

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 931 319**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2011** **E 19194956 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.09.2022** **EP 3597650**

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

30 Prioridad:

16.07.2010 US 36509810 P

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

28.12.2022

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 931 319 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de aldosa reductasa y usos de los mismos

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un inhibidor de aldosa reductasa para uso en el tratamiento de un trastorno cardiovascular o complicaciones que surgen de diabetes.

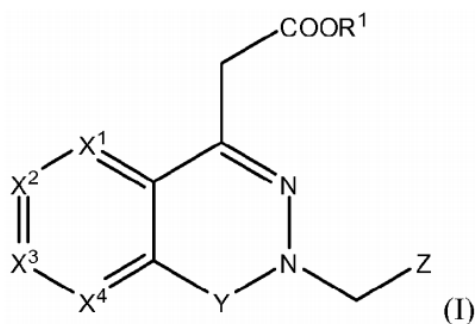
10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La diabetes es uno de los trastornos crónicos más comunes, en el que altos niveles de glucosa en sangre son el resultado de una carencia de producción de insulina y/o sensibilidad a la insulina. Los individuos con alta cantidad de glucosa en sangre metabolizan más glucosa a través de la ruta de glucosa a sorbitol a fructosa en células insensibles a insulina tales como cristalino, nervios periféricos y glomérulos. Esto conduce a una sobreabundancia de sorbitol en las células, que no se difunde fácilmente a través de la membrana celular. El aumento de concentración de sorbitol desencadena un flujo de entrada de agua en las células, causando hinchazón y daño potencial.

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

SUMARIO DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente invención se refiere a un inhibidor de aldosa reductasa para uso en el tratamiento de un trastorno cardiovascular o complicaciones que surgen de diabetes, en donde el inhibidor de aldosa reductasa es un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo,



40 en donde,

R¹ es H, alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, o aminoalquilo C₁-C₆;

X¹ es N o CR³;

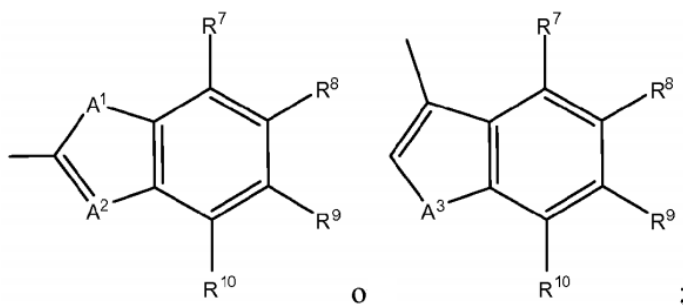
X² es N o CR⁴;

45 X³ es N o CR⁵;

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

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

Z es



A¹ es NR¹¹, O, S o CH₂;

A² es N o CH;

A³ es NR¹¹, O, o S;

R³ a R¹⁰ son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, haloalquiltio, trifluoroacetilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, o alquilsulfonilo C₁-C₄; o dos de R³ a R⁶ o dos de R⁷ a R¹⁰ tomados conjuntamente son alquilendioxi C₁-C₄; y

R¹¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, o C(O)O-alquilo C₁-C₄; o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo.

En otro aspecto más, la presente invención también se refiere a un inhibidor de aldosa reductasa de fórmula (I) para uso en el tratamiento de una complicación que surge de diabetes, en donde la complicación que surge de diabetes es nefropatía diabética, neuropatía diabética o retinopatía diabética.

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

Estas y otras realizaciones de la invención se describen adicionalmente en las siguientes secciones de la solicitud, incluyendo la Descripción detallada, los Ejemplos y las Reivindicaciones.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La **Figura 1** es una curva de solubilidad para el Compuesto A y zopolrestat en solución acuosa.

La **Figura 2** muestra la actividad inhibidora de aldosa reductasa para el Compuesto A y zopolrestat.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Se describen inhibidores de aldosa reductasa, por ejemplo, en los documentos de Patente de Estados Unidos con números 5.677.342; 5.155.259; 4.939.140; el documento de Solicitud de Patente de Estados Unidos con número 11/210.283; y Roy *et al.*, en Diabetes Research and Clinical Practice, Vol. 10, N.º 1, 91-97. Los inhibidores de aldosa reductasa incluyen, por ejemplo, zopolrestat, epalrestat, ranirestat, berberina y sorbinilo. Se ha descubierto una nueva familia de inhibidores de aldosa reductasa y se describe en el presente documento. Sorprendentemente, esta nueva familia comprende compuestos que exhiben propiedades mejoradas drásticamente tales como, por ejemplo, afinidad de unión, solubilidad y polaridad relativa con respecto a otros inhibidores de aldosa reductasa tales como, por ejemplo, zopolrestat. Los compuestos tales como zopolrestat se describen, por ejemplo, en los documentos de Patente de Estados Unidos con números 4.939.140; 6.159.976; y 6.570.013. Los presentes inventores también han descubierto sorprendentemente que cambios en funcionalidades en posiciones que a menudo residen en un bolsillo de unión hidrófobo de la enzima no impiden la unión de los compuestos a la enzima. Por ejemplo, la incorporación de un resto polar tal como, por ejemplo, un átomo de nitrógeno en el anillo de fenilo de la ftalazina, da como resultado una mejora de la afinidad de unión y la solubilidad. Esto es inesperado, en parte debido a la propensión del anillo de fenilo de la ftalazina a ocupar un bolsillo hidrófobo en la enzima.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser eficaces en el tratamiento, reducción y/o supresión de complicaciones relacionadas con la actividad de aldosa reductasa tales como, por ejemplo, neuropatía, retinopatía, nefropatía y complicaciones múltiples en pacientes diabéticos. Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser eficaces en el tratamiento, reducción y/o reducción de trastornos cardiovasculares.

Abreviaturas y definiciones

La expresión "inhibidor de aldosa reductasa" se refiere a compuestos y sales o solvatos de los mismos que funcionan inhibiendo la actividad de la enzima aldosa reductasa, que es principalmente responsable de regular la reducción metabólica de aldosas. Algunas aldosas ejemplares incluyen, pero no se limitan a, glucosa o galactosa, y

sus correspondientes polioles, tales como sorbitoles y galactitoles. Pueden encontrarse inhibidores de aldosa reductasa ejemplares en los documentos de Patente de Estados Unidos con números 4.939.140; 4.954.629; y 5.304.557.

- 5 La expresión "compuesto de la invención", como se usa en el presente documento, significa un compuesto de fórmula (I). La expresión también pretende incluir sales, hidratos y solvatos del mismo.

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

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

20 El término "solvato", como se usa en el presente documento, significa un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde se han incorporado moléculas de un disolvente adecuado a la red cristalina. Un disolvente adecuado es fisiológicamente tolerable a la dosis administrada. Algunos ejemplos de disolventes adecuados son etanol, agua y similares. Cuando el disolvente es agua, la molécula se denomina "hidrato".

