizer, with the use of a suitable propellant.

In another embodiment, the present invention comprises a rectal dose form. Such rectal dose form may be in the form of, for example, a suppository.

Other carrier materials and modes of administration known in the pharmaceutical art may also be used. Pharmaceutical compositions of the invention may be prepared by any of the well-known techniques of pharmacy, such as effective formulation and administration procedures. The above considerations in regard to effective formulations and administration procedures are well known in the art and are described in standard textbooks. Formulation of drugs is discussed in, for example, Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman, et al., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and Kibbe, et al., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

L. Combinations and Combination Therapy

One or more compounds of the present invention can be used, alone or in combination with other therapeutic agents, in the treatment of various conditions or disease states discussed above. The compound(s) of the present invention and other therapeutic agent(s) may be may be

63

administered simultaneously (either in the same dosage form or in separate dosage forms) or sequentially. Accordingly, in one embodiment, the present invention comprises methods for treating a condition in a subject having or susceptible to having such a condition by administering to the subject a therapeutically-effective amount of one or more compounds of Formulae (I) through (I-32) and one or more additional therapeutic agents. In another embodiment, the present invention comprises a pharmaceutical composition comprising one or more compounds of Formulae (I) through (I-32), one or more additional therapeutic agents, and a pharmaceutically acceptable carrier.

For instance, in one embodiment, one or more compounds of Formulae (I) through (I-32) may be administered with aspirin.

10 In another embodiment, one or more compounds of Formulae (I) through (I-32) may be co-administered with one or more diuretic. Examples of suitable diuretics include hydrochlorothiazide (such as MICROZIDE™ or ORETIC™), hydroflumethiazide (such as SALURON™), bumetanide (such as BUMEX™), torsemide (such as DEMADDEX™), metolazone (such as ZAROXOLYN™), chlorothiazide (such as DIURIL™, ESIDRIX™ or HYDRODIURIL™), triamterene (such as
15 DYRENIUM™), ethacrynic acid (such as EDECRIN™), chlorthalidone (such as HYGROTON™), furosemide (such as LASIX™), indapamide (such as LOZOL™), or amiloride (such as MIDAMOR™ or MODURETIC™).

In one embodiment, one or more compounds of Formulae (I) through (I-32) may be co-administered with one or more angiotensin converting enzyme inhibitors. Examples of suitable
20 angiotensin converting enzyme inhibitors include quinapril (such as ACCUPRIL™), perindopril (such as ACEON™), captopril (such as CAPOTEN™), enalapril (such as VASOTEC™), ENALAPRILAT™, ramipril (such as ALTACE™), cilazapril, delapril, fosinopril (such as MONOPRIL™), zofenopril, indolapril, benazepril (such as LOTENSIN™), lisinopril (such as PRINIVIL™ and ZESTRIL™), spirapril,trandolapril (such as MAVIK™), perindop, pentopril, moexipril (such as UNIVASC™),
25 fasidotril, S-allylmercaptocaptopril, and plivopril.

In another embodiment, one or more compounds of Formulae (I) through (I-32) may be co-administered with one or more angiotensin II receptor blockers. Examples of suitable angiotensin II
30 receptor blockers include candesartan (such as ATACAND™), eprosartan (such as TEVETEN™), irbesartan (such as AVEPRO™), losartan (such as COZAAR™), olmesartan, olmesartan medoxomil (such as BENICAR™), tasosartan, telmisartan (such as MICARDIS™), valsartan (such as DIOVAN™), zolasartan, FI-6828K, RNH-6270, UR-7198, Way-126227, KRH-594, TAK-536, BRA-657, and TA-606.

In another embodiment, one or more compounds of Formulae (I) through (I-32) may be co-administered with one or more calcium channel blockers. Examples of suitable calcium channel
35 blockers include nifedipine (such as ADALAT™, ADALAT CC™ and PROCARDIA™), verapamil (such as CALAN™, COVERA-HS™, ISOPTIN SR™ and VERELAN™), diltiazem (such as CARDIZEM™, CARDIZEM CD™, CARDIZEM LA™, CARDIZEM SR™, DILACOR™, TIAMATE™

89
64

and TIAZAC™), isradipine (such as DYNACIRC™ and DYNACIRC CR™), amlodipine (such as NORVASC™), felodipine (such as PLENDIL™), nisoldipine (such as SULAR™), bepridil (such as VASCOR™), vatanidipine, clevidipine, lercanidipine, diltiazem, and NNC-55-0396.

5 In another embodiment, one or more compounds of Formulae (I) through (I-32) may be co-administered with one or more beta blockers. Examples of suitable beta blockers include timolol (such as BLOCARDEN™), carteolol (such as CARTROL™), carvedilol (such as COREG™), nadolol (such as CORGARD™), propranolol (such as INNOPRAN XL™), betaxolol (such as KERLONE™), penbutolol (such as LEVATOL™), metoprolol (such as LOPRESSOR™ and TOPROL-XL™), atenolol (such as TENORMIN™), pindolol (such as VISKEN™), and bisoprolol.

10 In another embodiment, one or more compounds of Formulae (I) through (I-32) may be co-administered with one or more alpha blockers. Examples of suitable alpha blockers include prazosin, doxazosin (such as CARDURA™), phenoxybenzamine (such as DIBENZYLINE™), terazosin (such as HYTRIN™), CDRI-93/478 and CR-2991.

15 In another embodiment, one or more compounds of Formulae (I) through (I-32) may be co-administered with one or more alpha-beta blockers. An example of a suitable alpha-beta blocker is labetalol (such as NORMODYNE™ or TRANDATE™).

In another embodiment, one or more compounds of Formulae (I) through (I-32) may be co-administered with one or more aldosterone receptor antagonists. Examples of suitable aldosterone receptor antagonists include eplerenone (such as INSPIRA™) or spironolactone (such as
20 ALDACTONE™).

In another embodiment, one or more compounds of Formulae (I) through (I-32) may be co-administered with one or more renin inhibitors. Examples of suitable renin inhibitors include aliskiren (SPP 100), SPP-500/600 and YS-004-39.

25 In another embodiment, one or more compounds of Formulae (I) through (I-32) may be co-administered with one or more central antiadrenergics. Examples of suitable central antiadrenergics includes methyldopa (such as ALDOMET™), clonidine (such as CATAPRES™ or CATAPRES-TTS™), guanfacine (such as TENEX™), and guanabenz (such as WYTENSIN™).

In another embodiment, one or more compounds of Formulae (I) through (I-32) may be co-administered with one or more glycosides / inotropic agents. An example of a suitable glycoside /
30 inotropic agent is digoxin (such as LANOXIN™).

In another embodiment, one or more compounds of Formulae (I) through (I-32) may be co-administered with one or more human B-type natriuretic peptides (hBNP) such as nesiritide (such as NATRECOR™).

35 In another embodiment, one or more compounds of Formulae (I) through (I-32) may be co-administered with one or more organic nitrates or an NO donors. "Nitric oxide donor" refers to a compound that donates, releases and/or directly or indirectly transfers a nitrogen monoxide species, and/or stimulate the endogenous production of nitric oxide or endothelium-derived relaxing factor

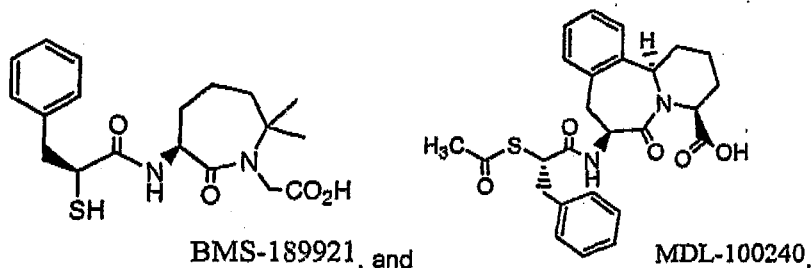
65

(EDRF) *in vivo* and/or elevate endogenous levels of nitric oxide or EDRF *in vivo*. It also includes compounds that are substrates for nitric oxide synthase. Examples of suitable nitric oxide donors include S-nitrosothiols, nitrites, nitrates, N-oxo-N-nitrosamines, SPM 3672, SPM 5185, SPM 5186 and analogues thereof, sodium nitroprusside, nitroglycerin, isosorbide dinitrate, isosorbide mononitrate, molsidomine, SIN-1 and substrates of the various isozymes of nitric oxide synthase.

In another embodiment, one or more compounds of Formulae (I) through (I-32) may be co-administered with one or more soluble guanylate cyclase activator ("sGCa"). An example of a suitable soluble guanylate cyclase activator is BAY-41-8543.

In another embodiment, one or more compounds of Formulae (I) through (I-32) may be co-administered with one or more bradykinin agonists.

In another embodiment, one or more compounds of Formulae (I) through (I-32) may be co-administered with one or more neutral endopeptidase inhibitors. Examples of suitable neutral endopeptidase inhibitors include omapatrilat, fasidotril, mixanpril, sampatrilat, Z13752A ,



In another embodiment, one or more compounds of Formulae (I) through (I-32) may be co-administered with one or more endothelial antagonists. Examples of suitable endothelin antagonists include ambrisentan, darusentan, J-104132, SPP-301, TBC-3711, YM-62899, YM-91746 and BMS-193884.

In another embodiment, one or more compounds of Formulae (I) through (I-32) may be co-administered with one or more 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. Examples of suitable 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors include fluvastatin (such as LESCOL™), atorvastatin (such as LIPITOR™), lovastatin (such as ALTOCOR™ or MEVACOR™), pravastatin (such as PRAVACHOL™), rosuvastatin (such as CRESTOR™), and simvastatin (such as ZOCOR™).

In another embodiment, one or more compounds of Formulae (I) through (I-32) may be co-administered with niacin or one or more nicotinic acid derivatives. Examples of suitable niacin or nicotinic acid derivatives include NIACOR™, NIASPAN™, NICOLAR™, and SLO-NIACIN™.

In another embodiment, one or more compounds of Formulae (I) through (I-32) may be co-administered with one or more fibric acid derivatives. Examples of suitable fibric acid derivatives include clofibrate (such as ATROMID-S™), gemfibrozil (such as LOPID™), and fenofibrate (such as TRICOR™).

In another embodiment, one or more compounds of Formulae (I) through (I-32) may be co-administered with one or more bile acid sequestrants. Examples of suitable bile acid sequestrants include colestipol (such as COLESTID™), cholestyramine (such as LOCHOLEST™, PREVALITE™, QUESTRAN™, and QUESTRAN LIGHT™), colestesvelam (such as WELCHOL™).

- 5 In another embodiment, one or more compounds of Formulae (I) through (I-32) may be co-administered with one or more cholesterol absorption inhibitors. An example of a suitable cholesterol absorption inhibitor is ezetimibe (such as ZETIA™).

- 10 In another embodiment, one or more compounds of Formulae (I) through (I-32) may be co-administered with one or more cholesteryl ester transport protein inhibitors. An example of a suitable cholesteryl ester transport protein inhibitor is torcetrapib.

In another embodiment, one or more compounds of Formulae (I) through (I-32) may be co-administered with one or more apical sodium-dependent bile acid cotransporter inhibitors. Examples of suitable apical sodium-dependent bile acid cotransporter inhibitors include SD-5613, AZD7806 and 264W94.

- 15 In another embodiment, one or more compounds of Formulae (I) through (I-32) may be co-administered with one or more alpha glucosidase inhibitors. Examples of suitable alpha glucosidase inhibitors include miglitol (such as GLYSET™) and acarbose (such as PRECOSE™).

- 20 In another embodiment, one or more compounds of Formulae (I) through (I-32) may be co-administered with one or more biguanides. Examples of suitable biguanides include rosiglitazone (such as AVANDAMET™) and metformin (such as GLUCOPHAGE™ and GLUCOPHAGE XR™).

- 25 In another embodiment, one or more compounds of Formulae (I) through (I-32) may be co-administered with one or more insulins. Examples of suitable insulins include HUMALOG™, HUMALOG 50/50™, HUMALOG 75/25™, HUMULIN 50/50™, HUMALIN 75/25™, HUMALIN L™, HUMALIN N™, HUMALIN R™, HUMALIN R U-500™, HUMALIN U™, ILETIN II LENTE™, ILETIN II NPH™, ILETIN II REGULAR™, LANTUS™, NOVOLIN 70/30™, NOVILIN N™, NOVILIN R™, NOVOLOG™, VELOSULIN BR™, and EXUBERA™.

In another embodiment, one or more compounds of Formulae (I) through (I-32) may be co-administered with one or more meglitinides. Examples of suitable meglitinides include repaglinide (such as PRANDIN™) and nateglinide (such as STARLIX™).

- 30 In another embodiment, one or more compounds of Formulae (I) through (I-32) may be co-administered with one or more sulfonylureas. Examples of suitable sulfonylureas include glimepiride (such as AMARYL™), glyburide (such as DIABETA™, GLYNASE PRESTAB™ or MICRONASE™), and glipizide (such as GLUCOTROL™ and GLUCOTROL XL™).

- 35 In another embodiment, one or more compounds of Formulae (I) through (I-32) may be co-administered with one or more thiazolidinediones. Examples of suitable thiazolidinediones include pioglitazone (such as ACTOS™) and rosiglitazone (such as AVANDIA™).

9
62

In another embodiment, one or more compounds of Formulae (I) through (I-32) may be co-administered with one or more alpha-2-delta ligands. Examples of suitable alpha-2-delta ligands include gabapentin, pregabalin (such as LYRICATM), [(1R,5R,6S)-6-(aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid, 3-(1-aminomethyl-cyclohexylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, C-[1-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-cycloheptyl]-methylamine, (3S,4S)-(1-aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-acetic acid, (1 α ,3 α ,5 α)-(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid, (3S,5R)-3-aminomethyl-5-methyl-octanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-heptanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-nonanoic acid and (3S,5R)-3-amino-5-methyl-octanoic acid), (2S,4S)-4-(3-Chlorophenoxy)praline, and (2S,4S)-4-(3-Fluorobenzyl)praline.

10

M. Kits

The present invention further comprises kits that are suitable for use in performing the methods of treatment or prevention described above. In one embodiment, the kit contains a first dosage form comprising one or more of the compounds of the present invention and a container for the dosage, in quantities sufficient to carry out the methods of the present invention.

15

In another embodiment, the kit of the present invention comprises one or more compounds of Formulae (I) through (I-32) and an angiotensin converting enzyme inhibitor.

In another embodiment, the kit of the present invention comprises one or more compounds of Formulae (I) through (I-32) and an angiotensin II receptor antagonist.

20

In another embodiment, the kit of the present invention comprises one or more compounds of Formulae (I) through (I-32) and an aldosterone receptor antagonist.

In another embodiment, the kit of the present invention comprises one or more compounds of Formulae (I) through (I-32) and a NO donor.

25

N. Compound Preparations

Schemes

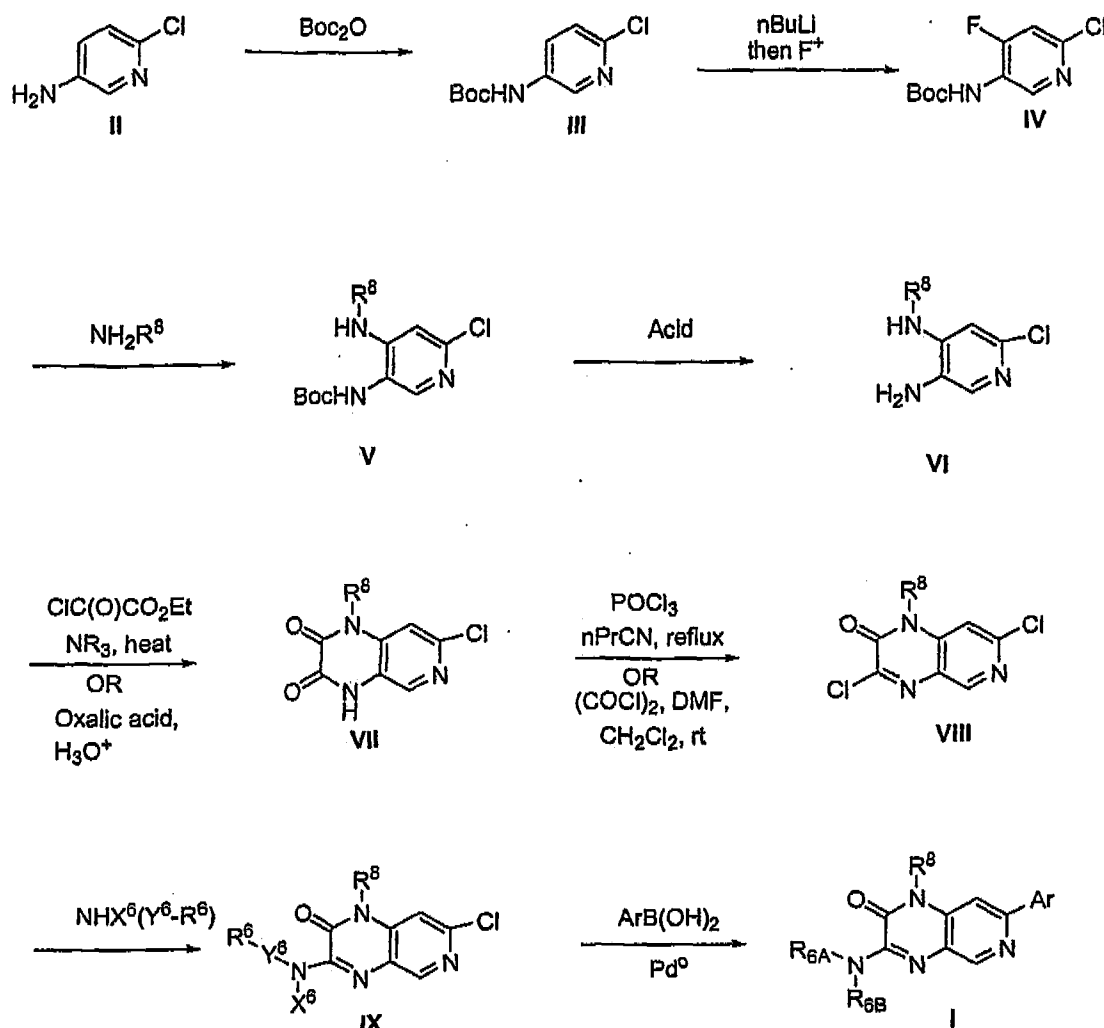
The starting materials used herein are commercially available or may be prepared by routine methods known to those of ordinary skill in the art (such as those methods disclosed in standard reference books such as the COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS, Vol. I-VI (published by Wiley-Interscience)).

30

The compounds of the present invention may be prepared using the methods illustrated in the general synthetic schemes and experimental procedures detailed below. The general synthetic schemes are presented for purposes of illustration and are not intended to be limiting.

35

Scheme 1



Scheme 1 outlines a general procedure for the preparation of 7-aryl pyrido[3,4-b]pyrazin of formula I.

- 5 The starting material was the commercially available 6-chloropyridin-3-amine II. 6-chloropyridin-3-amine II was protected, for example by converting to tert-butyl 6-chloropyridin-3-ylcarbamate III by treatment with reagents such as di-tert-butyl dicarbonate, (2E)-[[(tert-butoxycarbonyl)oxy]imino](phenyl)acetonitrile and tert-butyl phenyl carbonate. This reaction was carried out in solvents such as dioxane, tetrahydrofuran, water, ethyl acetate or dichloromethane, in the presence or absence of inorganic bases such as potassium carbonate or sodium bicarbonate or organic bases such as triethylamine, 4-methylmorpholine, pyridine or *N,N*-diisopropylethylamine at temperatures ranging from room temperature to 110 °C.
- 10

tert-butyl 6-chloropyridin-3-ylcarbamate III was converted to tert-butyl 6-chloro-4-fluoropyridin-3-ylcarbamate IV by metallation followed by quenching with an electrophilic fluorine source.

20
69

5 Lithiation was achieved by treating tert-butyl 6-chloropyridin-3-ylcarbamate III with an organolithium such as n-butyl lithium or t-butyl lithium in the presence or absence of additives such as *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine in solvents such as diethyl ether or tetrahydrofuran at temperatures ranging from -80 °C to 0 °C. Suitable electrophilic fluorine sources include N-fluorobenzenesulfonimide.

10 Addition of primary and benzylic amines to tert-butyl 6-chloro-4-fluoropyridin-3-ylcarbamate IV afforded amines of the formula V. This conversion was achieved by treatment of IV with amines in solvents such as ethyl alcohol, isopropyl alcohol, dimethylformamide, dimethylacetamide, toluene, dioxane and dichloroethane in the presence or absence of inorganic bases such as potassium carbonate or sodium bicarbonate or organic bases such as triethylamine, 4-methylmorpholine, pyridine or *N,N*-diisopropylethylamine at temperatures ranging from room temperature to 110 °C. Amines of the formula V were converted to diamines of the formula VI by removing the carbamate protecting group under standard conditions, as described in Green, T., Wuts, P. *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, INC, Second edition, 1991, pp 309-405.

15

20 The diamines of formula VI were converted to the diones of formula VII using various reaction procedures. In one procedure, this conversion was achieved by refluxing an aqueous solution of VI in the presence of oxalic acid and a catalytic amount of a mineral acid such as HCl. Alternatively, this conversion to structures of formula VII was achieved by addition of either methyl chlorooxoacetate or oxalyl chloride to a solution of VI in the presence of an organic base such as triethylamine, 4-methylmorpholine, or *N,N*-diisopropylethylamine, at 0°C, followed by warming to either room temp or the reflux temperature of the solvent. Suitable solvents include toluene, dichloromethane, dichloroethane, dioxane, or tetrahydrofuran.

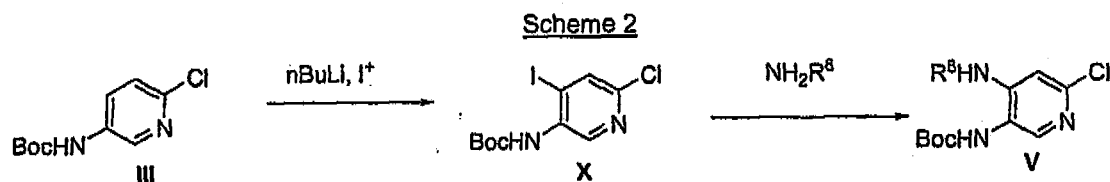
25

30 The chloroimide of formula VIII was prepared by a number of methods. In one procedure, a dione of formula VII was heated to reflux in the presence of phosphorous oxychloride and a phase transfer catalyst such as tetraethylammonium chloride. Suitable solvents for this reaction include propionitrile or acetonitrile. In an alternate procedure, the formation of chloroimide VII was achieved by dissolving VII in a suitable solvent such as dichloromethane, tetrahydrofuran, or dioxane and treating it with oxalyl chloride in the presence of a catalytic amount of dimethylformamide between 0 °C and room temperature.

35 The 6-aminopyrazinones of formula IX were prepared by the addition of various primary and secondary amines to chloroimide VIII in the presence of an organic base such as triethylamine, 4-methylmorpholine, or *N,N*-diisopropylethylamine at temperatures ranging from 0 °C to room

70

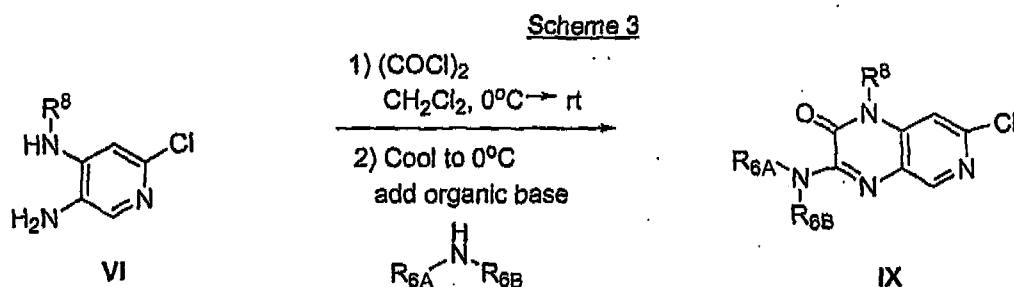
temperature. Suitable solvents include dichloromethane, tetrahydrofuran, and dioxane. Formation of the desired pteridinone of formula I was prepared through a standard palladium catalyzed Suzuki coupling between chloride IX and suitable boronic acids, as described in Miyaura, N., Suzuki, A; *Chem Rev.* 1995, 95, 2457-2483. A solution of the chloride, IX, in a suitable solvent such as tetrahydrofuran or dioxane was heated to reflux in the presence of the desired boronic, an inorganic base such as sodium carbonate or cesium carbonate, and a palladium(0) source such palladium(II) acetate or tetrakis(triphenylphosphine)palladium to give compounds of formula I.



Scheme 2 outlines an alternate conversion of tert-butyl 6-chloropyridin-3-ylcarbamate III to amines of formula V.

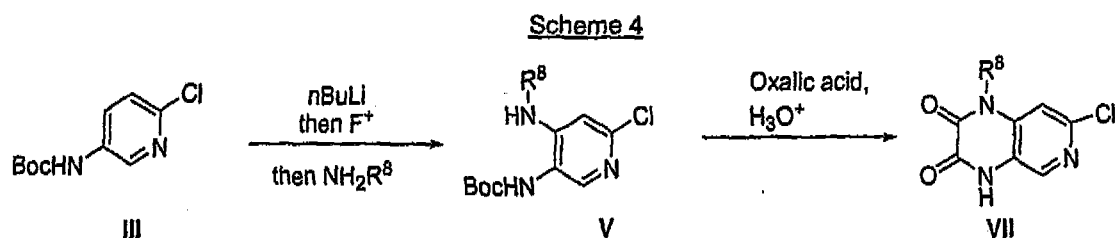
tert-butyl 6-chloropyridin-3-ylcarbamate III was converted to tert-butyl 6-chloro-4-iodopyridin-3-ylcarbamate X by metallation followed by quenching with an electrophilic iodine source. Lithation was achieved by treating tert-butyl 6-chloropyridin-3-ylcarbamate III with an organolithium such as n-butyl lithium or t-butyl lithium in the presence or absence of additives such as N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine in solvents such as diethyl ether or tetrahydrofuran at temperatures ranging from -80 °C to 0 °C. Suitable electrophilic iodine sources include molecular iodine and 1-iodopyrrolidine-2,5-dione. Addition of primary and benzylic amines to tert-butyl 6-chloro-4-iodopyridin-3-ylcarbamate IV afforded amines of the formula V.

Amines of the formula X were converted to diamines of the formula V by standard coupling techniques as described in Ley, S., Thomas, A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 5400-5449. A solution of iodide, X, in a suitable solvent such as tetrahydrofuran, dioxane, toluene, benzene, N,N-dimethylformamide, isopropanol, ethanol or propionitrile was stirred at temperatures ranging from room temperature to reflux in the presence of the desired amine, a base such as sodium carbonate, cesium carbonate, potassium phosphate, or sodium *tert*-butoxide and a palladium with ligand and/or a copper source. Suitable sources of palladium include palladium(II) acetate, tetrakis(triphenylphosphine)palladium, dichloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium (II) dichloromethane adduct and tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0). Suitable ligands include triphenylphosphine, tri-2-furylphosphine, 4,5-bis(diphenylphosphine)-9,9-dimethylxathene, tricyclohexylphosphine, *tert*-butylphosphine and 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl. Suitable sources of copper include copper(II) acetate, copper(I) iodide and copper(I) chloride.



5 Scheme 3 outlines a one-pot procedure for the conversion of diaminopyridine of formula VI to amino substituted pyrazinone of formula IX.

10 The pyridine VI was dissolved in a solvent such as dichloromethane, tetrahydrofuran, or dioxane and cooled to 0 °C. The mixture was treated with oxalyl chloride and allowed to slowly warm to room temperature. The reaction was typically mixed for 4-24 hours. The reaction mixture was then re-cooled to 0 °C, treated with an organic base such as triethylamine, 4-methylmorpholine, or *N,N*-diisopropylethylamine, followed by addition of the requisite primary or secondary amine leading to isolation of the desired amine of formula IX.



15 Scheme 4 outlines an alternate conversion of tert-butyl 6-chloropyridin-3-ylcarbamate III to diones of formula VII.

20 tert-butyl 6-chloropyridin-3-ylcarbamate III was converted to amines of formula V by metallation followed by quenching with an electrophilic fluorine source and displacement of the fluorine with primary or benzylic amines.

25 Lithation was achieved by treating tert-butyl 6-chloropyridin-3-ylcarbamate III with an organolithium such as *n*-butyl lithium or *t*-butyl lithium in the presence or absence of additives such as *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine in solvents such as diethyl ether or tetrahydrofuran at temperatures ranging from -80 °C to 0 °C. Suitable electrophilic fluorine sources include *N*-fluorobenzenesulfonimide.

Addition of primary and benzylic amines to the intermediate tert-butyl 6-chloro-4-fluoropyridin-3-ylcarbamate afforded amines of the formula V. This conversion was achieved by treatment of the crude tert-butyl 6-chloro-4-fluoropyridin-3-ylcarbamate with amines in solvents such as ethyl alcohol,

72

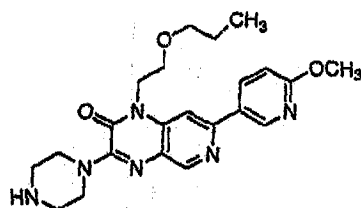
isopropyl alcohol, dimethylformamide, dimethylacetamide, toluene, dioxane and dichloroethane in the presence or absence of inorganic bases such as potassium carbonate or sodium bicarbonate or organic bases such as triethylamine, 4-methylmorpholine, pyridine or N,N-diisopropylethylamine at temperatures ranging from room temperature to 110 ° C.

- 5 Amines of the formula V were converted to diones of the formula VII by treatment with oxalic acid and additional protic acids such as HCl at temperatures ranging from 25 ° C to 110 ° C, or in a stepwise fashion as detailed in Scheme 1.

Compound Examples

- 10 The following illustrate the synthesis of various compounds of the Formulae (I)-(I-32). Other compounds of this invention may be prepared using the methods illustrated in these Examples, either alone or in combination with techniques generally known in the art.

Example 1



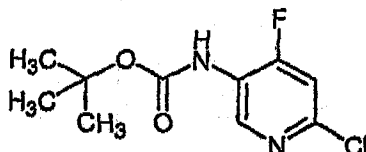
15

7-(6-methoxypyridin-3-yl)-3-(piperazin-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one

Step 1: Preparation of tert-butyl 6-chloropyridin-3-ylcarbamate.

- 20 A solution of 5-amino-2-chloropyridine (30.94 g, 236 mmol, Aldrich) and di-tert-butylidicarbonate (65.36 g, 299 mmol, Aldrich) in 1,4-dioxane (300 mL) was stirred at reflux for 20 hours. Additional di-tert-butylidicarbonate (8.30 g, 38 mmol) was added and the reaction was stirred at reflux for 7 hours. The reaction was cooled to room temperature and poured into water. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate, and solvent was removed at reduced pressure to give a brown oil. The oil was triturated with diethyl ether and filtered to give tert-butyl 6-chloropyridin-3-ylcarbamate as a tan solid. (49.84 g, 92% yield). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.24 (m, 1H), 7.96 (1H), 7.27 (1H), 6.65 (1H), 1.51 (9H).

25

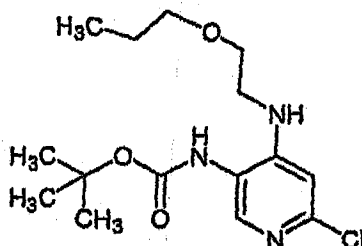


Step 2: Preparation of tert-butyl 6-chloro-4-fluoropyridin-3-ylcarbamate.

73

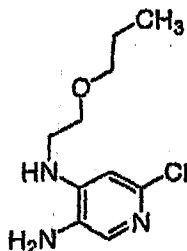
To a -63°C solution of tert-butyl 6-chloropyridin-3-ylcarbamate (24.99 g, 109.3 mmol) and TMEDA (39 mL, 260.0 mmol, Aldrich) in diethyl ether (700 mL) was added a 1.6M n-butyl lithium solution in hexane (193 mL, 308.8 mmol, Aldrich) over a period of 30 minutes while maintaining the temperature of the reaction at -60° to -50°C. The reaction was stirred at -60°C for an additional 10 minutes after the addition was complete then warmed to -10°C and stirred at -25° to -10°C for 2.0 hours. The reaction was cooled to -60°C and a solution of *N*-fluorobenzenesulfonimide (53.49 g, 169.6 mmol, Aldrich) in tetrahydrofuran (155 mL) was added while keeping the temperature below -50°C. It precipitated on addition and stirring became difficult. The reaction was then allowed to slowly warm to 0°C over 1 hour. The reaction was quenched with saturated ammonium chloride solution (400 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 x 250 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate, and solvent was removed at reduced pressure to give an oily brown solid. The material was passed through a column of silica gel with 20% ethyl acetate/ hexane. The 6-chloro-4-fluoropyridin-3-ylcarbamate was obtained as a yellow solid. (15.86 g, 59% yield). ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.09 (1H), 7.12 (1H), 6.55 (1H), 1.54 (s, 9H).

Step 3: Preparation of tert-butyl 6-chloro-4-[(2-propoxyethyl)amino]pyridin-3-ylcarbamate.



A solution of tert-butyl 6-chloro-4-fluoropyridin-3-ylcarbamate (11.96 g, 48.5 mmol) and 2-n-propoxyethylamine (11.8 mL, 97.2 mmol, TCI) in ethanol (120 mL) was stirred at reflux for 22 hours. The reaction was cooled to room temperature and solvent was removed at reduced pressure to give a yellow solid which was triturated with diethyl ether and filtered to give 6-chloro-4-[(2-propoxyethyl)amino]pyridin-3-ylcarbamate as a white solid. (13.08 g, 82% yield). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.92 (1H), 6.54 (1H), 5.77 (1H), 5.11 (1H), 3.65 (2H), 3.44 (2H), 3.34-3.29 (2H), 1.65-1.56 (2H), 1.49 (9H), 0.94 (3H).

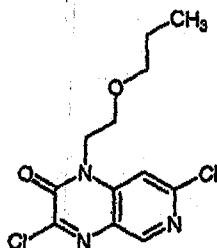
Step 4: Preparation of 6-chloro-N⁴-(2-propoxyethyl)pyridine-3,4-diamine.



74

5. A solution of tert-butyl 6-chloro-4-[(2-propoxyethyl)amino]pyridin-3-ylcarbamate (7.08 g, 21.4 mmol) in 1,4-dioxane (20 mL) was treated with 4N HCl in 1,4-dioxane (100 mL) and stirred at room temperature for one hour. The reaction was partitioned between ethyl acetate and saturated sodium bicarbonate solution. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate, and solvent was removed at reduced pressure to give 6-chloro-N⁴-(2-propoxyethyl)pyridine-3,4-diamine as a brown oil. (4.93 g, 100% yield). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.63 (1H), 6.45 (1H), 4.67 (1H), 3.67 (2H), 3.43 (2H), 3.32-3.27 (2H), 2.92 (2H), 1.64-1.55 (2H), 0.93 (3H).

Step 5: Preparation of 3,7-dichloro-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one.

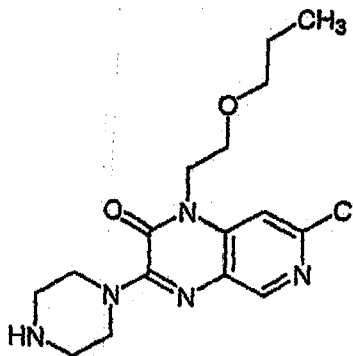


10

15. A 0°C solution of 6-chloro-N⁴-(2-propoxyethyl)pyridine-3,4-diamine (2.80 g, 12.2 mmol) and diisopropylethylamine (4.6 mL, 25.7 mmol) in dichloromethane (100 mL) was treated with methyl chlorooxoacetate (1.1 mL, 11.7 mmol, Aldrich), allowed to warm to room temperature and stirred for four hours. The reaction was diluted with dichloromethane and washed with saturated sodium bicarbonate solution, dried over magnesium sulfate, and solvent was removed at reduced pressure. The residue was dissolved in toluene (30 mL) and heated at 105°C for four hours. The solvent was removed at reduced pressure and the resulting solid taken up in dichloromethane (100 mL) and treated with oxalyl chloride (2.1 mL, 24.1 mmol) and DMF (3 drops). The reaction was stirred at room temperature for 6 hours. The solvent was removed at reduced pressure to give a brown solid. This was passed through a column of silica gel with 70% ethyl acetate/ hexane to give 3,7-dichloro-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one as a white solid. (2.44 g, 66% yield). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.78 (1H), 7.59 (1H), 4.40 (2H), 3.80 (2H), 3.35 (2H), 1.52-1.46 (2H), 0.82 (3H).

20

Step 6: 7-chloro-3-(piperazin-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one.



76
75

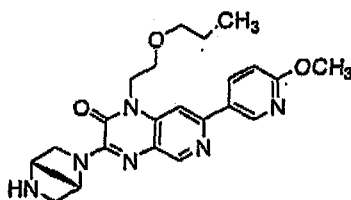
A solution of 3,7-dichloro-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one (193 mg, 0.64 mmol), piperazine (118 mg, 0.91 mmol, Aldrich) and triethylamine (0.15 mL, 1.07 mmol) in THF (3 mL) was stirred at room temperature for one hour. The reaction was partitioned between ethyl acetate and water. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate, and solvent was removed at reduced pressure to give a brown oil. This was passed through a column of silica gel with 80-100% ethyl acetate/ hexane to give 7-chloro-3-(piperazin-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one. (183 mg, 72% yield).

Step 7: Preparation of 7-(6-methoxypyridin-3-yl)-3-(piperazin-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one.

A solution of 7-chloro-3-(piperazin-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one (72 mg, 0.18 mmol) in 1,4-dioxane (2.5 mL) was treated with tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0) (19 mg, 0.016 mmol, Strem) and stirred at room temperature for five minutes. A warm solution of 2-methoxy-5-pyridineboronic acid (41 mg, 0.27 mmol, Frontier) in ethanol (0.5 mL) and 2.0 M aqueous sodium carbonate (1.5 mL) were added. The mixture was refluxed for 2.0 hours, filtered hot through celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was partitioned between ethyl acetate and water, and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate, concentrated under reduced pressure, and passed through a column of silica gel with 2% methanol/ dichloromethane. Fractions were concentrated at reduced pressure and triturated with diethyl ether. The 7-(6-methoxypyridin-3-yl)-3-(piperazin-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one was obtained as a pink powder.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.77 – 8.74 (2H), 8.27 – 8.23 (1H), 7.64 (1H), 6.85 (1H), 4.42 (2H), 4.00 – 3.95 (7H), 3.79 (2H), 3.37 (2H), 3.07 – 3.03 (4H), 1.53 – 1.46 (2H), 0.78 (3H); HRMS *m/z* 425.2293 (calcd for M+H, 425.2296).

Example 2



3-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-7-(6-methoxypyridin-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one

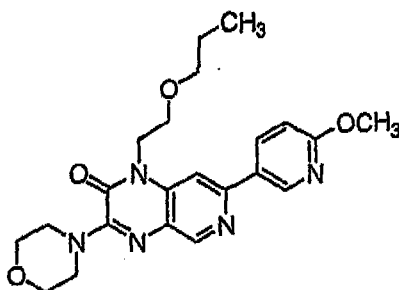
Prepared as described in example 1 using (1R,4R)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane in step 6.

77
76

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.74 – 8.70 (2H), 8.41 – 8.22 (1H), 7.59 (1H), 6.84 (1H), 4.39 (2H), 4.00 (3H), 3.85 – 3.73 (5H), 3.37 (2H), 3.17 (2H), 1.87 – 1.76 (2H), 1.54 – 1.47 (3H), 0.87 – 0.76 (4H); HRMS m/z 437.2316 (calcd for $\text{M}+\text{H}$, 437.2296).

5

Example 3



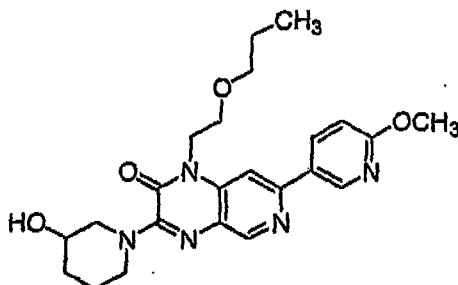
7-(6-methoxypyridin-3-yl)-3-morpholin-4-yl-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one.

Prepared as described in example 1 using morpholine in step 6.

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.77-8.75 (2H), 8.24 (1H), 7.64 (1H), 6.86 (1H), 4.42 (2H), 4.02-4.00 (7H), 3.86-3.83 (4H), 3.79 (2H), 3.36 (2H), 1.53-1.46 (2H), 0.78 (3H); HRMS m/z 426.2109 (calcd for $\text{M}+\text{H}$, 426.2136).

10

Example 4



15 3-(3-hydroxypiperidin-1-yl)-7-(6-methoxypyridin-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one.

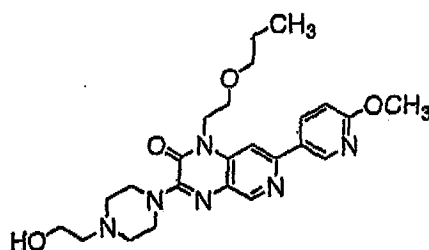
Prepared as described in example 1 using 3-hydroxypiperidine in step 6.

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.76 (2H), 8.28-8.25 (1H), 7.65 (1H), 6.86 (1H), 4.43 (2H), 4.17-4.14 (2H), 4.06 (1H), 4.01 (3H), 3.84-3.69 (4H), 3.37 (2H), 2.84 (1H), 1.97-1.92 (1H), 1.88-1.84 (2H), 1.54-1.47 (2H), 0.78 (3H); HRMS m/z 440.2280 (calcd for $\text{M}+\text{H}$, 440.2292).