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

30 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" pretende incluir sales obtenidas a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos incluyendo, por ejemplo, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fosfórico, fórmico, acético, láctico, maleico, fumárico, succínico, tartárico, glicólico, salicílico, cítrico, metanosulfónico, bencenosulfónico, benzoico, malónico, trifluoroacético, tricloroacético, naftaleno-2-sulfónico y otros ácidos; y sales obtenidas a partir de bases inorgánicas u orgánicas incluyendo, por ejemplo, sodio, potasio, calcio, amonio o tetrafluoroborato. Se encuentran sales farmacéuticamente aceptables ejemplares, por ejemplo, en Berge *et al.* (J. Pharm. Sci. 1977, 66(1), 1; y los documentos de Patente de Estados Unidos con números 6.570.013 y 4.939.140). También se pretende que las sales farmacéuticamente aceptables incluyan hemisales, en donde la proporción de compuesto:ácido es 2:1, respectivamente. Algunas hemisales ejemplares son las sales obtenidas a partir de ácidos que comprenden dos grupos ácido carboxílico, tales como ácido málico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido glutárico, ácido oxálico, ácido adípico y ácido cítrico. Otras hemisales ejemplares son las sales obtenidas a partir de ácidos minerales dipróticos, tales como ácido sulfúrico. Algunas hemisales preferentes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, hemimaleato, hemifumarato, y hemisuccinato.

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

60 Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" se usa en el presente documento para indicar próximo, cerca de, alrededor o en la región de. Cuando el término "aproximadamente" se usa junto con un intervalo numérico, modifica el intervalo extendiendo los límites por encima y por debajo de los valores numéricos expuestos. En general, el término "aproximadamente" se usa en el presente documento para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor indicado con una desviación de un 20 por ciento arriba o abajo (superior o inferior).

65 Una "cantidad eficaz", "cantidad suficiente" o "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, es una cantidad de un compuesto que es suficiente para obtener resultados beneficiosos o deseados,

incluyendo resultados clínicos. Como tal, la cantidad eficaz puede ser suficiente, por ejemplo, para reducir o mejorar la gravedad y/o duración de afecciones relacionadas con aldosa reductasa, o uno o más síntomas de las mismas, prevenir el avance de afecciones o síntomas relacionados con afecciones relacionadas con aldosa reductasa, o potenciar o mejorar de otro modo el efecto o efectos profilácticos o terapéuticos de otra terapia. Una cantidad eficaz también incluye la cantidad de compuesto que evita o atenúa sustancialmente efectos secundarios indeseables.

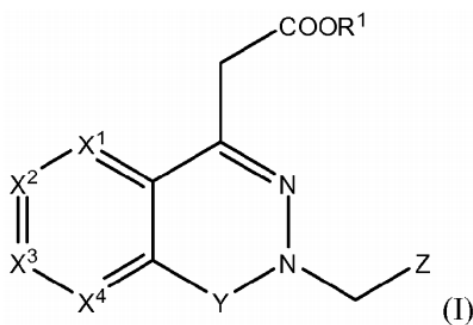
Como se usa en el presente documento y se comprenderá en la técnica, "tratamiento" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluyendo resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir, pero no se limitan a, alivio o mejora de uno o más síntomas o afecciones, disminución del alcance de la enfermedad o afección, un estado estabilizado (es decir, que no empeora) de la enfermedad o afección, prevención de la propagación de la enfermedad o afección, retraso o ralentización del progreso de la enfermedad o afección, mejora o paliación del estado de la enfermedad o afección y remisión (ya sea parcial o total), ya sean detectables o indetectables. "Tratamiento" también pretende indicar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibiera tratamiento.

La expresión "que lo necesita" se refiere a la necesidad de alivio sintomático o asintomático de afecciones relacionadas con la actividad de aldosa reductasa o que pueden aliviarse de otro modo mediante los compuestos y/o composiciones de la invención.

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

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

En una realización, se describe un inhibidor de aldosa reductasa para uso en el tratamiento de un trastorno cardiovascular o complicaciones que surgen de diabetes, en donde el inhibidor de aldosa reductasa es un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo,



en donde,

R¹ es H, alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, o aminoalquilo C₁-C₆;

X¹ es N o CR³;

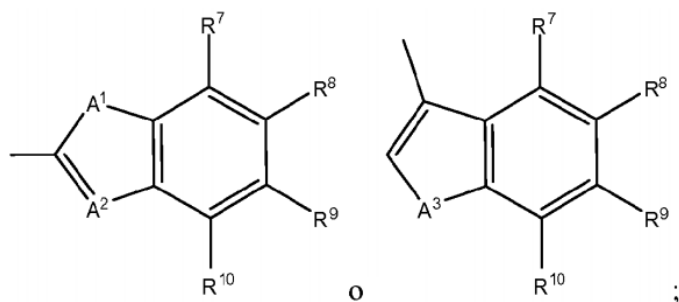
X² es N o CR⁴;

X³ es N o CR⁵;

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

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

Z es



A¹ es NR¹¹, O, S o CH₂;

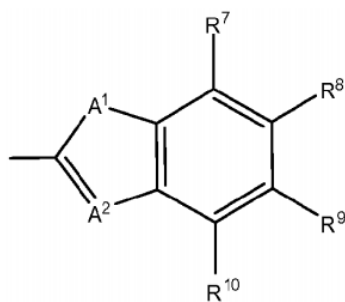
A² es N o CH;

A³ es NR¹¹, O, o S;

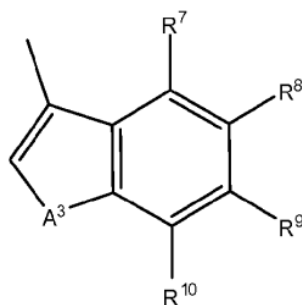
R³ a R¹⁰ son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, haloalquiltio, trifluoroacetilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, o alquilsulfonilo C₁-C₄; o dos de R³ a R⁶ o dos de R⁷ a R¹⁰ tomados conjuntamente son alquilendioxi C₁-C₄; y

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

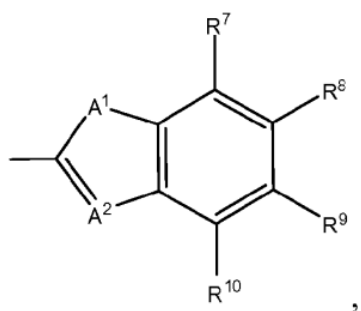
Los expertos en la materia reconocerán que la designación de Z es



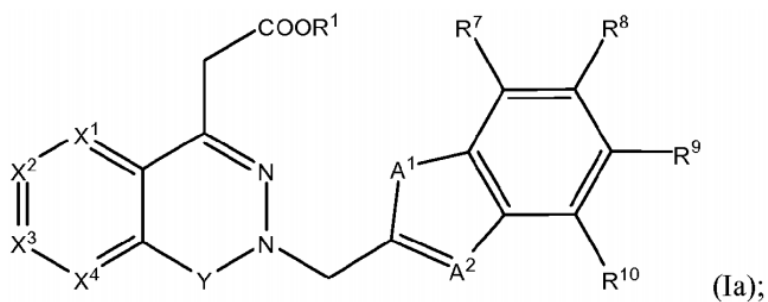
o Z es



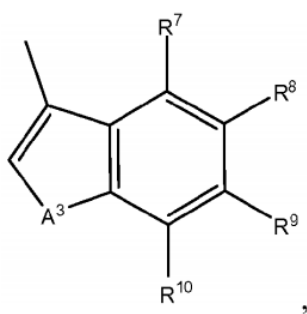
indica que, cuando Z es



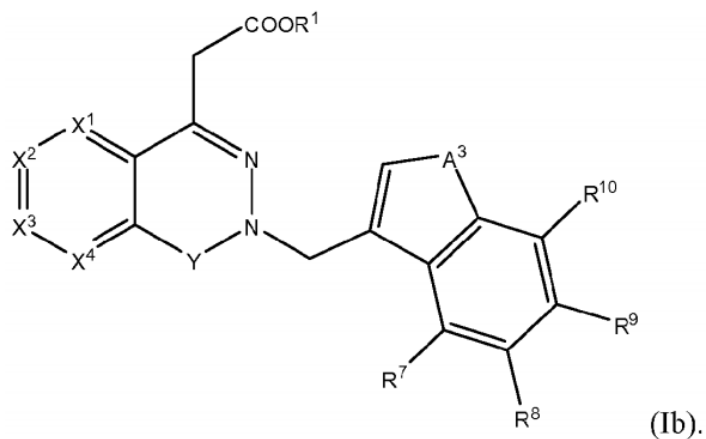
se entiende que los compuestos de fórmula (I) incluyen



y cuando Z es



se entiende que los compuestos de fórmula (I) incluyen



En ciertas realizaciones, R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆. En ciertas realizaciones, R¹ es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆. En ciertas realizaciones, R¹ es *tert*-butilo.

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

realizaciones, R^3 a R^{10} son independientemente hidrógeno, halógeno o trihaloalquilo.

En ciertas realizaciones, R^3 a R^6 son hidrógeno.

- 5 En ciertas realizaciones, R^7 a R^{10} son independientemente hidrógeno, halógeno o haloalquilo. En ciertas realizaciones, R^7 a R^{10} son independientemente hidrógeno, halógeno o trihaloalquilo.

En ciertas realizaciones, R^7 y R^{10} son hidrógeno.

- 10 En ciertas realizaciones, R^8 es hidrógeno, halógeno o haloalquilo. En ciertas realizaciones, R^8 es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R^8 es halógeno. En ciertas realizaciones, R^8 es haloalquilo.

En ciertas realizaciones, R^9 es hidrógeno, halógeno o haloalquilo. En ciertas realizaciones, R^9 es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R^9 es halógeno. En ciertas realizaciones, R^9 es haloalquilo.

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

- 20 En ciertas realizaciones, A^1 es NR^{11} , S o CH₂. En ciertas realizaciones, A^1 es NR^{11} u O. En ciertas realizaciones, A^1 es NR^{11} o S. En ciertas realizaciones, A^1 es NR^{11} . En ciertas realizaciones, A^1 es O. En ciertas realizaciones, A^1 es S.

En ciertas realizaciones, A^2 es N o CH. En ciertas realizaciones, A^1 es N. En ciertas realizaciones, A^1 es CH.

- 25 En ciertas realizaciones, A^3 es O o S. En ciertas realizaciones, A^3 es O. En ciertas realizaciones, A^3 es S.

En ciertas realizaciones, X^1 y X^4 son nitrógeno.

- 30 En ciertas realizaciones, X^1 y X^2 son nitrógeno.

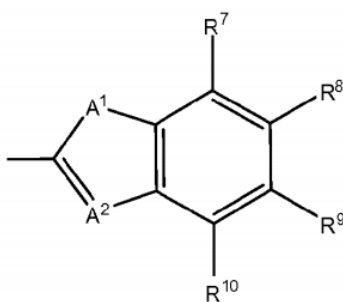
En ciertas realizaciones, X^1 y X^3 son nitrógeno.

En ciertas realizaciones, X^2 y X^3 son nitrógeno.

- 35 En ciertas realizaciones, X^2 y X^4 son nitrógeno.

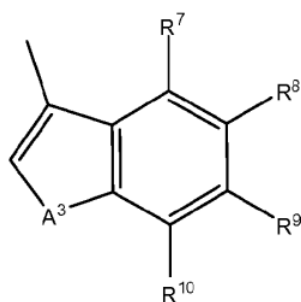
En ciertas realizaciones, X^3 y X^4 son nitrógeno.

- 40 En ciertas realizaciones, Z es



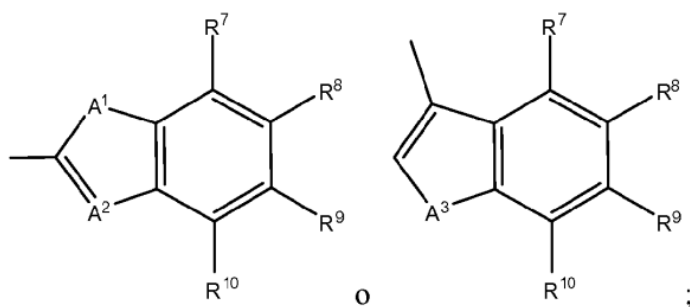
En ciertas realizaciones, Z es

- 45



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

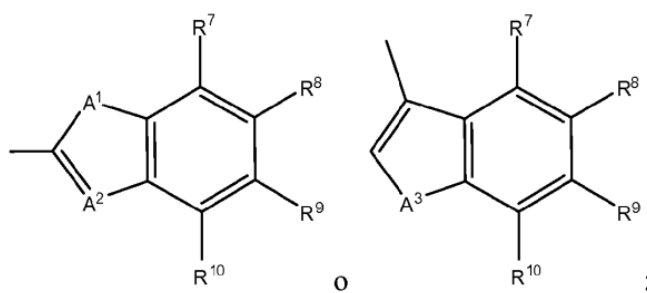
X¹ y X⁴ son N;
X² es CR⁴;
X³ es CR⁵;
Y es C=O;
Z es



A¹ es NR¹¹, O, o S;
A² es N;
A³ es O, o S;
R⁴ y R⁵ son hidrógeno;
R⁷ a R¹⁰ son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, haloalquiltio, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, o alquilsulfonilo C₁-C₄; y
R¹¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, o C(O)O-alquilo C₁-C₄.