20

Example 5

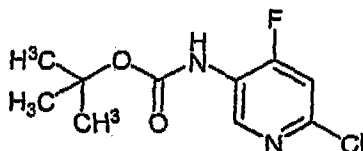
28
77



3-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]-7-(6-methoxypyridin-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one

5 Step 1: Preparation of tert-butyl 6-chloropyridin-3-ylcarbamate.

A solution of 5-amino-2-chloropyridine (30.94 g, 236 mmol, Aldrich) and di-tert-butylidicarbonate (65.36 g, 299 mmol, Aldrich) in 1,4-dioxane (300 mL) was stirred at reflux for 20 hours. Additional di-tert-butylidicarbonate (8.30 g, 38 mmol) was added and the reaction was stirred at reflux for 7 hours. The reaction was cooled to room temperature and poured into water. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate, and solvent was removed at reduced pressure to give a brown oil. The oil was triturated with diethyl ether and filtered to give tert-butyl 6-chloropyridin-3-ylcarbamate as a tan solid. (49.84 g, 92% yield). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.24 (m, 1H), 7.96 (1H), 7.27 (1H), 6.65 (1H), 1.51 (9H).



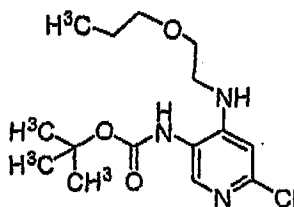
15 Step 2: Preparation of tert-butyl 6-chloro-4-fluoropyridin-3-ylcarbamate.

To a -63°C solution of tert-butyl 6-chloropyridin-3-ylcarbamate (24.99 g, 109.3 mmol) and TMEDA (39 mL, 260.0 mmol, Aldrich) in diethyl ether (700 mL) was added a 1.6M n-butyl lithium solution in hexane (193 mL, 308.8 mmol, Aldrich) over a period of 30 minutes while maintaining the temperature of the reaction at -60° to -50°C. The reaction was stirred at -60°C for an additional 10 minutes after the addition was complete then warmed to -10°C and stirred at -25° to -10°C for 2.0 hours. The reaction was cooled to -60°C and a solution of N-fluorobenzenesulfonimide (53.49 g, 169.6 mmol, Aldrich) in tetrahydrofuran (155 mL) was added while keeping the temperature below -50°C. It precipitated on addition and stirring became difficult. The reaction was then allowed to slowly warm to 0°C over 1 hour. The reaction was quenched with saturated ammonium chloride solution (400 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 x 250 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate, and solvent was removed at reduced pressure to give an oily brown solid. The material was passed through a column of silica gel with 20% ethyl acetate/ hexane. The 6-chloro-4-fluoropyridin-3-

2A
70

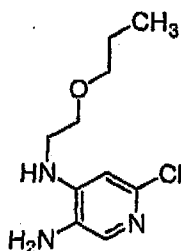
ylcarbamate was obtained as a yellow solid. (15.88 g, 59% yield). ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.09 (1H), 7.12 (1H), 6.55 (1H), 1.54 (s, 9H).

Step 3: Preparation of tert-butyl 6-chloro-4-[(2-propoxyethyl)amino]pyridin-3-ylcarbamate.



- 5 A solution of tert-butyl 6-chloro-4-fluoropyridin-3-ylcarbamate (11.96 g, 48.5 mmol) and 2-n-propoxyethylamine (11.8 mL, 97.2 mmol, TCI) in ethanol (120 mL) was stirred at reflux for 22 hours. The reaction was cooled to room temperature and solvent was removed at reduced pressure to give a yellow solid which was triturated with diethyl ether and filtered to give 6-chloro-4-[(2-propoxyethyl)amino]pyridin-3-ylcarbamate as a white solid. (13.08 g, 82% yield). ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.92 (1H), 6.54 (1H), 5.77 (1H), 5.11 (1H), 3.65 (2H), 3.44 (2H), 3.34-3.29 (2H), 1.65-1.56 (2H), 1.49 (9H), 0.94 (3H).
- 10

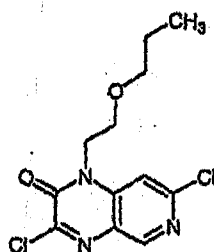
Step 4: Preparation of 6-chloro-N⁴-(2-propoxyethyl)pyridine-3,4-diamine.



- 15 A solution of tert-butyl 6-chloro-4-[(2-propoxyethyl)amino]pyridin-3-ylcarbamate (7.08 g, 21.4 mmol) in 1,4-dioxane (20 mL) was treated with 4N HCl in 1,4-dioxane (100 mL) and stirred at room temperature for one hour. The reaction was partitioned between ethyl acetate and saturated sodium bicarbonate solution. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate, and solvent was removed at reduced pressure to give 6-chloro-N⁴-(2-propoxyethyl)pyridine-3,4-diamine as a brown oil. (4.93 g, 100% yield). ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.63 (1H), 6.45 (1H), 4.67 (1H), 3.67 (2H), 3.43 (2H), 3.32-3.27 (2H), 2.92 (2H), 1.64-1.55 (2H), 0.93 (3H).
- 20

Step 5: Preparation of 3,7-dichloro-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one.

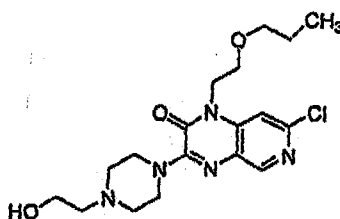
79



A 0°C solution of 6-chloro-N⁴-(2-propoxyethyl)pyridine-3,4-diamine (2.80 g, 12.2 mmol) and diisopropylethylamine (4.6 mL, 25.7 mmol) in dichloromethane (100 mL) was treated with methyl chlorooxoacetate (1.1 mL, 11.7 mmol, Aldrich), allowed to warm to room temperature and stirred for four hours. The reaction was diluted with dichloromethane and washed with saturated sodium bicarbonate solution, dried over magnesium sulfate, and solvent was removed at reduced pressure. The residue was dissolved in toluene (30 mL) and heated at 105°C for four hours. The solvent was removed at reduced pressure and the resulting solid taken up in dichloromethane (100 mL) and treated with oxalyl chloride (2.1 mL, 24.1 mmol) and DMF (3 drops). The reaction was stirred at room temperature for 6 hours. The solvent was removed at reduced pressure to give a brown solid. This was passed through a column of silica gel with 70% ethyl acetate/ hexane to give 3,7-dichloro-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one as a white solid. (2.44 g, 66% yield). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.78 (1H), 7.59 (1H), 4.40 (2H), 3.80 (2H), 3.35 (2H), 1.52-1.46 (2H), 0.82 (3H).

In the alternative, the conversion of 6-chloro-N⁴-(2-propoxyethyl)pyridine-3,4-diamine from Step 3 to the 7-chloro-1-(2-propoxyethyl)pyrido[4,3-b]pyrazine-2,3(1H,4H)-dione of Step 5 can be conducted in a one-pot synthesis using an aqueous solvent as described in Steps V to VII in Scheme 4.

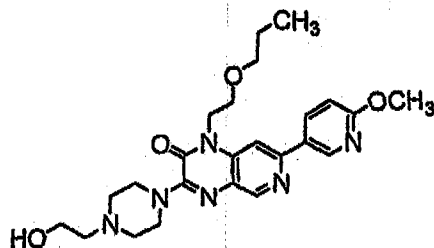
Step 6: 7-chloro-3-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one.



A solution of 3,7-dichloro-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one (200 mg, 0.66 mmol), 1-(2-hydroxyethyl)piperazine (117 mg, 0.90 mmol, Aldrich) and triethylamine (0.27 mL, 1.94 mmol) in THF (3 mL) was stirred at room temperature for one hour. The reaction was partitioned between ethyl acetate and water. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate, and solvent was removed at reduced pressure to give 7-chloro-3-[4-(2-

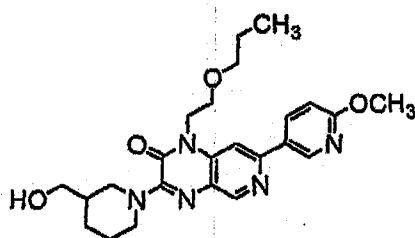
hydroxyethyl)piperazin-1-yl]-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one. (218 mg, 83% yield). ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.48 (1H), 7.34 (1H), 4.33-4.30 (2H), 4.04-4.00 (4H), 3.76-3.72 (2H), 3.69-3.65 (2H), 3.38-3.34 (2H), 2.67-2.64 (4H), 2.62-2.58 (2H), 1.55-1.48 (2H), 0.87-0.82 (3H).

5 Step 7: Preparation of 3-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]-7-(6-methoxypyridin-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one.



A solution of 7-chloro-3-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one (218 mg, 0.55 mmol) in 1,4-dioxane (3.0 mL) was treated with tetrakis(triphenylphosphine)
 10 palladium(0) (19 mg, 0.016 mmol, Strem) and stirred at room temperature for five minutes. A warm solution of 2-methoxy-5-pyridineboronic acid (41 mg, 0.27 mmol, Frontier) in ethanol (0.5 mL) and 2.0 M aqueous sodium carbonate 1.5 mL) were added. The mixture was refluxed for 2.0 hours, filtered hot through celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was
 15 partitioned between ethyl acetate and water, and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate, concentrated under reduced pressure, and passed through a column of silica gel with 2.5% methanol/ dichloromethane. Fractions were concentrated at reduced pressure and
 20 triturated with diethyl ether. The 7-(6-methoxypyridin-3-yl)-3-(piperazin-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one was obtained as a pink powder. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.77-8.76 (2H), 8.24 (1H), 7.64 (1H), 6.86 (1H), 4.43 (2H), 4.06-4.03 (4H), 4.00 (3H), 3.79 (2H), 3.71-3.67 (2H), 3.37 (2H), 2.78 (1H), 2.72-2.69 (4H), 2.66-2.62 (2H), 1.53-1.46 (2H), 0.78 (3H); HRMS m/z 469.2572 (calcd for $\text{M}+\text{H}$, 469.2558).

Example 6



25 3-[3-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]-7-(6-methoxypyridin-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one.

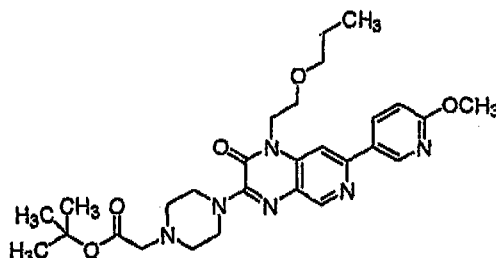
Prepared as described in example 1 using piperidin-3-ylmethanol in step 6.

87

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.69 (1H), 8.67 (1H), 8.16 (1H), 7.56 (1H), 6.78 (1H), 4.39-4.32 (2H), 3.94-3.81 (6H), 3.79-3.64 (4H), 3.56-3.52 (1H), 3.32 (2H), 2.05-1.95 (1H), 1.84-1.78 (1H), 1.70-1.62 (2H), 1.50-1.41 (3H), 0.73 (3H); HRMS m/z 454.2419 (calcd for $\text{M}+\text{H}$, 454.2449).

5

Example 7

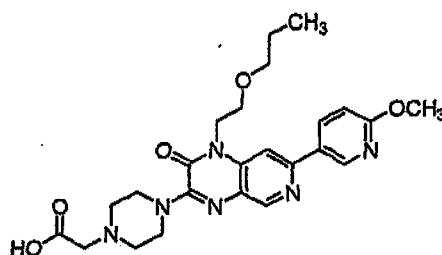


tert-butyl 4-[7-(6-methoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(2-propoxyethyl)-1,2-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3-yl]piperazin-1-ylacetate

Prepared as in example 1 using tert-butyl 2-(piperazin-1-yl)acetate in step 6.

10 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.77-8.75 (2H), 8.24 (1H), 7.64 (1H), 6.86 (1H), 4.42 (2H), 4.08 (4H), 4.01 (3H), 3.78 (2H), 3.37 (2H), 3.19 (2H), 2.77 (4H), 1.53-1.44 (11H), 0.78 (3H). HRMS m/z 539.2949 (calcd for $\text{M}+\text{H}$, 539.2976).

Example 8



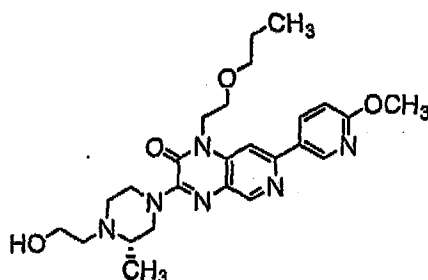
4-[7-(6-methoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(2-propoxyethyl)-1,2-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3-yl]piperazin-1-ylacetic acid.

A solution of tert-butyl 4-[7-(6-methoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(2-propoxyethyl)-1,2-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3-yl]piperazin-1-ylacetate (174 mg, 0.32 mmol) in dichloromethane (3 mL) was treated with trifluoroacetic acid (2 mL) and stirred at room temperature for 1 hour. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, triturated with diethyl ether, concentrated and recrystallized from ethyl acetate and hexane and filtered. The 4-[7-(6-methoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(2-propoxyethyl)-1,2-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3-yl]piperazin-1-ylacetic acid was obtained as a white solid. (81 mg, 52% yield).

25 ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.76-8.74 (2H), 8.24 (1H), 8.09 (1H), 7.02 (1H), 4.61 (2H), 4.40 (4H), 4.17 (2H), 4.02 (3H), 3.84 (2H), 3.61-3.59 (4H), 3.38 (2H), 1.47-1.40 (2H), 0.73 (3H). HRMS m/z 483.2361 (calcd for $\text{M}+\text{H}$, 483.2350).

3
82

Example 9

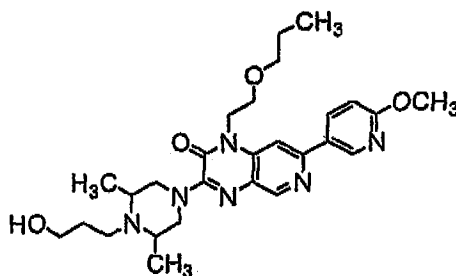


5 3-[4-(2-hydroxyethyl)-3-methylpiperazin-1-yl]-7-(6-methoxypyridin-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one.

Prepared as in example 1 using 2-((S)-2-methylpiperazin-1-yl)ethanol in step 6.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.77-8.75 (2H), 8.24 (1H), 7.64 (1H), 6.86 (1H), 4.44-4.40 (4H), 4.00 (3H), 3.79 (2H), 3.74-3.67 (1H), 3.63-3.57 (2H), 3.41-3.35 (3H), 3.04-2.96 (2H), 2.76-2.72 (2H), 2.53-2.43 (1H),
10 2.41-2.36 (1H), 1.53-1.44 (2H), 1.17 (3H), 0.78 (3H). HRMS *m/z* 483.2732 (calcd for M+H, 483.2714).

Example 10

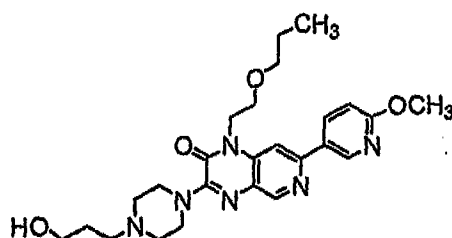


15 3-[4-(3-hydroxypropyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-7-(6-methoxypyridin-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one.

Prepared as in example 1 using 3-(2,6-dimethylpiperazin-1-yl)propan-1-ol in step 6. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.76-8.75 (2H), 8.24 (1H), 7.63 (1H), 6.86 (1H), 4.78-4.73 (2H), 4.42 (2H), 4.00 (3H), 3.97 (1H), 3.81-3.77 (4H), 3.37 (2H), 2.93-2.86 (4H), 2.70 (2H), 1.77-1.73 (2H), 1.53-1.46 (2H), 1.23 (6H), 0.78
20 (3H). HRMS *m/z* 511.3026 (calcd for M+H, 511.3027).

Example 11

gsh
05

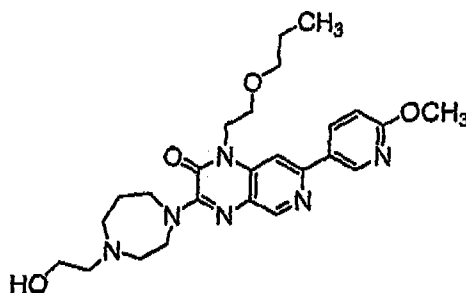


3-[4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl]-7-(6-methoxypyridin-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one.

Prepared as in example 1 using 3-(piperazin-1-yl)propan-1-ol in step 6.

- 5 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.78-8.76 (2H), 8.25 (1H), 7.65 (1H), 6.86 (1H), 4.42 (2H), 4.13-4.06 (4H), 4.01 (3H), 3.86 (2H), 3.79 (2H), 3.37 (2H), 2.76 (6H), 1.83 (2H), 1.53-1.46 (2H), 0.78 (3H). HRMS m/z 483.2747 (calcd for $\text{M}+\text{H}$, 483.2714).

Example 12

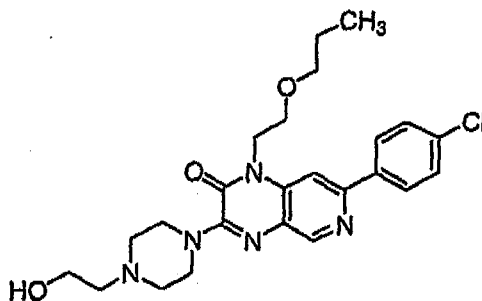


3-[4-(2-hydroxyethyl)-1,4-diazepan-1-yl]-7-(6-methoxypyridin-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one.

Prepared as in example 1 using 2-(1,4-diazepan-1-yl)ethanol in step 6.

- 10 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.75-8.73 (2H), 8.24 (1H), 7.60 (1H), 6.86 (1H), 4.41 (2H), 4.13-4.11 (2H), 4.05-4.00 (5H), 3.78 (2H), 3.64 (2H), 3.38 (2H), 3.03 (2H), 2.82-2.76 (4H), 2.12 (2H), 1.54-1.47 (2H), 0.80 (3H). HRMS m/z 483.2720 (calcd for $\text{M}+\text{H}$, 483.2714).

Example 13



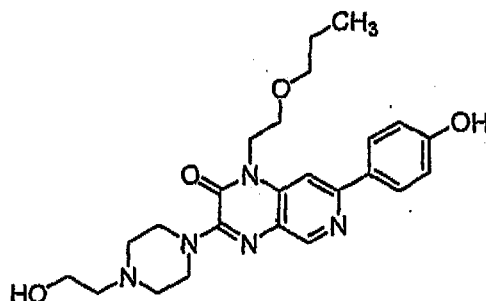
84

7-(4-chlorophenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one

Prepared as in example 1 using 2-(piperazin-1-yl)ethanol in step 6 and 4-chlorophenylboronic acid in step 7. HRMS m/z 472.2177 (calcd for $M+H$, 472.2115)

5

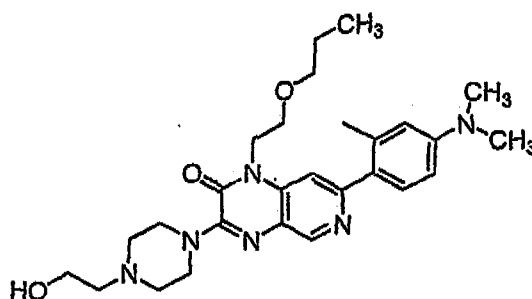
Example 14



3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-7-(4-hydroxyphenyl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one

10 Prepared as in example 1 using 2-(piperazin-1-yl)ethanol in step 6 and 4-hydroxyphenylboronic acid in step 7. HRMS m/z 454.2456 (calcd for $M+H$, 454.2454).

Example 15

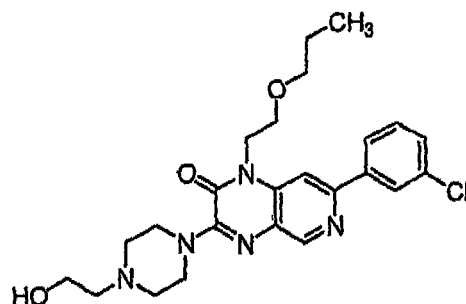


15 7-(4-(dimethylamino)-2-methylphenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one

Prepared as in example 1 using 2-(piperazin-1-yl)ethanol in step 6 and 4-(dimethylamino)-2-methylphenylboronic acid in step 7. HRMS m/z 496.2983 (calcd for $M+H$, 496.3036).

20

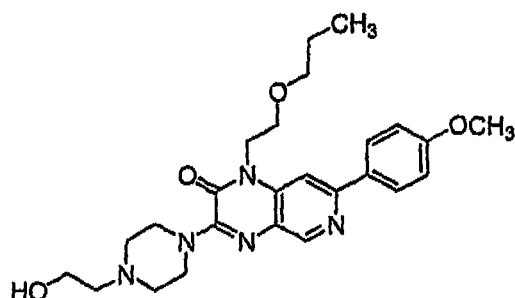
Example 16

46
85

7-(3-chlorophenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one

Prepared as in example 1 using 2-(piperazin-1-yl)ethanol in step 6 and 3-chlorophenylboronic acid in step 7. HRMS m/z 472.2095(calcd for M+H, 472.2115).

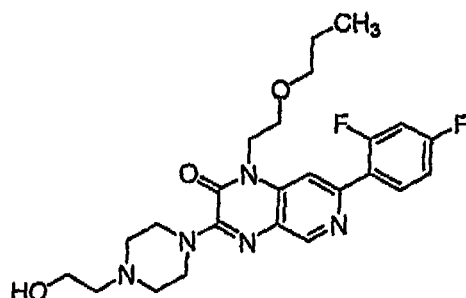
Example 17



3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-7-(4-methoxyphenyl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one

Prepared as in example 1 using 2-(piperazin-1-yl)ethanol in step 6 and 4-methoxyphenylboronic acid in step 7. HRMS m/z 468.2527 (calcd for M+H, 468.2611).

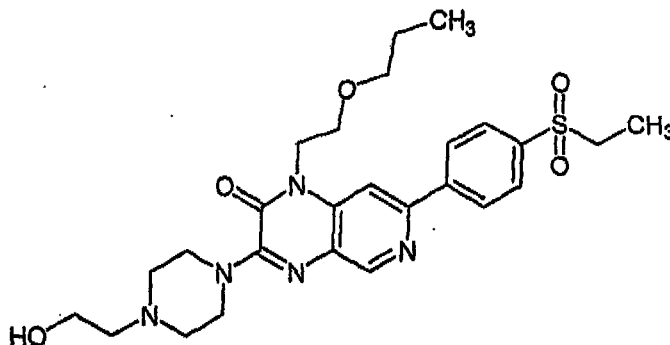
Example 18



7-(2,4-difluorophenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one

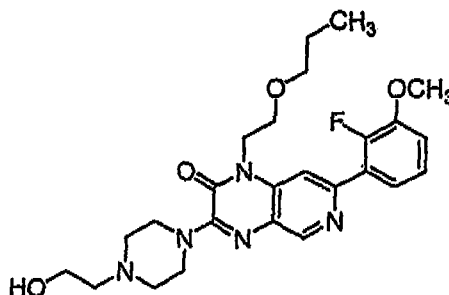
26

Prepared as in example 1 using 2-(piperazin-1-yl)ethanol in step 6 and 2,4-difluorophenylboronic acid in step 7. HRMS m/z 474.2299 (calcd for M+H, 474.2317).

Example 19

7-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyridof[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one

Prepared as in example 1 using 2-(piperazin-1-yl)ethanol in step 6 and 4-(ethylsulfonyl)phenylboronic acid in step 7. HRMS m/z 530.2369 (calcd for M+H, 530.2437).

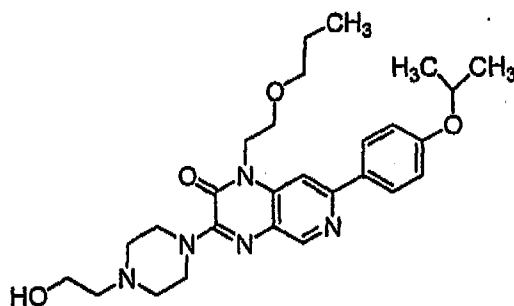
Example 20

7-(2-fluoro-3-methoxyphenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyridof[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one

Prepared as in example 1 using 2-(piperazin-1-yl)ethanol in step 6 and 2-fluoro-3-methoxyphenylboronic acid in step 7. HRMS m/z 486.2464 (calcd for M+H, 486.2516).

Example 21

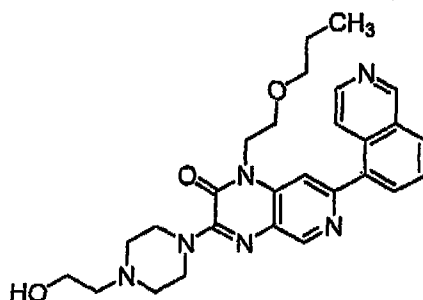
86
07



3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-7-(4-isopropoxyphenyl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one

Prepared as in example 1 using 2-(piperazin-1-yl)ethanol in step 6 and 4-isopropoxyphenylboronic acid in step 7. HRMS m/z 496.2932 (calcd for $M+H$, 496.2924).

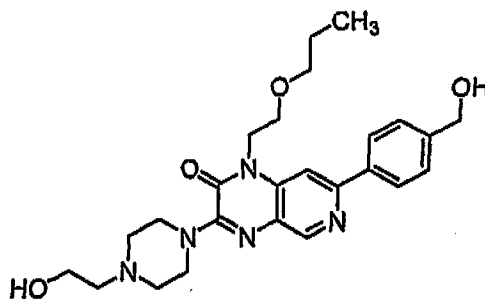
Example 22



3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-7-(isoquinolin-5-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one

Prepared as in example 1 using 2-(piperazin-1-yl)ethanol in step 6 and isoquinolin-5-yl-5-boronic acid in step 7. HRMS m/z 489.2621 (calcd for $M+H$, 489.2621).

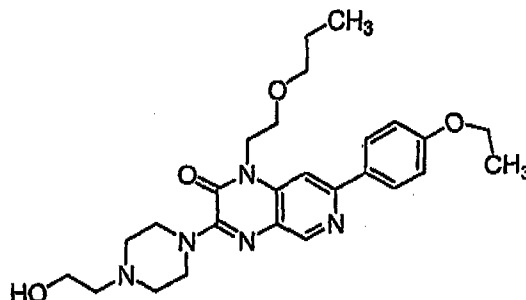
Example 23



3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-7-(4-(hydroxymethyl)phenyl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one

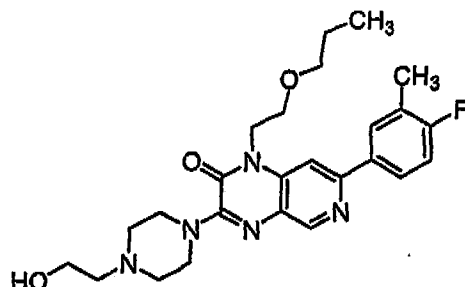
89
68

Prepared as in example 1 using 2-(piperazin-1-yl)ethanol in step 6 and 4-(hydroxymethyl)phenylboronic acid in step 7. HRMS m/z 468.2537 (calcd for M+H, 468.2611).

Example 24

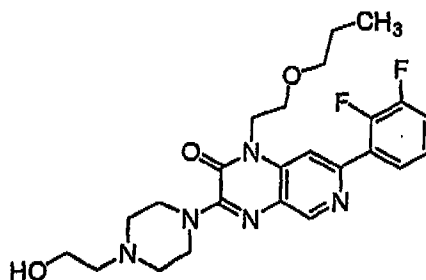
7-(4-ethoxyphenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one

Prepared as in example 1 using 2-(piperazin-1-yl)ethanol in step 6 and 4-ethoxyphenylboronic acid in step 7. HRMS m/z 482.2747 (calcd for M+H, 482.2767).

Example 25

7-(4-fluoro-3-methylphenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one

Prepared as in example 1 using 2-(piperazin-1-yl)ethanol in step 6 and 4-fluoro-3-methylphenylboronic acid in step 7. HRMS m/z 470.2620 (calcd for M+H, 470.2567).

Example 26

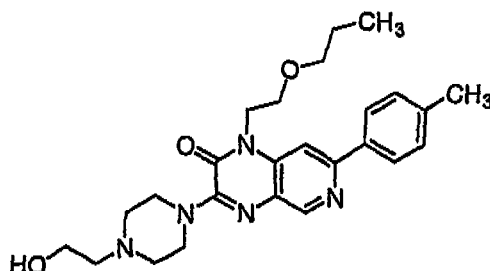
40
BT

7-(2,3-difluorophenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one

Prepared as in example 1 using 2-(piperazin-1-yl)ethanol in step 6 and 2,3-difluorophenylboronic acid in step 7. HRMS m/z 474.2396 (calcd for $M+H$, 474.2317).

5.

Example 27

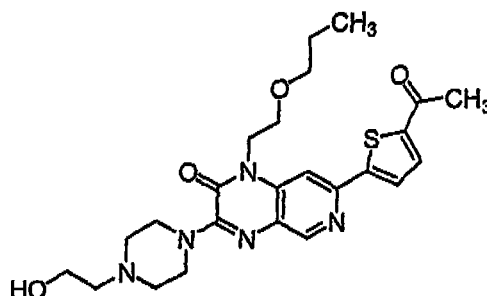


3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)-7-p-tolylpyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one

Prepared as in example 1 using 2-(piperazin-1-yl)ethanol in step 6 and 4-methylphenylboronic acid in step 7. HRMS m/z 452.2651 (calcd for $M+H$, 452.2661).

10

Example 28

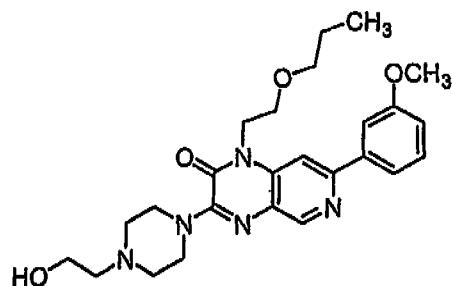


7-(5-acetylthiophen-2-yl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one

Prepared as in example 1 using 2-(piperazin-1-yl)ethanol in step 6 and 5-acetylthiophen-2-yl-2-boronic acid in step 7. HRMS m/z 486.2128 (calcd for $M+H$, 486.2175).

15

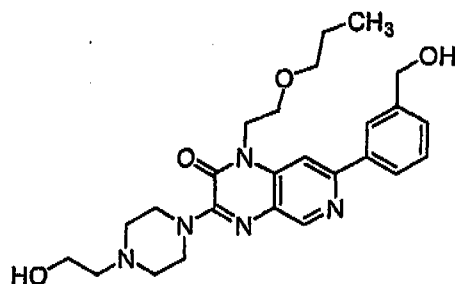
Example 29



3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-7-(3-methoxyphenyl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one

Prepared as in example 1 using 2-(piperazin-1-yl)ethanol in step 6 and 3-methoxyphenylboronic acid in step 7. HRMS m/z 468.2603 (calcd for M+H, 468.2611).

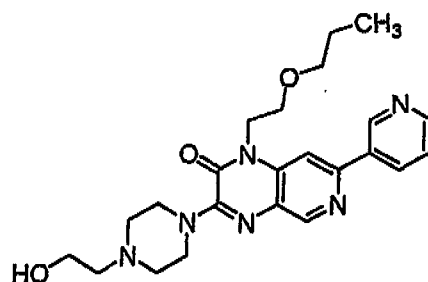
Example 30



3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-7-(3-(hydroxymethyl)phenyl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one

Prepared as in example 1 using 2-(piperazin-1-yl)ethanol in step 6 and 3-(hydroxymethyl)phenylboronic acid in step 7. HRMS m/z 468.2550 (calcd for M+H, 468.2611).

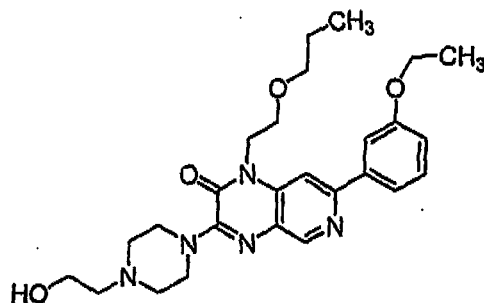
Example 31



3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)-7-(pyridin-3-yl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one
Prepared as in example 1 using 2-(piperazin-1-yl)ethanol in step 6 and pyridin-3-yl-boronic acid in step 7. HRMS m/z 439.2361 (calcd for M+H, 439.2458).

97

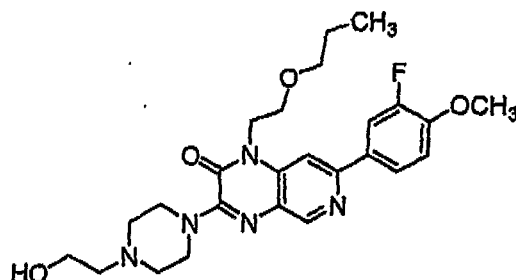
Example 32



7-(3-ethoxyphenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one

- 5 Prepared as in example 1 using 2-(piperazin-1-yl)ethanol in step 6 and 3-ethoxyphenylboronic acid in step 7. HRMS m/z 482.2743 (calcd for $M+H$, 482.2767).

Example 33

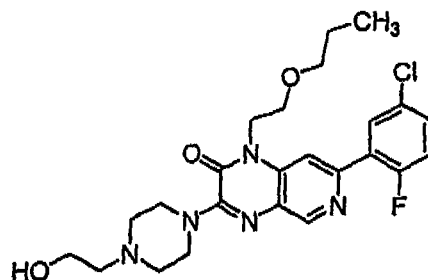


- 10 7-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one

Prepared as in example 1 using 2-(piperazin-1-yl)ethanol in step 6 and 3-fluoro-4-methoxyphenylboronic acid in step 7. HRMS m/z 486.2608 (calcd for $M+H$, 486.2516).

15

Example 34

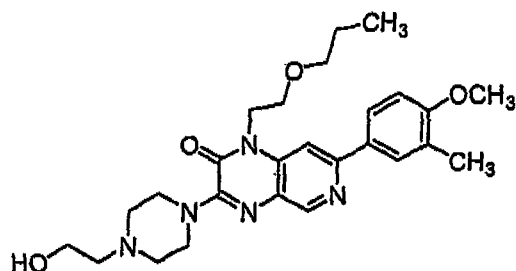


7-(5-chloro-2-fluorophenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one

JP

92

Prepared as in example 1 using 2-(piperazin-1-yl)ethanol in step 6 and 5-chloro-2-fluorophenylboronic acid in step 7. HRMS m/z 490.1991 (calcd for M+H, 490.2021).

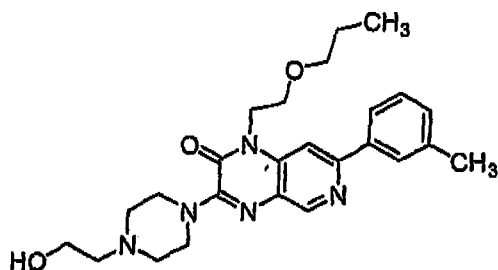
Example 35

5

3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-7-(4-methoxy-3-methylphenyl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one

Prepared as in example 1 using 2-(piperazin-1-yl)ethanol in step 6 and 4-methoxy-3-methylphenylboronic acid in step 7. HRMS m/z 482.2771 (calcd for M+H, 482.2767).

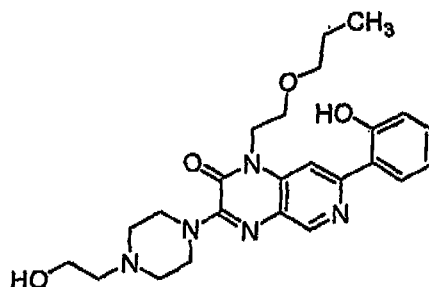
10

Example 36

3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)-7-m-tolylpyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one

Prepared as in example 1 using 2-(piperazin-1-yl)ethanol in step 6 and 3-methylphenylboronic acid in step 7. HRMS m/z 452.2672 (calcd for M+H, 452.2661).

15

Example 37

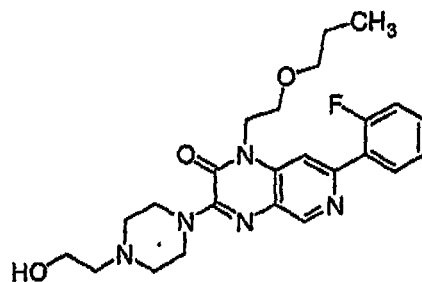
3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-7-(2-hydroxyphenyl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one

20

cd-
93

Prepared as in example 1 using 2-(piperazin-1-yl)ethanol in step 6 and 2-hydroxyphenylboronic acid in step 7. HRMS m/z 454.2383 (calcd for M+H, 454.2383).

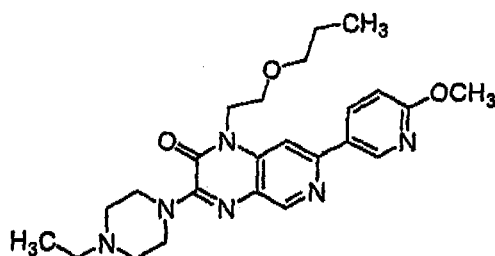
Example 38



5 7-(2-fluorophenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one

Prepared as in example 1 using 2-(piperazin-1-yl)ethanol in step 6 and 2-fluorophenylboronic acid in step 7. HRMS m/z 456.2417 (calcd for M+H, 456.2411).

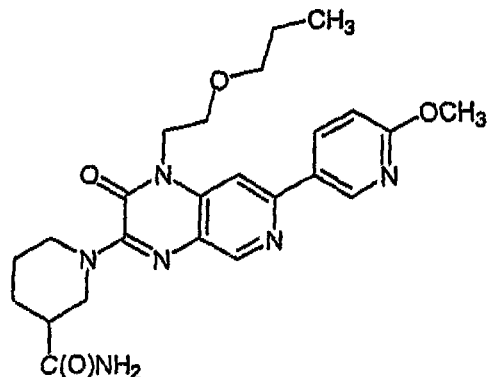
Example 39



10 3-(4-ethylpiperazin-1-yl)-7-(6-methoxypyridin-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one

Prepared as in example 1 using 1-ethylpiperazine in step 6. LRMS m/z 453.3 (calcd for M+H, 453.5).

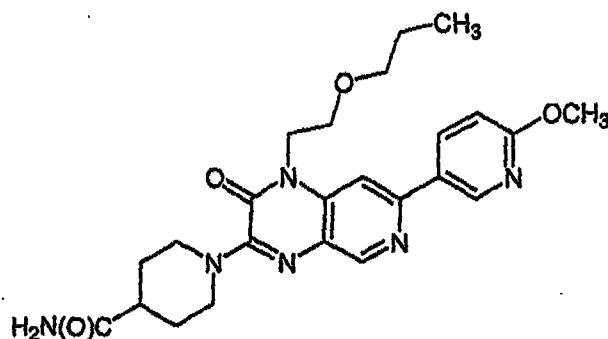
Example 40



1-(1,2-dihydro-7-(6-methoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-3-yl)piperidine-3-carboxamide

Prepared as in example 1 using piperidine-3-carboxamide in step 6. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.82 – 8.78 (2H), 8.28 – 8.26 (1H), 7.69 (1H), 7.26 (1H), 6.88 – 6.85 (1H), 5.67 (1H), 4.52 – 4.40 (2H), 4.23 – 4.18 (1H), 4.02 (3H), 3.90 – 3.71 (4H), 3.44 – 3.37 (2H), 2.71 – 2.66 (1H), 2.31 – 2.25 (1H), 1.92 – 1.77 (3H), 1.60–4.5 (3H), 0.90 – 0.80 (3H); LRMS *m/z* 467.2 (calcd for M+H, 467.5).

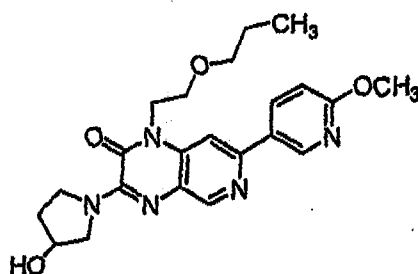
Example 41



1-(1,2-dihydro-7-(6-methoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-3-yl)piperidine-4-carboxamide

Prepared as in example 1 using piperidine-4-carboxamide in step 6. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.78 – 8.74 (2H), 8.28 – 8.25 (1H), 7.66 (1H), 6.88 – 6.85 (1H), 5.58 – 5.53 (2H), 4.99 – 4.96 (2H), 4.46 – 4.28 (2H), 4.02 (3H), 3.84 – 3.79 (2H), 3.44 – 3.37 (2H), 3.13 – 3.07 (2H), 2.65 (1H), 2.08 – 1.86 (3H), 1.56 – 1.47 (3H), 0.90 – 0.82 (3H); LRMS *m/z* 467.2 (calcd for M+H, 467.5).

Example 42

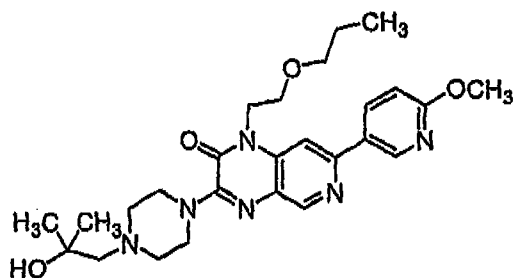


3-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-7-(6-methoxypyridin-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one

Prepared as in example 1 using pyrrolidin-3-ol in step 6. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.74 – 8.71 (2H), 8.26 – 8.23 (1H), 7.61 (1H), 6.86 – 6.84 (1H), 4.73 (1H), 4.43 – 4.01 (9H), 3.79 – 3.76 (2H), 3.40 – 3.37 (2H), 2.08 (3H), 1.57 – 1.39 (2H), 0.90 – 0.82 (3H); LRMS *m/z* 426.2 (calcd for M+H, 426.5).

Example 43

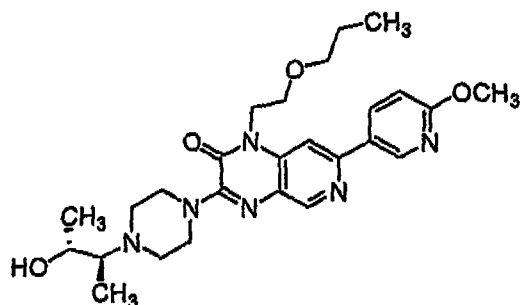
46
95



3-(4-(2-hydroxy-2-methylpropyl)piperazin-1-yl)-7-(6-methoxypyridin-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one

Prepared as in example 1 using 2-methyl-1-(piperazin-1-yl)propan-2-ol in step 6. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.75 (2H), 8.24 – 8.22 (1H), 7.61 (1H), 6.84 – 6.82 (1H), 4.42 – 4.39 (2H), 3.99 (7H), 3.81 – 3.76 (2H), 3.38 (2H), 3.10 – 3.00 (1H), 2.81 – 2.78 (4H), 2.39 (2H), 1.53 – 1.46 (2H), 1.25 (6H), 0.81 – 0.75 (3H); LRMS m/z 497.4 (calcd for $\text{M}+\text{H}$, 497.6).

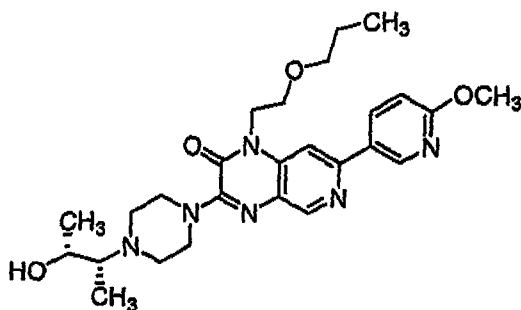
Example 44



3-(4-((2S,3R)-3-hydroxybutan-2-yl)piperazin-1-yl)-7-(6-methoxypyridin-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one

Prepared as in example 1 using (2R,3S)-3-(piperazin-1-yl)butan-2-ol in step 6. HRMS m/z 497.4 (calcd for $\text{M}+\text{H}$, 497.6).

Example 45



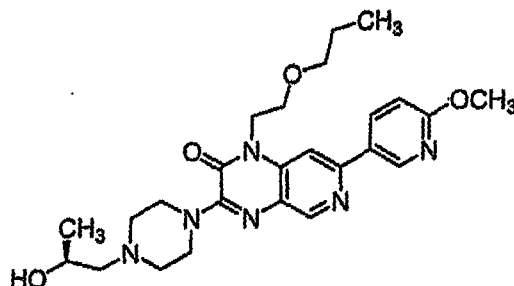
96

3-(4-((2R,3R)-3-hydroxybutan-2-yl)piperazin-1-yl)-7-(6-methoxypyridin-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one

Prepared as in example 1 using (2R,3R)-3-(piperazin-1-yl)butan-2-ol in step 6. HRMS m/z 497.4 (calcd for M+H, 497.6).

5

Example 46

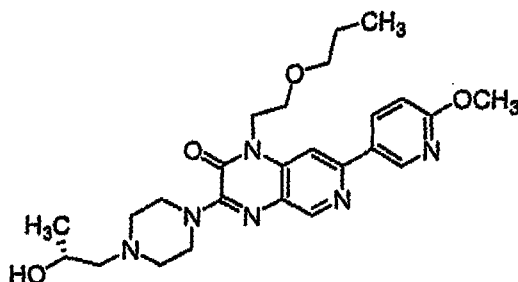


3-(4-((S)-2-hydroxypropyl)piperazin-1-yl)-7-(6-methoxypyridin-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one

10 Prepared as in example 1 using (S)-1-(piperazin-1-yl)propan-2-ol in step 6. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.76 (2H), 8.25 (1H), 7.62 (1H), 6.85 – 6.82 (1H), 4.71 (2H), 4.43 – 3.91 (7H), 3.80 – 3.74 (2H), 3.38 – 3.35 (2H), 2.83 – 2.80 (2H), 2.57 – 2.54 (2H), 2.38 – 2.29 (2H), 1.54 – 1.45 (2H), 1.32 – 1.25 (5H), 0.96 – 0.79 (3H); HRMS m/z 483.3 (calcd for M+H, 483.6).

15

Example 47

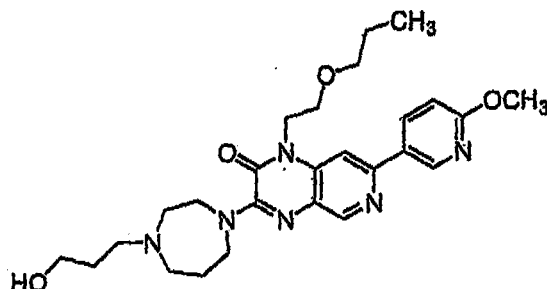


3-(4-((R)-2-hydroxypropyl)piperazin-1-yl)-7-(6-methoxypyridin-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one

20 Prepared as in example 1 using (R)-1-(piperazin-1-yl)propan-2-ol in step 6. HRMS m/z 483.3 (calcd for M+H, 483.6).

Example 48

AB
97



3-(4-(3-(3-hydroxypropyl)-1,4-diazepan-1-yl)-7-(6-methoxypyridin-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one

Prepared as in example 1 using 3-(1,4-diazepan-1-yl)propan-1-ol in step 6. HRMS m/z 497.4 (calcd for M+H, 497.6).

O. In Vitro Assays

Method 1: Human Platelet PDE5 Enzyme Inhibition Scintillation Proximity Assay

- The IC_{50} of a test compound can be measured using an *in vitro* assay using PDE5 enzyme isolated from human platelets. The IC_{50} is the concentration of test compound required to inhibit the hydrolysis of cGMP to GMP by the PDE5 enzyme by 50% relative to the activity of uninhibited controls. The PDE5 enzyme for use in the assay can be obtained from human platelets by appropriate modification of the method of Thompson, WJ *et al.*; Biochemistry 18(23), 5228-5237, 1979, as described by Ballard SA *et al.*; J. Urology 159(6), 2164-2171, 1998. The PDE5 enzyme so obtained can be used to catalyze the hydrolysis of [3H]cGMP (Amersham Biosciences) to 5' nucleotide [3H]GMP. The [3H]GMP binds to yttrium silicate SPA beads (Amersham Biosciences) and is detected by scintillation counting. More specifically, the effect of a test compound at different concentrations can be evaluated in the assay by contacting the compound with a fixed amount of PDE5 enzyme in the presence of substrate (cGMP or cAMP in a 3:1 ratio unlabelled to [3H]-labeled).
- Scintillation counting can be used as described above to determine relative PDE5 enzyme activity. The inhibition of PDE5 enzyme activity is then calculated relative to total PDE5 enzyme activity of uninhibited controls.

PDE5 IC_{50} Assay: 96-well microtiter plate format .

25 Reagents

Buffer A: 20 mM Tris-HCl, 5 mM $MgCl_2$, pH 7.4

Buffer B: 2 mg/ml BSA in Buffer A (enzyme buffer)

cGMP substrate: Final concentration of 500 nM in assay

The amount of ^3H -labeled substrate added depends upon the specific activity of [^3H]cGMP, and the cGMP substrate is diluted with a 10 mM stock of cold cGMP in Buffer A for a final substrate concentration of 500 nM in the assay.

PDE enzyme: Prepared in Buffer B. The dilution factor is determined by enzyme activity.

5 SPA beads: 20 mg/ml suspension prepared in dH₂O.

	<u>Positive Control</u>	<u>Negative Control</u>	<u>Standard/Test compound</u>
	2 μl 100% DMSO	2 μl 100% DMSO	2 μl Standard/Test compound
	25 μl Buffer A	25 μl Buffer A	25 μl Buffer A
10	25 μl Enzyme	25 μl Buffer B	25 μl Enzyme
	50 μl Substrate	50 μl Substrate	50 μl Substrate
	50 μl SPA to stop	50 μl SPA to stop	50 μl SPA to stop

15 Stocks of standard and test compounds are prepared at 5 mM in 100% DMSO. The compound is serially diluted in a dilution plate using a 10-point $\frac{1}{2}$ log dilution format. 2 μl of the compound dilution is added in duplicate to the wells of the assay plate. 2 μl of 100% DMSO are added to designated control wells. 25 μl of Buffer A are added to all wells. 25 μl of Buffer B are added to the negative control wells. 25 μl of enzyme are added to the remaining wells. 50 μl of substrate are added to each well. Plates are sealed and incubated for 60 minutes on a plate shaker at 30 C. 50 μl of SPA beads are added to stop the reaction. The plates are again sealed and shaken for 15 minutes to allow the beads to bind the GMP product. The beads are allowed to settle for 30 minutes and then read on a NXT TopCount scintillation counter. Data are analyzed with a curve fitting application for plate-based screening. Percent inhibition in this assay is calculated as follows:

$$\text{Inhibition (\%)} = [(\text{mean maximum} - \text{compound value}) / (\text{mean maximum} - \text{mean minimum})] \times 100.$$

25 The IC₅₀ value is determined from sigmoid dose-response curves of enzyme activity versus compound concentration.

Method 2: Alternative Human Platelet PDE5 Enzyme Inhibition Scintillation Proximity Assay

30 The IC₅₀ of a test compound also can be measured in an alternative *in vitro* assay that varies from Method 1 as described below:

PDE5 IC₅₀ Assay: 96-well microtiter plate format

Reagents

Buffer A: 20 mM Tris-HCl, 5 mM MgCl₂, pH 7.4

Buffer B: 2 mg/ml BSA in Buffer A (enzyme buffer)

35 cGMP substrate: Final concentration of 50 nM in assay

100
99

The amount of ^3H -labeled substrate added depends upon the specific activity of [^3H]cGMP, and it is diluted in Buffer A.

PDE enzyme: Prepared in Buffer B. The dilution factor is determined by enzyme activity.

SPA beads: 4 mg/ml suspension prepared in dH_2O .

5

	<u>Positive Control</u>	<u>Negative Control</u>	<u>Standard/Test compound</u>
	3 μl 100% DMSO	3 μl 100% DMSO	3 μl Standard/Test compound
	27 μl Buffer A	27 μl Buffer A	27 μl Buffer A
	30 μl Enzyme	30 μl Buffer B	30 μl Enzyme
10	30 μl Substrate	30 μl Substrate	30 μl Substrate
	30 μl SPA to stop	30 μl SPA to stop	30 μl SPA to stop

Stocks of standard and test compound are prepared at 2 mM in 100% DMSO. The test compound is serially diluted in a dilution plate using an 8-point 1/5 log dilution format such that the starting concentration in the assay is 2 μM for an initial IC_{50} screen. 27 μl of Buffer A are added to the wells of the assay plates. From the dilution plate, 3 μl of diluted compound is delivered in duplicate or 3 μl of 100 % DMSO (for positive and negative controls) are added. 30 μl of enzyme are added. For the negative control wells, Buffer B is substituted in place of the enzyme. 30 μl of labeled substrate are added to all wells.

15

After incubating for 60 minutes at room temperature, the reaction is stopped with the addition of 30 μl of the yttrium silicate beads. These beads are dense and require constant agitation while being added to the plate. The plates are sealed and shaken on a plate shaker for fifteen minutes to allow the beads to bind the GMP product.

20

After allowing the beads to settle for 30 minutes, plates are read on a NXT TopCount scintillation counter and the data are analyzed as follows. Percent inhibition values are calculated using the means of the 0% and 100% controls on each plate. The estimates of the 4-parameters of the logistic, sigmoid dose-response model are then calculated using the well-level percent inhibition value for the compound. The formula for the four-parameter logistic model may be expressed as $Y = (a - d) / (1 + (X / c)^b) + d$, where Y is the response, X is the concentration, a is the lower asymptote (minimum response), d is the upper asymptote (maximum response), c is the model IC_{50} (in the same units as X), and b is the slope (as described in De Lean, A., P. J. Munson, and D. Rodbard ("Simultaneous analysis of families of sigmoidal curves: application to bioassay, radioligand assay, and physiological dose-response curves." Am. J. Physiol. 235(2): E97-E102, 1978). These estimates are used to calculate the concentration that corresponds to 50% inhibition.

25

30

Compounds were tested in accordance with Method 2 above yielding the IC_{50} values described in Table C.

Table C

104
700

Example #	PDE5 IC50 (nM)	Example #	PDE5 IC50 (nM)
1	3.28	25	1.87
2	2.38	26	47.1
3	1.01	27	9.31
4	0.225	28	43.1
5	0.203	29	3.07
6	0.313	30	311
7	0.083	31	45.8
8	0.517	32	158
9	0.248	33	13.6
10	0.193	34	12.6
11	0.177	35	1.69
12	0.721	36	423
Example #	PDE5 IC50 (nM)	Example #	PDE5 IC50 (nM)
13	1.35	37	18.1
14	832	38	42.2
15	1190	39	0.217
16	3.34	40	0.296
17	7.71	41	0.249
18	29.9	42	0.421
19	102	43	0.208
20	1.59	44	0.33
21	413	45	0.295
22	>2000	46	0.306
23	1790	47	0.226
24	1400	48	1.07

P. Ex Vivo Assays

Method 3: Aortic Ring Assay

5 A test compound can be tested in an *ex vivo* assay that measures the direct relaxation of rat aortic rings exposed to the compound. In this assay, a test compound elicits a relaxation of an aortic ring by enhancing the cGMP signal evoked by a stable exogenous nitric oxide donor, diethyltriamine NONOate (diazen-1-ium-1, 2-diolate) ("DETA-NO"). An EC_{50} , with 95% confidence intervals, for compound-evoked relaxation is calculated as an index of potency. The EC_{50} is the concentration of a test compound which produces 50% of the maximum possible
10 effective response for a test compound.

Male Sprague-Dawley rats (250-350g) are asphyxiated using CO₂ gas and their thoracic aortas carefully excised and placed in Krebs buffer. The aortas are then carefully dissected free of connective tissue and divided into 8 sections, each 3-4mm in length.

102
p1

Aortic rings are suspended between parallel stainless steel wires in a water jacketed (37°C), 15 mL tissue bath under a resting tension of 1 gram. Tension is measured using isometric tension transducers and recorded using Ponemah tissue platform system. Each preparation is allowed to equilibrate for at least 60 minutes prior to compound testing. During this time, the tissues are also incubated with 200 μ M NG-monomethyl L-arginine ("L-NMMA"), and the incubation media changed every 15 to 20 minutes (L-NMMA is added after each wash to maintain the final concentration at 200 μ M in each tissue bath).

Following the equilibration period, baseline tensions are recorded for each tissue. The vasoconstrictor response to phenylephrine (1 μ M) is assessed and when the response to phenylephrine reaches a maximum, vascular reactivity is subsequently assessed by a challenge of acetylcholine (1 μ M). Following another washout period, a second baseline value is recorded after adding the vasoconstrictor noradrenaline (25 nM) to each bath and incubating the tissues for a time period (about 15 minutes) sufficient for the tissues to achieve a stable tone. An exogenous nitric oxide drive is supplied using the stable nitric oxide donor, DETA-NO. The concentration of DETA-NO is titrated (cumulatively in half-log increments) to achieve approximately 5 to 15% relaxation of the noradrenaline-evoked precontraction. Cumulative concentration-response curves are constructed in a single ring, typically using 5 doses/ ring and allowing 15 minutes between each addition.

Method 4: Alternative Aortic Ring Assay

Method 3 can be modified to provide an alternative protocol for to measuring the direct relaxation of rat aortic rings exposed to a test compound. This alternative method varies from Method 3 as described below:

For the alternative method, the endothelium is first removed by gently rubbing the lumen of the vessel together between the fingers prior to preparing the rings (denuded rings). The resting tension is set at 2 grams and the vasoconstrictor response to a maximal concentration of phenylephrine (1 μ M) is assessed, followed (after a washout period) by two further exposures to 300 nM of pheylephrine. The concentration-response relationship to noradrenaline is constructed in each tissue over concentration range 0.1 to 300 nM. After another washout period, the tissues are constricted with an EC_{50} concentration of noradrenaline for compound testing.

Q. Biological Protocols--In Vivo Assays

Method 5: Culex™ Assay

The effect of a test compound on systemic arterial blood pressure can be evaluated in a conscious pre-cannulated spontaneously hypertensive rat ("SHR") model. This assay is conducted using an automated blood sampler ("ABS") system. The Culex™ ABS system (Bioanalytical System, Inc., West Lafayette, IN) comprises a laptop computer, four control units and metabolic cages. This ABS system allows for the collection of multiple blood samples from a

43
102

single rat without causing undue stress to the animal. In addition, the ABS system allows for the collection of urine samples that can be potentially used for biomarker identifications. Through this approach, efficacy and standard pharmacokinetic studies are conducted in the conscious unrestrained SHR rats simultaneously to define the relationship between plasma free drug concentration or potential biomarker(s) and pharmacological effect (reduction of mean arterial blood pressure).

SHR rats at 12 to 16 weeks of age, weighing about 300g, undergo surgical cannulation of both jugular veins and the right carotid artery. After surgical recovery, animals are placed in the Culex™ cages and tethered to a movement-responsive arm with a sensor that controls cage movement when the animal moves to prevent the catheters from being twisted. Connections are made between the right jugular catheter and the Culex™ sterile tubing set for blood sampling, and the left jugular catheter for compound administration, and the catheter in the right carotid artery is connected to a pressure transducer for monitoring blood pressure. To keep the patency of the catheters, the right jugular cannula is maintained by the "tend" function of the Culex™ that flushes the catheter with 20 μ L heparin saline (10 units/mL) every 12 minutes or between sampling events, and the left jugular cannula is filled with heparin saline (20 units/mL). The patency of the right carotid cannula is maintained by slow infusion of heparin saline either directly into the extend tubing when blood pressure is not recorded or through the pressure transducer during the blood pressure monitoring. Animals are allowed to acclimate for at least two hours before compound evaluation. A test compound may be administered intravenously or by oral gavage. Blood sampling protocols (sampling time and volume) are programmed using the Culex™ software. The total amount of blood withdrawn from each animal will not exceed 750 μ L/24 hrs and 10 mL/kg within two weeks. Heart rate, blood pressure, and drug concentration are monitored. Systemic arterial blood pressure and heart rate are recorded by PONEMAH (Gould Instrument System, Valley View, OH), a pressure transducer through a data acquisition system for recording blood pressure and heart rate, for 6 to 24 hours based on experimental protocol. Mean arterial blood pressure (primary endpoint) is analyzed for assessing the efficacy of the compound.

Blood samples are analyzed for measuring plasma drug concentration, using the LC/MS/MS method described below, and for evaluating potential biomarkers.

LC/MS/MS Method

Sample Preparation: Plasma samples (50 μ L unknown, control or blank) are mixed with 10 μ L acetonitrile:water or a standard solution of a test compound and 150 μ L of internal standard solution (100 ng/mL of a test compound in acetonitrile). The mixture is centrifuged at 3000 rpm for 5 min, and 125 μ L of the supernatant transferred to a 96 well plate. The solvent is evaporated

104
103

under a stream of nitrogen and the residue is reconstituted with 80 μ L acetonitrile/0.1% aqueous formic acid (20:80 v/v).

A 20 μ L volume of each prepared sample is injected onto a Phenomenex Synergi 4 μ m MAX-RP 2.0 x 75 mm column and eluted at 0.4 mL/min using gradient elution from 0.1% aqueous formic acid (mobile phase A) to acetonitrile (mobile phase B). The gradient program consists of initial application of 90% mobile phase A, followed by a linear gradient to 75% mobile phase B from 0.2 to 1.15 min after injection and held at 75% mobile phase B until 2.0 min. The mobile phase was linearly changed back to 90% mobile phase A from 2.00 to 2.10 minutes, and the next injection took place at 3.00 min. Detection was performed by mass spectrometry using positive ion electrospray (ESI) with multiple reaction monitoring of the transitions m/z 454.00 (MH⁺ a test compound) $\rightarrow$ m/z 408.00, m/z 466.24 (MH⁺ a test compound) $\rightarrow$ 409.33. The ion spray voltage is set at 5000. A calibration curve is constructed by using peak area ratios of the analyte relative to the internal standard. Subject concentrations are determined by inverse prediction from their peak area ratios against the calibration curve.

15

Method 6: Implantation of Radio Transmitters and Subsequent Blood Pressure Screening by Telemetry in Spontaneously Hypertensive Rats

SHR Rats are anesthetized with isoflurane gas via an isoflurane anesthesia machine that is calibrated to deliver isoflurane over a range of percentages as oxygen passes through the machine's inner chambers. The animals are placed in an induction chamber and administered isoflurane at 4-5% to reach a surgical plane of anesthesia. They are then maintained at 1-2% during the surgical procedure via a nose cone, with isoflurane delivered via a smaller isoflurane anesthesia device on the surgical table.

Following administration of anesthesia, the rats are implanted with transmitters using aseptic procedures with commercially available sterile radio-telemetry units (Data Sciences, International, Roseville, MN 55113-1136). Prior to surgery the surgical field is shaved, scrubbed with DialTM brand antimicrobial solution (containing 4% chlorhexidine gluconate and 4% isopropyl alcohol) followed by an application of iodine (10%) spray solution. A 2.5 to 3.0 cm laparotomy is preformed and the radio-telemetry units implanted into the abdomen, with the catheter tip inserted into the abdominal aorta. Baby Weitlaner retractors are used to retain soft tissue. A 1 cm section of the abdominal aorta is partially dissected and that section cross-clamped briefly, punctured with a 21-gauge needle and the transmitter catheter tip introduced into the vessel and secured by a single 4.0 silk suture anchored to the adjacent psoas muscle. The transmitter body is then inserted into the abdominal cavity and simultaneously secured to the abdominal muscle wall while closing with running 4.0 silk suture. The skin layer is closed with subdermal continuous 4.0 absorbable suture. A subcutaneous (s.c.) administration of marcaline followed by a topical

105
104

application of iodine is administered into and around the suture line, respectively, upon closing. All rats receive a postoperative injection of buprenorphine @ 0.05mg/kg, s.c. before regaining consciousness. A typical dose volume for a 0.300kg rat will be 0.050ml. The rats must be fully recovered from their operative anesthesia before the administration of buprenorphine. They then
5 receive the same dose once daily for 2 consecutive days, unless the animal demonstrates that it is in compromising postoperative pain.

Following surgery, the rats are returned to their cages and housed individually on solid bottom caging with paper bedding. A period of no less than 7 days is allowed for recovery before experimental procedures are initiated. It has been observed that the rats are typically
10 hypertensive for several days following surgery and return to "normotensive" levels by approximately the 7th day post-surgery. They are fed standard rat chow and water ad libitum throughout the experimental time line.

Test compounds are administered intragastrically (i.g.) via gavage, using of a stainless steel, 2½ inch, 18 gauge gavage needle with a balled end. For single daily dosing, the target volume is
15 3.33 ml/kg, i.g. The dose volume for a test compound is approximately 1 ml/ rat. The vehicles in which a test compound is administered is methylcellulose (0.5%) + Tween 80 (0.1%) in 50mM citrate buffer pH=5.0.

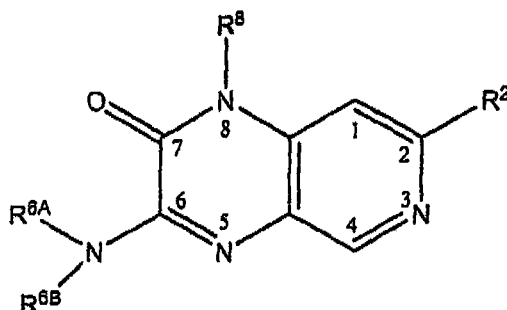
Blood pressure data will be obtained using Data Sciences International's data acquisition program (Version 3.0). Blood pressure samples are recorded at 1.5-3 minute intervals for a 5
20 second duration 24 hours per day for the entire study. This data is processed by Data Science's data analysis software into averages of a desired time intervals. All other data reduction is performed in Microsoft Excel™ spreadsheets.

All documents mentioned in this application are expressly incorporated by reference as if fully
25 set forth at length. When introducing elements of the present invention or the preferred embodiment(s) thereof, the articles "a", "an", "the" and "said" are intended to mean that there are one or more of the elements. The terms "comprising", "including" and "having" are intended to be inclusive and mean that there may be additional elements other than the listed elements.

106
p5

We claim:

1. A compound, or a pharmaceutically acceptable salt of the compound, wherein the compound has the structure of Formula I:



(I)

5 and wherein:

R^2 is selected from the group consisting of aryl and 3 to 10 membered ring heterocyclyl wherein said R^2 aryl and heterocyclyl substituents may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, nitro, oxo, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-OC(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$, $-N(R^{202})C(O)R^{202}$, $-C(O)NR^{201}R^{202}$, $-C(O)NR^{201}C(O)R^{202}$, $-SR^{201}$, $-S(O)R^{201}$, and $-S(O)_2R^{201}$; wherein said alkyl, alkenyl, alkynyl, and cycloalkyl substituents may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, oxo, $-OR^{203}$, and $-C(O)OR^{203}$;

R^{201} , R^{202} and R^{203} are independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl, wherein said alkyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, alkoxy, carboxy and $-C(O)NH_2$;

R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a partially or fully saturated 3 to 14 membered ring heterocyclyl, wherein the heterocyclyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, oxo, alkyl, alkenyl, alkynyl, cyano, cycloalkyl, aryl, heterocyclyl, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-OC(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$, and $-C(O)NR^{601}C(O)R^{602}$, wherein (a) said alkyl, alkenyl, alkynyl and cycloalkyl substituents may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, oxo, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-OC(O)R^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$, $-N(R^{603})C(O)R^{604}$, $-C(O)NR^{603}R^{604}$, $-C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$, $-SR^{603}$, $-S(O)R^{603}$, $-S(O)_2R^{603}$, $-N(R^{603})S(O)_2R^{604}$, and $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$, $C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$, $-SR^{603}$, $-S(O)R^{603}$, $-S(O)_2R^{603}$, $-N(R^{603})S(O)_2R^{604}$, and $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$, and (b) said aryl and heterocyclyl substituents may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cyano, oxo, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-$

106

OC(O)R^{601} , $-\text{NR}^{601}\text{R}^{602}$, $-\text{N(R}^{601})\text{C(O)R}^{602}$, $-\text{C(O)NR}^{601}\text{R}^{602}$, $-\text{C(O)NR}^{601}\text{C(O)R}^{602}$, $-\text{SR}^{601}$, $-\text{S(O)R}^{602}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{601}$, $-\text{N(R}^{601})\text{S(O)}_2\text{R}^{602}$, and $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{601}\text{R}^{602}$;

- R^{601} , R^{602} , R^{603} and R^{604} are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, and alkynyl, wherein (a) said R^{601} and R^{602} alkyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, hydroxy, carboxy, oxo, alkenyl, alkynyl, haloalkenyl, hydroxyalkenyl, carboxyalkenyl, haloalkynyl, hydroxyalkynyl, carboxyalkynyl, alkoxy, haloalkoxy, hydroxyalkoxy, and carboxyalkoxy, and (b) said R^{601} and R^{602} alkenyl and alkynyl substituents may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, hydroxy, carboxy, oxo, alkoxy, haloalkoxy, hydroxyalkoxy, and carboxyalkoxy;

- R^8 is alkyl; wherein said R^8 substituent may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, hydroxy, carboxy, alkenyl, alkynyl, $-\text{OR}^{801}$, $-\text{C(O)R}^{801}$, $-\text{C(O)OR}^{801}$, $-\text{OC(O)R}^{801}$, $-\text{NR}^{801}\text{R}^{802}$, $-\text{N(R}^{801})\text{C(O)R}^{802}$, $-\text{C(O)NR}^{801}\text{R}^{802}$, and $-\text{C(O)NR}^{801}\text{C(O)R}^{802}$, wherein said alkenyl and alkynyl substituents may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, hydroxy, carboxy, oxo, and alkoxy; and

- R^{801} and R^{802} are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl and alkynyl, wherein (a) when said alkyl is methyl, said methyl may be optionally substituted with 1, 2, or 3 fluoro substituents, (b) when said alkyl comprises at least two carbon atoms, said alkyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, hydroxy, carboxy, oxo, alkynyl, haloalkynyl, hydroxyalkynyl, carboxyalkynyl, alkoxy, haloalkoxy, hydroxyalkoxy, and carboxyalkoxy, and (c) said R^{801} and R^{802} alkenyl and alkynyl substituents may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, hydroxy, carboxy, oxo, alkoxy, haloalkoxy, hydroxyalkoxy, and carboxyalkoxy.

2. The compound of claim 1 wherein:

- R^2 is selected from the group consisting of phenyl, thienyl, and pyridinyl, wherein the R^2 phenyl, thienyl, and pyridinyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, nitro, oxo, alkyl, alkenyl, $-\text{OR}^{201}$, $-\text{C(O)R}^{201}$, $-\text{C(O)OR}^{201}$, $-\text{NR}^{201}\text{R}^{202}$, and $-\text{S(O)}_2\text{R}^{201}$; wherein said alkyl and alkenyl substituents may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, oxo, $-\text{OR}^{203}$, and $-\text{C(O)OR}^{203}$; and

- R^{201} , R^{202} and R^{203} are independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl, wherein said alkyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy and alkoxy;

708
704

R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a partially or fully saturated 5 to 7 membered ring heterocyclyl, wherein the 5 to 7 membered ring heterocyclyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, cyano, oxo, alkyl, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, and $-C(O)NR^{601}R^{602}$, wherein (a) said alkyl substituent may be optionally substituted with one or more substituent selected from the group consisting of halogen, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$, and $-C(O)NR^{603}R^{604}$; and

R^{601} , R^{602} , R^{603} and R^{604} are independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl, wherein (a) said R^{601} and R^{602} alkyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, hydroxy, carboxy, oxo, alkynyl, haloalkynyl, hydroxyalkynyl, carboxyalkynyl, alkoxy, haloalkoxy, hydroxyalkoxy, and carboxyalkoxy;

R^8 is alkyl substituted with $-OR^{801}$; and

R^{801} is selected from the group consisting of hydrogen and alkyl wherein (a) when said alkyl is methyl, said methyl may be optionally substituted with 1, 2, or 3 fluoro substituents, (b) when said alkyl comprises at least two carbon atoms, said alkyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, carboxy, oxo, and alkynyl.

3. The compound of claim 2 wherein R^8 is C_1 to C_4 alkyl substituted with $-OR^{801}$, wherein R^{801} is C_1 to C_4 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 fluoro substituents; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. The compound of claim 3 wherein:

R^2 is selected from the group consisting of phenyl, thienyl, and pyridinyl, wherein the R^2 phenyl, thienyl, and pyridinyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of hydroxy, halogen, alkyl, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$, $-S(O)_2R^{201}$; wherein said alkyl may be optionally substituted with one or more $-OR^{203}$, and

R^{201} , R^{202} and R^{203} are independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. The compound of claim 4 wherein:

the R^2 phenyl, thienyl, and pyridinyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of hydroxy, chloro, fluoro, methyl, methoxy, ethoxy, hydroxymethyl, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, and $-S(O)_2CH_2(CH_3)$;

109
108

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

6. The compound of claim 3 wherein:

- 5 R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a heterocyclyl selected from the group consisting of pyrrolidinyl, piperadinyl, piperazinyl, morpholinyl, and diazapinyl, wherein the pyrrolidinyl, piperadinyl, piperazinyl, morpholinyl, and diazapinyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, alkyl, $-OR^{601}$, and $-C(O)NR^{601}R^{602}$, wherein said alkyl substituent may be
- 10 optionally substituted with one or more substituent selected from the group consisting of $-OR^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, and $-NR^{603}R^{604}$; and
- R^{601} , R^{602} , R^{603} and R^{604} are independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15

7. The compound of claim 3, wherein:

- R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a heterocyclyl selected from the group consisting of piperadinyl, piperazinyl and morpholinyl wherein the piperadinyl, piperazinyl and morpholinyl may be optionally substituted with one or more
- 20 substituents independently selected from the group consisting of chloro, hydroxy, methyl, ethyl, propyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$, and $-C(O)NH_2$; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 25 8. The compound of claim 3 wherein R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a piperazinyl wherein the piperazinyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of chloro, hydroxy, methyl, ethyl, propyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$, and $-C(O)NH_2$;
- 30 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

9. The compound of claim 3 wherein:

- R^2 is selected from the group consisting of phenyl and pyridinyl, wherein the phenyl and pyridinyl may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group
- 35 consisting of hydroxy, chloro, fluoro, methyl, methoxy, ethoxy, hydroxymethyl, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, and $-S(O)_2CH_2CH_3$, and

440

109

R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a heterocyclyl selected from the group consisting of piperadiny, piperaziny, and morpholiny wherein the piperadiny, piperaziny, and morpholiny may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of chloro, hydroxy, ethyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, and $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10. The compound of claim 9 wherein:

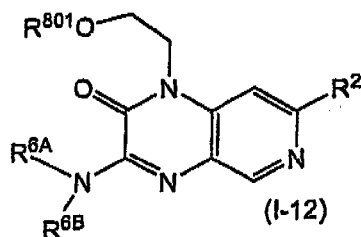
R^2 is pyridiny substituted with methoxy;

R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a piperaziny, optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of chloro, hydroxy, ethyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, and $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; and

R^6 is propoxyethyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

11. A compound, or a pharmaceutically acceptable salt of the compound, wherein the compound has the structure of Formula I-12:



and wherein

R^2 is pyridiny, optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, nitro, oxo, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, $-\text{OR}^{201}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{201}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{201}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{201}$, $-\text{NR}^{201}\text{R}^{202}$, $-\text{N}(\text{R}^{202})\text{C}(\text{O})\text{R}^{202}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{201}\text{R}^{202}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{201}\text{C}(\text{O})\text{R}^{202}$ and $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$; wherein said alkyl, alkenyl, and alkynyl and cycloalkyl substituents may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, oxo, $-\text{OR}^{203}$, and $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{203}$;

R^{201} , R^{202} and R^{203} are independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl, wherein said alkyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, alkoxy, carboxy and $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;

R^{6A} and R^{6B} together with the nitrogen to which they are attached form a 5 to 7 membered partially or fully saturated ring heterocyclyl, wherein the heterocyclyl may be optionally

substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, oxo, alkyl, alkenyl, alkynyl, cyano, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-OC(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$, $-C(O)NR^{601}C(O)R^{602}$, cycloalkyl, aryl, and heterocyclyl, wherein (a) said alkyl, alkoxy, alkylamino, alkylcarbonyl, alkenyl, alkynyl and

- 5 cycloalkyl substituents may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, oxo, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-OC(O)R^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$, $-N(R^{603})C(O)R^{604}$, $-C(O)NR^{603}R^{604}$, $-C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$, $-SR^{603}$, $-S(O)R^{603}$, $-S(O)_2R^{603}$, $-N(R^{603})S(O)_2R^{604}$, and $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$, $C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$, $-SR^{603}$, $-S(O)R^{603}$, $-S(O)_2R^{603}$, $-N(R^{603})S(O)_2R^{604}$, and $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$, and (b) said R^6 aryl and

- 10 heterocyclyl substituents may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cyano, oxo, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-OC(O)R^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$, $-C(O)NR^{601}C(O)R^{602}$, $-SR^{601}$, $-S(O)R^{602}$, $-S(O)_2R^{601}$, $-N(R^{601})S(O)_2R^{602}$, and $-S(O)_2NR^{601}R^{602}$;

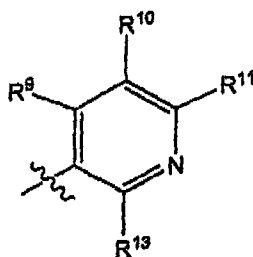
R^{601} , R^{602} , R^{603} and R^{604} are independently selected from the group consisting of

- 15 hydrogen, alkyl, alkenyl, and alkynyl, wherein (a) said R^{601} and R^{602} alkyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, hydroxy, carboxy, oxo, alkynyl, haloalkynyl, hydroxyalkynyl, carboxyalkynyl, alkoxy, haloalkoxy, hydroxyalkoxy, and carboxyalkoxy, and (b) said R^{601} and R^{602} alkenyl and alkynyl substituents may be optionally substituted with one or more substituents independently
20 selected from the group consisting of halogen, cyano, hydroxy, carboxy, oxo, alkoxy, haloalkoxy, hydroxyalkoxy, and carboxyalkoxy; and

R^{601} is selected from the group consisting of hydrogen, and methyl, ethyl and propyl, wherein said methyl, ethyl and propyl may be optionally substituted with 1, 2, or 3 fluoro substituents.

25

12. The compound of claim 11 wherein R^2 is



wherein R^9 , R^{10} , R^{11} , and R^{13} are independently selected from the group consisting of hydrogen, chloro, fluoro, hydroxy, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, hydroxymethyl, hydroxyethyl, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, and $-S(O)_2CH_2CH_3$; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

30

13. The compound of claim 12 wherein R⁹, R¹⁰ and R¹³ are each hydrogen, and R¹¹ is selected from the group consisting of hydrogen, chloro, fluoro, hydroxy, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, hydroxymethyl, hydroxyethyl, -C(O)CH₃, -C(O)CH(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, and -S(O)₂CH₂(CH₃); or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5

14. The compound of claim 12 wherein R⁹, R¹⁰ and R¹³ are each hydrogen, and R¹¹ is methoxy; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15. The compound of claim 11, wherein:

10

R^{8A} and R^{8B} together with the nitrogen to which they are attached form a heterocycliyl selected from the group consisting of pyrrolidinyl, piperadinyl, piperazinyl, morpholinyl, and diazapinyl,, wherein the pyrrolidinyl, piperadinyl, piperazinyl, morpholinyl, and diazapinyl may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of chloro, hydroxy, methyl, ethyl, propyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, -CH₂C(CH₃)₂NH₂, -CH(CH₃)CH(CH₃)NH₂, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH₂C(O)OC(CH₃)₃, -CH₂C(O)OH, and -C(O)NH₂; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15

16. A compound of claim 1 selected from the group consisting of :

20

7-(6-methoxypyridin-3-yl)-3-(piperazin-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one;

3-[(1R,4R)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-7-(6-methoxypyridin-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one;

25

7-(6-methoxypyridin-3-yl)-3-morpholin-4-yl-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one;

3-(3-hydroxypiperidin-1-yl)-7-(6-methoxypyridin-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one;

30

3-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]-7-(6-methoxypyridin-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one;

3-[3-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]-7-(6-methoxypyridin-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one;

35

tert-butyl {4-[7-(6-methoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(2-propoxyethyl)-1,2-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3-yl]piperazin-1-yl}acetate;

112

{4-[7-(6-methoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(2-propoxyethyl)-1,2-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3-yl]piperazin-1-yl}acetic acid;

5 3-[(3S)-4-(2-hydroxyethyl)-3-methylpiperazin-1-yl]-7-(6-methoxypyridin-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one;

3-[4-(3-hydroxypropyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-7-(6-methoxypyridin-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one;

10

3-[4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl]-7-(6-methoxypyridin-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one;

15

3-[4-(2-hydroxyethyl)-1,4-diazepan-1-yl]-7-(6-methoxypyridin-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one;

7-(4-chlorophenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one;

20

3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-7-(4-hydroxyphenyl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one;

7-(4-(dimethylamino)-2-methylphenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one;

25

7-(3-chlorophenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one;

3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-7-(4-methoxyphenyl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one;

30

7-(2,4-difluorophenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one;

35

7-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one;

153

7-(2-fluoro-3-methoxyphenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one;

5 3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-7-(4-isopropoxyphenyl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one,

3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-7-(isoquinolin-5-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one;

10 3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-7-(4-(hydroxymethyl)phenyl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one;

15 7-(4-ethoxyphenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one;

7-(4-fluoro-3-methylphenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one;

20 7-(2,3-difluorophenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one;

3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)-7-p-tolylpyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one;

25 7-(5-acetylthiophen-2-yl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one;

30 3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-7-(3-methoxyphenyl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one;

3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-7-(3-(hydroxymethyl)phenyl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one;

35 3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)-7-(pyridin-3-yl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one,

114

7-(3-ethoxyphenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one;

5 7-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one;

7-(5-chloro-2-fluorophenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one;

10 3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-7-(4-methoxy-3-methylphenyl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one;

15 3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)-7-m-tolylpyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one;

3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-7-(2-hydroxyphenyl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one;

20 7-(2-fluorophenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one;

3-(4-ethylpiperazin-1-yl)-7-(6-methoxypyridin-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one;

25 1-(1,2-dihydro-7-(6-methoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-3-yl)piperidine-3-carboxamide;

30 1-(1,2-dihydro-7-(6-methoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-3-yl)piperidine-4-carboxamide,

3-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-7-(6-methoxypyridin-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one;

35 3-(4-(2-hydroxy-2-methylpropyl)piperazin-1-yl)-7-(6-methoxypyridin-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one;

116
(15)

3-(4-((2S,3R)-3-hydroxybutan-2-yl)piperazin-1-yl)-7-(6-methoxypyridin-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one;

5 3-(4-((2R,3R)-3-hydroxybutan-2-yl)piperazin-1-yl)-7-(6-methoxypyridin-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one;

3-(4-((S)-2-hydroxypropyl)piperazin-1-yl)-7-(6-methoxypyridin-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one;

10 3-(4-((R)-2-hydroxypropyl)piperazin-1-yl)-7-(6-methoxypyridin-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one;

15 3-(4-(3-hydroxypropyl)-1,4-diazepan-1-yl)-7-(6-methoxypyridin-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one,

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

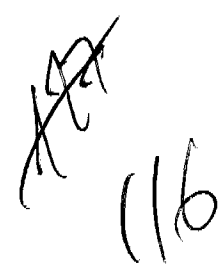
17. A compound according to claim 1 that is 3-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]-7-(6-methoxypyridin-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one or a pharmaceutically
20 acceptable salts thereof.

18. A pharmaceutical composition comprising a compound of any one of claims 1 to 17 or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and a pharmaceutically acceptable carrier.

25 19. A method of treating a condition selected from the group consisting of cardiovascular disease, metabolic conditions, central nervous system conditions, pulmonary conditions, sexual dysfunction, pain and renal dysfunction comprising administering a therapeutically-effective amount of a compound of any one of claims 1 to 17; or a pharmaceutically acceptable salt thereof to a subject in need thereof.

30 20. The method of claim 18 wherein the cardiovascular condition is hypertension.