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

X¹ y X⁴ son N;
X² es CR⁴;
X³ es CR⁵;
Y es C=O;
Z es



A¹ es NR¹¹, O o S;

A² es N;

5 A³ es O o S;

R⁴ y R⁵ son hidrógeno;

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

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

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

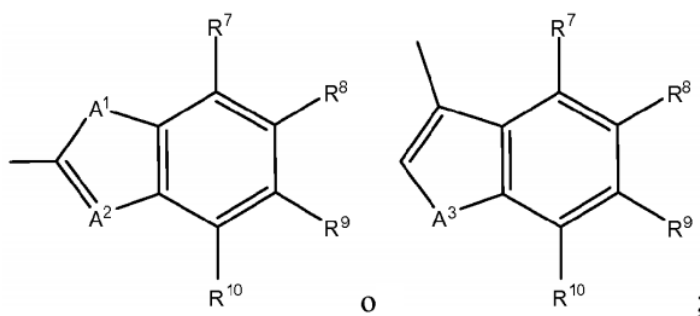
15 X¹ y X⁴ son N;

X² es CH;

X³ es CH;

Y es C=O;

20 Z es



A¹ es NR¹¹, O o S;

A² es N;

25 A³ es O o S;

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

R⁹ es halógeno, o haloalquilo; y

R¹¹ es hidrógeno o metilo.

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

X¹ y X⁴ son N;

X² es CH;

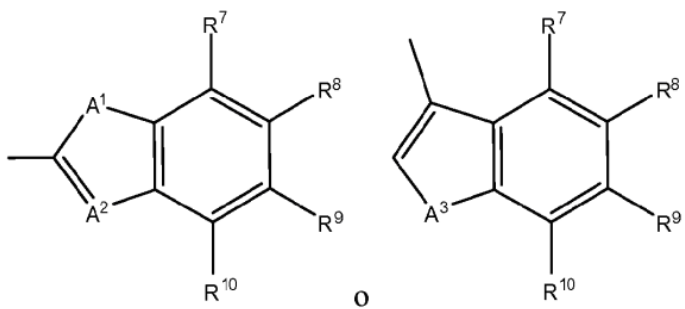
35

X³ es CH;

Y es C=O;

40

Z es



A¹ es NR¹¹, O o S;

A² es N;

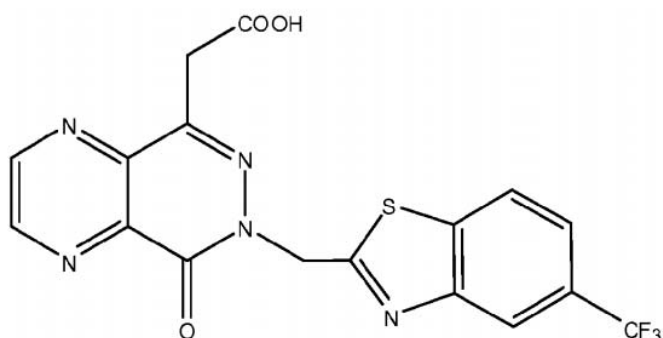
A³ es O o S;

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

R⁹ es cloro, o triflurometilo; y

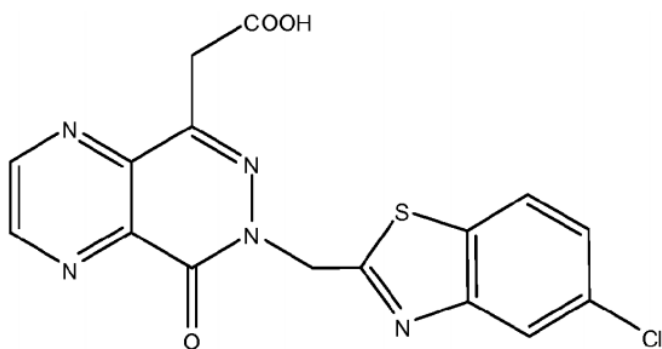
R¹¹ es hidrógeno o metilo.

En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) incluyen el Compuesto A o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, tales como sales de mono, di, o trietanolamina.



Compuesto A

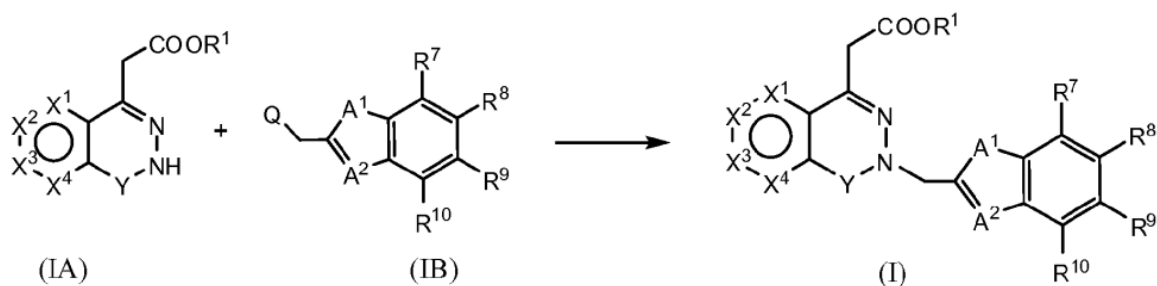
En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) incluyen el Compuesto B o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, tales como sales de mono, di, o trietanolamina.



Compuesto B

Síntesis

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



Esquema 1.

donde $X^1, X^2, X^3, X^4, R^1, A^1, A^2, R^3$ a R^{11} son como se han definido anteriormente y Q es un halógeno, tal como Cl, Br, I, y similar, o cualquier otro grupo saliente, tal como OH, OSO_2Me , OMs, OTs, OTf, y similar.

En ciertas realizaciones, la reacción puede realizarse en presencia de una base, tal como *terc*-butoxido potásico, hidruro sódico, metóxido sódico, etóxido sódico, y similar.

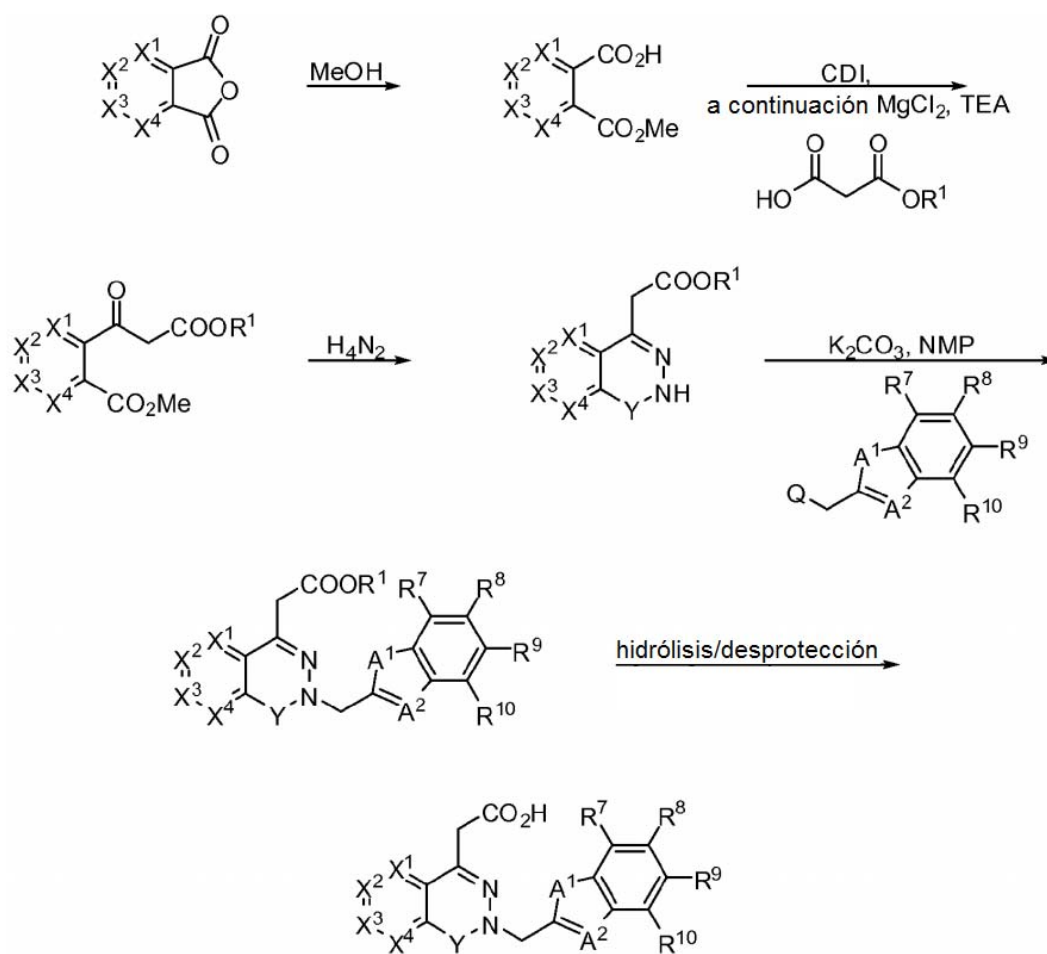
En ciertas realizaciones, la reacción puede realizarse usando disolventes apróticos, tales como DMF, THF, NMP, y similares. En ciertas realizaciones, la reacción puede realizarse usando disolventes alcohólicos, tales como metanol, etanol, y similares.

En ciertas realizaciones, la reacción puede realizarse a temperaturas de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 80 °C, tal como 20 °C a 30 °C.

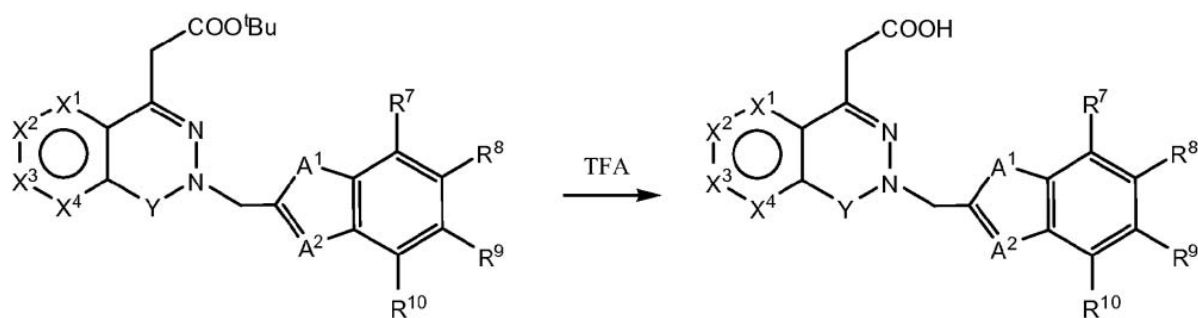
En ciertas realizaciones, la reacción puede ir seguida posteriormente de etapas adicionales de separación y purificación, tales como cromatografía (por ejemplo, ultrarrápida, HPLC, MPLC, etc.), cristalización, y similares.

Son posibles otras reacciones adecuadas, tales como hidrólisis del compuesto de fórmula (I) para obtener diferentes formas del compuesto de fórmula (I). Por ejemplo, los compuestos que tienen un grupo *terc*-butoxi, metoxi, etoxi, y similar como R^1 pueden hidrolizarse por reacción con un reactivo adecuado, tal como ácido trifluoroacético (TFA), HCl, KOH, o similar, para obtener un compuesto de fórmula (I) que tiene hidrógeno como R^1 .

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



Por ejemplo, la siguiente síntesis ejemplar puede realizarse de acuerdo con el Esquema 3.



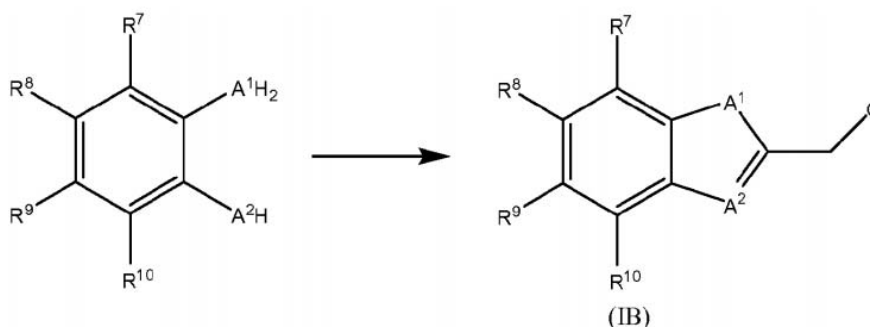
5

En algunas otras realizaciones, donde Y es C=O, pueden realizarse reacciones posteriores para reemplazar C=O con C=S o C=N, o similar.

10 **Compuesto de Fórmula (IB)**

Existen diferentes posibilidades para obtener compuestos de Fórmula (IB). Por ejemplo, pueden estar disponibles en fuentes comerciales, tales como Sigma-Aldrich. Alternativamente, los compuestos de Fórmula (IB) pueden sintetizarse mediante una diversidad de reacciones diferentes, tales como una reacción de condensación como se ilustra esquemáticamente a continuación en el Esquema 4. La reacción puede realizarse usando una diversidad de disolventes, tales como etanol, metanol, DMF, AcOH, y similares. La reacción puede realizarse a temperaturas de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 80 °C, tal como, por ejemplo, 55 °C a 65 °C.

15

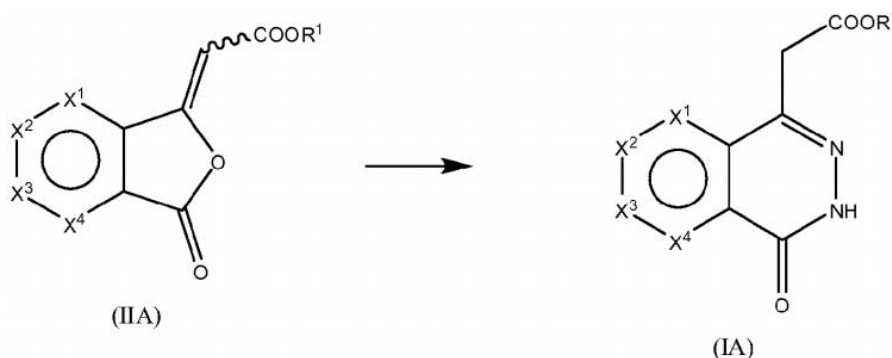


Esquema 4.