21. A method of promoting neurorestoration in a subject, comprising administering to the subject a therapeutically-effective amount of a compound of any one of claims 1 to 17; or a
35 pharmaceutically acceptable salt thereof.



PIRIDIN[3,4-b]PIRAZINONAS

CAMPO DE LA INVENCION

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

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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

Las células endoteliales vasculares secretan óxido nítrico (NO). Éste
actúa sobre las células de músculo liso vascular y conduce a la activación de la
guanilato ciclasa y a la acumulación de monofosfato de guanosina cíclico
(GMPc). La acumulación de GMPc causa que los músculos se relajen y los
25 vasos sanguíneos se dilaten, conduciendo a una reducción de la presión

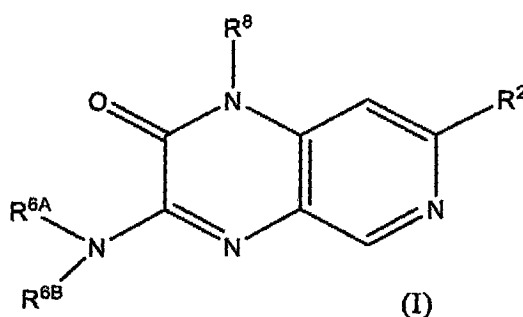
117

sanguínea. El GMPc se inactiva mediante la hidrólisis a 5'-monofosfato de guanosina (GMP) mediante una fosfodiesterasa específica de GMPc. Se ha identificado una fosfodiesterasa de GMPc importante como la fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE5). Los inhibidores de PDE5 reducen la velocidad de hidrólisis del GMPc y potencian así las acciones del óxido nítrico.

Son deseables terapias de fármacos mejoradas para el tratamiento de sujetos que padecen o son susceptibles de una afección cardiovascular. En particular, sigue habiendo necesidad de una nueva clase de inhibidores de PDE-5 para tratar afecciones mediadas por GMPc y las correspondientes terapias de fármacos.

SUMARIO DE LA INVENCION

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



en la que R^2 , R^{6A} , R^{6B} , y R^8 son como se definen en la descripción detallada de la invención.

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

En otra realización, la invención comprende procedimientos de tratamiento de una afección en un sujeto mediante la administración de una

119
118

cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la Fórmula I al sujeto. Las afecciones que pueden tratarse según la presente invención incluyen afecciones cardiovasculares, afecciones metabólicas, afecciones del sistema nervioso central, afecciones pulmonares, disfunción sexual y disfunción renal.

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

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

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

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Esta descripción detallada de realizaciones se pretende sólo que ponga al tanto a otros expertos en la técnica con la invención de los solicitantes, sus principios, y su aplicación práctica de tal modo que otros expertos en la técnica pueden adaptar y aplicar la invención en sus numerosas formas, según se pueda adecuar a los requerimientos de un uso particular. Esta invención, por lo tanto, no se limita a las realizaciones descritas en esta memoria descriptiva, y se puede modificar de diversas formas.

A. Abreviaturas y definiciones

Como se utiliza con referencia a ^1H -RMN, el símbolo " δ " designa un desplazamiento químico de ^1H -RMN.

NO
119

Como se utiliza con referencia a ^1H -RMN, la abreviatura "a" designa una señal ancha de ^1H -RMN.

Como se utiliza con referencia a ^1H -RMN, la abreviatura "d" designa un pico doblete de ^1H -RMN.

5 Como se utiliza con referencia a ^1H -RMN, la abreviatura "dd" designa un pico doblete de dobletes de ^1H -RMN.

La abreviatura "EMAR" designa Espectroscopía de Masas de Alta Resolución (barrido positivo de ionización por electropulverización).

La abreviatura "m/z" designa un pico del espectro de masas.

10 Como se utiliza con referencia a ^1H -RMN, la abreviatura "m" designa un pico multiplete de ^1H -RMN.

Como se utiliza con referencia a ^1H -RMN, la abreviatura "c" designa un pico cuartete de ^1H -RMN.

15 Como se utiliza con referencia a ^1H -RMN, la abreviatura "s" designa un pico singlete de ^1H -RMN.

Como se utiliza con referencia a ^1H -RMN, la abreviatura "t" designa un pico triplete de ^1H -RMN.

La abreviatura "TFA" designa ácido trifluoroacético.

20 El término "alquilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) designa un sustituyente hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada (concretamente, un sustituyente que contiene sólo carbono e hidrógeno) que contiene típicamente de aproximadamente uno a aproximadamente veinte átomos de carbono o; en otra realización, de aproximadamente uno a aproximadamente doce átomos de carbono; en otra realización, de
25 aproximadamente uno a aproximadamente diez átomos de carbono; en otra

121
120

realización, de aproximadamente uno a aproximadamente seis átomos de carbono; y en otra realización, de aproximadamente uno a aproximadamente cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen metilo, etilo, propilo (incluyendo n-propilo e isopropilo), butilo (incluyendo n-butilo, isobutilo, sec-butilo y *terc*-butilo), pentilo, isoamilo, hexilo y similares.

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

Los términos "alquenilo" y "alquenilo inferior" abarcan radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans" o, como alternativa, orientaciones "Z" y "E".

El término "alquinilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) designa sustituyentes heterocarbilo de cadena lineal o ramificada que contienen uno o más triples enlaces y de aproximadamente dos a aproximadamente veinte átomos de carbono; en otra realización, de aproximadamente dos a aproximadamente doce átomos de carbono; en otra realización, de aproximadamente dos a aproximadamente seis átomos de carbono; y en otra realización, de aproximadamente dos a aproximadamente cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquinilo incluyen 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butino, 2-butinilo y 1-pentinilo.

127
 128
 129

El término "amino" solo o en combinación con otro(s) término(s), designa -NH_2 cuando está en una posición terminal o -NH- cuando se utiliza en combinación con otro(s) término(s) y no está en una posición terminal.

5 El término "arilo", solo o en combinación con otro(s) término(s), designa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno, dos o tres anillos, en los que dichos anillos pueden estar unidos conjuntamente de manera pendiente o pueden estar condensados. Los ejemplos de restos arilo incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y bifenilo.

10 El término "carboxi", solo o en combinación con otro(s) término(s), designa un radical de fórmula -C(O)OH .

El término "ciano", solo o en combinación con otro(s) término(s), designa

-CN, el cual también se puede representar: $\text{-}\overset{\text{S}}{\underset{\text{S}}{\text{C}}}\text{-C}\equiv\text{N}$

15 El término "cicloalquilo", solo o en combinación con otro(s) término(s), designa radicales carbocíclicos saturados que tienen tres a aproximadamente doce átomos de carbono. En otra realización, los radicales cicloalquilo son radicales "cicloalquilo inferior" que tienen tres a aproximadamente ocho átomos de carbono. Los ejemplos de dichos radicales incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

20 El término "cicloalquilalquilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) designa alquilo sustituido con cicloalquilo. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, y ciclohexilmetilo.

El término "cicloalquenilo", solo o en combinación con otro(s) término(s), designa un sustituyente carbocíclico parcialmente insaturado. Los ejemplos de

123/22
129

dichos sustituyentes incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

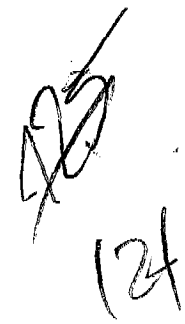
El término "halógeno" o "halo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) designa un radical flúor (el cual se puede representar como -F), radical cloro (el cual se puede representar como -Cl), radical bromo (el cual se puede representar como -Br), o radical yodo (el cual se puede representar como -I). En otra realización, el halógeno es un radical flúor o cloro. En otra realización, el halógeno es un radical flúor.

Cuando se utiliza en combinación con otro(s) término(s), el prefijo "halo" indica que el sustituyente al que está unido el prefijo está sustituido con uno o más radicales halógeno independientemente seleccionados. Por ejemplo, haloalquilo designa un sustituyente alquilo en el que al menos un radical hidrógeno está reemplazado por un radical halógeno. Cuando hay más de un hidrógeno reemplazado por halógeno, los halógenos pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de haloalquilos incluyen clorometilo, diclorometilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, triclorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, difluoroetilo, pentafluoroetilo, difluoropropilo, dicloropropilo, y heptafluoropropilo. Ilustrando adicionalmente, "haloalcoxi" significa un sustituyente alcoxi en el que al menos un radical hidrógeno está reemplazado por un radical halógeno. Los ejemplos de sustituyentes haloalcoxi incluyen clorometoxi, 1-bromoetoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi (también conocido como "perfluorometiloxi") y 2,2,2-trifluoroetoxi. Si un sustituyente está sustituido con más de un radical halógeno, dichos radicales halógeno pueden ser idénticos o diferentes (a menos que se indique otra cosa).

Un heterociclilo puede ser un anillo único, que contiene típicamente de 3

Handwritten signature and the number 123.

a 10 átomos de anillo, más típicamente de 3 a 7 átomos de anillo, y aún más típicamente de 5 a 6 átomos de anillo. Los ejemplos de heterociclos de anillo único incluyen furanilo, dihidrofuranilo, tetrahydrofuranilo, tiofenilo (también conocido como "tiofuranilo"), dihidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolilo, isopirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, isoimidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, triazolilo, tetrazolilo, ditiolilo, oxatiolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiodiazolilo, oxatiazolilo, oxadiazolilo (incluyendo oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo (también conocido como "azoximilo"), 1,2,5-oxadiazolilo (también conocido como "furazanilo"), o 1,3,4-oxadiazolilo), oxatriazolilo (incluyendo 1,2,3,4-oxatriazolilo o 1,2,3,5-oxatriazolilo), dioxazolilo (incluyendo 1,2,3-dioxazolilo, 1,2,4-dioxazolilo, 1,3,2-dioxazolilo, o 1,3,4-dioxazolilo), oxatiazolilo, oxatiolilo, oxatiolanilo, piranilo (incluyendo 1,2-piranilo o 1,4-piranilo), dihidropiranilo, piridinilo (también conocido como "azinilo"), piperidinilo, diazinilo (incluyendo piridazinilo (también conocido como "1,2-diazinilo"), pirimidinilo (también conocido como "1,3-diazinilo" o "pirimidilo"), o pirazinilo (también conocido como "1,4-diazinilo")), piperazinilo, triazinilo (incluyendo s-triazinilo (también conocido como "1,3,5-triazinilo"), as-triazinilo (también conocido como 1,2,4-triazinilo), y v-triazinilo (también conocido como "1,2,3-triazinilo")), oxazinilo (incluyendo 1,2,3-oxazinilo, 1,3,2-oxazinilo, 1,3,6-oxazinilo (también conocido como "pentoxazolilo"), 1,2,6-oxazinilo, o 1,4-oxazinilo), isoxazinilo (incluyendo o-isoxazinilo o p-isoxazinilo), oxazolidinilo, isoxazolidinilo, oxatiazinilo (incluyendo 1,2,5-oxatiazinilo o 1,2,6-oxatiazinilo), oxadiazinilo (incluyendo 1,4,2-oxadiazinilo o 1,3,5,2-oxadiazinilo), morfolinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo y diazepinilo. Un

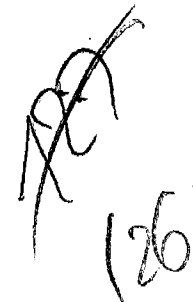


heterociclilo puede comprender como alternativa 2 ó 3 anillos condensados juntos, en el que al menos uno de dichos anillos contiene un heteroátomo como un átomo de anillo (por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, o azufre). Los ejemplos de heterociclilos de dos anillos condensados incluyen indolizínico, pirindínico, 5 piranopirrolilo, 4*H*-quinolizínico, purínico, naftiridínico, piridopiridínico (incluyendo pirido[3,4-*b*]-piridínico, pirido[3,2-*b*]-piridínico, o pirido[4,3-*b*]-piridínico), y pteridínico, indolilo, isoindolilo, indolenínico, isoindazolilo, benzazínico, ftalazínico, quinoxalínico, quinazolinilo, benzodiazínico, benzopiránico, benzotiopiránico, benzoxazolilo, indoxazínico, antranililo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, 10 benzoxadiazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, isobenzotienilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazínico, benzoisoxazínico y tetrahidroisoquinolinilo. Otros ejemplos de heterociclilos de anillos condensados incluyen heterociclilos benzocondensados, tales como indolilo, isoindolilo (también conocido como "isobenzazolilo" o 15 "pseudoisoindolilo"), indolenínico (también conocido como "pseudoindolilo"), isoindazolilo (también conocido como "benzopirazolilo"), benzazínico (incluyendo quinolinilo (también conocido como "1-benzazínico") o isoquinolinilo (también conocido como "2-benzazínico")), ftalazínico, quinoxalínico, quinazolinilo, benzodiazínico (incluyendo cinolinilo (también conocido como 20 "1,2-benzodiazínico") o quinazolinilo (también conocido como "1,3-benzodiazínico")), benzopiránico (incluyendo "cromanilo" o "isocromanilo"), benzotiopiránico (también conocido como "tiocromanilo"), benzoxazolilo, indoxazínico (también conocido como "benzoisoxazolilo"), antranililo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzoxadiazolilo, benzofuranilo (también conocido como "cumaronilo"), isobenzofuranilo, benzotienilo (también conocido

125

como "benzotiofenilo", "tionaftenilo", o "benzotiofuranilo"), isobenzotienilo (también conocido como "isobenzotiofenilo", "isotionaftenilo", o "isobenzotiofuranilo"), benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazinilo (incluyendo 1,3,2-benzoxazinilo, 5 1,4,2-benzoxazinilo, 2,3,1-benzoxazinilo, o 3,1,4-benzoxazinilo), benzoisoxazinilo (incluyendo 1,2-benzoisoxazinilo o 1,4-benzoisoxazinilo), tetrahidroisoquinolinilo, carbazolilo, xantenilo, y acridinilo.

El término "heteroarilo", solo o en combinación con otro(s) término(s), designa un heterociclilo completamente insaturado (concretamente, aromático) 10 que contiene 5 a 14 átomos de anillo. Un heteroarilo puede comprender un anillo único o 2 ó 3 anillos condensados. En una realización, los radicales heteroarilo son heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contienen uno o dos heteroátomos seleccionados de azufre, nitrógeno y oxígeno, seleccionados de tienilo, furanilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridilo y 15 pirazinilo. Los ejemplos de sustituyentes heteroarilo incluyen sustituyentes de anillo de 6 miembros tales como piridilo, pirazilo, pirimidinilo, y piridazinilo; sustituyentes de anillo de 5 miembros tales como 1,3,5-, 1,2,4- ó 1,2,3-triazinilo, imidazilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y tiazolilo; 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, o 1,3,4-oxadiazolilo e isotiazolilo; sustituyentes de anillos 20 condensados de 6/5-miembros tales como benzotiofuranilo, isobenzotiofuranilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, purinilo, y antranililo; y anillos condensados de 6/6-miembros tales como 1,2-, 1,4-, 2,3- y 2,1-benzopironilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, y 1,4-benzoxazinilo. Otros heteroarilos incluyen grupos heteromonocíclicos insaturados de 5 a 6 miembros que 25 contienen 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, imidazolilo,



pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo [por ejemplo, 4*H*-1,2,4-triazolilo, 1*H*-1,2,3-triazolilo, 2*H*-1,2,3-triazolilo]; grupos heterocíclicos insaturados condensados que contienen 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo [por ejemplo, tetrazolo-[1,5-*b*]-piridazinilo]; grupos heteromonocíclicos insaturados de 3 a 6 miembros que contienen un átomo de oxígeno, por ejemplo, piranilo, 2-furilo, 3-furilo, etc.; grupos heteromonocíclicos insaturados de 5 a 6 miembros que contienen un átomo de azufre, por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, etc.; grupos heteromonocíclicos insaturados de 5 a 6 miembros que contienen 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, isoxazolilo, oxadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo]; grupos heterocíclicos condensados insaturados que contienen 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo]; grupos heteromonocíclicos insaturados de 5 a 6 miembros que contienen 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, tiadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo]; grupos heterocíclicos condensados insaturados que contienen 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo] y similares. El término abarca también radicales en los que los radicales heterocíclicos están condensados con radicales arilo. Los ejemplos de dichos radicales bicíclicos condensados incluyen benzofurano, benzotiofeno y similares.

El término "heterociclilalquilo", solo o en combinación con otro(s) término(s), designa alquilo sustituido con un heterociclilo.

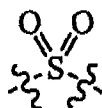
128
724

El término "hidroxi", solo o en combinación con otro(s) término(s), designa -OH.

El término "mercapto" o "tiol" designa un sustituyente sulfhidrilo que puede representarse también como -SH.

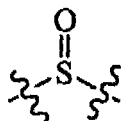
5 El término "nitro" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) designa -NO₂.

El término "sulfonilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) designa -S(O)₂-, que también se puede representar como:



10 Así, por ejemplo, "alquil-sulfonil-alquilo" designa alquil-S(O)₂-alquilo. Los ejemplos de sustituyentes alquilsulfonilo típicamente preferidos incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, y propilsulfonilo.

El término "sulfoxilo", solo o en combinación con otro(s) término(s), designa -S(O)-, que también se puede representar como:



15

El término "tio" o "tia" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) designa un sustituyente tiaéter, concretamente, un sustituyente éter en el que un átomo de azufre divalente está en el lugar del átomo de oxígeno del éter. Dicho sustituyente se puede representar como -S-. Este, por ejemplo,

20 "alquiltioalquilo" significa alquil-S-alquilo.

Si un sustituyente se describe que está "opcionalmente sustituido", el sustituyente puede estar (1) no sustituido, o (2) sustituido. Si un carbono de un

sustituyente se describe que está opcionalmente sustituido con uno o más de una lista de sustituyentes, uno o más hidrógenos sobre el carbono (en la medida en que haya alguno) pueden reemplazarse separada y/o conjuntamente por un sustituyente opcional independientemente seleccionado.

- 5 Esta memoria descriptiva usa los términos "sustituyente" y "radical" intercambiabilmente.

El término "afección mediada por PDE5" designa cualquiera afección mediada por PDE5.

- 10 El término "composición" designa un artículo de fabricación que es el resultado de mezclar o combinar más de un elemento o ingrediente.

El término "sujeto hipertenso" designa un sujeto que tiene hipertensión, que padece los efectos de hipertensión o es susceptible de una afección hipertensiva si no se trata para prevenir o controlar dicha hipertensión.

- 15 El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" designa un vehículo que es compatible con los demás ingredientes de la composición y no es nocivo para el sujeto. Dichos vehículos pueden ser un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, disolvente o material encapsulante, implicado en portar o transportar un agente químico. La composición preferida depende del
20 procedimiento de administración.

- Los términos "prevenir", "prevención" o "previniendo" designan prevenir el inicio de una afección preclínicamente evidente en conjunto o prevenir el inicio de una etapa preclínica evidente de una afección en un sujeto. La prevención incluye, pero sin limitación, tratamiento profiláctico de un sujeto con
25 riesgo de desarrollar una afección.

120
129

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" designa aquella cantidad de fármaco o agente farmacéutico que desencadenará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema o animal que sea buscada por un investigador o facultativo.

- 5 El término "tratamiento" (y los correspondientes términos "tratar" y "tratando") incluye tratamiento paliativo, reconstituyente y preventivo de un sujeto. El término "tratamiento paliativo" designa un tratamiento que alivia o reduce el efecto o intensidad de una afección en un sujeto sin curar la afección. El término "tratamiento preventivo" (y el correspondiente término "tratamiento
- 10 profiláctico") designa el tratamiento que previene la aparición de una afección en un sujeto. El término "tratamiento reconstituyente" designa el tratamiento que detiene la progresión, reduce las manifestaciones patológicas o elimina enteramente una afección en un sujeto.

B. Compuestos

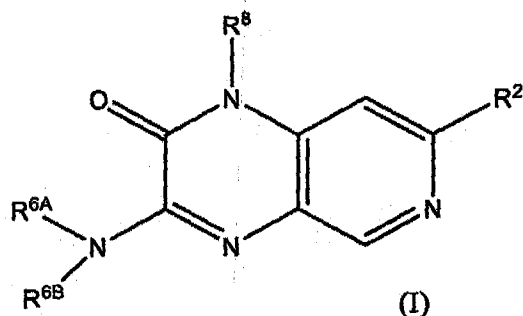
- 15 La presente invención comprende, en parte, una nueva clase de compuestos de piridin- [3,4-*b*]-pirazinona. Estos compuestos son útiles como inhibidores de PDE5.

Compuestos de fórmula (I)

- 20 Como se utiliza en la presente memoria, los compuestos de la presente invención incluyen tautómeros de los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y tautómeros.

La presente invención está dirigida, en parte, a una clase de compuestos que tiene la estructura de Fórmula I:

12/130



en la que

R^2 se selecciona del grupo constituido por arilo y anillo heterociclilo de 3 a 10 miembros, en el que dichos sustituyentes arilo y heterociclilo R^2 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, ciano, nitro, oxo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-OC(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$, $-N(R^{201})C(O)R^{202}$, $-C(O)NR^{201}R^{202}$, $-C(O)NR^{201}C(O)R^{202}$, $-SR^{201}$, $-S(O)R^{201}$, y $-S(O)_2R^{201}$; en el que dichos sustituyentes alquilo, alquenilo y alquinilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, oxo, $-OR^{203}$, y $-C(O)OR^{203}$;

R^{201} , R^{202} y R^{203} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno y alquilo, en el que dicho alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi y $-C(O)NH_2$;

R^{6A} y R^{6B} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo parcial o totalmente saturado de 3 a 14 miembros, en el que el heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por hidrógeno,

139

- halógeno, oxo, alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-OC(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$, $-C(O)NR^{601}C(O)R^{602}$, cicloalquilo, arilo y heterociclilo, en el que (a) dichos sustituyentes alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo pueden estar
- 5 opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, ciano, oxo, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-OC(O)R^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$, $-N(R^{603})C(O)R^{604}$, $-C(O)NR^{603}R^{604}$, $-C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$, $-SR^{603}$, $-S(O)R^{603}$, $-S(O)_2R^{603}$, $-N(R^{603})S(O)_2R^{604}$, y $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$, $C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$, $-SR^{603}$, $-S(O)R^{603}$, $-S(O)_2R^{603}$, $N(R^{603})S(O)_2R^{604}$, y $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$, y (b) dichos sustituyentes arilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más
- 10 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano, oxo, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-OC(O)R^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$, $-C(O)NR^{601}C(O)R^{602}$, $-SR^{601}$, $-S(O)R^{602}$, $-S(O)_2R^{601}$, $-N(R^{601})S(O)_2R^{602}$, y $-S(O)_2NR^{601}R^{602}$;
- 15

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

hidroxialcoxi y carboxialcoxi;

R^8 es alquilo; en el que dicho sustituyente R^8 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, ciano, hidroxí, carboxi, alquenilo, alquinilo, -OR⁸⁰¹, -C(O)R⁸⁰¹, -C(O)OR⁸⁰¹, -OC(O)R⁸⁰¹, -NR⁸⁰¹R⁸⁰², -N(R⁸⁰¹)C(O)R⁸⁰², -C(O)NR⁸⁰¹R⁸⁰², y -C(O)NR⁸⁰¹C(O)R⁸⁰², en el que dichos sustituyentes alquenilo y alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, ciano, hidroxí, carboxi, oxo y alcoxi; y

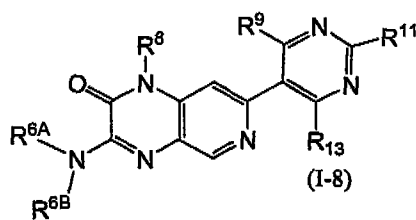
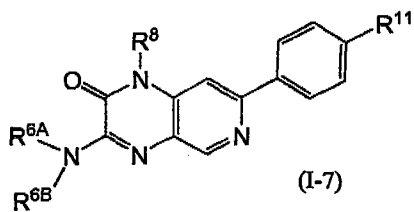
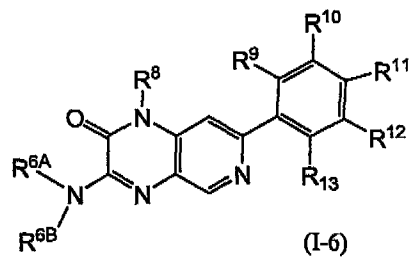
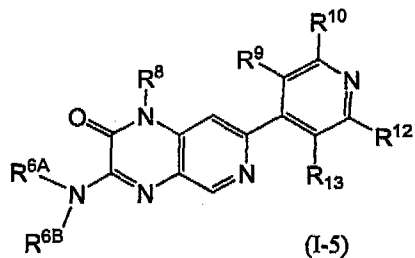
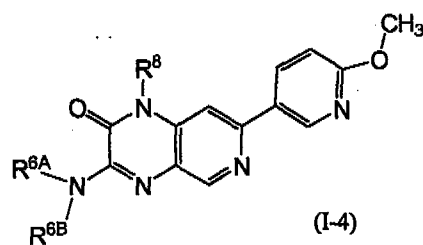
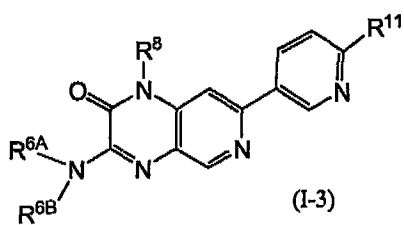
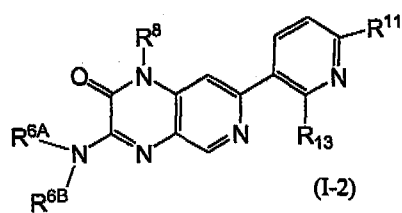
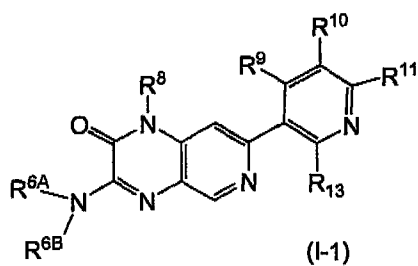
R^{801} y R^{802} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquenilo y alquinilo, en el que (a) cuando dicho alquilo es metilo, dicho metilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes fluoro, (b) cuando dicho alquilo comprende al menos dos átomos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

Se muestran en la Tabla A subclases seleccionadas de compuestos de interés que entran dentro del alcance de los compuestos de la fórmula I, en la que R^2 , R^{6A} , R^{6B} and R^8 son como se definen para los compuestos de Fórmula I y como se definen en las diversas realizaciones descritas a lo largo de esta

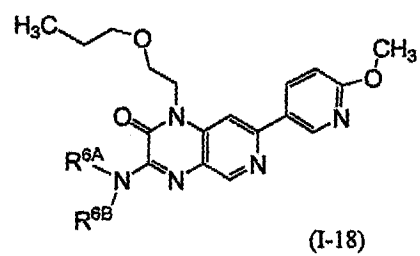
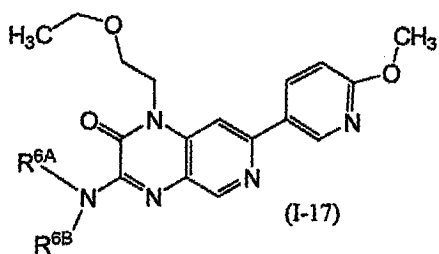
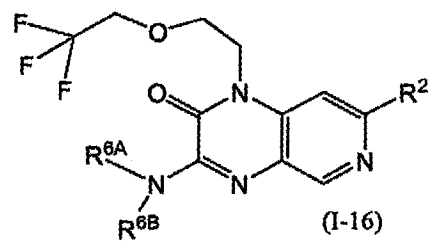
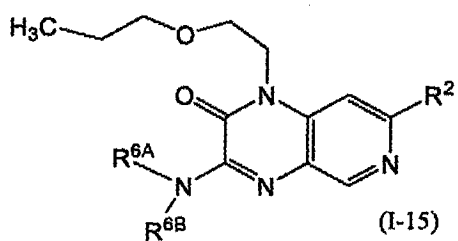
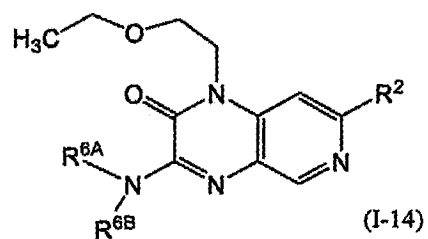
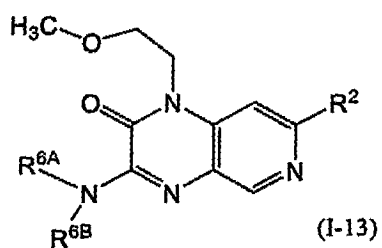
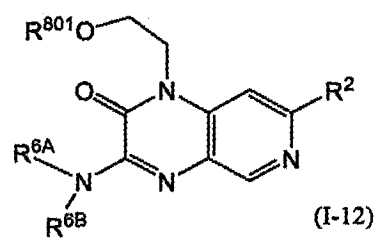
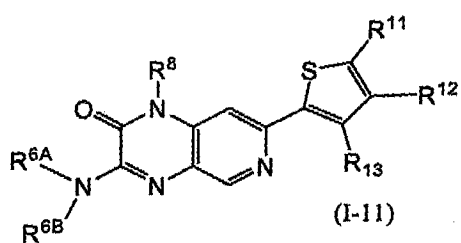
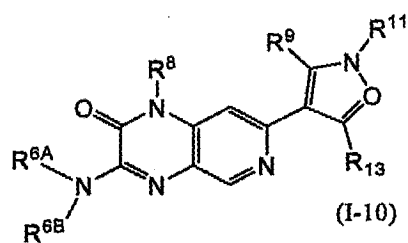
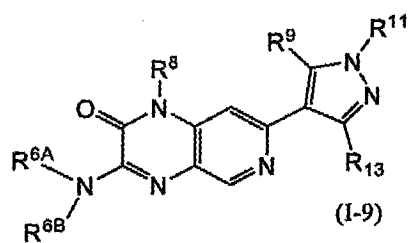
133

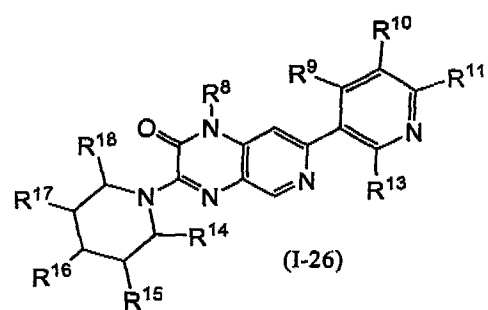
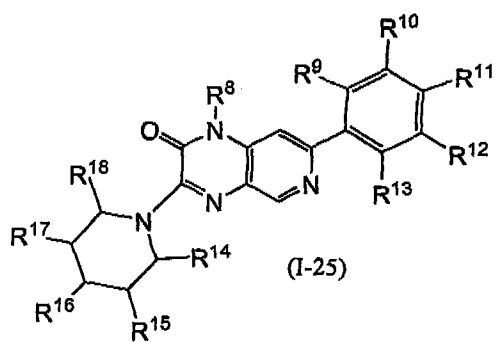
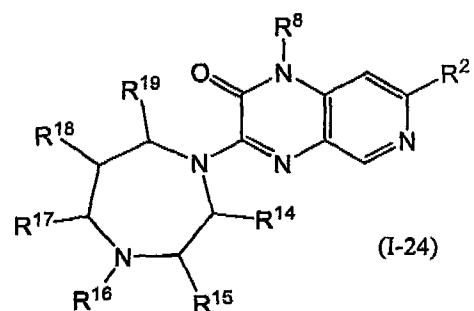
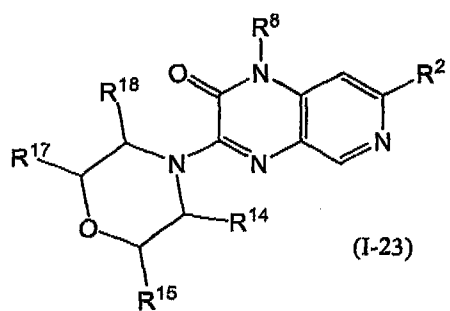
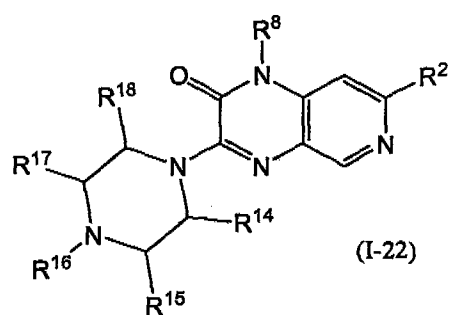
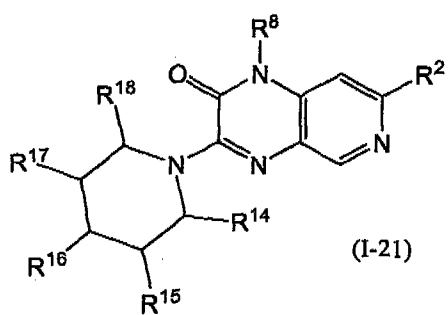
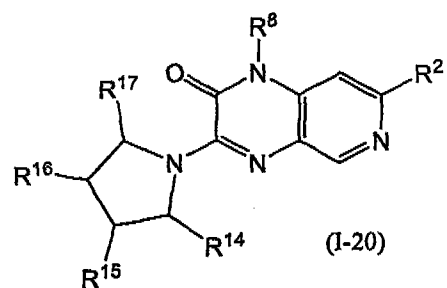
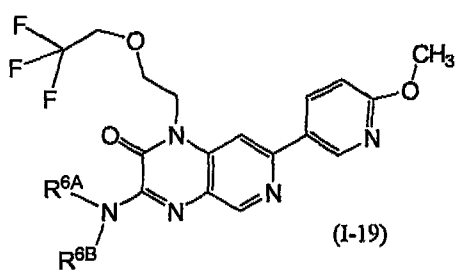
memoria descriptiva. Se describen más adelante realizaciones ilustrativas de estas subclases de compuestos en la memoria descriptiva.

TABLA A

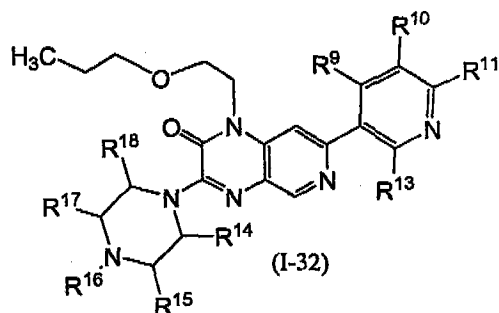
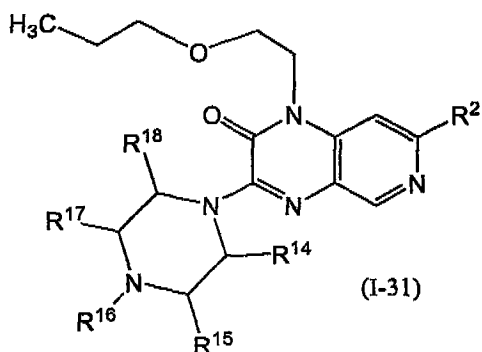
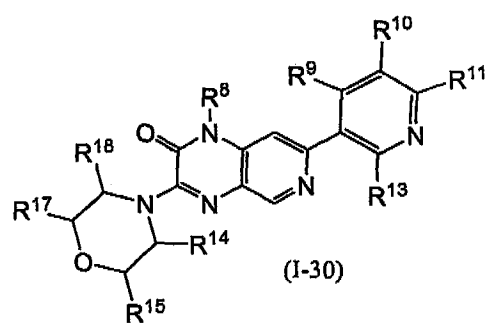
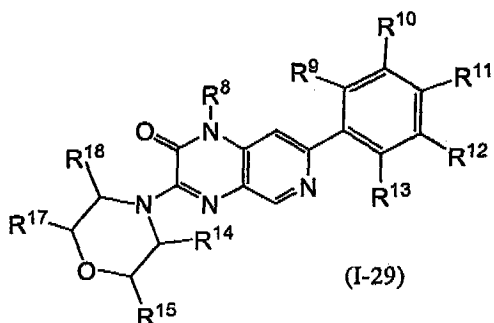
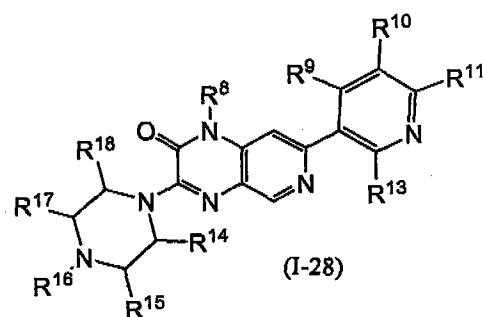
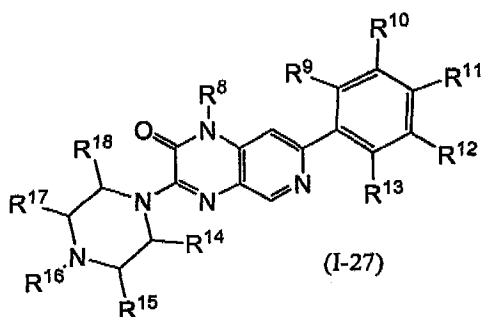


134



426
(13)

136



en la que

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

128

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

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

En otra realización, R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} se seleccionan del grupo constituido por hidrógeno, cloro, fluoro, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, amino, metilamino, dimetilamino, etilamino y dietilamino.

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

138

- En otra realización, R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} y R^{19} se seleccionan del grupo constituido por hidrógeno, OH, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, y $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

Realizaciones del sustituyente R^2

- En una realización de Fórmula I, R^2 se selecciona del grupo constituido por arilo y anillo heterociclilo de 3 a 10 miembros, en el que R^2 puede estar opcionalmente sustituido como se proporciona en la Fórmula I.
- 10 En una realización de Fórmula I, R^2 se selecciona del grupo constituido por fenilo y anillo heteroarilo de 3 a 10 miembros, opcionalmente sustituido como se proporciona en la Fórmula I. En otra realización de Fórmula I, R^2 se selecciona del grupo constituido por fenilo y un anillo heterociclilo de 5 a 7 miembros, opcionalmente sustituido como se proporciona en la Fórmula I. En
- 15 otra realización de Fórmula I, R^2 se selecciona del grupo constituido por fenilo y un anillo heteroarilo de 5 a 7 miembros, opcionalmente sustituido como se proporciona en la Fórmula I. En otra realización de Fórmula I, R^2 se selecciona del grupo constituido por fenilo y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros, opcionalmente sustituido como se proporciona en la Fórmula I. En otra
- 20 realización de Fórmula I, R^2 es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos de anillo seleccionados del grupo constituido por oxígeno y nitrógeno.

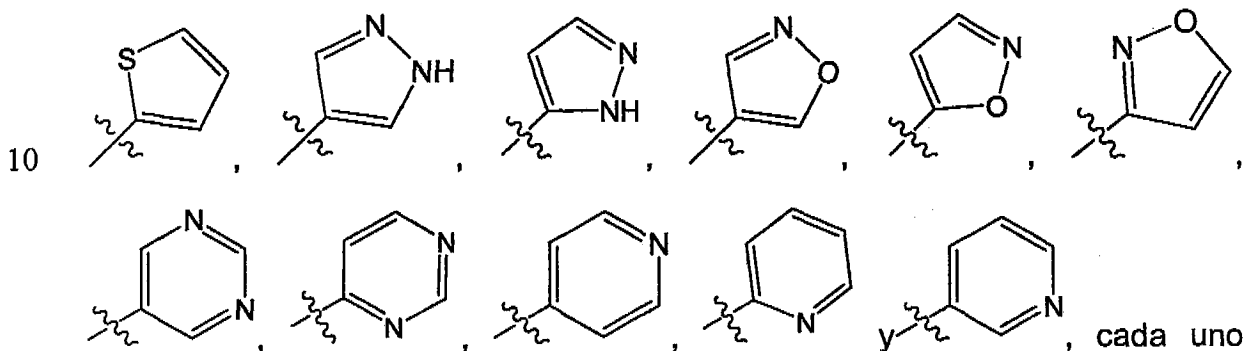
- En una realización de Fórmula I, R^2 se selecciona del grupo constituido por fenilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazinilo, piridinilo, triazinilo, imidazilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo,
- 25

9/10
179

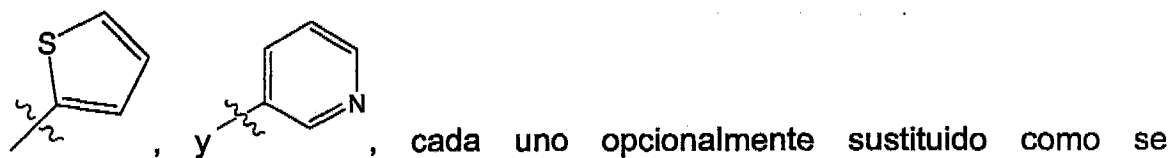
oxadiazolilo, piridilo, pirazilo, pirimidinilo, piridazinilo, benzofurano y benzodioxolilo. En otra realización de Fórmula I, R^2 se selecciona del grupo constituido por fenilo, piridinilo, pirimidinilo, isoxazolilo, pirazolilo, benzofurano y benzodioxolilo, opcionalmente sustituido como se proporciona en la Fórmula I.

- 5 En otra realización de Fórmula I, R^2 se selecciona del grupo constituido por fenilo, tienilo y piridinilo, opcionalmente sustituido como se proporciona en la Fórmula I.