Se describen descripciones ejemplares adicionales referentes a la síntesis de ciertos compuestos de Fórmula (IB) en J. Med. Chem. (1991), Vol. 34, págs. 108-122 y J. Med. Chem. (1992), Vol. 35, N.º 3, págs. 457-465.

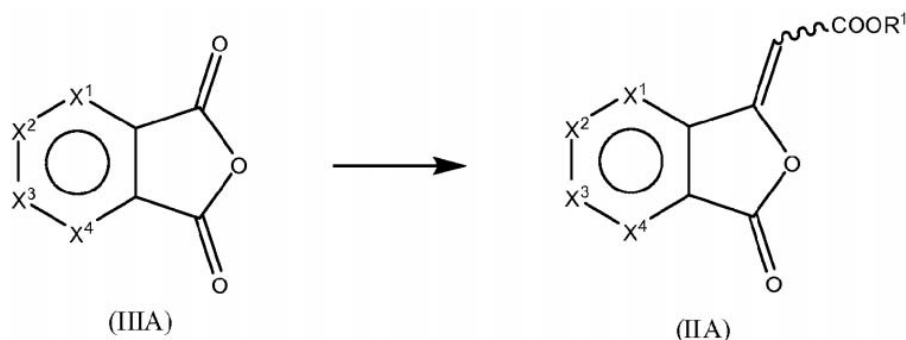
Compuestos de Fórmula (IA)

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



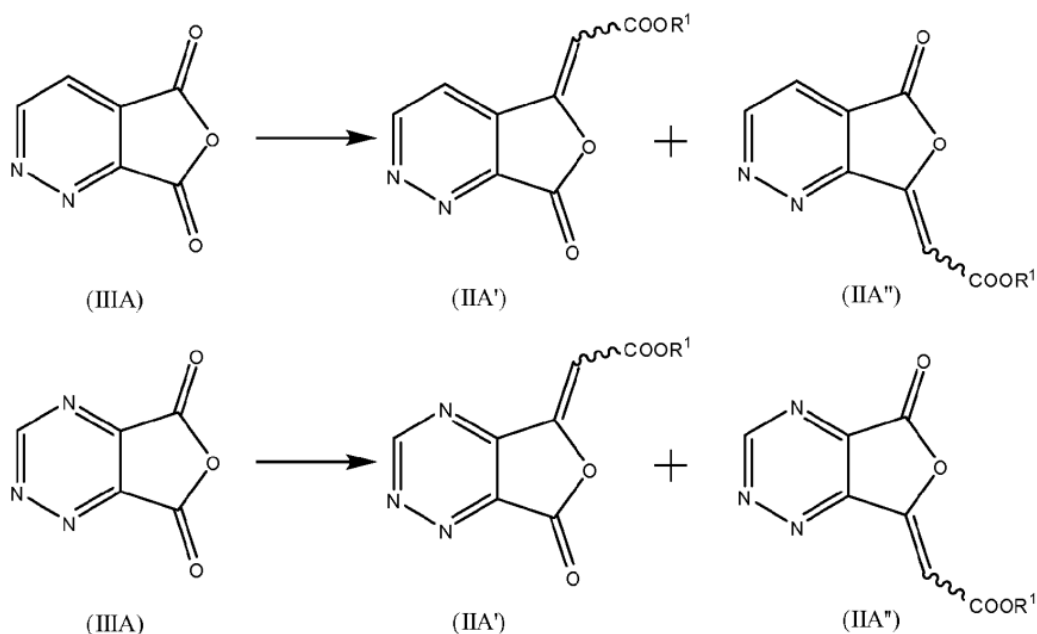
Esquema 5.

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



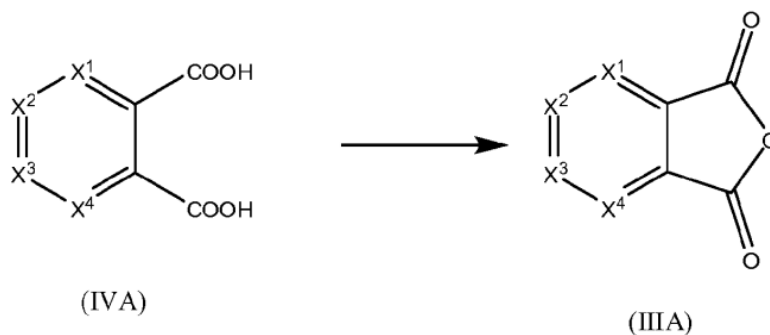
Esquema 6.

En ciertas realizaciones, la reacción de un anhídrido con un reactivo que causa una reacción de Wittig puede conducir a una mezcla de compuestos particulares representados por la Fórmula (II A), como se muestra a modo de ejemplo a continuación (Esquema 7). En tales casos, si fuera necesario, la mezcla puede separarse y purificarse para obtener los compuestos particulares de Fórmula (II A) de interés.



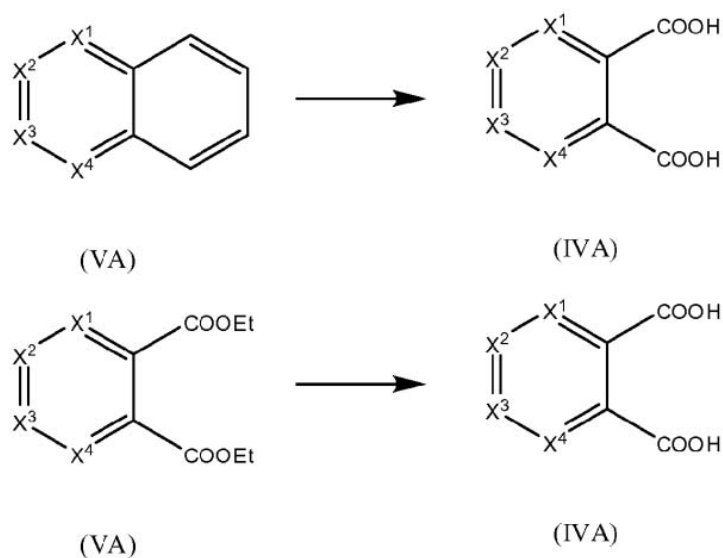
Esquema 7.

Los compuestos de Fórmula (III A) pueden obtenerse generalmente en fuentes comerciales, tales como Sigma-Aldrich. Alternativamente, los compuestos de Fórmula (III A) pueden obtenerse por reacción de un derivado de ácido carboxílico representado por la Fórmula (IV A) con un reactivo formador de anhídrido adecuado, tal como dicitohexilcarbodiimida (DCC) o anhídrido acético, para obtener los compuestos de Fórmula (III A), como se ilustra esquemáticamente a continuación (Esquema 8). La reacción puede realizarse usando disolventes no nucleófilos, tales como anhídrido acético, THF, y similares. La reacción puede realizarse a temperaturas de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 100 °C, tal como 60 °C a 80 °C.



Esquema 8.

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

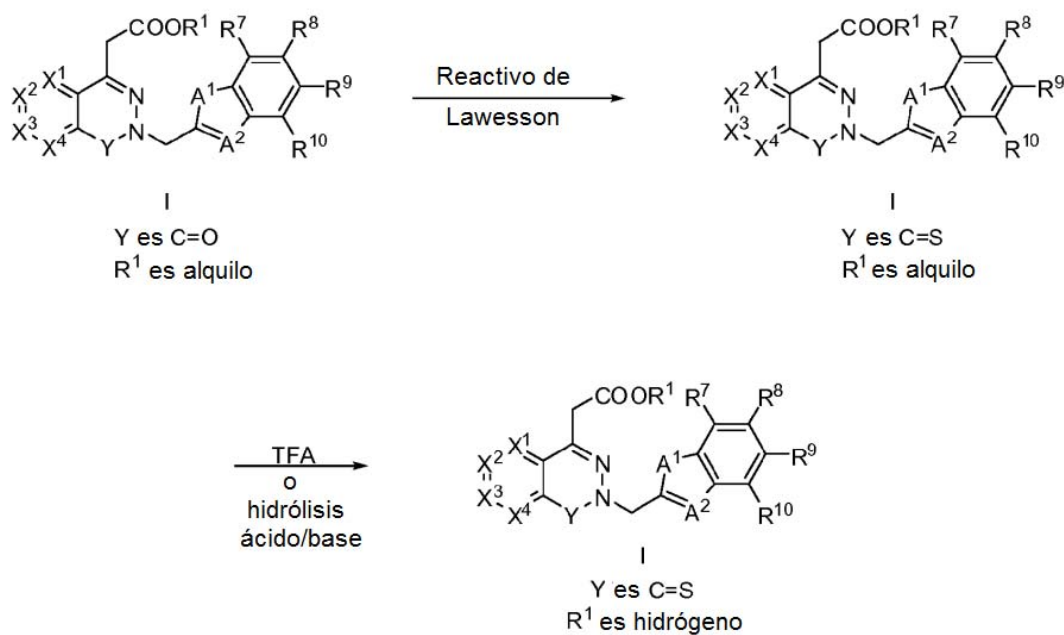


Esquema 9.

10 *Esquemas sintéticos adicionales para el compuesto de Fórmula (I)*

15 Pueden realizarse reacciones adicionales para la síntesis de realizaciones adicionales de compuestos representados por la fórmula (I).

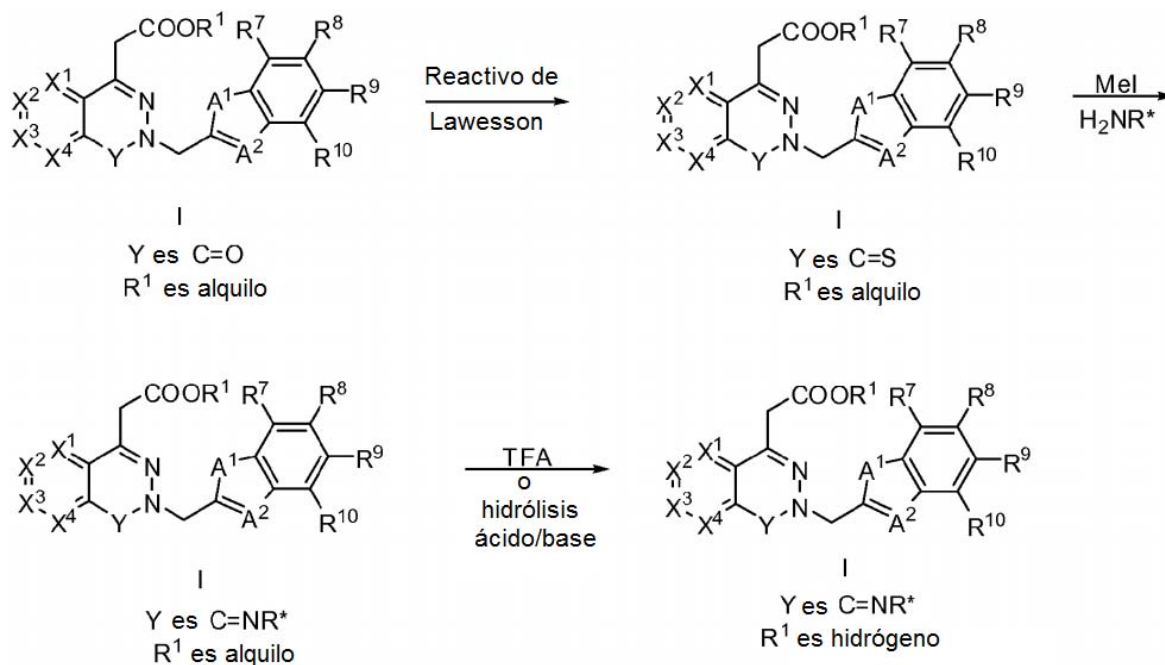
Para obtener compuestos de fórmula (I) donde Y es C=S, puede realizarse la siguiente síntesis (Esquema 10).



Esquema 10.