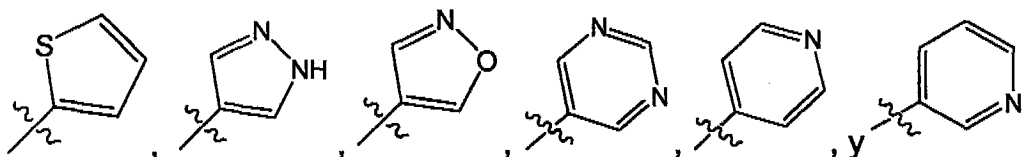
En otra realización de Fórmula I, R^2 se selecciona del grupo constituido por fenilo,



opcionalmente sustituido como se proporciona en la Fórmula I. En otra realización de Fórmula I, R^2 se selecciona del grupo constituido por fenilo,



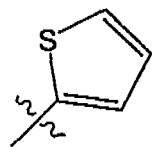
- 15 proporciona en la Fórmula I. En otra realización de Fórmula I, R^2 se selecciona del grupo constituido por fenilo,



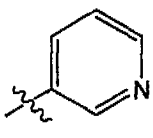
cada uno opcionalmente sustituido como se proporciona en la Fórmula I. En

Handwritten signature/initials

otra realización de Fórmula I, R^2 se selecciona del grupo constituido por fenilo,



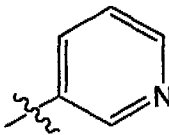
,

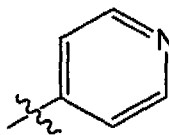
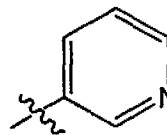


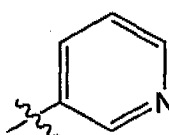
y

,

5 cada uno opcionalmente sustituido como se proporciona en la Fórmula I. En otra realización de Fórmula I, R^2 se selecciona del grupo constituido por fenilo y piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido como se proporciona en la Fórmula I. En otra realización de Fórmula I, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido como se proporciona en la Fórmula I. En otra realización de Fórmula I, R^2 es piridinilo opcionalmente sustituido como se proporciona en la Fórmula I. En otra realización de Fórmula I, R^2 se selecciona

10 del grupo constituido por fenilo y , cada uno opcionalmente sustituido como se proporciona en la Fórmula I. En otra realización de Fórmula

I, R^2 se selecciona del grupo constituido por  y , cada uno opcionalmente sustituido como se proporciona en la Fórmula I. En otra

realización, R^2 es , opcionalmente sustituido como se proporciona en la Fórmula I-1.

15 En una realización de Fórmula I, R^2 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halógeno, oxo, alquilo, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-OC(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$

XLT
149

5 y $-C(O)NR^{201}R^{202}$, en el que el sustituyente alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, oxo, $-OR^{203}$, y $-C(O)OR^{203}$; en el que R^{201} , R^{202} , y R^{203} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C_1 a C_4 .

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

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

25 En una realización de Fórmula I, R^2 puede estar opcionalmente

HOB
142

sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por cloro, fluoro, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, amino, metilamino, dimetilamino, etilamino y dietilamino. En otra realización de Fórmula I, R^2 puede estar opcionalmente

5 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por fluoro, metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, amino, metilamino y dimetilamino.

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

10 sustituyente fluoro. En otra realización de Fórmula I, R^2 está sustituido con dos sustituyentes fluoro.

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

En una realización de Fórmula I, R^2 está sustituido en la posición para con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por fluoro, metilo,

15 trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, amino, metilamino y dimetilamino. En otra realización de Fórmula I, R^2 está sustituido en la posición para con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por fluoro, metilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi. En otra realización de Fórmula I, R^2 está sustituido en la posición para con metoxi.

20 En una realización de Fórmula I, R^2 se selecciona del grupo en la Tabla A constituido por Fórmula I-1, Fórmula I-5, Fórmula I-6, y Fórmula I-11, en el que R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, oxo, alquilo, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-OC(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$ y $-C(O)NR^{201}R^{202}$, en el que el

25 sustituyente alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más

[Handwritten signature]
743
147

sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, oxo, $-OR^{203}$, y $-C(O)OR^{203}$; en el que R^{201} , R^{202} , y R^{203} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C_1 a C_4 . En otra realización de Fórmula I, R^2 se selecciona del grupo en la

5 Tabla A constituido por Fórmula I-1 y Fórmula I-6, en el que R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, oxo, alquilo, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-OC(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$ y $-C(O)NR^{201}R^{202}$, en el que el sustituyente alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del

10 grupo constituido por halógeno, oxo, $-OR^{203}$, y $-C(O)OR^{203}$; en el que R^{201} , R^{202} , y R^{203} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C_1 a C_4 . En otra realización de Fórmula I, R^2 se selecciona del grupo en la Tabla A constituido por Fórmula I-1 y Fórmula I-5, en el que R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente del grupo constituido por

15 hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, oxi, alcoxi, hidroxí y carboxi. En otra realización de Fórmula I, R^2 se selecciona del grupo en la Tabla A constituido por Fórmula I-1 y Fórmula I-6, en el que R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, fluoro, metilo, trifluorometilo y metoxi. En otra realización de Fórmula I, R^2 se selecciona del

20 grupo en la Tabla A constituido por Fórmula I-1 y Fórmula I-6, en el que R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, fluoro, metilo, trifluorometilo y metoxi.

En otra realización de Fórmula I, R^2 es como se proporciona en la Fórmula I-3 en la Tabla A, en el que R^{11} se selecciona del grupo constituido por

25 hidrógeno, fluoro, metilo, trifluorometilo y metoxi. En otra realización de

144

Fórmula I, el sustituyente R^2 es como se proporciona en la Fórmula I-4 en la Tabla A.

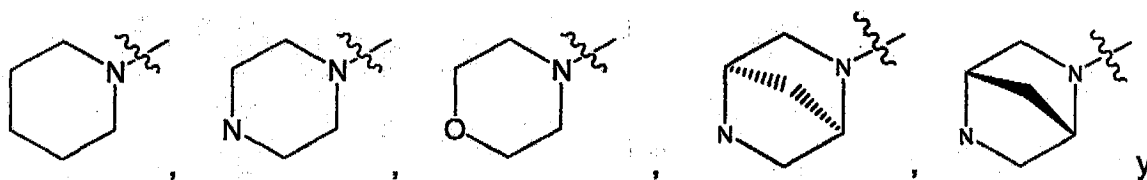
Realizaciones del sustituyente $-NR^{6A}R^{6B}$

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

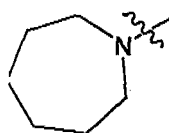
En una realización de Fórmula I, R^{6A} y R^{6B} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo seleccionado del grupo constituido por pirrolidinilo, piperadinilo, piperazinilo, morfolinilo y diazapiñilo, en el que pirrolidinilo, piperadinilo, piperazinilo, morfolinilo y diazapiñilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se proporciona en la Fórmula I.

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

forman un heterociclilo seleccionado del grupo constituido por

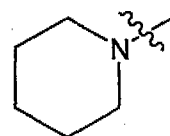


145

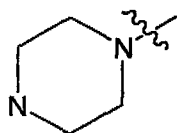


, cada uno opcionalmente sustituido como se proporciona en la Fórmula I.

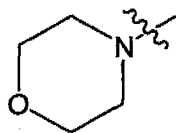
En otra realización, R^{6A} y R^{6B} , junto con el nitrógeno al que están unidos,



forman un heterociclilo seleccionado del grupo constituido por



5



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

En una realización, el heterociclilo R^{6A} y R^{6B} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, ciano, oxo, alquilo, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$, en el que (a) dicho sustituyente alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$, y $-C(O)NR^{603}R^{604}$, y

R^{601} , R^{602} , R^{603} y R^{604} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno y alquilo, en el que (a) dicho alquilo R^{601} y R^{602} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, ciano,

146

hidroxi, carboxi, oxo, alquinilo, haloalquinilo, hidroxialquinilo, carboxialquinilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi y carboxialcoxi.

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

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

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

Handwritten signature and number 147.

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

5 En otra realización, el heterociclilo R^{6A} y R^{6B} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)CH₃, -C(CH₃)₂CH₃, -C(CH₃)₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH(CH₃)CH(CH₃)OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)OC(CH₃)₃, y -C(O)NH₂. En otra realización, el

10 heterociclilo R^{6A} y R^{6B} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH₂(CH₃)CH(CH₃)OH, y -CH₂C(CH₃)₂OH.

15 En otra realización, el heterociclilo R^{6A} y R^{6B} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por hidrógeno y -CH₂CH₂OH. En otra realización, el heterociclilo R^{6A} y R^{6B} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más -CH₂CH₂OH.

20 Realizaciones del sustituyente R^8

En una realización de Fórmula I, R^8 es alquilo C₁ a C₁₀, opcionalmente sustituido como se proporciona en la Fórmula I. En otra realización de Fórmula I, R^8 es alquilo C₁ a C₈, opcionalmente sustituido como se proporciona en la Fórmula I. En otra realización de Fórmula I, R^8 es alquilo C₁ a C₆,

25 opcionalmente sustituido como se proporciona en la Fórmula I. En otra

149
148

realización de Fórmula I, R^8 es alquilo C_1 a C_4 , opcionalmente sustituido como se proporciona en la Fórmula I. En otra realización de Fórmula I, R^8 es etilo opcionalmente sustituido como se proporciona en la Fórmula I.

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

En otra realización de Fórmula I, R^{801} es alquilo C_2 a C_4 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, carboxilo, alcoxi, haloalquilo, hidroxialquilo, carboxialquilo, haloalcoxi, hidroxialcoxi y carboxialcoxi. En otra realización de Fórmula I, R^8 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, haloalcoxi, hidroxilo y alcoxi. En otra realización de Fórmula I, R^8 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por haloalcoxi y alcoxi. En otra realización de Fórmula I, R^8 es etilo opcionalmente sustituido

150
149

con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, haloalcoxi, hidroxí, carboxi y alcoxi. En otra realización de Fórmula I, R^8 es etilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por haloalcoxi y alcoxi.

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

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

10 En otra realización de Fórmula I, R^8 es un alcoxi C_1 a C_4 -alquilo C_1 a C_4 , opcionalmente sustituido como se proporciona en la Fórmula I.

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

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

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

En otra realización de Fórmula I, R^8 es trifluoroetiletoxi como se proporciona en la Fórmula I-16 en la Tabla A.

20 Realizaciones adicionales

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

150

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

En una realización de Fórmula I, R^2 se selecciona del grupo constituido por fenilo y anillo heterociclilo de 5 a 6 miembros, en el que fenilo y heterociclilo R^2 pueden estar opcionalmente sustituidos como se proporciona en la Fórmula I, y R^8 es alquilo sustituido con $-OR^{801}$, en el que R^{801} es como se proporciona en la Fórmula I.

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

En otra realización de Fórmula I, R^2 se selecciona del grupo constituido por fenilo, tienilo, piridinilo e isoquinolinilo, en el que fenilo, tienilo, piridinilo e isoquinolinilo R^2 pueden estar opcionalmente sustituidos como se proporciona en la Fórmula I, y R^8 es un alcoxi C_1 a C_4 -alquilo C_1 a C_4 , en el que el alcoxialquilo R^8 puede estar opcionalmente sustituido como se proporciona en la Fórmula I.

En otra realización de Fórmula I, R^2 se selecciona del grupo constituido por fenilo, tienilo y piridinilo, en el que fenilo, tienilo y piridinilo R^2 pueden estar opcionalmente sustituidos como se proporciona en la Fórmula I, y R^8 se

151

selecciona del grupo constituido por metoxietilo, etoxietilo, propoxietilo y trifluoroetoxietilo.

En otra realización de Fórmula I, R^2 se selecciona del grupo constituido por fenilo y piridinilo, en el que fenilo y piridinilo R^2 pueden estar opcionalmente
5 sustituidos como se proporciona en la Fórmula I, y R^8 se selecciona del grupo constituido por metoxietilo, etoxietilo, propoxietilo y trifluoroetiletoxi.

En otra realización de Fórmula I, R^2 se selecciona del grupo constituido por fenilo y piridinilo, en el que fenilo y piridinilo R^2 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del
10 grupo constituido por hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, hidroxi, hidroximetilo, etanona, dimetilamino y etilsulfonilo, y R^8 se selecciona del grupo constituido por metoxietilo, etoxietilo, propoxietilo y trifluoroetiletoxi.

En otra realización de Fórmula I, R^2 se selecciona del grupo constituido por fenilo y piridinilo, en el que fenilo y piridinilo R^2 pueden estar opcionalmente
15 sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, fluoro, cloro, metilo y metoxi y R^8 se selecciona del grupo constituido por metoxietilo, etoxietilo y propoxietilo.

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

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

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

25 En una realización, R^{6A} y R^{6B} , junto con el nitrógeno al que están unidos,

es un anillo heterociclilo parcial o totalmente saturado de 5 a 7 miembros, en el que el anillo heterociclilo de 5 a 7 miembros puede estar opcionalmente sustituido como se proporciona en la Fórmula I, y R^8 es alquilo sustituido con $-OR^{801}$, en el que R^{801} es como se proporciona en la Fórmula I.

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

En otra realización, R^{6A} y R^{6B} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo parcial o totalmente saturado de 5 a 7 miembros seleccionado del grupo constituido por piperadinilo, piperazinilo y morfolinilo, en
15 el que piperadinilo, piperazinilo y morfolinilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se proporciona en la Fórmula I, y R^8 es alquilo sustituido con $-OR^{801}$, en el que R^{801} es como se proporciona en la Fórmula I.

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

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

XSA
195

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

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

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

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

15A
15A

En una realización de Fórmula I, R^2 se selecciona del grupo constituido por fenilo, tienilo y piridinilo, en el que fenilo, tienilo y piridinilo R^2 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, ciano, nitro, oxo, alquilo, alquenilo, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$, y $-S(O)_2R^{201}$; en el que dichos sustituyentes alquilo y alquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, oxo, $-OR^{203}$, y $-C(O)OR^{203}$; y

R^{201} , R^{202} y R^{203} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno y alquilo, en el que dicho alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, hidroxilo y alcoxi;

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

R^{601} , R^{602} , R^{603} y R^{604} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno y alquilo, en el que (a) dicho alquilo R^{601} y R^{602} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, ciano,

156
155

hidroxi, carboxi, oxo, alquinilo, haloalquinilo, hidroxialquinilo, carboxialquinilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi y carboxialcoxi;

R^8 es alquilo sustituido con $-OR^{801}$; y

R^{801} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo, en el que (a) cuando dicho alquilo es metilo, dicho metilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes fluoro, (b) cuando dicho alquilo comprende al menos dos átomos de carbono, dicho alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, hidroxi, carboxi, oxo y alquinilo.

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

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

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

158
157

constituido por cloro, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, y $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

En otra realización, R^8 es alquilo C_1 a C_4 sustituido con $-\text{R}^{801}$, en el que

5 R^{801} es alquilo C_1 a C_4 opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes fluoro; R^2 se selecciona del grupo constituido por fenilo y piridinilo, en el que fenilo y piridinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por hidroxilo, cloro, fluoro, metilo, metoxi, etoxi, hidroximetilo, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)$, y R^{6A} y R^{6B} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman

10 un heterociclilo seleccionado del grupo constituido por piperadinilo, piperazinilo y morfolinilo, en el que piperadinilo, piperazinilo y morfolinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por cloro, hidroxilo, etilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, y $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

15

En otra realización, R^2 es piridinilo sustituido con metoxi; R^{6A} y R^{6B} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un piperazinilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por cloro, hidroxilo, etilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, y $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; y R^8 es propoxietilo.

20

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

25

En una realización de Fórmula I, R^2 se selecciona del grupo constituido por fenilo, tienilo y piridinilo, en el que fenilo, tienilo y piridinilo R^2 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, ciano, nitro, oxo, alquilo, alquenilo, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$, y $-S(O)_2R^{201}$; en el que dichos sustituyentes alquilo y alquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, oxo, $-OR^{203}$, y $-C(O)OR^{203}$; y

R^{201} , R^{202} y R^{203} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno y alquilo, en el que dicho alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, hidroxilo y alcoxi;

R^{6A} y R^{6B} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo seleccionado del grupo constituido por pirrolidinilo, piperadinilo, piperazinilo, morfolinilo y diazapiñilo, en el que pirrolidinilo, piperadinilo, piperazinilo, morfolinilo y diazapiñilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, ciano, oxo, alquilo, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, y $-C(O)NR^{601}R^{602}$, en el que dicho sustituyente alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halógeno, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$, y $-C(O)NR^{603}R^{604}$; y

R^{601} , R^{602} , R^{603} y R^{604} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno y alquilo, en el que (a) dicho alquilo R^{601} y R^{602} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

160
159

independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, ciano, hidroxilo, carboxi, oxo, alquinilo, haloalquinilo, hidroxialquinilo, carboxialquinilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi y carboxialcoxi.

R^8 es alquilo sustituido con $-OR^{801}$; y

- 5 R^{801} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo, en el que (a) cuando dicho alquilo es metilo, dicho metilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes fluoro, (b) cuando dicho alquilo comprende al menos dos átomos de carbono, dicho alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del
- 10 grupo constituido por halógeno, hidroxilo, carboxi, oxo y alquinilo.

- En otra realización, R^8 es alquilo C_1 a C_4 sustituido con $-R^{801}$, en el que R^{801} es alquilo C_1 a C_4 opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes fluoro. En otra realización, R^8 es alquilo C_1 a C_4 sustituido con $-R^{801}$, en el que R^{801} es alquilo C_1 a C_4 opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes
- 15 fluoro y R^{6A} y R^{6B} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo seleccionado del grupo constituido por piperadinilo, piperazinilo y morfolinilo, en el que piperadinilo, piperazinilo y morfolinilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se proporciona anteriormente. En otra realización, R^8 es alquilo C_1 a C_4 sustituido con $-R^{801}$, en el que R^{801} es alquilo
- 20 C_1 a C_4 opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes fluoro; R^2 se selecciona del grupo constituido por fenilo y piridinilo, en el que el fenilo y piridinilo R^2 pueden estar opcionalmente sustituidos como se proporciona anteriormente, y R^{6A} y R^{6B} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo seleccionado del grupo constituido por piperadinilo, piperazinilo
- 25 y morfolinilo, en el que piperadinilo, piperazinilo y morfolinilo pueden estar

46
160

opcionalmente sustituidos como se proporciona anteriormente. En otra realización, R^8 es alquilo C_1 a C_4 sustituido con $-R^{801}$, en el que R^{801} es alquilo C_1 a C_4 opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes fluoro; R^2 es fenilo, en el que el fenilo puede estar opcionalmente sustituido como se proporciona anteriormente, y R^{6A} y R^{6B} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo seleccionado del grupo constituido por piperadinilo y piperazinilo, en el que piperadinilo y piperazinilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se proporciona anteriormente. En otra realización, R^8 es alquilo C_1 a C_4 sustituido con $-R^{801}$, en el que R^{801} es alquilo C_1 a C_4 opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes fluoro; R^2 es fenilo, opcionalmente sustituido como se proporciona anteriormente, y R^{6A} y R^{6B} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un piperadinilo en el que piperadinilo puede estar opcionalmente sustituido como se proporciona anteriormente.

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

En otra realización, R^8 es alquilo C_1 a C_4 sustituido con $-R^{801}$, en el que R^{801} es alquilo C_1 a C_4 opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes fluoro; R^2 es piridinilo, en el que piridinilo puede estar opcionalmente sustituido como se proporciona anteriormente, y R^{6A} y R^{6B} , junto con el nitrógeno al que

169
169

están unidos, forman un piperazinilo, en el que piperazinilo puede estar opcionalmente sustituido como se proporciona anteriormente.

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

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

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

152
162

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

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

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

163

opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, oxo, $-OR^{203}$, y $-C(O)OR^{203}$; y

R^{201} , R^{202} y R^{203} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno y alquilo, en el que dicho alquilo puede estar
5 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, hidroxi y alcoxi;

R^{6A} y R^{6B} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo seleccionado del grupo constituido por piperadinilo, piperazinilo y morfolinilo, en el que piperadinilo, piperazinilo y morfolinilo pueden estar
10 opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, ciano, oxo, alquilo, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, y $-C(O)NR^{601}R^{602}$, en el que (a) dicho sustituyente alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halógeno, $-OR^{603}$,
15 $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, y $-NR^{603}R^{604}$; y

R^{601} , R^{602} , R^{603} y R^{604} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno y alquilo, en el que (a) dicho alquilo R^{601} y R^{602} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, ciano, hidroxi, carboxi, oxo, alquinilo, haloalquinilo, hidroxialquinilo, carboxialquinilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi y carboxialcoxi.
20

En otra realización, R^2 se selecciona del grupo constituido por fenilo y piridinilo, en el que fenilo y piridinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con hidroxi, halógeno, alquilo, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $NR^{201}R^{202}$, y $-S(O)_2R^{201}$; en el
25 que dicho alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más $-OR^{203}$;

164

R^{201} , R^{202} y R^{203} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno y alquilo;

R^{6A} y R^{6B} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo seleccionado del grupo constituido por piperadinilo, piperazinilo y morfolinilo, en el que piperadinilo, piperazinilo y morfolinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halógeno, alquilo, $-OR^{601}$, y $-C(O)NR^{601}R^{602}$, en el que dicho sustituyente alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por $-OR^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, y $-NR^{603}R^{604}$; y

R^{601} , R^{602} , R^{603} y R^{604} están independientemente seleccionados del grupo constituido por hidrógeno y alquilo.

En otra realización, R^8 es alquilo C_1 a C_4 sustituido con $-R^{801}$, en el que R^{801} es alquilo C_1 a C_4 opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes fluoro; R^2 se selecciona del grupo constituido por fenilo y piridinilo, en el que fenilo y piridinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por hidroxilo, cloro, fluoro, metilo, metoxi, etoxi, hidroximetilo, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, y $-S(O)_2CH_2(CH_3)$, y

R^{6A} y R^{6B} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo seleccionado del grupo constituido por piperadinilo, piperazinilo y morfolinilo, en el que piperadinilo, piperazinilo y morfolinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por cloro, hidroxilo, etilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, -

166
765

$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, y $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

En otra realización, R^8 es etilo sustituido con $-\text{R}^{801}$, en el que R^{801} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, metilo, etilo y propilo, en el que dicho metilo, etilo y propilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3
5 sustituyentes fluoro; R^2 se selecciona del grupo constituido por fenilo y piridinilo, en el que fenilo y piridinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por hidroxilo, cloro, fluoro, metilo, metoxi, etoxi, hidroximetilo, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, y $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)$, y

10 R^{6A} y R^{6B} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo seleccionado del grupo constituido por piperadinilo, piperazinilo y morfolinilo, en el que piperadinilo, piperazinilo y morfolinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por cloro, hidroxilo, etilo, hidroximetilo, hidroxietilo,
15 hidroxipropilo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, y $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

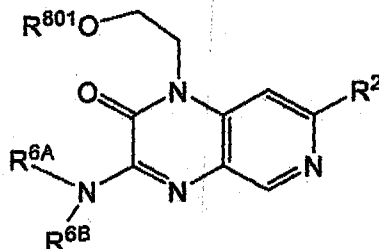
En otra realización, R^2 es piridinilo sustituido con metoxi, y R^{6A} y R^{6B} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un piperazinilo, en el que piperazinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes
20 seleccionados del grupo constituido por cloro, hidroxilo, etilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, y $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; y R^8 es propoxietilo.

Realizaciones de Fórmula I-12

25 En una realización, la invención comprende compuestos que tienen la

166

estructura de Fórmula I-12 de la Tabla A :



en la que

- R^2 es piridinilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, ciano, nitro, oxo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-OC(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$, $-N(R^{202})C(O)R^{202}$, $-C(O)NR^{201}R^{202}$, $-C(O)NR^{201}C(O)R^{202}$ y $-S(O)_2R$; en el que dichos sustituyentes alquilo, alquenilo y alquinilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, oxo, $-OR^{203}$, y $-C(O)OR^{203}$;

- R^{201} , R^{202} y R^{203} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno y alquilo, en el que dicho alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi y $-C(O)NH_2$;

- R^{6A} y R^{6B} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 5 a 7 miembros, en el que el heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, oxo, alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-OC(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$, $-C(O)NR^{601}C(O)R^{602}$ y $-S(O)_2R$;

165
167

- $C(O)NR^{601}C(O)R^{602}$, cicloalquilo, arilo, y heterociclilo, en el que (a) dichos sustituyentes alquilo, alcoxi, alquilamino, alquilcarbonilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por
- 5 halógeno, ciano, oxo, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-OC(O)R^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$, $-N(R^{603})C(O)R^{604}$, $-C(O)NR^{603}R^{604}$, $-C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$, $-SR^{603}$, $-S(O)R^{603}$, $-S(O)_2R^{603}$, $-N(R^{603})S(O)_2R^{604}$ y $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$, $C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$, $-SR^{603}$, $-S(O)R^{603}$, $-S(O)_2R^{603}$, $-N(R^{603})S(O)_2R^{604}$, y $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$, y (b) dichos sustituyentes arilo y heterociclilo R^6 pueden estar opcionalmente sustituidos
- 10 con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano, oxo, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-OC(O)R^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$, $-C(O)NR^{601}C(O)R^{602}$, $-SR^{601}$, $-S(O)R^{602}$, $-S(O)_2R^{601}$, $-N(R^{601})S(O)_2R^{602}$, y $-S(O)_2NR^{601}R^{602}$;
- 15 R^{601} , R^{602} , R^{603} y R^{604} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquenilo y alquinilo, en el que (a) dicho alquilo R^{601} y R^{602} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, ciano, hidroxilo, carboxi, oxo, alquinilo, haloalquinilo, hidroxialquinilo, carboxialquinilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi y carboxialcoxi, y (b) dichos sustituyentes alquenilo y alquinilo R^{601} y R^{602} pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, ciano, hidroxilo, carboxi, oxo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi y carboxialcoxi; y
- 20
- 25 R^{801} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, metilo, etilo y

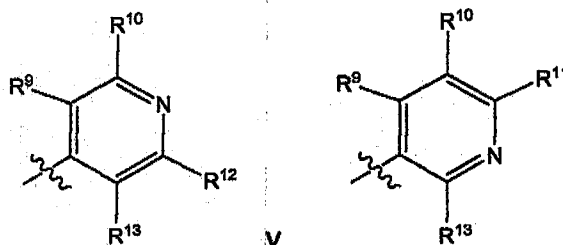
168
168

propilo, en el que dichos metilo, etilo y propilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes fluoro.

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

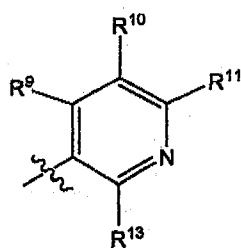
En otra realización de Fórmula I-12, R^2 es piridinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por hidroxilo, cloro, fluoro, metilo, etilo, metoxi, etoxi, hidroximetilo, hidroxietilo, $-C(O)C(CH_3)_2$, $-C(O)CH_3$, $-N(CH_3)_2$ y $-S(O)_2CH_2(CH_3)$.

En otra realización de Fórmula I-12, el piridinilo R^2 se selecciona del



grupo constituido por R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{13} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amino, alquilamino, aminosulfonilo y alquilsulfonilo.

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

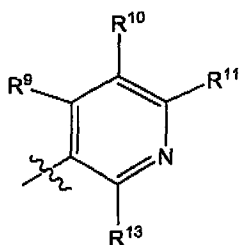


, en la que R^9 , R^{10} , R^{11} , y R^{13} se seleccionan

120
169

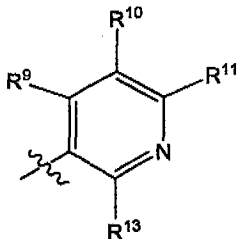
independientemente del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amino, alquilamino, aminosulfonilo y alquilsulfonilo.

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



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

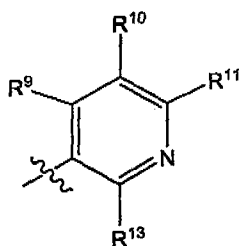
En otra realización de Fórmula I-12, el piridinilo R^2 tiene la estructura



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

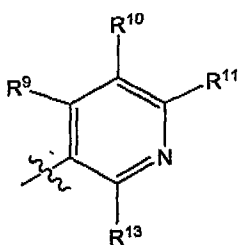
15 En otra realización de Fórmula I-12, el piridinilo R^2 tiene la estructura

170



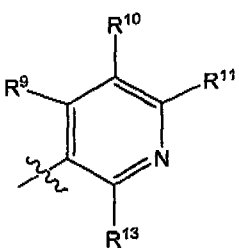
- en la que R^9 , R^{10} y R^{13} son cada uno hidrógeno, y R^{11} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, cloro, fluoro, hidroxí, metilo, etilo, metoxi, etoxi, hidroximetilo, hidroxietilo, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, y $-S(O)_2CH_2(CH_3)$.

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



en la que R^9 , R^{10} y R^{13} son cada uno hidrógeno, y R^{11} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, metilo, metoxi y $-N(CH_3)_2$.

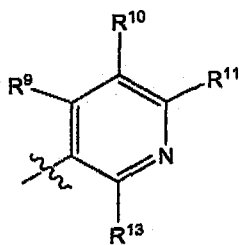
- 10 En otra realización de Fórmula I-12, el piridinilo R^2 tiene la estructura



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

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

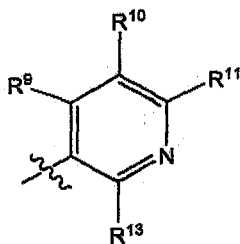
172
781



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

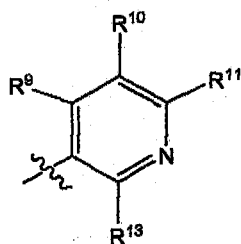
En otra realización de Fórmula I-12, el piridinilo R^2 tiene la estructura

179
782



- , en la que R^9 , R^{10} , R^{11} , y R^{13} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, cloro, fluoro, hidroxi, metilo, etilo, metoxi, etoxi, hidroximetilo, hidroxietilo, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, y $-S(O)_2CH_2(CH_3)$; R^{6A} y R^{6B} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo parcial o totalmente saturado de 5 a 7 miembros, en el que el heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo, $-OR^{601}$, y $-C(O)NR^{601}R^{602}$, y R^{601} , R^{602} , R^{603} y R^{604} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno y alquilo.

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

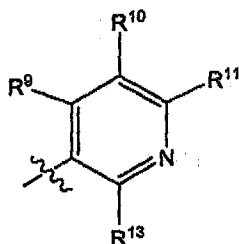


- , en la que R^9 , R^{10} , R^{11} , y R^{13} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, cloro, fluoro, hidroxi, metilo, etilo, metoxi, etoxi, hidroximetilo, hidroxietilo, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, y $-S(O)_2CH_2(CH_3)$; R^{6A} y R^{6B} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo seleccionado del grupo constituido por pirrolidinilo, piperadinilo, piperazinilo, morfolinilo y diazapiñilo, en el que pirrolidinilo, piperadinilo, piperazinilo, morfolinilo y diazapiñilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del

Handwritten signature and number 173.

grupo constituido por cloro, hidroxí, metilo, etilo, propilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, y $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

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



- 5 , en la que R^9 , R^{10} , R^{11} , y R^{13} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, cloro, fluoro, hidroxí, metilo, etilo, metoxi, etoxi, hidroximetilo, hidroxietilo, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, y $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)$; R^{6A} y R^{6B} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo seleccionado del grupo constituido por
- 10 pirrolidinilo, piperadinilo, piperazinilo, morfolinilo y diazapiñilo, en el que pirrolidinilo, piperadinilo, piperazinilo, morfolinilo y diazapiñilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, ciano, oxo, alquilo, $-\text{OR}^{601}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{601}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{601}$, $-\text{NR}^{601}\text{R}^{602}$, $-\text{N}(\text{R}^{601})\text{C}(\text{O})\text{R}^{602}$, y
- 15 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{601}\text{R}^{602}$, en el que (a) dicho sustituyente alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, $-\text{OR}^{603}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{603}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{603}$, y $-\text{NR}^{603}\text{R}^{604}$; y R^{601} , R^{602} , R^{603} y R^{604} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno y alquilo, en el que (a)
- 20 dicho alquilo R^{601} y R^{602} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, ciano, hidroxí, carboxi, oxo, alquinilo, haloalquinilo, hidroxialquinilo,

473
174

carboxialquinilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi y carboxialcoxi.

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

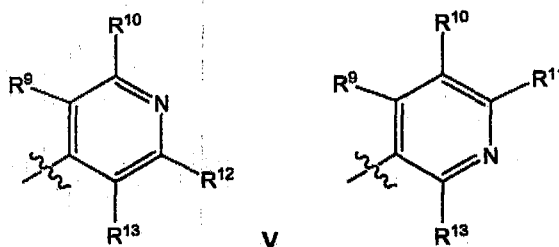
R^{6A} y R^{6B} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo seleccionado del grupo constituido por pirrolidinilo, piperadinilo, piperazinilo, morfolinilo y diazapinilo, en el que pirrolidinilo, piperadinilo, piperazinilo, morfolinilo y diazapinilo pueden estar opcionalmente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

En otra realización de Fórmula I-12, el piridinilo R^2 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por hidroxilo, cloro, fluoro, metilo, etilo, metoxi, etoxi, hidroximetilo, hidroxietilo, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, y $-S(O)_2CH_2CH_3$; R^{6A} y R^{6B} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo seleccionado del grupo constituido por pirrolidinilo, piperadinilo, piperazinilo, morfolinilo y diazapinilo, en el que pirrolidinilo, piperadinilo, piperazinilo, morfolinilo y diazapinilo pueden estar opcionalmente sustituidos

126
175

con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por cloro, hidroxí, metilo, etilo, propilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, y $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

5 En otra realización de Fórmula I-12, el piridinilo R^2 se selecciona del

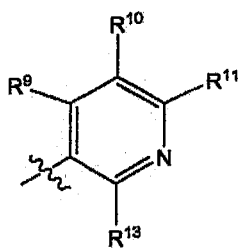


grupo constituido por

R^{10} , R^{11} , y R^{13} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, hidroxí, alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amino, alquilamino, aminosulfonilo y alquilsulfonilo; R^{6A} y R^{6B} ,

10 junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo seleccionado del grupo constituido por piperadinilo, piperazinilo y morfolinilo, en el que piperadinilo, piperazinilo y morfolinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por cloro, hidroxí, metilo, etilo, propilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, y $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

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

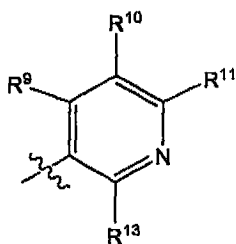


, en la que R^9 , R^{10} y R^{13} son cada uno hidrógeno; R^{11} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidroxí, cloro, fluoro, metilo,

127
776

etilo, metoxi, etoxi, hidroximetilo, hidroxietilo, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, y $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)$; $\text{R}^{6\text{A}}$ y $\text{R}^{6\text{B}}$, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo seleccionado del grupo constituido por piperadinilo, piperazinilo y morfolinilo, en el que piperadinilo, piperazinilo y morfolinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por cloro, hidroximetilo, etilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, y $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; y R^{801} es propilo.

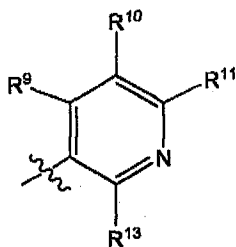
10 En otra realización de Fórmula I-12, el piridinilo R^2 tiene la estructura



, en la que uno de R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{13} es metoxi y el resto de R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{13} son hidrógeno; $\text{R}^{6\text{A}}$ y $\text{R}^{6\text{B}}$, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo seleccionado del grupo constituido por piperadinilo, piperazinilo y morfolinilo, en el que piperadinilo, piperazinilo y morfolinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por cloro, hidroximetilo, etilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, y $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; y R^{801} es propilo.

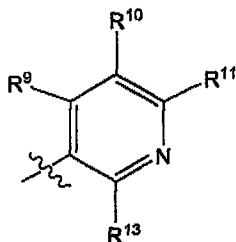
20 En otra realización de Fórmula I-12, el piridinilo R^2 tiene la estructura

Handwritten signature and number 777



- 5 , en la que uno de R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{13} es metoxi y el resto de R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{13} son hidrógeno; R^{6A} y R^{6B} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un piperazinilo, en el que el piperazinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por cloro, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, y $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

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



- 10 , en la que uno de R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{13} es metoxi y el resto de R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{13} son hidrógeno; R^{6A} y R^{6B} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un piperazinilo, en el que el piperazinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por metilo, etilo, propilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, y $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$.
- 15

C. Isómeros

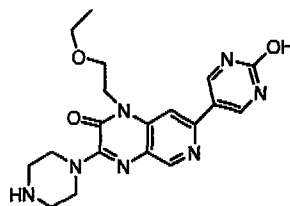
Cuando está presente un centro asimétrico en un compuesto de Fórmulas (I) a (I-32), el compuesto puede existir en forma de enantiómeros o

778

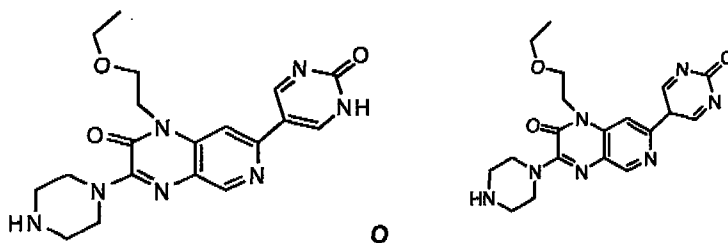
diastereómeros. En una realización, la presente invención comprende formas y mezclas enantioméricas, incluyendo mezclas racémicas de los compuestos de Fórmulas (I) a (I-32). En otra realización, la presente invención comprende formas diastereoisoméricas (diastereómeros individuales y mezclas de los mismos) de compuestos de Fórmulas (I) a (I-32). Cuando un compuesto de Fórmulas (I) a (I-32) contiene un grupo o resto alquenilo, pueden surgir isómeros geométricos.

D. Formas tautoméricas

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



puede representarse por:



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

E. Sales

Los compuestos de esta invención se pueden utilizar en forma de sales

A80
179

derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. Dependiendo del compuesto particular, una sal del compuesto puede ser ventajosa debido a una o más de las propiedades físicas de las sales, tales como estabilidad farmacéutica mejorada a diferentes temperaturas y humedades, o una solubilidad deseable en agua o aceite. En algunos casos, se puede utilizar también una sal de un compuesto como ayuda en el aislamiento, purificación, y/o resolución del compuesto.

Cuando se pretende administrar una sal a un paciente (en contraposición, por ejemplo, a utilizar en un contexto *in vitro*), la sal es preferiblemente farmacéuticamente aceptable. El término "sal farmacéuticamente aceptable" designa una sal preparada combinando un compuesto de Fórmulas (I) – (I-32) con un ácido cuyo anión, o una base cuyo catión, es generalmente considerado adecuado para consumo humano. Las sales farmacéuticamente aceptables son particularmente útiles como productos de los procedimientos de la presente invención debido a su mayor solubilidad acuosa respecto al compuesto original. Para uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención son "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Las sales abarcadas dentro del término "sales farmacéuticamente aceptables" designan las sales no tóxicas de los compuestos de esta invención, que se preparan generalmente haciendo reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención incluyen, cuando sea posible, aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, fluorhídrico, bórico, fluorobórico, fosfórico, metafosfórico, nítrico,

181
180

carbónico, sulfónico y sulfúrico, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isotiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, succínico, toluenosulfónico, tartárico y trifluoroacético.

- 5 Los ácidos orgánicos adecuados incluyen generalmente, por ejemplo, las clases de ácidos orgánicos alifática, cicloalifática, aromática, aralifática, heterocíclica, carboxílica, y sulfónica.

Los ejemplos específicos de ácidos orgánicos adecuados incluyen acetato, trifluoroacetato, formiato, propionato, succinato, glicolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, ácido tartárico, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, ácido antranílico, mesilato, estearato, salicilato, p-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, pantotenato, toluenosulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, sufanilato, ciclohexilaminosulfonato, ácido algénico, ácido β -hidroxibutírico, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glicoheptanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato y undecanoato.

- 20 En otra realización, los ejemplos de sales de adición adecuadas formadas incluyen las sales acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzoato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, nitrato, orotato, oxalato,
- 25

182
181

palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato y dihidrogenofosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

En otra realización, las sales representativas incluyen bencenosulfonato, bromhidrato y clorhidrato.

- 5 Además, cuando los compuestos de la invención portan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio
- 10 cuaternario.

En otra realización, las sales de base se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas, incluyendo sales de aluminio, arginina, benztatina, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, meglumina, olamina, trometamina y cinc.

- 15 Las sales orgánicas se pueden preparar a partir de sales de aminas secundarias, terciarias o cuaternarias, tales como trometamina, dietilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Los grupos básicos que contienen nitrógeno se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo
- 20 inferior (C_1 - C_8) (por ejemplo, cloruros, bromuros, y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros, y yoduros de decilo, laurilo, miristilo, y estearilo), haluros de arilalquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

- 25 En una realización, las sales de los compuestos de esta invención

182

incluyen sales de ácido clorhídrico (HCl), sales trifluoroacetato (CF_3COOH o "TFA"), sales mesilato y sales tosilato.

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

(i) haciendo reaccionar el compuesto de una cualquiera de las Fórmulas (I) a (I-32) con el ácido o base deseado;

(ii) retirando el grupo protector lábil frente a ácido o base de un precursor adecuado del compuesto de una cualquiera de las Fórmulas (I) - (I-32) o
10 mediante apertura de anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, utilizando el ácido o base deseado; y

(iii) convirtiendo una sal de un compuesto de Fórmulas (I) a (I-32) en otra mediante reacción con un ácido o base apropiado o mediante una columna de intercambio iónico adecuada.

15 Las tres reacciones se llevan a cabo típicamente en solución. La sal resultante puede precipitarse y recogerse mediante filtración o puede recuperarse mediante evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar desde completamente ionizado a casi no ionizado.

F. Procedimientos de tratamiento

20 La presente invención comprende adicionalmente procedimientos para tratar una afección en un sujeto, que tiene o es susceptible de tener dicha afección, mediante la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de Fórmulas (I) a (I-32) como se proporcionan anteriormente. En una realización, el tratamiento es
25 tratamiento preventivo. En otra realización, el tratamiento es tratamiento

154
183

paliativo. En otra realización, el tratamiento es tratamiento reconstituyente.