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

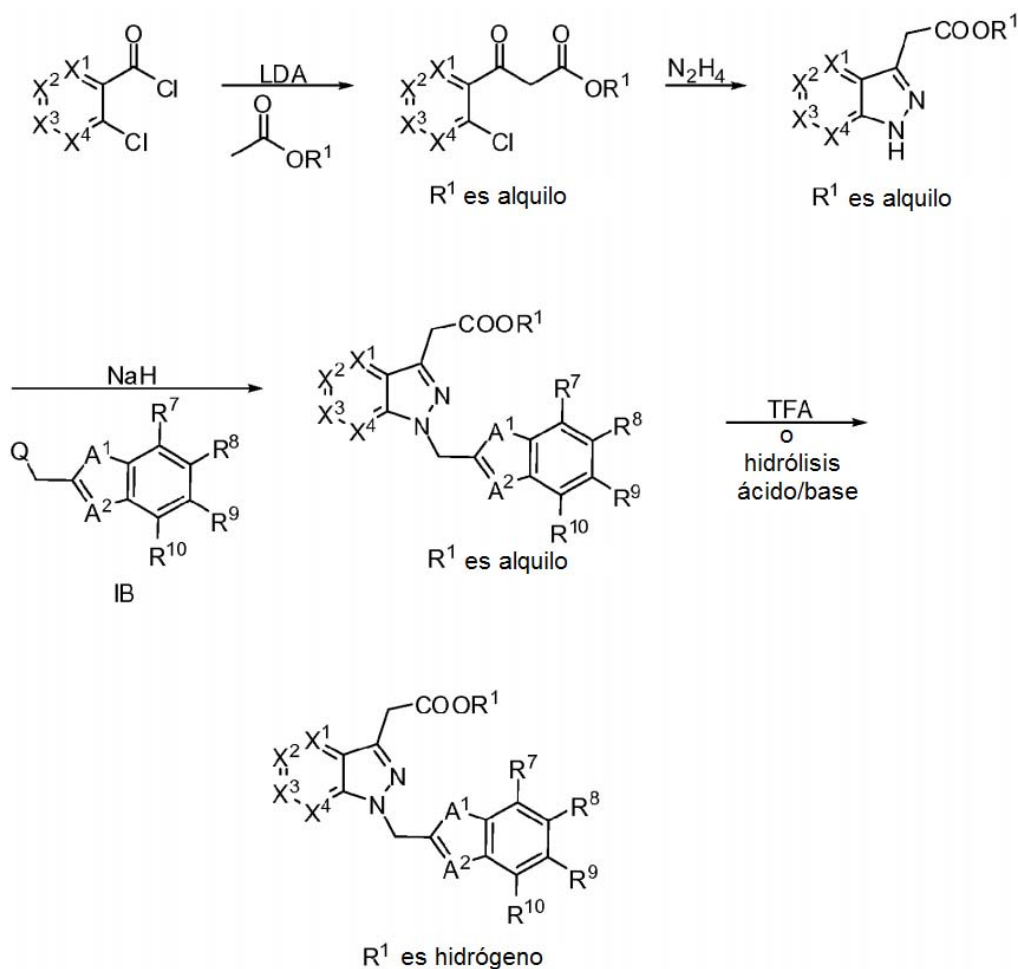
5



Esquema 11.

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

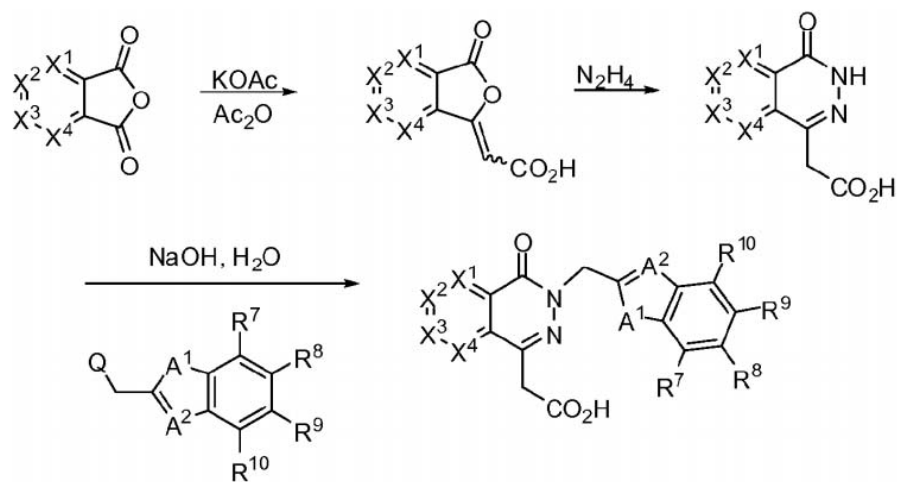
10



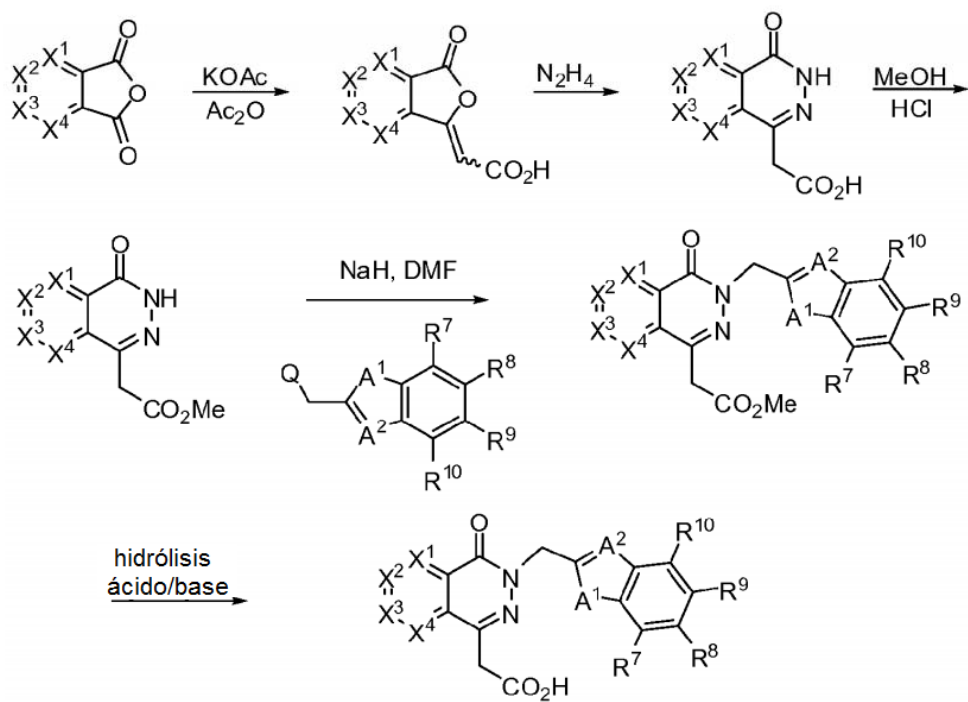
Esquema 12.

5

10

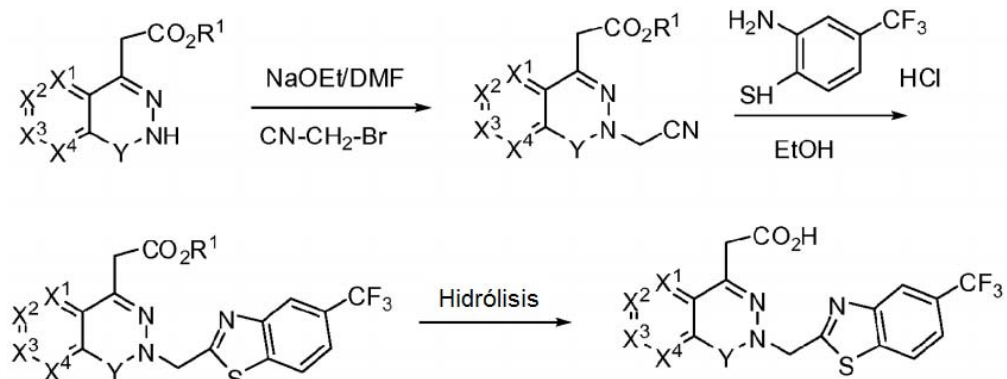


Esquema 13.



Esquema 14.

En ciertas realizaciones, puede realizarse la siguiente síntesis alternativa (Esquema 15).