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

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

En otra realización, la afección es una afección cardiovascular seleccionada del grupo constituido por hipertensión (incluyendo hipertensión esencial, hipertensión pulmonar, hipertensión pulmonar arterial, hipertensión secundaria, hipertensión sistólica aislada, hipertensión asociada a diabetes, hipertensión asociada a aterosclerosis e hipertensión renovascular); complicaciones asociadas a hipertensión (incluyendo lesión orgánica vascular, insuficiencia cardíaca congestiva, angina, apoplejía, glaucoma y función renal dañada); insuficiencia valvular; angina estable, inestable y variante (Prinzmetal); enfermedad vascular periférica; infarto de miocardio; apoplejía (incluyendo recuperación de apoplejía); enfermedad tromboembólica; reestenosis; arteriosclerosis; aterosclerosis; angiostenosis después de derivación; angioplastia (incluyendo angioplastia transluminal percutánea y angioplastia coronaria transluminal percutánea); hiperlipidemia; vasoconstricción hipóxica; vasculitis (incluyendo síndrome de Kawasaki); insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva,

184

insuficiencia cardíaca descompensada, insuficiencia cardíaca sistólica, insuficiencia cardíaca diastólica, insuficiencia cardíaca ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca ventricular derecha e hipertrofia ventricular izquierda); fenómeno de Raynaud; preeclampsia; presión sanguínea alta inducida por el embarazo; cardiomiopatía y trastornos oclusivos arteriales.

En otra realización, la afección es hipertensión.

En otra realización, la afección es hipertensión pulmonar.

En otra realización, la afección es hipertensión pulmonar arterial.

En otra realización, la afección es insuficiencia cardíaca.

10 En otra realización, la afección es insuficiencia cardíaca diastólica.

En otra realización, la afección es insuficiencia cardíaca sistólica.

En otra realización, la afección es angina.

En otra realización, la afección es trombosis.

En otra realización, la afección es apoplejía.

15 En otra realización, la afección es una afección asociada a la disfunción endotelial (incluyendo afecciones seleccionadas del grupo constituido por lesiones ateroscleróticas, isquemia de miocardio, isquemia periférica, insuficiencia valvular, hipertensión arterial pulmonar, angina, coágulos, complicaciones vasculares después de derivación vascular, dilatación vascular, repermeabilización vascular y trasplante de corazón).

20 En otra realización, la afección es una afección metabólica seleccionada del grupo constituido por síndrome X (también conocido como síndrome metabólico); diabetes (incluyendo diabetes de tipo I y tipo II); resistencia a insulina; síndromes de resistencia a insulina (incluyendo trastornos de receptor de insulina, síndrome de Rabson-Mendenhall, leprechaunismo, síndrome de

25

AGB

785

Kobberling-Dunnigan, síndrome de Seip, síndrome de Lawrence, síndrome de Cushing, acromegalia, feocromocitoma, glucagonoma, aldosteronismo primario, somatostatinoma, diabetes lipoatrófica, diabetes inducida por toxina de células β , enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Addison idiopática); intolerancia a la glucosa; complicaciones diabéticas (incluyendo 5 gangrena diabética, artropatía diabética, nefropatía diabética, glomeruloesclerosis diabética, dermatopatía diabética, neuropatía diabética, neuropatía diabética periférica, catarata diabética y retinopatía diabética); hiperglucemia y obesidad.

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

En otra realización, la afección es nefropatía.

En otra realización, la afección es una afección del sistema nervioso central seleccionada del grupo constituido por demencia, incluyendo demencia vascular y demencia inducida por SIDA; traumatismo de médula 15 espinal, traumatismo de cabeza; lesión cerebral traumática; daño neuronal hipoglucémico; traumatismo craneoencefálico; infarto cerebral; accidente cerebrovascular; trastornos de concentración; trastornos degenerativos crónicos, incluyendo enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson, incluyendo enfermedad de Parkinson idiopática e inducida por fármacos; 20 esclerosis lateral amiotrófica; esclerosis amiotrófica; enfermedad de Huntington, incluyendo corea de Huntington; espasmos musculares y trastornos asociados a la espasticidad muscular, incluyendo temblores, epilepsia, convulsiones; síndrome de las piernas inquietas; esclerosis múltiple; enfermedad de Creutzfeld-Jacob; trastornos del sueño, incluyendo narcolepsia; 25 trastornos cognitivos, incluyendo trastornos cognitivos relacionados con

AGT
186

esquizofrenia; psicosis, esquizofrenia; abstinencia de sustancias, incluyendo abstinencia de sustancias tales como opiáceos, nicotina, productos del tabaco, alcohol, benzodiazepinas, cocaína, sedantes, hipnóticos; ansiedad, incluyendo trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático y trastorno obsesivo-compulsivo; trastorno de déficit de atención/hiperactividad, trastorno de conducta; trastornos del ánimo, incluyendo depresión, manía, trastornos bipolares; neuralgia trigeminal, pérdida de audición, tinnitus, emesis, edema cerebral, discinesia tardía; y migraña, incluyendo dolor de cabeza de migraña.

10 En otra realización, la afección es enfermedad de Alzheimer.

En otra realización, la afección es enfermedad de Parkinson.

En otra realización, la afección es esclerosis amiot lateral.

En otra realización, la afección es infarto cerebral.

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

15 En otra realización, la afección es apoplejía.

En otra realización, la presente invención comprende adicionalmente procedimientos para promover la recuperación funcional después de lesión cerebral. En otra realización, la presente invención comprende adicionalmente procedimientos para promover la recuperación funcional después de traumatismo craneoencefálico. En otra realización, la presente invención comprende adicionalmente procedimientos para promover la recuperación funcional después de apoplejía. (Ren, J.N., Finklestein, S.P., Tate, B., Stephenson, D.T., Seeger, T.F., y Menniti, F.S. "The PDE5 inhibitor sildenafil improves functional recovery after middle cerebral artery occlusion in rats: mechanism of action?" 582.15 Society for Neuroscience, 36ª Reunión Anual

20

25

A86
187

2006).

En otra realización, la presente invención comprende adicionalmente procedimientos para promover la neurorestauración, incluyendo neurorestauración después de apoplejía, tal como neurorestauración después de apoplejía relacionada con injerto de derivación de arteria coronaria (CABG);
5 neurorestauración después de lesión cerebral traumática; neurorestauración después de isquemia cerebral, incluyendo isquemia cerebral relacionada con CABG; neurorestauración relacionada con demencia multiinfarto; y neurorestauración relacionada con demencia post-CABG.

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

En otra realización, la afección es una afección pulmonar seleccionada del grupo constituido por asma; dificultad respiratoria aguda; fibrosis quística; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; bronquitis y obstrucción pulmonar reversible crónica.

15 En otra realización, la afección es dolor. En otra realización, la afección es dolor agudo. Los ejemplos de dolor agudo incluyen dolor agudo asociado a lesión o cirugía. En otra realización, la afección es dolor crónico. Los ejemplos de dolor crónico incluyen dolor neuropático (incluyendo neuralgia postherpética y dolor asociado a neuropatía periférica, cancerosa o diabética), síndrome del
20 tunel carpiano, dolor de espalda (incluyendo dolor asociado a discos intervertebrales herniados o rotos o anomalías de las articulaciones facetarias lumbares, articulaciones sacroilíacas, músculos paraespinales o ligamento longitudinal posterior), dolor de cabeza, dolor de cáncer (incluyendo dolor relacionado con tumor tal como dolor de hueso, dolor de cabeza, dolor
25 facial o dolor visceral) o dolor asociado a terapia de cáncer (incluyendo

AGA
1000

síndrome postquimioterapéutico, síndrome de dolor postquirúrgico crónico, síndrome post-radiación, dolor asociado a inmunoterapia o dolor asociado a terapia hormonal), dolor artrítico (incluyendo dolor por osteoartritis y artritis reumatoide), dolor postquirúrgico crónico, neuralgia postherpética, neuralgia

5 trigeminal, neuropatía de VIH, dolor del miembro fantasma, dolor postapoplejía central y dolor asociado a alcoholismo crónico, hipotiroidismo, uremia, esclerosis múltiple, lesión de médula espinal, enfermedad de Parkinson, epilepsia y deficiencia vitamínica. En otra realización, la afección es dolor

10 nociceptivo (incluyendo dolor por traumatismo del sistema nervioso central, distensiones musculares/esguínces, quemaduras, infarto de miocardio y pancreatitis aguda, dolor postoperatorio (dolor después de cualquier tipo de procedimiento quirúrgico), dolor postraumático, cólico renal, dolor de cáncer y dolor de espalda). En otra realización, la afección es dolor asociado a

15 inflamación (incluyendo dolor artrítico (tal como dolor por osteoartritis y enfermedad reumatoide), espondilitis anquilosante, dolor visceral (incluyendo dolor por enfermedad inflamatoria intestinal, trastorno intestinal funcional, reflujo gastroesofágico, dispepsia, síndrome del intestino irritable, síndrome de dolor abdominal funcional, enfermedad de Crohn, ileítis, colitis ulcerosa, dismenorrea, cistitis, pancreatitis y dolor pélvico). En otra realización, la

20 afección es dolor resultante de trastornos musculoesqueléticos (incluyendo mialgia, fibromialgia, espondilitis, artropatías seronegativas (no reumatoides), reumatismo no articular, distrofinopatía, glicogenólisis, polimiositis y piomiositis). En otra realización, la afección se selecciona del grupo constituido por dolor de corazón y vascular (incluyendo dolor causado por angina, infarto

25 de miocardio, estenosis mitral, pericarditis, fenómeno de Raynaud,

190
180

esclerodoma e isquemia de músculo esquelético). En otra realización, la afección se selecciona del grupo constituido por dolor de cabeza (incluyendo migraña tal como migraña con aura y migraña sin aura), dolor de cabeza en racimo, dolor de cabeza mixto de tipo tensión y dolor de cabeza asociado a
5 trastornos vasculares; dolor orofacial, incluyendo dolor dental, dolor ótico, síndrome de la boca ardiente y dolor miofascial temporomandibular).

En otra realización, la afección es una disfunción sexual (incluyendo disfunción sexual seleccionada del grupo constituido por impotencia (orgánica o física); disfunción eréctil masculina; disfunción clitorídea; disfunción sexual
10 después de lesión de médula espinal; trastorno de excitación sexual femenina; disfunción orgásmica sexual femenina; trastorno de dolor sexual femenino y trastorno de deseo sexual hipoactivo femenino).

En otra realización, la afección es disfunción eréctil masculina.

En otra realización, la afección es una disfunción renal (incluyendo
15 disfunción renal seleccionada del grupo constituido por insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica; nefropatía (tal como nefropatía diabética); trastornos tubulointersticiales; glomerulopatía y nefritis. En otra realización, la afección es una afección cancerosa seleccionada del grupo constituido por caquexia cancerosa; metástasis tumoral y neoplasia.

20 En otra realización, la afección es osteoporosis.

En otra realización, la afección es una afección gastrointestinal seleccionada del grupo constituido por esófago en cascanueces; fisura anal; trastornos de la motilidad intestinal; síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn y hemorroides. En otra realización, la afección es una afección
25 urológica seleccionada del grupo constituido por vejiga hiperactiva; obstrucción

de salida de la vejiga; incontinencia e hiperplasia prostática benigna.

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

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

En otra realización, la afección es intolerancia a nitrato.

En otra realización, la afección es calvicie.

En otra realización, la afección es una afección ginecológica seleccionada del grupo constituido por dismenorrea (primaria y secundaria);
10 infertilidad y parto prematuro. En otra realización, la afección es dismenorrea secundaria.

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

G. Sujetos

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

25 H. Mecanismo hipotético

HAT
797

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

I. Administración y dosificación

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

El régimen de dosificación para los compuestos y/o composiciones que contienen los compuestos está basado en una variedad de factores, incluyendo el tipo, edad, peso, sexo y estado médico del paciente; la gravedad de la afección; la vía de administración y la actividad del compuesto particular empleado. Por tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente. Los niveles de dosificación del orden de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal al día son útiles en el tratamiento de las afecciones anteriormente indicadas. En una realización, la dosis diaria total de un compuesto de Fórmulas (I) a (I-32) (administrado en



dosis única o divididas) es típicamente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg. En otra realización, la dosis diaria total del compuesto de Fórmulas (I) a (IX) es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg, y en otra realización, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 30 mg/kg (concretamente, mg de compuesto de Fórmulas (I) a (I-32) por kg de peso corporal). En una realización, la dosificación es de 0,01 a 10 mg/kg/día. En otra realización, la dosificación es de 0,1 a 1,0 mg/kg/día. Las composiciones de dosificación unitaria pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de las mismas para constituir la dosis diaria. En muchos casos, la administración del compuesto se repetirá una pluralidad de veces al día (típicamente no más de 4 veces). Se pueden usar típicamente dosis diarias múltiples para incrementar la dosis diaria total, si se desea.

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

J. Uso en la preparación de un medicamento

En una realización, la presente invención comprende los compuestos de Fórmulas (I) a (I-32) para uso como medicamento (tal como un comprimido de

1993

dosificación unitaria o cápsula de dosificación unitaria). Se entiende que el medicamento puede estar en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y/u otros ingredientes activos.

5 En otra realización, la invención comprende el uso de uno o más compuestos de Fórmulas (I) a (I-32) para uso como medicamento (tal como un comprimido de dosificación unitaria o una cápsula de dosificación unitaria) para uso en el tratamiento de una o más de las afecciones identificadas anteriormente en las secciones anteriores que discuten procedimientos de tratamiento.

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

K. Composiciones farmacéuticas

15 Para el tratamiento de las afecciones designadas anteriormente, los compuestos de Fórmulas (I) a (I-32) pueden administrarse como compuesto *per se*. Como alternativa, pueden administrarse también sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmulas (I) a (I-32). En otra realización, los compuestos de Fórmulas (I) a (I-32) pueden administrarse en forma de una mezcla de compuesto *per se* y una o más sales

20 farmacéuticamente aceptables del compuesto *per se*.

En otra realización, la presente invención comprende composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones farmacéuticas comprenden compuestos de Fórmulas (I) a (I-32) presentados con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo puede ser un sólido, un líquido o

25 ambos, y puede estar formulado con el compuesto en forma de una

195
194

composición de dosificación unitaria, por ejemplo, un comprimido, que puede contener de 0,05% a 95% en peso de los compuestos de Fórmulas (I) a (I-32). Los compuestos de Fórmulas (I) a (I-32) pueden acoplarse con polímeros adecuados como vehículos dirigibles de fármacos. Pueden estar presentes también otras sustancias farmacológicamente activas.

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

La administración oral de una forma de dosificación sólida puede presentarse, por ejemplo, en unidades discretas, tales como cápsulas duras o blandas, píldoras, sellos, pastillas masticables o comprimidos, conteniendo cada una una cantidad predeterminada de al menos un compuesto de la presente invención. En otra realización, la administración oral puede ser en forma de polvo o gránulo. En otra realización, la forma de dosificación oral es sublingual tal como, por ejemplo, una pastilla masticable. En dichas formas de dosificación sólidas, los compuestos de Fórmulas (I) a (I-32) se combinan normalmente con uno o más coadyuvantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación pueden comprender también agentes de tamponación o pueden prepararse con recubrimientos entéricos.

En otra realización, la administración oral puede ser en una forma de dosificación líquida. Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, por ejemplo, emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes usados

AAB
195

comúnmente en la técnica (por ejemplo, agua). Dichas composiciones también pueden comprender coadyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsionantes, de suspensión, aromatizantes (por ejemplo, edulcorantes), y/o agentes perfumantes.

5 En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosificación parenteral. "Administración parenteral" incluye, por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, inyecciones intraperitoneales e intramusculares, inyecciones intrasternales e infusión. Las preparaciones inyectables (por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas

10 inyectables estériles) se pueden formular según la técnica conocida utilizando agentes dispersantes, humectantes y/o agentes de suspensión adecuados.

 En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosificación tópica. "Administración tópica" incluye, por ejemplo, administración transdérmica tal como mediante parches transdérmicos o dispositivos de

15 iontoforesis, administración intraocular o administración intranasal o por inhalación. Las composiciones para administración tópica incluyen también, por ejemplo, geles tópicos, pulverizadores, ungüentos, y cremas. Una formulación tópica puede incluir un compuesto que potencia la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Cuando los

20 compuestos de esta invención se administran mediante un dispositivo transdérmico, la administración se realizará utilizando un parche del tipo depósito y membrana porosa o bien de una variedad de matriz sólida. Las formulaciones adecuadas para administración tópica al ojo incluyen, por ejemplo, gotas oculares en las que el compuesto de esta invención se disuelve

25 o suspende en un vehículo adecuado. Para administración intranasal o

199
196

administración por inhalación, los compuestos de Fórmulas (I) a (I-32) se suministran convenientemente en forma de una solución o suspensión a partir de un recipiente pulverizador con bomba que se aprieta o bombea por el paciente o en forma de una presentación de pulverizador en aerosol a partir de un recipiente a presión o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado.

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

10 Se pueden utilizar también otros materiales de transporte y modos de administración conocidos en la técnica farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse mediante cualquiera de las bien conocidas técnicas de farmacia, tales como formulación y procedimientos de administración eficaces. Las consideraciones anteriores con respecto a las
15 formulaciones y procedimientos de administración eficaces son bien conocidas en la técnica y se describen en libros de texto estándar. La formulación de fármacos se discute, por ejemplo, en Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman, *et al.*, Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New
20 York, N.Y., 1980; y Kibbe, *et al.*, Eds., "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (3^o Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

L. Combinaciones y terapia de combinación

Uno o más compuestos de la presente invención pueden utilizarse, solos o en combinación con otros agentes terapéuticos, en el tratamiento de diversas
25 afecciones o estados patológicos discutidos anteriormente. El(los)

compuesto(s) de la presente invención y otro(s) agente(s) terapéutico(s) pueden administrarse simultáneamente (en la misma forma de dosificación o en formas de dosificación separadas) o secuencialmente. En consecuencia, en una realización, la presente invención comprende procedimientos de

5 tratamiento de una afección en un sujeto que tiene o es susceptible de tener dicha afección mediante la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de Fórmulas (I) a (I-32) y uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otra realización, la presente invención comprende una composición farmacéutica que comprende uno o

10 más compuestos de Fórmulas (I) a (I-32), uno o más agentes terapéuticos adicionales y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

En otra realización, uno o más compuestos de Fórmulas (I) a (I-32)

15 pueden coadministrarse con uno o más diuréticos. Los ejemplos de diuréticos adecuados incluyen hidroclorotiazida (tal como MICROZIDE™ u ORETIC™), hidroflumetiazida (tal como SALURON™), bemetanida (tal como BUMEX™), torsemida (tal como DEMADEx™), metolazona (tal como ZAROXOLYN™), clorotiazida (tal como DIURIL™, ESIDRIX™ o HYDRODIURIL™), triamtereno

20 (tal como DYRENIUM™), ácido etacrínico (tal como EDECRIN™), clortalidona (tal como HYGROTON™), furosemida (tal como LASIX™), indapamida (tal como LOZOL™) o amilorida (tal como MIDAMOR™ o MODURETIC™).

En una realización, uno o más compuestos de Fórmulas (I) a (I-32) pueden coadministrarse con uno o más inhibidores de enzima convertora de

25 angiotensina. Los ejemplos de inhibidores de enzima convertora de

198

angiotensina adecuados incluyen quinapril (tal como ACCUPRIL™), perindopril (tal como ACEON™), captopril (tal como CAPOTEN™), enalapril (tal como VASOTEC™), ENALAPRILAT™, ramipril (tal como ALTACE™), cilazapril, delapril, fosenopril (tal como MONOPRIL™), zofenopril, indolapril, benazepril
5 (tal como LOTENSIN™), lisinopril (tal como PRINIVIL™ y ZESTRIL™), espirapril, trandolapril (tal como MAVIK™), perindep, pentopril, moexipril (tal como UNIVASC™), fasidotril, S-alimercaptocaptopril y pivopril.

En otra realización, uno o más compuestos de Fórmulas (I) a (I-32) pueden coadministrarse con uno o más bloqueantes de receptor de
10 angiotensina II. Los ejemplos de bloqueantes de receptor de angiotensina II incluyen candesartán (tal como ATACAND™), eprosartán (tal como TEVETEN™), irbesartán (tal como AVEPRO™), losartán (tal como COZAAR™), olmesartán, olmesartán medoxomil (tal como BENICAR™), tasosartán, telmisartán (tal como MICARDIS™), valsartán (tal como
15 DIOVAN™), zolasartán, FI-6828K, RNH-6270, UR-7198, Way-126227, KRH-594, TAK-536, BRA-657 y TA-606.

En otra realización, uno o más compuestos de Fórmulas (I) a (I-32) pueden coadministrarse con uno o más bloqueantes de canal de calcio. Los ejemplos de bloqueantes de canal de calcio adecuados incluyen nifedipina (tal
20 como ADALAT™, ADALAT CC™ y PROCARDIA™), verapamilo (tal como CALAN™, COVERA-HS™, ISOPTIN SR™ y VERELAN™), diltiazem (tal como CARDIZEM™, CARDIZEM CD™, CARDIZEM LA™, CARDIZEM SR™, DILACOR™, TIAMATE™ y TIAZAC™), isradipina (tal como DYNACIRC™ y DYNACIRC CR™), amlodipina (tal como NORVASC™), felodipina (tal como
25 PLENDIL™), nisoldipina (tal como SULAR™), bepridil (tal como VASCOR™),

vatanidipina, clevidipina, lercanidipina, dilitiazem y NNC-55-0396.

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

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

15 En otra realización, uno o más compuestos de Fórmulas (I) a (I-32) pueden coadministrarse con uno o más alfa-betabloqueantes. Es un ejemplo de un alfa-betabloqueante adecuado labetalol (tal como NORMODYNE™ o TRANDATE™).

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

25 En otra realización, uno o más compuestos de Fórmulas (I) a (I-32) pueden coadministrarse con uno o más inhibidores de renina. Los ejemplos de

inhibidores de renina adecuados incluyen aliskireno (SPP 100), SPP-500/600 y YS-004-39.

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

En otra realización, uno o más compuestos de Fórmulas (I) a (I-32) pueden coadministrarse con uno o más glicósidos/agentes inotrópicos. Es un
10 ejemplo de un glicósido/agente inotrópico adecuado la digoxina (tal como LANOXIN™).

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

15 En otra realización, uno o más compuestos de Fórmulas (I) a (I-32) pueden coadministrarse con uno o más nitratos orgánicos o donantes de NO. "Donante de óxido nítrico" designa un compuesto que dona, libera y/o transfiere directa o indirectamente una especie de monóxido de nitrógeno, y/o estimula la producción endógena de óxido nítrico o factor relajante derivado de endotelio
20 (EDRF) *in vivo* y/o eleva los niveles endógenos de óxido nítrico o EDRF *in vivo*. Incluye también compuestos que son sustratos de la óxido nítrico sintasa. Los ejemplos de donantes de óxido nítrico adecuados incluyen S-nitrosotioles, nitritos, nitratos, N-oxo-N-nitrosaminas, SPM 3672, SPM 5185, SPM 5186 y análogos de los mismos, nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, dinitrato de
25 isosorbida, mononitrato de isosorbida, molsidomina, SIN-1 y sustratos de las

201

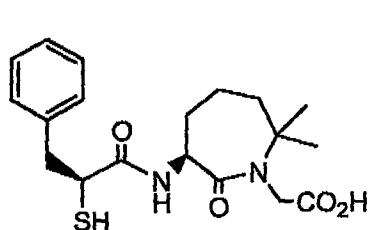
diversas isozimas de óxido nítrico sintasa.

En otra realización, uno o más compuestos de Fórmulas (I) a (I-32) pueden coadministrarse con uno o más activadores de guanilato ciclasa soluble ("GCas"). Es un ejemplo de un activador de guanilato ciclasa soluble adecuado el BAY-41-8543.

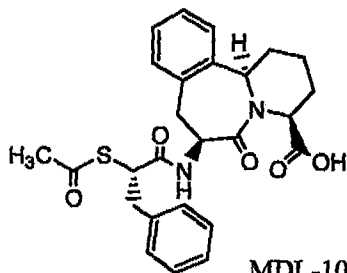
En otra realización, uno o más compuestos de Fórmulas (I) a (I-32) pueden coadministrarse con uno o más agonistas de bradiquinina.

En otra realización, uno o más compuestos de Fórmulas (I) a (I-32) pueden coadministrarse con uno o más inhibidores de endopeptidasa neutra.

10 Los ejemplos de inhibidores de endopeptidasa neutra adecuados incluyen omapatrilat, fasidotril, mixanpril, sampatrilat, Z13752A ,



BMS-189921, y



MDL-100240.

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

En otra realización, uno o más compuestos de Fórmulas (I) a (I-32) pueden coadministrarse con uno o más inhibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa. Los ejemplos de inhibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa adecuados incluyen fluvastatina (tal como LESCOL™),

atorvastatina (tal como LIPITOR™), lovastatina (tal como ALTOCOR™ o MEVACOR™), pravastatina (tal como PRAVACHOL™), rosuvastatina (tal como CRESTOR™) y simvastatina (tal como ZOCOR™).

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

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

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

En otra realización, uno o más compuestos de Fórmulas (I) a (I-32) pueden coadministrarse con uno o más inhibidores de la absorción de colesterol. Es un ejemplo de un inhibidor de la absorción de colesterol adecuado la ezetimiba (tal como ZETIA™).

En otra realización, uno o más compuestos de Fórmulas (I) a (I-32) pueden coadministrarse con uno o más inhibidores de proteína de transporte de éster de colesterilo. Es un ejemplo de un inhibidor de proteína de transporte de éster de colesterilo adecuada el torcetrapib.

203
207

En otra realización, uno o más compuestos de Fórmulas (I) a (I-32) pueden coadministrarse con uno o más inhibidores de cotransportador de ácido biliar dependiente de sodio apical. Los ejemplos de inhibidores de cotransportador de ácido biliar dependiente de sodio apical adecuados incluyen

5 SD-5613, AZD7806 y 264W94.

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

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

En otra realización, uno o más compuestos de Fórmulas (I) a (I-32)

15 pueden coadministrarse con una o más insulinas. Los ejemplos de insulinas adecuadas incluyen HUMALOG™, HUMALOG 50/50™, HUMALOG 75/25™, HUMULIN 50/50™, HUMALIN 75/25™, HUMALIN L™, HUMALIN N™, HUMALIN R™, HUMALIN R U-500™, HUMALIN U™, ILETIN II LENTE™, ILETIN II NPH™, ILETIN II REGULAR™, LANTUS™, NOVOLIN 70/30™,

20 NOVILIN N™, NOVILIN R™, NOVOLOG™, VELOSULIN BR™ y EXUBERA™.

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

25 En otra realización, uno o más compuestos de Fórmulas (I) a (I-32)

204

pueden coadministrarse con una o más sulfonilureas. Los ejemplos de sulfonilureas adecuadas incluyen glimepirida (tal como AMARYL™), gliburida (tal como DIABETA™, GLYNASE PRESTAB™ o MICRONASE™) y glipizida (tal como GLUCOTROL™ y GLUCOTROL XL™).

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

- En otra realización, uno o más compuestos de Fórmulas (I) a (I-32)
- 10 pueden coadministrarse con uno o más ligandos de alfa-2-delta. Los ejemplos de ligandos de alfa-2-delta adecuados incluyen gabapentina, pregabalina (tal como LYRICA™), ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético, 3-(1-aminometilciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)cicloheptil]metilamina, ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-
- 15 dimetilciclopentil)acético, ácido (1 α ,3 α ,5 α)-(3-amino-metilbiciclo[3.2.0]hept-3-il)acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metiloctanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metilheptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metilnonanoico y ácido (3S,5R)-3-amino-5-metiloctanoico), (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)pralina, y (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)pralina.

20 M. Kits

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

206
205

suficientes para llevar a cabo los procedimientos de la presente invención.

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

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

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

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

N. Preparaciones de compuesto

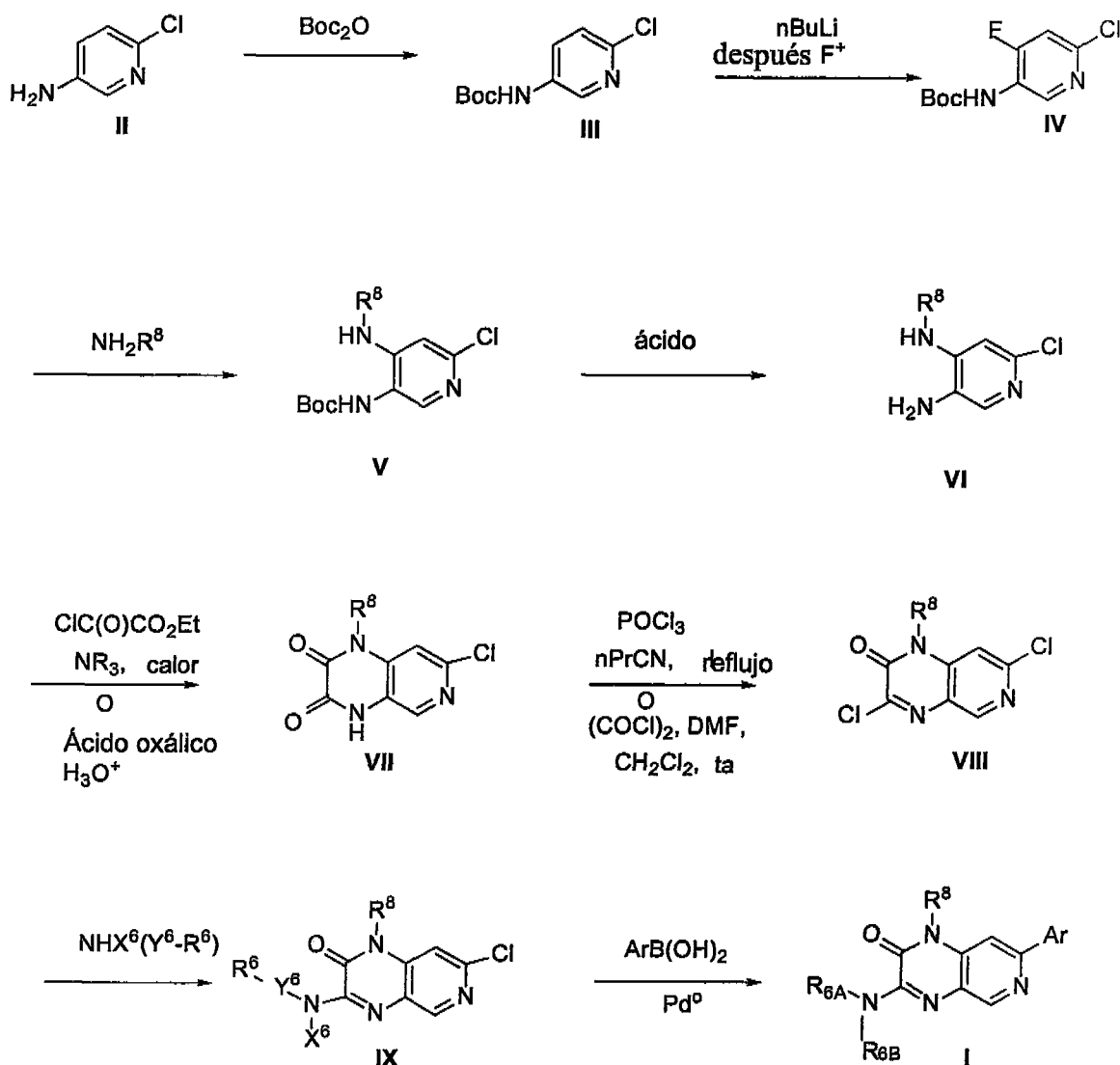
Esquemas

15 Los materiales de partida utilizados en la presente memoria están comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante procedimientos rutinarios conocidos por los expertos en la técnica (tales como aquellos procedimientos dados a conocer en libros de referencia estándar tales como "COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS", Vol. I-VI (publicado
20 por Wiley-Interscience)).

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse utilizando los procedimientos ilustrados en los esquemas sintéticos generales y procedimientos experimentales detallados a continuación. Los esquemas sintéticos generales se presentan con fines de ilustración y no se pretende que
25 sean limitantes.

206

Esquema 1



El **esquema 1** representa un procedimiento general para la preparación de 7-arilpirido[3,4-*b*]pirazina de fórmula I.

5

El material de partida fue la 6-cloropiridin-3-amina **II** comercialmente disponible. La 6-cloropiridin-3-amina **II** se protegió, por ejemplo, convirtiéndola en 6-cloropiridin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo **III** mediante tratamiento con reactivos tales como dicarbonato de di-*tert*-butilo, (2E)-{[(*tert*-butoxicarbonil)oxi]imino}(fenil)acetonitrilo y carbonato de fenilo y *tert*-butilo. Se

200
202

llevó a cabo esta reacción en disolventes tales como dioxano, tetrahidrofurano, agua, acetato de etilo o diclorometano, en presencia o ausencia de bases inorgánicas tales como carbonato de potasio o bicarbonato de sodio o bases orgánicas tales como trietilamina, 4-metilmorfolina, piridina o *N,N*-diisopropiletilamina a temperaturas en el intervalo de temperatura ambiente a 110°C.

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

Se consiguió la litiación tratando 6-cloropiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo III con un organilitio tal como *n*-butil-litio o *terc*-butil-litio en presencia o ausencia de aditivos tales como *N,N,N',N'*-tetrametiletilediamina en disolventes tales como dietiléter o tetrahidrofurano a temperaturas en el intervalo de -80°C a 0°C. Las fuentes de flúoro electrofílico adecuadas incluyen *N*-fluorobencenosulfonimida.

La adición de aminas primarias y bencílicas a 6-cloro-4-fluoropiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo IV proporcionó aminas de fórmula V. Se consiguió esta conversión mediante el tratamiento de IV con aminas en disolventes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, dimetilformamida, dimetilacetamida, tolueno, dioxano y dicloroetano en presencia o ausencia de bases inorgánicas tales como carbonato de potasio o bicarbonato de sodio o bases orgánicas tales como trietilamina, 4-metilmorfolina, piridina o *N,N*-diisopropiletilamina a temperaturas en el intervalo de temperatura ambiente a 110°C. Se convirtieron aminas de fórmula V en diaminas de fórmula VI mediante eliminación del grupo protector carbamato en condiciones estándar, como se describen en Green, T.,

208

Wuts, P. *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, INC, segunda edición, 1991, pág. 309-405.

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

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

Se prepararon las 6-aminopirazinonas de fórmula **IX** mediante la adición de diversas aminas primarias y secundarias al cloroimidato **VIII** en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, 4-metilmorfolina o *N,N*-

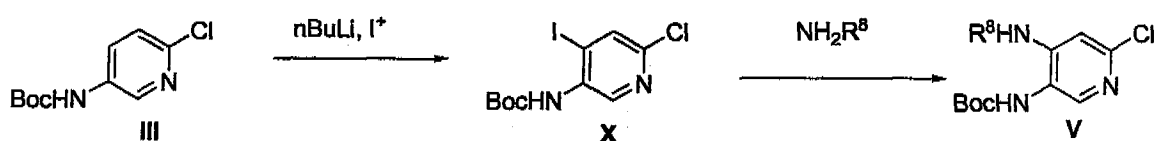
209

diisopropiletilamina a temperaturas en el intervalo de 0 °C a temperatura ambiente. Los disolventes adecuados incluyen diclorometano, tetrahidrofurano y dioxano. Se preparó la formación de la pteridinona deseada de fórmula I mediante un acoplamiento de Suzuki catalizado con paladio estándar entre el

5 cloruro IX y ácidos bóricos adecuados, como se describe en Miyaura, N., Suzuki, A; *Chem Rev.* **1995**, 95, 2457-2483. Se calentó a reflujo una solución del cloruro, IX, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o dioxano en presencia del ácido bórico deseado, una base inorgánica tal como carbonato de sodio o carbonato de cesio y una fuente de paladio (0) tal como

10 acetato de paladio (II) o tetraquis(trifenilfosfina)paladio, proporcionando compuestos de fórmula I.

Esquema 2



El esquema 2 representa una conversión alternativa del 6-cloropiridin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo III en aminas de fórmula V.

15

Se convirtió el 6-cloropiridin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo III en el 6-cloro-4-yodopiridin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo X mediante metalación seguido de inactivación con una fuente de yodo electrofílico. Se consiguió la litiación tratando el 6-cloropiridin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo III con un organolitio tal

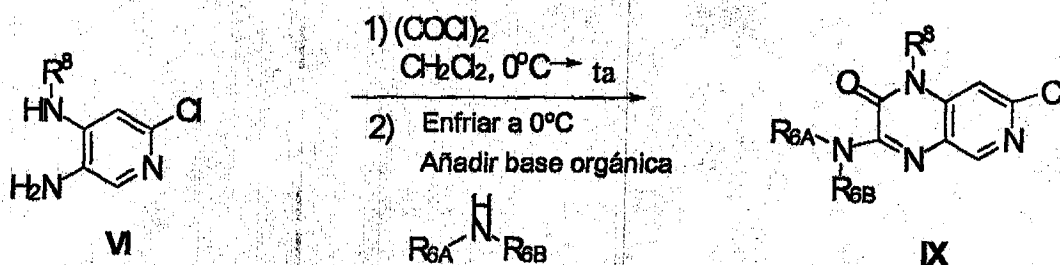
20 como *n*-butil-litio o *tert*-butil-litio en presencia o ausencia de aditivos tales como *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina en disolventes tales como dietiléter o tetrahidrofurano a temperaturas en el intervalo de -80°C a 0°C. Las fuentes de yodo electrofílico adecuadas incluyen yodo molecular y 1-yodopirrolidin-2,5-diona. La adición de aminas primarias y bencílicas al 6-cloro-4-yodopiridin-3-

28
250

ilcarbamato de *terc*-butilo IV proporcionó aminas de fórmula V.

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

Esquema 3

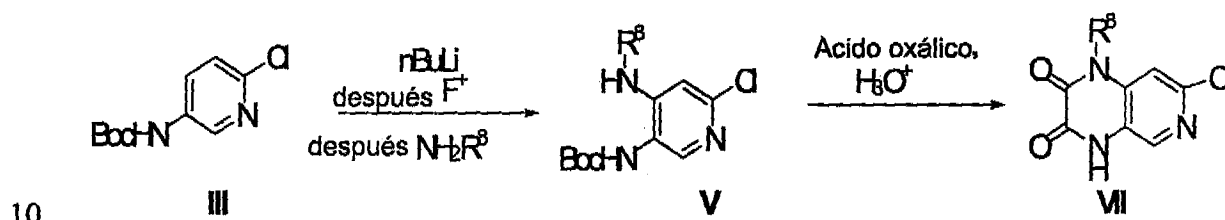


El esquema 3 representa un procedimiento en un recipiente para la conversión de diaminopiridina de fórmula VI en pirazinona sustituida con amino de fórmula IX.

211

Se disolvió la piridina **VI** en un disolvente tal como diclorometano, tetrahydrofurano o dioxano y se enfrió a 0 °C. Se trató la mezcla con cloruro de oxalilo y se permitió calentar lentamente hasta temperatura ambiente. Se mezcló típicamente la reacción durante 4-24 horas. Se volvió a enfriar después
5 la mezcla de reacción a 0 °C, se trató con una base orgánica tal como trietilamina, 4-metilmorfolina o *N,N*-diisopropiletilamina seguido de la adición de la amina primaria o secundaria necesaria, conduciendo al aislamiento de la amina deseada de fórmula **IX**.

Esquema 4



El **esquema 4** representa una conversión alternativa de 6-cloropiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo **III** en dionas de fórmula **VII**.

Se convirtió el 6-cloropiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo **III** en aminas de fórmula **V** mediante metalación seguido de inactivación con una fuente de flúor
15 electrofílico y desplazamiento del flúor con aminas primarias o bencílicas.

Se consiguió la litiación tratando el 6-cloropiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo **III** con un organolitio tal como *n*-butil-litio o *terc*-butil-litio en presencia o ausencia de aditivos tales como *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina en disolventes tales como dietiléter o tetrahydrofurano a temperaturas en el
20 intervalo de -80 ° C a 0 ° C. Las fuentes de flúor electrofílico adecuadas incluyen *N*-fluorobencenosulfonimida.

La adición de aminas primarias y bencílicas al intermedio 6-cloro-4-fluoropiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo proporcionó aminas de fórmula **V**. Se

283
2/2

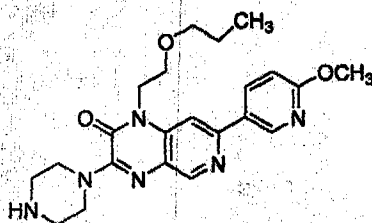
consiguió esta conversión mediante el tratamiento de 6-cloro-4-fluoropiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo bruto con aminas en disolventes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, dimetilformamida, dimetilacetamida, tolueno, dioxano y dicloroetano en presencia o ausencia de bases inorgánicas tales como carbonato de potasio o bicarbonato de sodio o bases orgánicas tales como trietilamina, 4-metilmorfolina, piridina o *N,N*-diisopropiletilamina a temperaturas en el intervalo de temperatura ambiente a 110 ° C.

Se convirtieron las aminas de fórmula V en dionas de fórmula VII mediante tratamiento con ácido oxálico y ácidos próticos adicionales tales como HCl a temperaturas en el intervalo de 25 ° C a 110 ° C, o en un modo por etapas como se detalla en el esquema 1.

Ejemplos de compuestos

A continuación se ilustra la síntesis de diversos compuestos de Fórmulas (I) - (I-32). Se pueden preparar otros compuestos de esta invención utilizando los procedimientos ilustrados en estos ejemplos, solos o bien en combinación con técnicas generalmente conocidas en la técnica.

Ejemplo 1



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

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

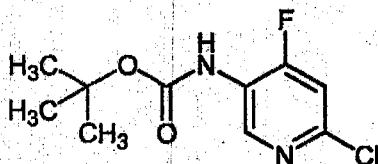
Se agitó a reflujo una solución de 5-amino-2-cloropiridina (30,94 g, 236

244
213

mmol, Aldrich) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (65,36 g, 299 mmol, Aldrich) en 1,4-dioxano (300 ml) durante 20 horas. Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo adicional (8,30 g, 38 mmol) y se agitó la reacción a reflujo durante 7 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se vertió en agua. Se separaron las

5 fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se eliminó el disolvente a presión reducida, proporcionando un aceite marrón. Se trituró el aceite con dietiléter y se filtró, proporcionando 6-cloropiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color tostado. (49,84 g, 92% de rendimiento). ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,24 (m, 1H), 7,96 (1H), 7,27 (1H), 6,65 (1H), 1,51 (9H).

10



Etapla 2: Preparación de 6-cloro-4-fluoropiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo.

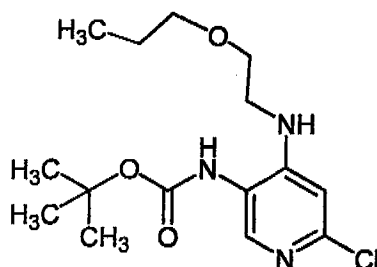
Se añadió una solución de n-butil-litio 1,6 M en hexano (193 ml, 308,8 mmol, Aldrich) a una solución a -63°C de 6-cloropiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (24,99 g, 109,3 mmol) y TMEDA (39 ml, 260,0 mmol, Aldrich) en dietiléter (700 ml) durante un periodo de 30 minutos, manteniendo la temperatura de la reacción a -60° a -50°C . Se agitó la reacción a -60°C durante 10 minutos adicionales después de completar la adición, después se calentó a -10°C y se

15

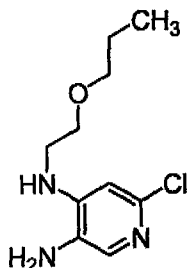
20 agitó a -25° a -10°C durante 2,0 horas. Se enfrió la reacción a -60°C y se añadió una solución de N-fluorobencenosulfonimida (53,49 g, 169,6 mmol, Aldrich) en tetrahidrofurano (155 ml), manteniendo la temperatura por debajo de -50°C . Precipitó tras la adición y la agitación se volvió difícil. Se permitió

después calentar lentamente la reacción hasta 0°C durante 1 hora. Se inactivó la reacción con una solución saturada de cloruro de amonio (400 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 250 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se eliminó el disolvente a presión reducida, proporcionando un sólido marrón oleoso. Se pasó el material a través de una columna de gel de sílice con 20% de acetato de etilo/hexano. Se obtuvo carbamato de 6-cloro-4-fluoropiridin-3-ilo en forma de un sólido amarillo. (15,88 g, 59% de rendimiento). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 9,09 (1H), 7,12 (1H), 6,55 (1H), 1,54 (s, 9H).

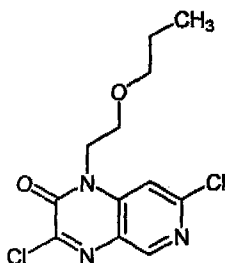
Etapas 3: Preparación de 6-cloro-4-[(2-propoxietil)amino]piridin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo.



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

2/6
2/5Etapa 4: Preparación de 6-cloro-N⁴-(2-propoxietil)piridin-3,4-diamina

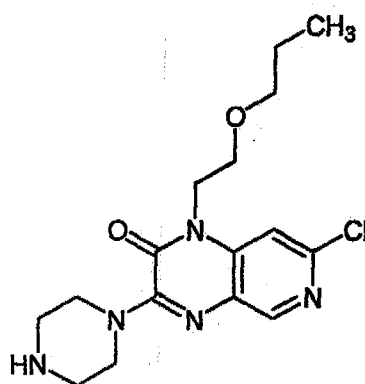
Se trató una solución de 6-cloro-4-[(2-propoxietil)amino]piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (7,08 g, 21,4 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) con HCl 4
5 N en 1,4-dioxano (100 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se repartió la reacción entre acetato de etilo y solución saturada de bicarbonato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

Etapa 5: Preparación de 3,7-dicloro-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-*b*]pirazin-2(1H)-15 ona

Se trató una solución a 0°C de 6-cloro-N⁴-(2-propoxietil)piridin-3,4-diamina (2,80 g, 12,2 mmol) y diisopropiletilamina (4,6 ml, 25,7 mmol) en

287
216

- diclorometano (100 ml) con cloroacetoato de metilo (1,1 ml, 11,7 mmol, Aldrich), se permitió calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Se diluyó la reacción con diclorometano y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en tolueno (30 ml) y se calentó a 105°C durante 4 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida, se recogió el sólido resultante en diclorometano (100 ml) y se trató con cloruro de oxalilo (2,1 ml, 24,1 mmol) y DMF (3 gotas). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 6 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida, proporcionando un sólido marrón. Se pasó éste a través de una columna de gel de sílice con 70% de acetato de etilo/hexano, proporcionando 3,7-dicloro-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona en forma de un sólido blanco. (2,44 g, 66% de rendimiento). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,78 (1H), 7,59 (1H), 4,40 (2H), 3,80 (2H), 3,35 (2H), 1,52-1,46 (2H), 0,82 (3H).
- 15 Etapas 6: 7-Cloro-3-(piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona



- Se agitó a temperatura ambiente una solución de 3,7-dicloro-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona (193 mg, 0,64 mmol), piperazina (118 mg, 0,91 mmol, Aldrich) y trietilamina (0,15 ml, 1,07 mmol) en THF (3 ml) durante 1 hora. Se repartió la reacción entre acetato de etilo y agua. Se
- 20

217
218
219

separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se eliminó el disolvente a presión reducida, proporcionando un aceite marrón. Se pasó éste a través de una columna de gel de sílice con 80-
5 100% de acetato de etilo/hexano, proporcionando 7-cloro-3-(piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona. (183 mg, 72% de rendimiento).

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

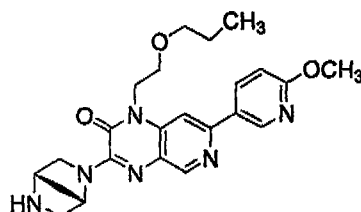
Se trató una solución de 7-cloro-3-(piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona (72 mg, 0,18 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) con tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (19 mg, 0,016 mmol, Strem) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadieron una solución caliente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

^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,77 – 8,74 (2H), 8,27 – 8,23 (1H), 7,64 (1H), 6,85
25 (1H), 4,42 (2H), 4,00 – 3,95 (7H), 3,79 (2H), 3,37 (2H), 3,07 – 3,03 (4H), 1,53 –

219
218

1,46 (2H), 0,78 (3H); EMAR m/z 425,2293 (calc. para M+H, 425,2296).

Ejemplo 2

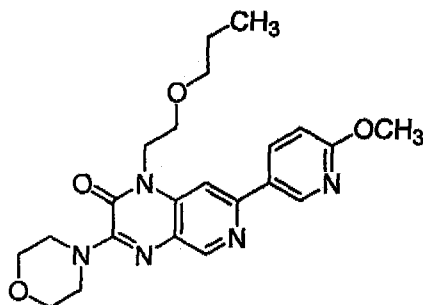


5 3-[(1S,4S)-2,5-Diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-7-(6-metoxipiridin-3-yl)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

Se prepara como se describe en el ejemplo 1, utilizando (1R,4R)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano en la etapa 6.

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,74 – 8,70 (2H), 8,41 – 8,22 (1H), 7,59 (1H), 6,84 (1H), 4,39 (2H), 4,00 (3H), 3,85 – 3,73 (5H), 3,37 (2H), 3,17 (2H), 1,87 – 1,76 (2H), 1,54 – 1,47 (3H), 0,87 – 0,76 (4H); EMAR m/z 437,2316 (calc. para M+H, 437,2296).

Ejemplo 3



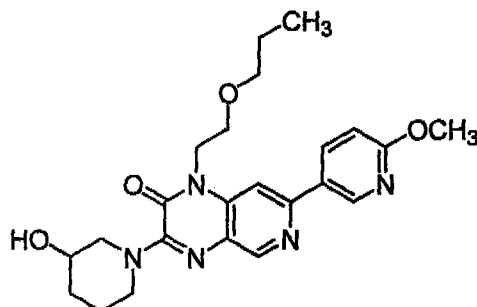
15 7-(6-Metoxipiridin-3-yl)-3-morfolin-4-yl-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

Preparada como se describe en el ejemplo 1, utilizando morfolina en la etapa 6.

298
aig

^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,77-8,75 (2H), 8,24 (1H), 7,64 (1H), 6,86 (1H), 4,42 (2H), 4,02-4,00 (7H), 3,86-3,83 (4H), 3,79 (2H), 3,36 (2H), 1,53-1,46 (2H), 0,78 (3H); EMAR m/z 426,2109 (calc. para $\text{M}+\text{H}$, 426,2136).

Ejemplo 4



5

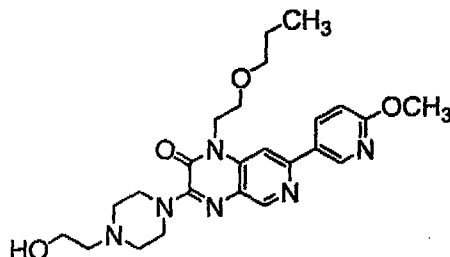
3-(3-Hidroxipiperidin-1-il)-7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona.

Preparada como se describe en el ejemplo 1, utilizando 3-hidroxipiperidina en la etapa 6.

10

^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,76 (2H), 8,28-8,25 (1H), 7,65 (1H), 6,86 (1H), 4,43 (2H), 4,17-4,14 (2H), 4,06 (1H), 4,01 (3H), 3,84-3,69 (4H), 3,37 (2H), 2,84 (1H), 1,97-1,92 (1H), 1,88-1,84 (2H), 1,54-1,47 (2H), 0,78 (3H); EMAR m/z 440,2280 (calc. para $\text{M}+\text{H}$, 440,2292).

Ejemplo 5



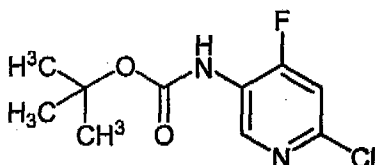
15

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

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

221
210

Se agitó a reflujo una solución de 5-amino-2-cloropiridina (30,94 g, 236 mmol, Aldrich) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (65,36 g, 299 mmol, Aldrich) en 1,4-dioxano (300 ml) durante 20 horas. Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo adicional (8,30 g, 38 mmol) y se agitó la reacción a reflujo durante 7 horas. Se
5 enfrió la reacción a temperatura ambiente y se vertió en agua. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se eliminó el disolvente a presión reducida, proporcionando un aceite marrón. Se trituró el aceite con dietiléter y se filtró, proporcionando 6-cloropiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color tostado. (49,84 g, 92%
10 de rendimiento). ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,24 (m, 1H), 7,96 (1H), 7,27 (1H), 6,65 (1H), 1,51 (9H).



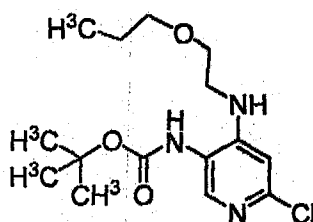
Etapá 2: Preparación de 6-cloro-4-fluoropiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

15 Se añadió una solución de *n*-butil-litio 1,6 M en hexano (193 ml, 308,8 mmol, Aldrich) a una solución a -63°C de 6-cloropiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (24,99 g, 109,3 mmol) y TMEDA (39 ml, 260,0 mmol, Aldrich) en dietiléter (700 ml) durante un periodo de 30 minutos, manteniendo la temperatura de la reacción a -60° a -50°C . Se agitó la reacción a -60°C durante 10 minutos
20 adicionales después de completar la adición, después se calentó a -10°C y se agitó a -25° a -10°C durante 2,0 horas. Se enfrió la reacción a -60°C y se añadió una solución de *N*-fluorobencenosulfonimida (53,49 g, 169,6 mmol, Aldrich) en tetrahidrofurano (155 ml), manteniendo la temperatura por debajo

222
227

de -50°C. Precipitó tras la adición y la agitación se volvió difícil. Se permitió calentar después lentamente la reacción hasta 0°C durante 1 hora. Se inactivó la reacción con una solución saturada de cloruro de amonio (400 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 250 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se eliminó el disolvente a presión reducida, proporcionando un sólido marrón oleoso. Se pasó el material a través de una columna de gel de sílice con 20% de acetato de etilo/hexano. Se obtuvo el carbamato de 6-cloro-4-fluoropiridin-3-ilo en forma de un sólido amarillo. (15,88 g, 59% de rendimiento). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 9,09 (1H), 7,12 (1H), 6,55 (1H), 1,54 (s, 9H).

Etapas 3: Preparación de 6-cloro-4-[(2-propoxietil)amino]piridin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo

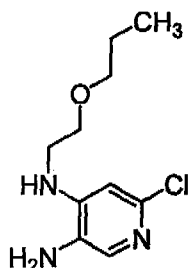


Se agitó a reflujo una solución de 6-cloro-4-fluoropiridin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (11,96 g, 48,5 mmol) y 2-n-propoxietilamina (11,8 ml, 97,2 mmol, TCl) en etanol (120 ml) durante 22 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se eliminó el disolvente a presión reducida, proporcionando un sólido amarillo que se trituró con dietiléter y se filtró, proporcionando carbamato de 6-cloro-4-[(2-propoxietil)amino]piridin-3-ilo en forma de un sólido blanco. (13,08 g, 82% de rendimiento). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,92 (1H), 6,54 (1H), 5,77 (1H), 5,11 (1H), 3,65 (2H), 3,44 (2H), 3,34-3,29 (2H), 1,65-1,56 (2H), 1,49 (9H),

22g
22

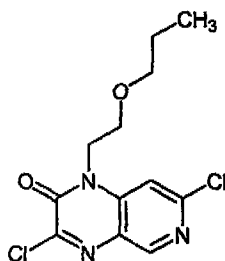
0,94 (3H).

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



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

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



Se trató una solución a 0°C de 6-cloro-N⁴-(2-propoxietil)piridin-3,4-

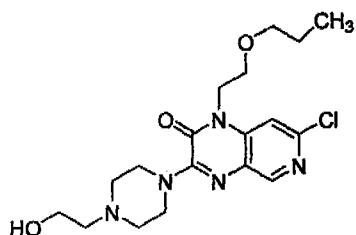
224
223

diamina (2,80 g, 12,2 mmol) y diisopropiletilamina (4,6 ml, 25,7 mmol) en diclorometano (100 ml) con clorooxoacetato de metilo (1,1 ml, 11,7 mmol, Aldrich), se permitió calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Se diluyó la reacción con diclorometano y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en tolueno (30 ml) y se calentó a 105°C durante 4 horas. Se retiró el disolvente a presión reducida, se recogió el sólido resultante en diclorometano (100 ml) y se trató con cloruro de oxalilo (2,1 ml, 24,1 mmol) y DMF (3 gotas). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 6 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida, proporcionando un sólido marrón. Se pasó éste a través de una columna de gel de sílice con 70% de acetato de etilo/hexano, proporcionando 3,7-dicloro-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona en forma de un sólido blanco. (2,44 g, 66% de rendimiento). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,78 (1H), 7,59 (1H), 4,40 (2H), 3,80 (2H), 3,35 (2H), 1,52-1,46 (2H), 0,82 (3H).

Como alternativa, la conversión de 6-cloro-*N*⁴-(2-propoxietil)piridin-3,4-diamina de la etapa 3 a la 7-cloro-1-(2-propoxietil)pirido[4,3-*b*]pirazin-2,3(1*H*,4*H*)-diona de la etapa 5 puede realizarse en una síntesis en un recipiente utilizando un disolvente acuoso como se describe en las etapas V a VII en el esquema 4.

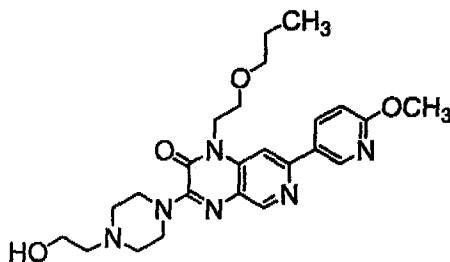
Etapa 6: 7-Cloro-3-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona

225
224



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

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

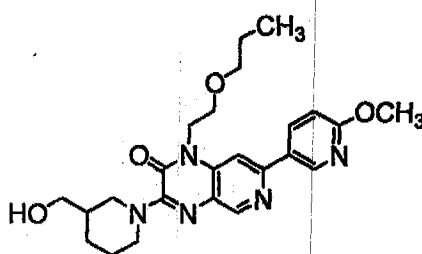


Se trató una solución de 7-cloro-3-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona (218 mg, 0,55 mmol) en 1,4-dioxano (3,0 ml) con tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (19 mg, 0,016 mmol, Strem) y se

205

agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió una solución caliente de ácido 2-metoxi-5-piridinbórico (41 mg, 0,27 mmol, Frontier) en etanol (0,5 ml) y carbonato de sodio acuoso 2,0 M (1,5 ml). Se calentó a reflujo la mezcla durante 2,0 horas, se filtró en caliente a través de Celite y se concentró el filtrado a presión reducida. Se repartió el residuo entre acetato de etilo y agua, y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida y se pasaron a través de una columna de gel de sílice con 2,5% de metanol/diclorometano. Se concentraron las fracciones a presión reducida y se trituraron con dietiléter. Se obtuvo 7-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona en forma de un polvo rosa. ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,77-8,76 (2H), 8,24 (1H), 7,64 (1H), 6,86 (1H), 4,43 (2H), 4,06-4,03 (4H), 4,00 (3H), 3,79 (2H), 3,71-3,67 (2H), 3,37 (2H), 2,78 (1H), 2,72-2,69 (4H), 2,66-2,62 (2H), 1,53-1,46 (2H), 0,78 (3H); EMAR m/z 469,2572 (calc. para $\text{M}+\text{H}$, 469,2558).

Ejemplo 6



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

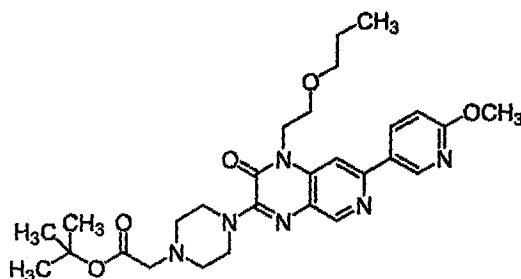
Preparada como se describe en el ejemplo 1, utilizando piperidín-3-ilmetanol en la etapa 6.

^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,69 (1H), 8,67 (1H), 8,16 (1H), 7,56 (1H), 6,78 (1H),

227
716

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

Ejemplo 7

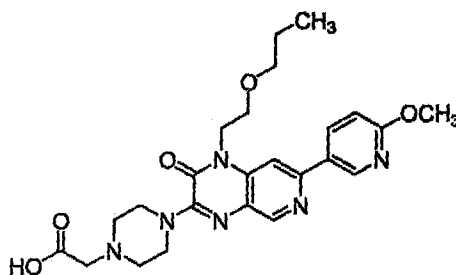


{4-[7-(6-Metoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(2-propoxietil)-1,2-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-il]piperazin-1-il}acetato de *terc*-butilo

Preparado como en el ejemplo 1, utilizando 2-(piperazin-1-il)acetato de *terc*-butilo en la etapa 6.

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

Ejemplo 8



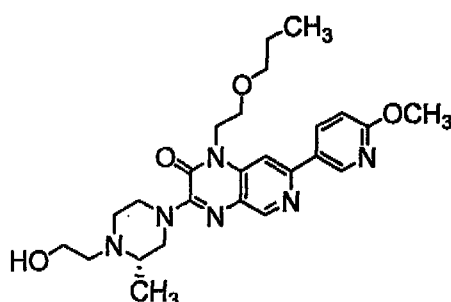
Ácido {4-[7-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(2-propoxietil)-1,2-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-il]piperazin-1-il}acético.

Se trató una solución de {4-[7-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(2-propoxietil)-1,2-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-il]piperazin-1-il}acetato de *terc*-

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

¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,76-8,74 (2H), 8,24 (1H), 8,09 (1H), 7,02 (1H), 4,61 (2H), 4,40 (4H), 4,17 (2H), 4,02 (3H), 3,84 (2H), 3,61-3,59 (4H), 3,38 (2H), 1,47-1,40 (2H), 0,73 (3H). EMAR *m/z* 483,2361 (calc. para M+H, 483,2350).

Ejemplo 9



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

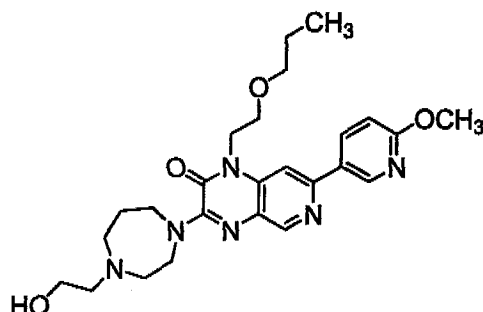
Preparada como en el ejemplo 1, utilizando 2-((S)-2-metilpiperazin-1-il)etanol en la etapa 6.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,77-8,75 (2H), 8,24 (1H), 7,64 (1H), 6,86 (1H), 4,44-4,40 (4H), 4,00 (3H), 3,79 (2H), 3,74-3,67 (1H), 3,63-3,57 (2H), 3,41-3,35 (3H), 3,04-2,96 (2H), 2,76-2,72 (2H), 2,53-2,43 (1H), 2,41-2,36 (1H), 1,53-1,44 (2H), 1,17 (3H), 0,78 (3H). EMAR *m/z* 483,2732 (calc. para M+H, 483,2714).

Ejemplo 10

EMAR *m/z* 483,2747 (calc. para M+H, 483,2714).

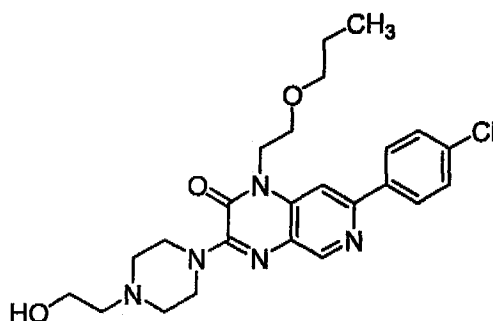
220
229

Ejemplo 12

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

5 Preparada como en el ejemplo 1, utilizando 2-(1,4-diazepan-1-il)etanol en la etapa 6.

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

Ejemplo 13

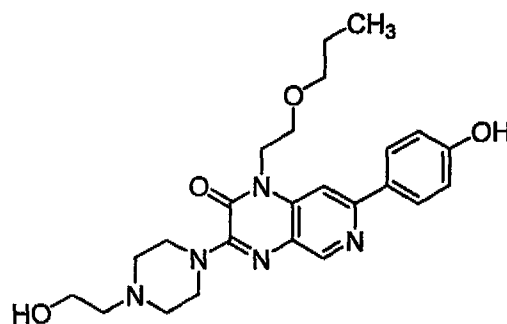
7-(4-Clorofenil)-3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

15 Preparada como en el ejemplo 1, utilizando 2-(piperazin-1-il)etanol en la etapa 6 y ácido 4-clorofenilbórico en la etapa 7. EMAR m/z 472,2177 (calc.

231
220
23

para M+H, 472,2115)

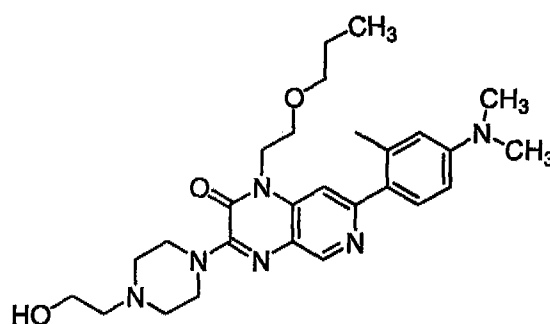
Ejemplo 14



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

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

Ejemplo 15



10

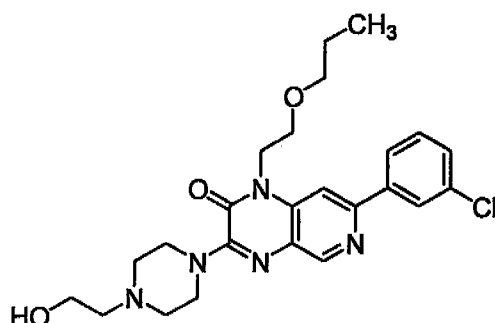
7-(4-(Dimetilamino)-2-metilfenil)-3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

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

15

Ejemplo 16

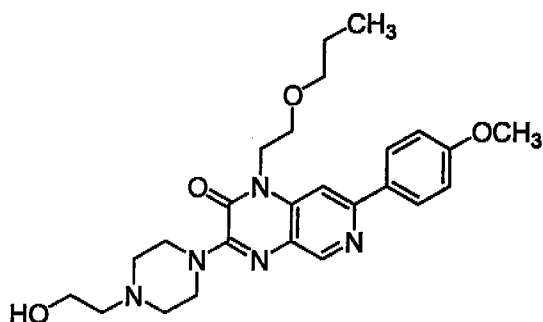
932
737



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

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

Ejemplo 17

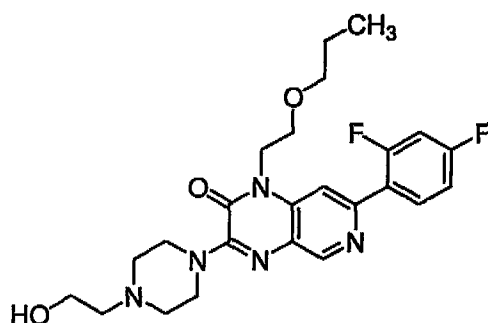


10 3-(4-(2-Hidroxietil)piperazin-1-il)-7-(4-metoxifenil)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

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

Ejemplo 18

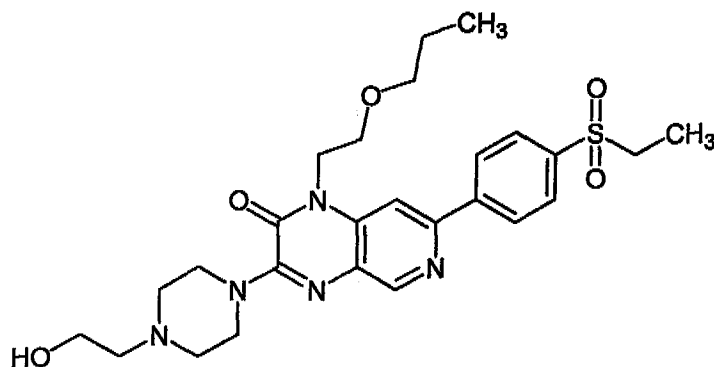
233
232



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

Preparada como en el ejemplo 1, utilizando 2-(piperazin-1-il)etanol en la etapa 6 y ácido 2,4-difluorofenilbórico en la etapa 7. EMAR m/z 474,2299 (calc. para $M+H$, 474,2317).

Ejemplo 19

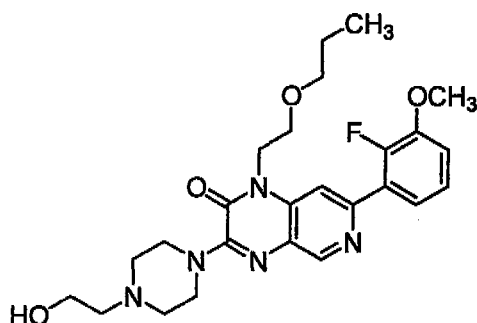


7-(4-(Etilsulfonil)fenil)-3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

Preparada como en el ejemplo 1, utilizando 2-(piperazin-1-il)etanol en la etapa 6 y ácido 4-(etilsulfonil)fenilbórico en la etapa 7. EMAR m/z 530,2369 (calc. para $M+H$, 530,2437).

Ejemplo 20

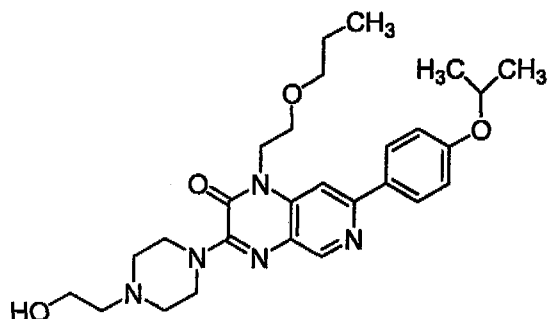
224
233



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

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

Ejemplo 21

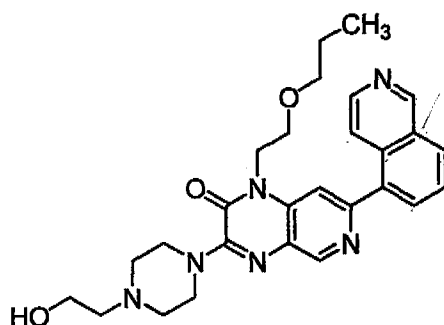


3-(4-(2-Hidroxietil)piperazin-1-il)-7-(4-isopropoxifenil)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

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

Ejemplo 22

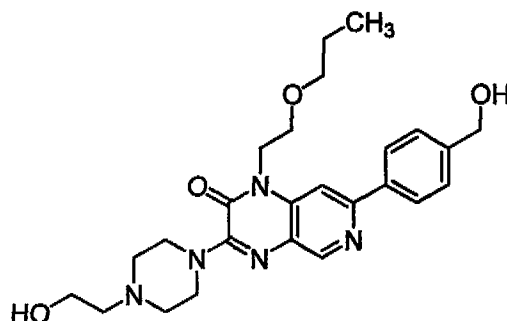
234
235
A



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

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

Ejemplo 23

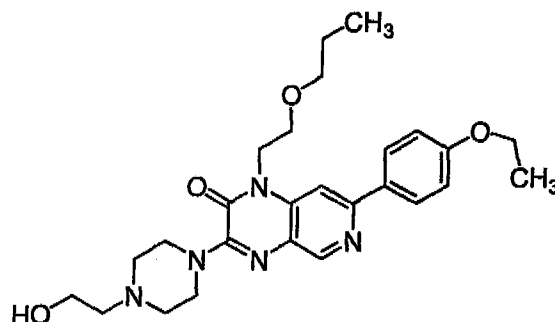


3-(4-(2-Hidroxietil)piperazin-1-il)-7-(4-(hidroximetil)fenil)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

Preparada como en el ejemplo 1, utilizando 2-(piperazin-1-il)etanol en la etapa 6 y ácido 4-(hidroximetil)fenilbórico en la etapa 7. EMAR m/z 468,2537 (calc. para M+H, 468,2611).

Ejemplo 24

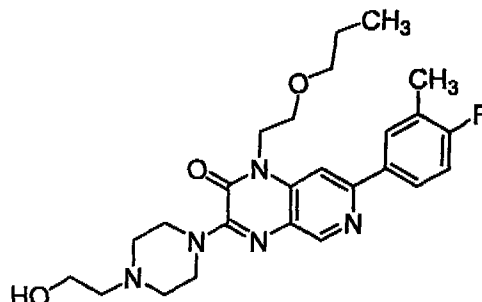
235
926



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

Preparada como en el ejemplo 1, utilizando 2-(piperazin-1-il)etanol en la etapa 6 y ácido 4-etoxifenilbórico en la etapa 7. EMAR m/z 482,2747 (calc. para $M+H$, 482,2767).

Ejemplo 25

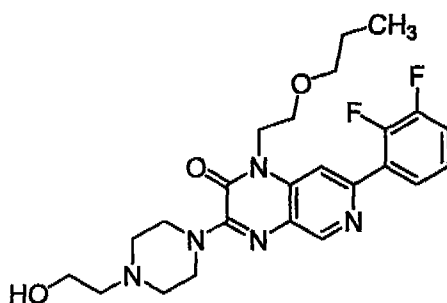


7-(4-Fluoro-3-metilfenil)-3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

Preparada como en el ejemplo 1, utilizando 2-(piperazin-1-il)etanol en la etapa 6 y ácido 4-fluoro-3-metilfenilbórico en la etapa 7. EMAR m/z 470,2620 (calc. para $M+H$, 470,2567).

Ejemplo 26

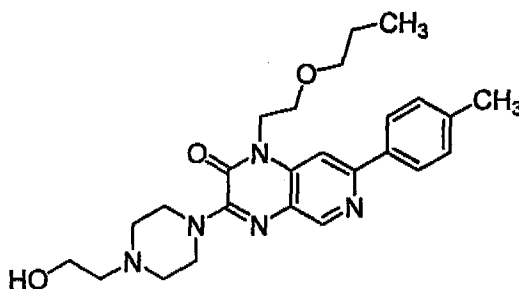
236
236
236



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

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

Ejemplo 27

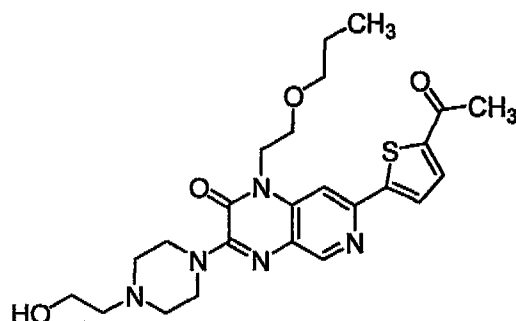


3-(4-(2-Hidroxietil)piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)-7-p-tolilpirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

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

Ejemplo 28

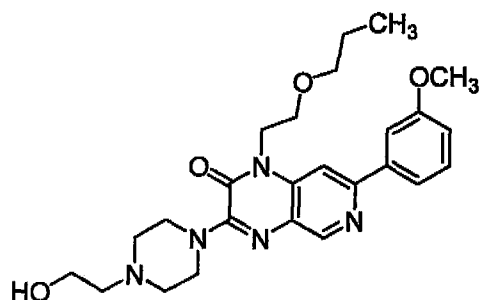
237
~~238~~
 236



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

Preparada como en el ejemplo 1, utilizando 2-(piperazin-1-il)etanol en la etapa 6 y ácido 5-acetylthiophen-2-il-2-bórico en la etapa 7. EMAR m/z 486,2128 (calc. para M+H, 486,2175).

Ejemplo 29

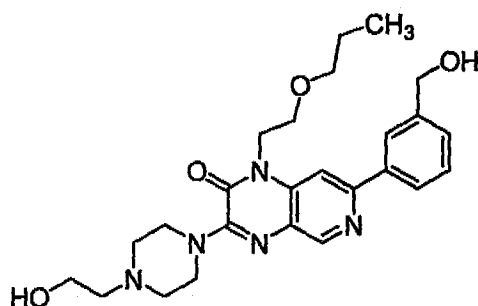


3-(4-(2-Hidroxietyl)piperazin-1-il)-7-(3-metoxifenil)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

10

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

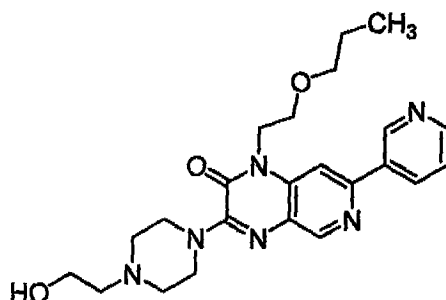
Ejemplo 30

238
239
240

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

Preparada como en el ejemplo 1, utilizando 2-(piperazin-1-il)etanol en la
5 etapa 6 y ácido 3-(hidroximetil)fenilbórico en la etapa 7. EMAR m/z 468,2550
(calc. para $M+H$, 468,2611).

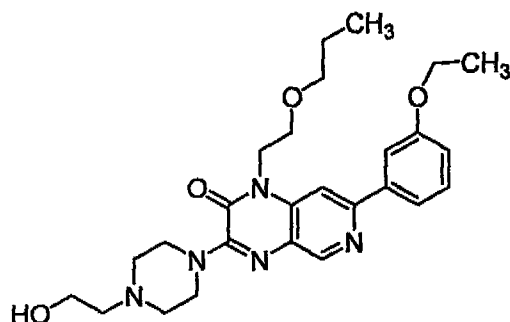
Ejemplo 31



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

Preparada como en el ejemplo 1, utilizando 2-(piperazin-1-il)etanol en la
etapa 6 y ácido piridin-3-il-3-bórico en la etapa 7. EMAR m/z 439,2361 (calc.
para $M+H$, 439,2458).

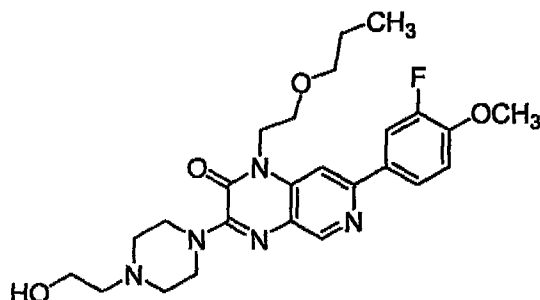
Ejemplo 32

240
239

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

- Preparada como en el ejemplo 1, utilizando 2-(piperazin-1-il)etanol en la etapa 6 y ácido 3-etoxifenilbórico en la etapa 7. EMAR m/z 482,2743 (calc. para $M+H$, 482,2767).

Ejemplo 33

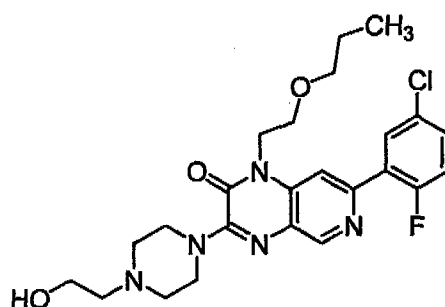


- 7-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

Preparada como en el ejemplo 1, utilizando 2-(piperazin-1-il)etanol en la etapa 6 y ácido 3-fluoro-4-metoxifenilbórico en la etapa 7. EMAR m/z 486,2608 (calc. para $M+H$, 486,2516).

Ejemplo 34

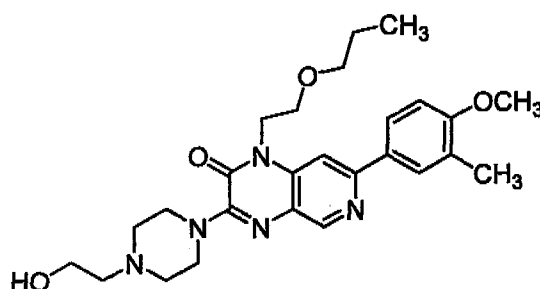
~~244~~
240



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

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

Ejemplo 35



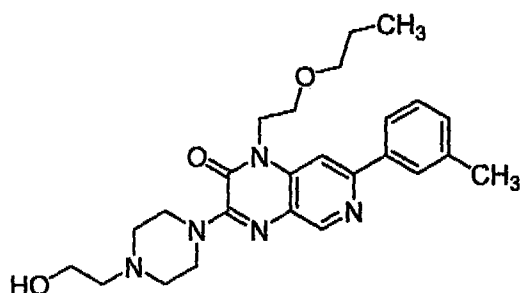
3-(4-(2-Hidroxietyl)piperazin-1-il)-7-(4-metoxi-3-metilfenil)-1-(2-propoxietil)pirido-[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

Preparada como en el ejemplo 1, utilizando 2-(piperazin-1-il)etanol en la etapa 6 y ácido 4-metoxi-3-metilfenilbórico en la etapa 7. EMAR m/z 482,2771 (calc. para M+H, 482,2767).

Ejemplo 36

242

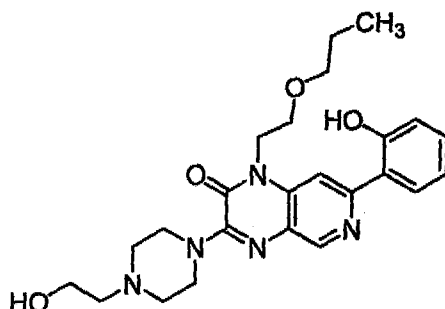
241



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

Preparada como en el ejemplo 1, utilizando 2-(piperazin-1-il)etanol en la
 5 etapa 6 y ácido 3-metilfenilbórico en la etapa 7. EMAR m/z 452,2672 (calc. para $M+H$, 452,2661).

Ejemplo 37



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

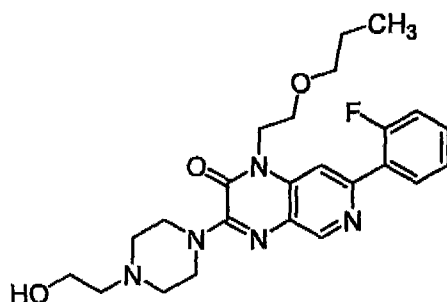
10

Preparada como en el ejemplo 1, utilizando 2-(piperazin-1-il)etanol en la
 etapa 6 y ácido 2-hidroxifenilbórico en la etapa 7. EMAR m/z 454,2383 (calc. para $M+H$, 454,2383).

Ejemplo 38

2103

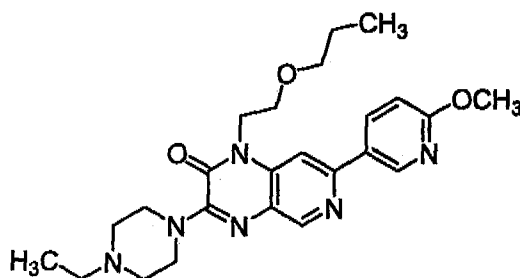
242



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

- Preparada como en el ejemplo 1, utilizando 2-(piperazin-1-il)etanol en la etapa 6 y ácido 2-fluorofenibórico en la etapa 7. EMAR m/z 456,2417 (calc. para M+H, 456,2411).

Ejemplo 39



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

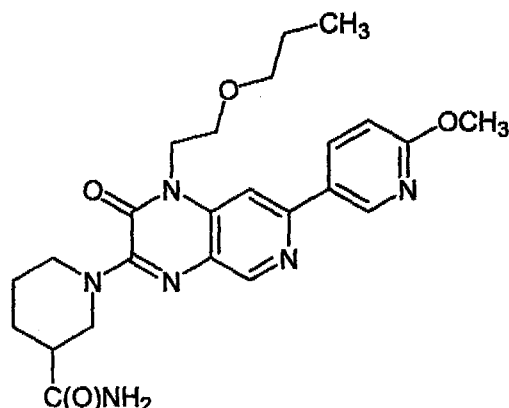
10

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

Ejemplo 40

244

243

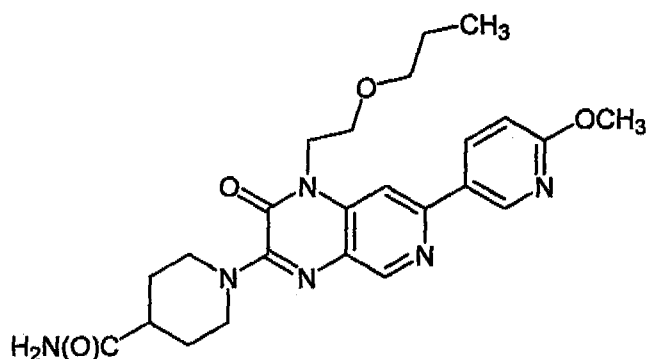


1-(1,2-Dihidro-7-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-3-il)piperidin-3-carboxamida

Preparada como en el ejemplo 1, utilizando piperidin-3-carboxamida en la etapa 6. ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,82 – 8,78 (2H), 8,28 – 8,26 (1H), 7,69 (1H), 7,26 (1H), 6,88- 6,85 (1H), 5,67 (1H), 4,52 – 4,40 (2H), 4,23 – 4,18 (1H), 4,02 (3H), 3,90 – 3,71 (4H), 3,44 – 3,37 (2H), 2,71 – 2,66 (1H), 2,31 – 2,25 (1H), 1,92 – 1,77 (3H), 1,60-0,45 (3H), 0,90 – 0,80 (3H); EMBR m/z 467,2 (calc. para $\text{M}+\text{H}$, 467,5).

10

Ejemplo 41



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

Preparada como en el ejemplo 1, utilizando piperidin-4-carboxamida en la etapa 6. ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,78 – 8,74 (2H), 8,28 – 8,25 (1H), 7,66 (1H),

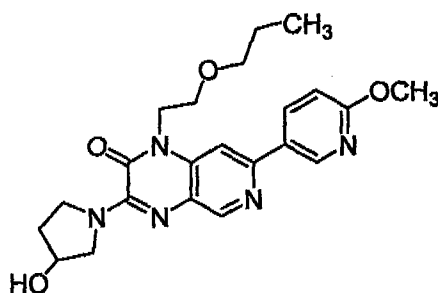
15

215

6,88 – 6,85 (1H), 5,58 – 5,53 (2H), 4,99 – 4,96 (2H), 4,46 – 4,28 (2H), 4,02 (3H), 3,84 – 3,79 (2H), 3,44 – 3,37 (2H), 3,13 – 3,07 (2H), 2,65 (1H), 2,06 – 1,86 (3H), 1,56 – 1,47 (3H), 0,90 – 0,82 (3H); EMBR m/z 467,2 (calc. para M+H, 467,5).

244

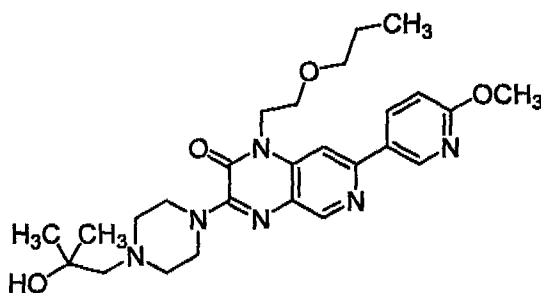
5

Ejemplo 42

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

Preparada como en el ejemplo 1, utilizando pirrolidin-3-ol en la etapa 6.

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,74 – 8,71 (2H), 8,26 – 8,23 (1H), 7,61 (1H), 6,86 – 6,84 (1H), 4,73 (1H), 4,43 – 4,01 (9H), 3,79 – 3,76 (2H), 3,40 – 3,37 (2H), 2,08 (3H), 1,57 – 1,39 (2H), 0,90 – 0,82 (3H); EMBR m/z 426,2 (calc. para M+H, 426,5).

Ejemplo 43

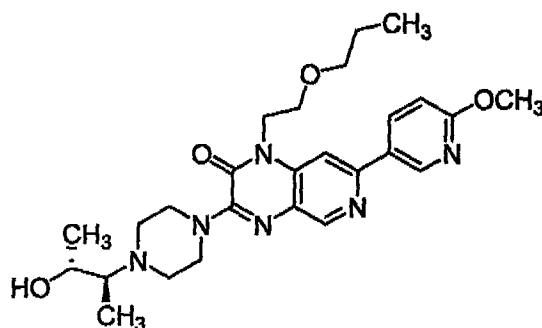
15 3-(4-(2-Hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)-7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

Preparada como en el ejemplo 1, utilizando 2-metil-1-(piperazin-1-

245

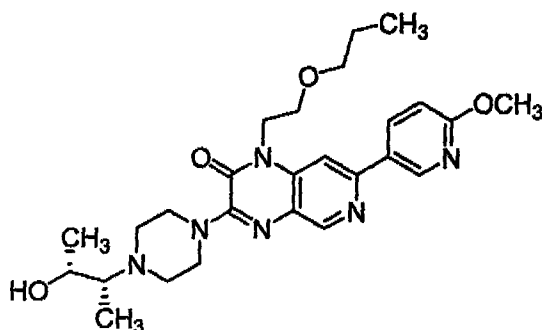
il)propan-2-ol en la etapa 6. ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,75 (2H), 8,24 – 8,22 (1H), 7,61 (1H), 6,84 – 6,82 (1H), 4,42 – 4,39 (2H), 3,99 (7H), 3,81 – 3,76 (2H), 3,38 (2H), 3,10 – 3,00 (1H), 2,81 – 2,78 (4H), 2,39 (2H), 1,53 – 1,46 (2H), 1,25 (6H), 0,81 – 0,75 (3H); EMBR m/z 497,4 (calc. para $\text{M}+\text{H}$, 497,6).

5

Ejemplo 44

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

Preparada como en el ejemplo 1, utilizando (2R,3S)-3-(piperazin-1-il)butan-2-ol en la etapa 6. EMAR m/z 497,4 (calc. para $\text{M}+\text{H}$, 497,6).

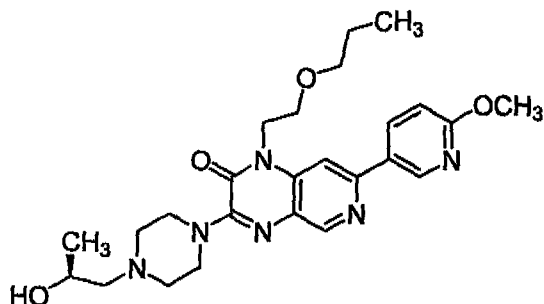
Ejemplo 45

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

Preparada como en el ejemplo 1, utilizando (2R,3R)-3-(piperazin-1-il)butan-2-ol en la etapa 6. EMAR m/z 497,4 (calc. para $\text{M}+\text{H}$, 497,6).

217

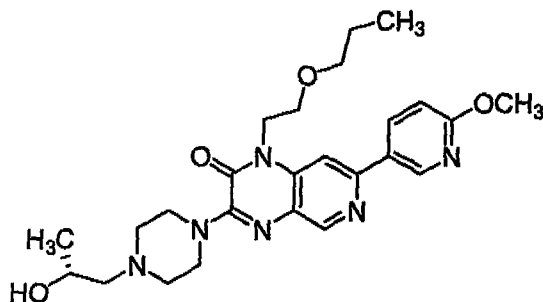
246

Ejemplo 46

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

- 5 Preparada como en el ejemplo 1, utilizando (S)-1-(piperazin-1-il)propan-2-ol en la etapa 6. ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,76 (2H), 8,25 (1H), 7,62 (1H), 6,85 – 6,82 (1H), 4,71 (2H), 4,43 – 3,91 (7H), 3,80 – 3,74 (2H), 3,38 – 3,35 (2H), 2,83 – 2,80 (2H), 2,57 – 2,54 (2H), 2,38 – 2,29 (2H), 1,54 – 1,45 (2H), 1,32 – 1,25 (5H), 0,96 – 0,79 (3H); EMAR m/z 483,3 (calc. para M+H, 483,6).

10

Ejemplo 47

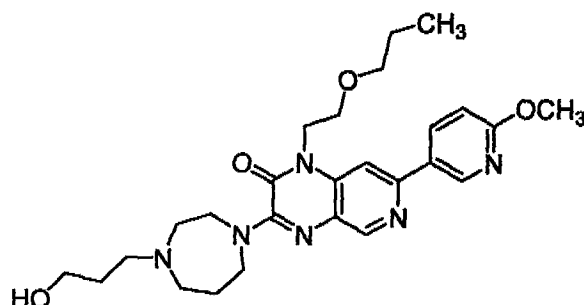
3-(4-((R)-2-Hidroxipropil)piperazin-1-il)-7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona

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

Ejemplo 48

246

247



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

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

O. Ensayos *in vitro*

Procedimiento 1: Ensayo de centelleo por proximidad de inhibición de la enzima PDE5 de plaquetas humanas

La Cl_{50} de un compuesto de ensayo puede medirse utilizando un ensayo *in vitro* que utiliza enzima PDE5 aislada de plaquetas humanas. La Cl_{50} es la concentración de compuesto de ensayo necesaria para inhibir la hidrólisis de GMPc a GMP por la enzima PDE5 en un 50% respecto a la actividad de los controles no inhibidos. La enzima PDE5 para uso en el ensayo puede obtenerse a partir de plaquetas humanas mediante modificación apropiada del procedimiento de Thompson, WJ *et al.*; Biochemistry 18(23), 5228-5237, 1979, como se describe por Ballard SA *et al.*; J. Urology 159(6), 2164-2171, 1998. La enzima PDE5 así obtenida puede utilizarse para catalizar la hidrólisis de [3H]-GMPc (Amersham Biosciences) a 5'-nucleótido-[3H]GMP. La [3H]GMP se une a perlas SPA de silicato de itrio (Amersham Biosciences) y se detecta mediante recuento de centelleo. Más específicamente, puede evaluarse el efecto de un compuesto de ensayo a diferentes concentraciones en el ensayo poniendo en

248

contacto el compuesto con una cantidad fija de enzima PDE5 en presencia de sustrato (GMPc o AMPc en relación 3:1 de no marcado a marcado con [^3H]). El recuento de centelleo puede utilizarse como se describe anteriormente para determinar la actividad relativa de enzima PDE5. Se calcula después la inhibición de la actividad de la enzima PDE5 respecto a la actividad de la enzima PDE5 total de los controles no inhibidos.

Ensayo de CI_{50} de PDE5: Formato de placa de microvaloración de 96 pocillos

Reactivos

Tampón A: Tris-HCl 20 mM, MgCl_2 5 mM, pH 7,4

10 Tampón B: BSA 2 mg/ml en tampón A (tampón enzimático)

Sustrato GMPc: Concentración final 500 nM en el ensayo

La cantidad de sustrato marcado con ^3H añadida depende de la actividad específica del GMPc- ^3H , y el sustrato GMPc se diluye con una solución madre 10 mM de GMPc frío en tampón A para una concentración final de sustrato 500 nM en el ensayo.

Enzima PDE: Preparada en tampón B. El factor de dilución se determina mediante la actividad enzimática.

Perlas SPA: Suspensión a 20 mg/ml preparada en H_2O d.

	<u>Control positivo</u>	<u>Control negativo</u>	<u>Patrón/compuesto</u>
20			<u>de ensayo</u>
	2 μl de DMSO al 100%	2 μl de DMSO al 100%	2 μl de patrón/compuesto de ensayo
	25 μl de tampón A	25 μl de tampón A	25 μl de tampón A
	25 μl de enzima	25 μl de tampón B	25 μl de enzima
25	50 μl de sustrato	50 μl de sustrato	50 μl de sustrato

250

50 µl de SPA para parar 50 µl de SPA para parar 50 µl de SPA para parar

249

Las soluciones madre de patrón y compuestos de ensayo se preparan a 5 mM en 100% de DMSO. Se diluye en serie el compuesto en una placa de dilución utilizando un formato de dilución semilogarítmica de 10 puntos. Se añaden 2 µl de dilución del compuesto por duplicado a los pocillos de la placa de ensayo. Se añaden 2 µl de DMSO al 100% a pocillos de control designados. Se añaden 25 µl de tampón A a todos los pocillos. Se añaden 25 µl de tampón B a los pocillos de control negativo. Se añaden 25 µl de enzima a los pocillos restantes. Se añaden 50 µl de sustrato a cada pocillo. Se sellan las placas y se incuban durante 60 minutos en un agitador de placa a 30°C. Se añaden 50 µl de perlas SPA para parar la reacción. Se sellan de nuevo las placas y se agitan durante 15 minutos para permitir que las perlas se unan al producto de GMP. Se permiten asentar las perlas durante 30 minutos y después se leen en un contador de centelleo NXT TopCount. Se analizan los datos con una aplicación de ajuste de curva para el examen basado en placa. Se calcula la inhibición porcentual en este ensayo del modo siguiente:

$$\text{Inhibición (\%)} = [(\text{máximo medio- valor de compuesto} / (\text{máximo medio- mínimo medio}))] \times 100.$$

Se determina el valor de CI_{50} a partir de curvas sigmoidales de respuesta a la dosis de actividad enzimática frente a concentración de compuesto.

Procedimiento 2: Ensayo alternativo de centelleo por proximidad de inhibición de la enzima PDE5 de plaquetas humanas

La CI_{50} de un compuesto de ensayo puede medirse también en un ensayo *in vitro* alternativo que varía del procedimiento 1 como se describe a continuación:

75A

250

Ensayo de Cl_{50} de PDE5: Formato de placa de microvaloración de 96 pocillosReactivosTampón A: Tris-HCl 20 mM, $MgCl_2$ 5 mM, pH 7,4Tampón B: BSA 2 mg/ml en tampón A (tampón enzimático)

- 5 Sustrato GMPc: Concentración final 50 nM en el ensayo

La cantidad de sustrato marcado con 3H añadida depende de la actividad específica del [3H]-GMPc, y se diluye en tampón A.

Enzima PDE: Preparada en tampón B. El factor de dilución se determina mediante la actividad enzimática.

- 10 Perlas SPA: Suspensión a 4 mg/ml preparada en H_2O_d .

	<u>Control positivo</u>	<u>Control negativo</u>	<u>Patrón/compuesto de ensayo</u>
	3 μ l de DMSO al 100%	3 μ l de DMSO al 100%	3 μ l de patrón/compuesto de ensayo
15	27 μ l de tampón A	27 μ l de tampón A	27 μ l de tampón A
	30 μ l de enzima	30 μ l de tampón B	30 μ l de enzima
	30 μ l de sustrato	30 μ l de sustrato	30 μ l de sustrato
	30 μ l de SPA para parar	30 μ l de SPA para parar	30 μ l de SPA para parar

- Se preparan las soluciones madre de patrón y compuesto de ensayo 2 mM en 100% de DMSO. Se diluye en serie el compuesto de ensayo en una placa de dilución, utilizando un formato de dilución 1/5 logarítmica de 8 puntos tal que la concentración de partida en el ensayo sea 2 μ M para un examen de Cl_{50} inicial. Se añaden 27 μ l de tampón A a los pocillos de las placas de ensayo. A partir de la placa de dilución, se suministran 3 μ l del compuesto diluido por duplicado o 3 μ l de DMSO al 100% (para controles positivos y
- 25

252

251

negativos). Se añaden 30 µl de enzima. Para los pocillos de control negativo, se sustituye por el tampón B en lugar de enzima. Se añaden 30 µl de sustrato marcado a todos los pocillos.

- Después de incubar durante 60 minutos a temperatura ambiente, se
- 5 para la reacción con la adición de 30 µl de perlas de silicato de itrio. Estas perlas son densas y requieren una agitación constante mientras se añaden a la placa. Se sellan las placas y se agitan en un agitador de placas durante 15 minutos para permitir que las perlas se unan al producto GMP.

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

- 25 Se ensayaron los compuestos según el procedimiento 2 anterior,

proporcionando los valores de CI_{50} descritos en la Tabla C.

Tabla C

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

75H
753

23	1790	47	0,226
24	1400	48	1,07

P. Ensayos ex Vivo

Procedimiento 3: Ensayo de anillo aórtico

Puede ensayarse un compuesto de ensayo en un ensayo ex vivo que mide la relajación directa de anillos aórticos de rata expuestos al compuesto.

- 5 En este ensayo, un compuesto de ensayo desencadena la relajación de un anillo aórtico potenciando la señal de GMPc evocada por un donante de óxido nítrico exógeno estable, NONOato de dietiltriaina (1,2-diolato de diazen-1-io) ("DETA-NO"). Se calcula una CE_{50} , con intervalos de confianza del 95%, para la relajación evocada por el compuesto en forma de un índice de potencia. La
- 10 CE_{50} es la concentración de un compuesto de ensayo que produce un 50% de la respuesta eficaz posible máxima para un compuesto de ensayo.

- Se asfixian ratas Sprague-Dawley macho (250-350 g) utilizando gas CO_2 , se extirpan cuidadosamente sus aórtas torácicas y se disponen en tampón de Krebs. Posteriormente, se diseccionan cuidadosamente las aortas
- 15 libres de tejido conectivo y se dividen en 8 secciones, cada una de 3-4 mm de longitud.

- Se suspenden los anillos aórticos entre alambres de acero inoxidable paralelos en un baño de tejidos de 15 ml encamisado con agua (37°C) a una tensión en reposo de 1 gramo. Se mide la tensión utilizando transductores de
- 20 tensión isométrica y se registran utilizando el sistema de plataforma de tejido Ponemah. Se permite equilibrar cada preparación durante al menos 60 minutos antes de ensayar el compuesto. Durante este tiempo, se incuban también los tejidos con NG-monometil-L-arginina ("L-NMMA") 200 μM y se cambian los

255
254

medios de incubación cada 15 a 20 minutos (se añade L-NMMA después de cada lavado para mantener la concentración final a 200 μ M en cada baño de tejido).

Después del periodo de equilibrado, se registran las tensiones de línea base para cada tejido. Se evalúa la respuesta vasoconstrictora a la fenilefrina (1 μ M) y, cuando la respuesta a la fenilefrina alcanza un máximo, se evalúa posteriormente la reactividad vascular mediante una exposición a acetilcolina (1 μ M). Después de otro periodo de lavado, se registra un segundo valor de línea base después de añadir el vasoconstrictor noradrenalina (25 nM) a cada baño e incubar los tejidos durante un periodo de tiempo (aproximadamente 15 minutos) suficiente para que los tejidos consigan un tono estable. Se suministra un impulso exógeno de óxido nítrico utilizando el donante de óxido nítrico estable DETA-NO. Se titula la concentración de DETA-NO (acumulativamente en incrementos semilogarítmicos) para conseguir aproximadamente un 5 a 15% de relajación de la preconstricción evocada por la noradrenalina. Se construyen curvas de concentración-respuesta acumulativas en un solo anillo, utilizando típicamente 5 dosis/anillo y permitiendo 15 minutos entre cada adición.

Procedimiento 4: Ensayo alternativo de anillo aórtico

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

Para el procedimiento alternativo, se elimina primero el endotelio mediante frotamiento suave del lumen del vaso entre los dedos antes de

256
255

preparar los anillos (anillos desnudos). Se fija la tensión en reposo a 2 gramos y se evalúa la respuesta vasoconstrictora a una concentración máxima de fenilefrina (1 μ M), seguido (después de un periodo de lavado) de dos exposiciones adicionales a fenilefrina 300 nM. Se construye la relación de

5 concentración-respuesta a la noradrenalina en cada tejido en un intervalo de concentración de 0,1 a 300 nM. Después de otro periodo de lavado, se constriñen los tejidos con una concentración CE_{90} de noradrenalina para el ensayo de compuesto.

Q. Protocolos biológicos- ensayos *in vivo*

10 Procedimiento 5: Ensayo de Culex™

Puede evaluarse el efecto de un compuesto de ensayo sobre la presión sanguínea arterial sistémica en un modelo de rata consiente espontáneamente hipertensa ("SHR") precanulada. Se realiza este ensayo utilizando un sistema muestreador de sangre automatizado ("ABS"). El sistema Culex™ ABS

15 (Bioanalytical System, Inc., West Lafayette, IN) comprende un ordenador portátil, cuatro unidades de control y jaulas metabólicas. Este sistema ABS permite la recogida de múltiples muestras de sangre de una sola rata sin causar un estrés indebido al animal. Además, el sistema ABS permite la recogida de muestras de orina que pueden utilizarse potencialmente para

20 identificaciones de biomarcadores. Mediante este enfoque, se realizan simultáneamente estudios farmacocinéticos de eficacia y estándar en ratas SHR conscientes y sin restricciones para definir la relación entre concentración plasmática de fármaco libre o biomarcador(es) potencial(es) y efecto farmacológico (reducción de la presión sanguínea arterial media).

25 Ratas SHR de 12 a 16 semanas de edad, de aproximadamente 300 g de

257
286

peso, experimentan canulación quirúrgica tanto de las venas yugulares como de la arteria carótida derecha. Después de la recuperación quirúrgica, se disponen los animales en jaulas Culex™ y se fijan a un brazo sensible al movimiento con un sensor que controla el movimiento de la jaula cuando el animal se mueve para evitar que los catéteres se tuerzan. Se hacen conexiones entre el catéter yugular derecho y el conjunto de tubos estériles Culex™ para muestreo de sangre y el catéter yugular izquierdo para la administración de compuesto, y se conecta el catéter de la arteria carótida derecha con un transductor de presión para controlar la presión sanguínea.

5 Para mantener la permeabilidad de los catéteres, se mantiene la cánula yugular derecha mediante la función "vigilancia" del Culex™, que inunda el catéter con 20 µl de solución salina de heparina (10 unidades/ml) cada 12 minutos o entre eventos de muestreo, y la cánula yugular izquierda se llena con solución salina de heparina (20 unidades/ml). Se mantiene la permeabilidad de la cánula

10 carótida derecha mediante una lenta infusión de solución salina de heparina directamente en los tubos extendidos cuando la presión sanguínea no se registra o mediante el transductor de presión durante el control de presión sanguínea. Se permiten aclimatar los animales durante al menos 2 horas antes de la evaluación de compuesto. Puede administrarse un compuesto de ensayo

15 por vía intravenosa o por sonda oral. Se programan protocolos de muestreo de sangre (tiempo y volumen de muestreo) utilizando el software Culex™. La cantidad total de sangre extraída de cada animal no superará 750 µl/24 horas y 10 ml/kg en dos semanas. Se controlan ritmo cardíaco, presión sanguínea y concentración de fármaco. Se registran la presión sanguínea arterial sistémica

20 y el ritmo cardíaco mediante PONEMAH (Gould Instrument System, Valley

25

256
257

View, OH), un transductor de presión mediante un sistema de adquisición de datos para registrar la presión sanguínea y el ritmo cardiaco, durante 6 a 24 horas basándose en un protocolo experimental. Se analiza la presión sanguínea arterial media (punto final primario) para evaluar la eficacia del compuesto.

Se analizan las muestras de sangre para medir la concentración plasmática de fármaco utilizando el procedimiento de CL/EM/EM descrito a continuación, y para evaluar los biomarcadores potenciales.

Procedimiento de CL/EM/EM

10 Preparación de muestra: Se mezclan muestras de plasma (50 μ l de desconocido, control o blanco) con 10 μ l de acetonitrilo:agua o una solución patrón de un compuesto de ensayo y 150 μ l de solución patrón interna (100 ng/ml de un compuesto de ensayo en acetonitrilo). Se centrifuga la mezcla a 3.000 rpm durante 5 min, y se transfieren 125 μ l del sobrenadante a una placa
15 de 96 pocillos. Se evapora el disolvente en una corriente de nitrógeno y se reconstituye el residuo con 80 μ l de acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico acuoso (20:80 v/v).

Se inyecta un volumen de 20 μ l de cada muestra preparada en una columna Phenomenex Synergi 4 μ m MAX-RP 2,0 x 75 mm y se eluye a 0,4
20 ml/min utilizando elución en gradiente desde ácido fórmico acuoso al 0,1% (fase móvil A) a acetonitrilo (fase móvil B). El programa de gradiente consiste en la aplicación inicial de 90% de fase móvil A, seguido de un gradiente lineal hasta 75% de fase móvil B de 0,2 a 1,15 min después de la inyección y se mantiene a 75% de fase móvil B hasta 2,0 min. Se cambió linealmente la fase
25 móvil de vuelta a 90% de fase móvil A de 2,00 a 2,10 minutos, y la siguiente

inyección tuvo lugar a los 3,00 min. Se realizó la detección mediante espectrometría de masas utilizando electropulverización en modo ión positivo (ESI) con control de reacción múltiple de las transiciones m/z 454,00 (MH^+ un compuesto de ensayo) $\rightarrow$ m/z 408,00, m/z 466,24 (MH^+ un compuesto de ensayo) $\rightarrow$ 409,33. Se fija el voltaje de pulverización iónica a 5.000. Se construye una curva de calibración utilizando relaciones de área de pico del analito respecto al patrón interno. Se determinan las concentraciones sujeto mediante predicción inversa a partir de sus relaciones de área de pico frente a la curva de calibración.

10 Procedimiento 6: Implantación de radiotransmisores y posterior examen de la presión sanguínea mediante telemetría en ratas espontáneamente hipertensas

Se anestesiaron ratas SHR con gas isoflurano mediante una máquina de anestesia con isoflurano que se calibra para suministrar isoflurano en un intervalo de porcentajes a medida que el oxígeno pasa a través de las cámaras internas de la máquina. Se disponen los animales en una cámara de inducción y se administra isoflurano a un 4-5% para alcanzar un plano quirúrgico de anestesia. Se mantienen después a 1-2% durante el procedimiento quirúrgico mediante una mascarilla, administrando el isoflurano mediante un dispositivo más pequeño de anestesia con isoflurano en la mesa de operaciones.

20 Después de la administración de anestesia, se implantan los transmisores en las ratas utilizando procedimientos asépticos con unidades de radiotelemetría estériles comercialmente disponibles (Data Sciences, International, Roseville, MN 55113-1136). Antes de la cirugía, se afeita el campo quirúrgico, se frota con solución antimicrobiana de marca Dial™ (que
25 contiene 4% de gluconato de clorhexidina y 4% de alcohol isopropílico) seguido

260
259

de la aplicación de una solución de pulverización de yodo (al 10%). Se realiza previamente una laparotomía de 2,5 a 3,0 cm y se implantan las unidades de radiotelemetría en el abdomen, con la punta del catéter insertada en la aorta abdominal. Se utilizan retractores Weitlaner de bebé para retener el tejido abdominal. Se disecciona parcialmente una sección de 1 cm de la aorta abdominal y se pinza esa sección brevemente, se pincha con una aguja de calibre 21, se introduce la punta del catéter transmisor en el vaso y se asegura con una sola sutura con seda 4.0 anclada al músculo psoas adyacente. Se inserta después del cuerpo transmisor en la cavidad abdominal y simultáneamente se asegura a la pared del músculo abdominal cerrando con sutura continua con seda 4.0. Se cierra la capa de piel con sutura absorbible subdérmica 4.0 continua. Se administra una administración subcutánea (s.c.) de marcaína seguido de la aplicación tópica de yodo en y alrededor de la línea de sutura, respectivamente, tras el cierre. Todas las ratas reciben una inyección postoperatoria de buprenorfina a 0,05mg/kg, s.c. antes de recuperar la consciencia. Un volumen de dosis típico para una rata de 0,300 kg será 0,050 ml. Las ratas deben recuperarse totalmente de su anestesia operativa antes de la administración de buprenorfina. Después, reciben la misma dosis una vez al día durante 2 días consecutivos, a menos que el animal demuestre que tiene dolor postoperativo comprometedor.

Después de la cirugía, se devuelven las ratas a sus jaulas y se albergan individualmente en jaulas de fondo sólido con lecho de papel. Se permite un periodo de no menos de 7 días para recuperación antes de iniciar los procedimientos experimentales. Se ha observado que las ratas son típicamente hipertensas durante varios días después de la cirugía y vuelven a niveles

26
260

"normotensivos" aproximadamente el 7º día después de la cirugía. Se alimentan con pienso de rata estándar y agua a voluntad a lo largo de la línea temporal experimental.

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

Los datos de presión sanguínea se obtendrán utilizando el programa de adquisición de datos de Data Sciences International (versión 3.0). Se registran muestras de presión sanguínea a intervalos de 1,5-3 minutos con una duración de 5 segundos durante 24 horas al día durante todo el estudio. Se procesan estos datos mediante el software de análisis de datos de Data Science en promedios de un intervalo de tiempo deseado. Toda la demás reducción de datos se realiza en hojas de cálculo Microsoft Excel™.

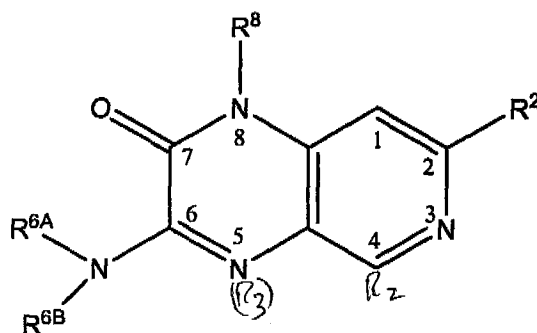
Todos los documentos mencionados en esta solicitud se incorporan expresamente como referencia como si se expusieran completa y detalladamente. Cuando se presentan elementos de la presente invención o su(s) realización(es) preferida(s), los artículos "un", "una", "el/la" y "dicho/a" se pretende que signifiquen que hay uno o más de los elementos. Los términos "comprende", "incluye" y "tiene" se pretende que sean inclusivos y signifiquen que puede haber elementos adicionales distintos de los elementos enumerados.

261
262
263

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES:

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



(I)

y en la que:

- R^2 se selecciona del grupo constituido por arilo y anillo heterociclilo de 3 a 10 miembros, en la que dichos sustituyentes arilo y heterociclilo R^2 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, ciano, nitro, oxo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-OC(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$, $-N(R^{202})C(O)R^{202}$, $-C(O)NR^{201}R^{202}$, $-C(O)NR^{201}C(O)R^{202}$, $-SR^{201}$, $-S(O)R^{201}$, y $-S(O)_2R^{201}$; en los que dichos sustituyentes alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, oxo, $-OR^{203}$, y $-C(O)OR^{203}$;

- R^{201} , R^{202} y R^{203} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno y alquilo, en el que dicho alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente

263
261
262

seleccionados del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi y $-C(O)NH_2$;

R^{6A} y R^{6B} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo parcial o totalmente saturado de 3 a 14 miembros, en el que el

5 heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, oxo, alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano, cicloalquilo, arilo y heterociclilo, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-OC(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$, $-C(O)NR^{601}C(O)R^{602}$, en los que (a) dichos

10 sustituyentes alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, ciano, oxo, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-OC(O)R^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$, $-N(R^{603})C(O)R^{604}$, $-C(O)NR^{603}R^{604}$, $-C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$, $-SR^{603}$, $-S(O)R^{603}$, $-S(O)_2R^{603}$, $-N(R^{603})S(O)_2R^{604}$, y $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$, $C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$, $-SR^{603}$, $-S(O)R^{603}$, $-S(O)_2R^{603}$, $-N(R^{603})S(O)_2R^{604}$, y $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$, y (b) dichos sustituyentes arilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más

15 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano, oxo, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-OC(O)R^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$, $-C(O)NR^{601}C(O)R^{602}$, $-SR^{601}$, $-S(O)R^{602}$, $-S(O)_2R^{601}$, $-N(R^{601})S(O)_2R^{602}$, y $-S(O)_2NR^{601}R^{602}$;

20

R^{601} , R^{602} , R^{603} y R^{604} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquenilo y alquinilo, en el que (a) dicho

25 alquilo R^{601} y R^{602} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más

964
263

sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, ciano, hidroxí, carboxi, oxo, alquenilo, alquinilo, haloalquenilo, hidroxialquenilo, carboxialquilo, haloalquinilo, hidroxialquinilo, carboxialquinilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi y carboxialcoxi, y (b) dichos sustituyentes alquenilo y alquinilo R^{601} y R^{602} pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, ciano, hidroxí, carboxi, oxo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi y carboxialcoxi;

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

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

265
264

sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, ciano, hidroxilo, carboxi, oxo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi y carboxialcoxi.

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

R^2 se selecciona del grupo constituido por fenilo, tienilo y piridinilo, en el que fenilo, tienilo y piridinilo R^2 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, ciano, nitro, oxo, alquilo, alquenilo, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$, and $-S(O)_2R^{201}$; en el que dichos sustituyentes alquilo y alquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, oxo, $-OR^{203}$ y $-C(O)OR^{203}$; y

10

R^{201} , R^{202} y R^{203} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno y alquilo, en el que dicho alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, hidroxilo y alcoxi;

15

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

20

25

966
265

$C(O)OR^{603}, -NR^{603}R^{604}$ y $-C(O)NR^{603}R^{604}$; y

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

R^8 es alquilo sustituido con $-OR^{801}$; y

R^{801} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo, en el que (a) cuando dicho alquilo es metilo, dicho metilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes fluoro, (b) cuando dicho alquilo comprende al menos dos átomos de carbono, dicho alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, carboxi, oxo y alquinilo.

15

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

20

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

R^2 se selecciona del grupo constituido por fenilo, tienilo y piridinilo, en el que fenilo, tienilo y piridinilo R^2 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por hidroxilo, halógeno, alquilo, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $NR^{201}R^{202}$, y $-S(O)_2R^{201}$; en el

25

262

266

que dicho alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más $-OR^{203}$,
y

R^{201} , R^{202} y R^{203} se seleccionan independientemente del grupo
constituido por hidrógeno y alquilo;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

fenilo, tienilo y piridinilo R^2 pueden estar opcionalmente sustituidos con
uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo
10 constituido por hidroxilo, cloro, fluoro, metilo, metoxi, etoxi, hidroximetilo, -
 $C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ y $-S(O)_2CH_2(CH_3)$;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

15 R^{6A} y R^{6B} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un
heterociclilo seleccionado del grupo constituido por pirrolidinilo, piperadinilo,
piperazinilo, morfolinilo y diazapiñilo, en el que pirrolidinilo, piperadinilo,
piperazinilo, morfolinilo y diazapiñilo pueden estar opcionalmente sustituidos
con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo
20 constituido por halógeno, alquilo, $-OR^{601}$ y $-C(O)NR^{601}R^{602}$, en el que dicho
sustituyente alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más
sustituyentes seleccionados del grupo constituido por $-OR^{603}$, $-C(O)OR^{603}$ y -
 $NR^{603}R^{604}$, y

R^{601} , R^{602} , R^{603} y R^{604} están independientemente seleccionados del
25 grupo constituido por

266

267

hidrógeno y alquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

5 R^{6A} y R^{6B} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo seleccionado del grupo constituido por piperadinilo, piperazinilo y morfolinilo, en el que piperadinilo, piperazinilo y morfolinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por cloro, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ y $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

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

R^2 se selecciona del grupo constituido por fenilo y piridinilo, en el que fenilo y piridinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más

25

268

sustituyentes seleccionados del grupo constituido por hidroxilo, cloro, fluoro, metilo, metoxi, etoxi, hidroximetilo, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ y $-S(O)_2CH_2CH_3$, y

- 5 R^{6A} y R^{6B} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo seleccionado del grupo constituido por piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, en el que piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por cloro, hidroxilo, etilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, -
- 10 $CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ y $-C(O)NH_2$;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

R^2 es piridinilo sustituido con metoxi;

- 15 R^{6A} y R^{6B} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un piperazinilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por cloro, hidroxilo, etilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, -
- $CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ y $-C(O)NH_2$; y

20 R^8 es propoxietilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

270
271
276

sustituyentes alquilo, alcoxi, alquilamino, alquilcarbonilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, ciano, oxo, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-OC(O)R^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$, $-N(R^{603})C(O)R^{604}$, $-C(O)NR^{603}R^{604}$, $-C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$, $-SR^{603}$, $-S(O)R^{603}$, $-S(O)_2R^{603}$, $-N(R^{603})S(O)_2R^{604}$ y $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$, $C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$, $-SR^{603}$, $-S(O)R^{603}$, $-S(O)_2R^{603}$, $-N(R^{603})S(O)_2R^{604}$ y $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$ y (b) dichos sustituyentes arilo y heterociclilo R^6 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano, oxo, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-OC(O)R^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$, $-C(O)NR^{601}C(O)R^{602}$, $-SR^{601}$, $-S(O)R^{602}$, $-S(O)_2R^{601}$, $-N(R^{601})S(O)_2R^{602}$ y $-S(O)_2NR^{601}R^{602}$;

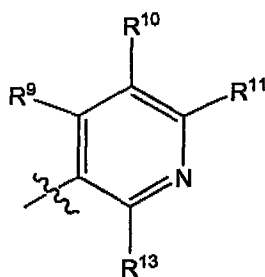
R^{601} , R^{602} , R^{603} y R^{604} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquenilo y alquinilo, en el que (a) dicho alquilo R^{601} y R^{602} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido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

R^{801} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y metilo, etilo y propilo, en el que dicho metilo, etilo y propilo pueden estar opcionalmente

272
271

sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes fluoro.

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



5 en la que R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{13} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, cloro, fluoro, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, hidroximetilo, hidroxietilo, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ y $-S(O)_2CH_2CH_3$; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 13. El compuesto de la reivindicación 12, en el que R^9 , R^{10} y R^{13} son cada uno hidrógeno, y R^{11} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, cloro, fluoro, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, hidroximetilo, hidroxietilo, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ y $-S(O)_2CH_2CH_3$; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

20 15. El compuesto de la reivindicación 11, en el que:
 R^{6A} y R^{6B} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un

273
272

heterociclilo seleccionado del grupo constituido por pirrolidinilo, piperadinilo, piperazinilo, morfolinilo y diazapiñilo, en el que pirrolidinilo, piperadinilo, piperazinilo, morfolinilo y diazapiñilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por cloro, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, and $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 16. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo constituido por

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

15 3-[(1R,4R)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona;

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

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

20 3-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-propoxietil)-
pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona;

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

25 {4-[7-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(2-propoxietil)-1,2-dihidropirido[3,4-
b]pirazin-3-il]piperazin-1-il}acetato de *tert*-butilo;

274
273

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

3-[(3*S*)-4-(2-hidroxietil)-3-metilpiperazin-1-il]-7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona;

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

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

10 3-[4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il]-7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona;

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

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

15 7-(4-(dimetilamino)-2-metilfenil)-3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona;

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

20 3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-7-(4-metoxifenil)-1-(2-propoxietil)-pirido[3,4-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona;

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

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

25 7-(2-fluoro-3-metoxifenil)-3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-1-(2-

274

propoxietil)pirido[3,4-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona;

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

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

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

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

10 7-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)-
pirido[3,4-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona;

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

3-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)-1-(2-propoxietil)-7-*p*-tolilpirido[3,4-
15 *b*]pirazin-2(1*H*)-ona;

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

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

20 3-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)-7-(3-(hidroximetil)fenil)-1-(2-propoxietil)-
pirido[3,4-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona;

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

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

226
275

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

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

5 3-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)-7-(4-metoksi-3-metilfenil)-1-(2-propoxietil)-pirido[3,4-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona;

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

10 3-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)-7-(2-hidroxiifenil)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona;

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

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

15 1-(1,2-dihidro-7-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)piperidin-3-carboxamida;

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

20 3-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona;

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

3-(4-((2*S*,3*R*)-3-hidroxi-butan-2-il)piperazin-1-il)-7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona;

25 3-(4-((2*R*,3*R*)-3-hidroxi-butan-2-il)piperazin-1-il)-7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-

277
296

(2-propoxietil)pirido[3,4-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona;

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

5 3-(4-((*R*)-2-hidroxiopropil)piperazin-1-il)-7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona;

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

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

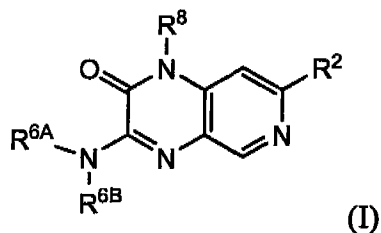
10 17. Un compuesto según la reivindicación 1, que es 3-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-propoxietil)pirido[3,4-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 19. Un procedimiento de tratamiento de una afección seleccionada del grupo constituido por enfermedades cardiovasculares, afecciones metabólicas, afecciones del sistema nervioso central, afecciones pulmonares, disfunción sexual, dolor y disfunción renal, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto necesitado de ello.

22A
278**RESUMEN**

Se dan a conocer compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, en los que los compuestos tienen la estructura de Fórmula I:



5

en la que R^2 , R^{6A} , R^{6B} , y R^8 son como se definen en esta memoria descriptiva. Se dan a conocer también las correspondientes composiciones farmacéuticas, procedimientos de tratamiento, procedimientos sintéticos e intermedios.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2007/001001

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/04 A61K31/4985 A61P9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 364 950 A1 (TANABE SEIYAKU CO [JP]) 26 November 2003 (2003-11-26) paragraph [0007]; claim 1	1-21
A	US 2002/147199 A1 (MARX DEGENHARD [DE] ET AL MARX DEGENHARD [DE] ET AL) 10 October 2002 (2002-10-10) paragraphs [0001], [0056]	1-21
P,A	WO 2006/126082 A (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC [US]; BENSON ALAN GEORGE [US]; BELL AND) 30 November 2006 (2006-11-30) page 2, line 10 - line 12; claim 1	1-21



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

30 August 2007

Date of mailing of the International search report

14/09/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bakboord, Joan

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2007/001001

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 19-21
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 19-21 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

283
282

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-108200- -00000-0000

Fecha 2008-10-09 16:41:39 Dep 2020 NUECREACIONE
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 282



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PCT

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha 9 OCT / 08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

284
183

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 284

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER PRODUCTS INC

REFERENCIA	Radicación No.	8 108200
	Solicitud internacional	PCT/IB2007/001001
	Fecha inicio fase nacional	21/11/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	7232
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

04 DIC. 2008

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall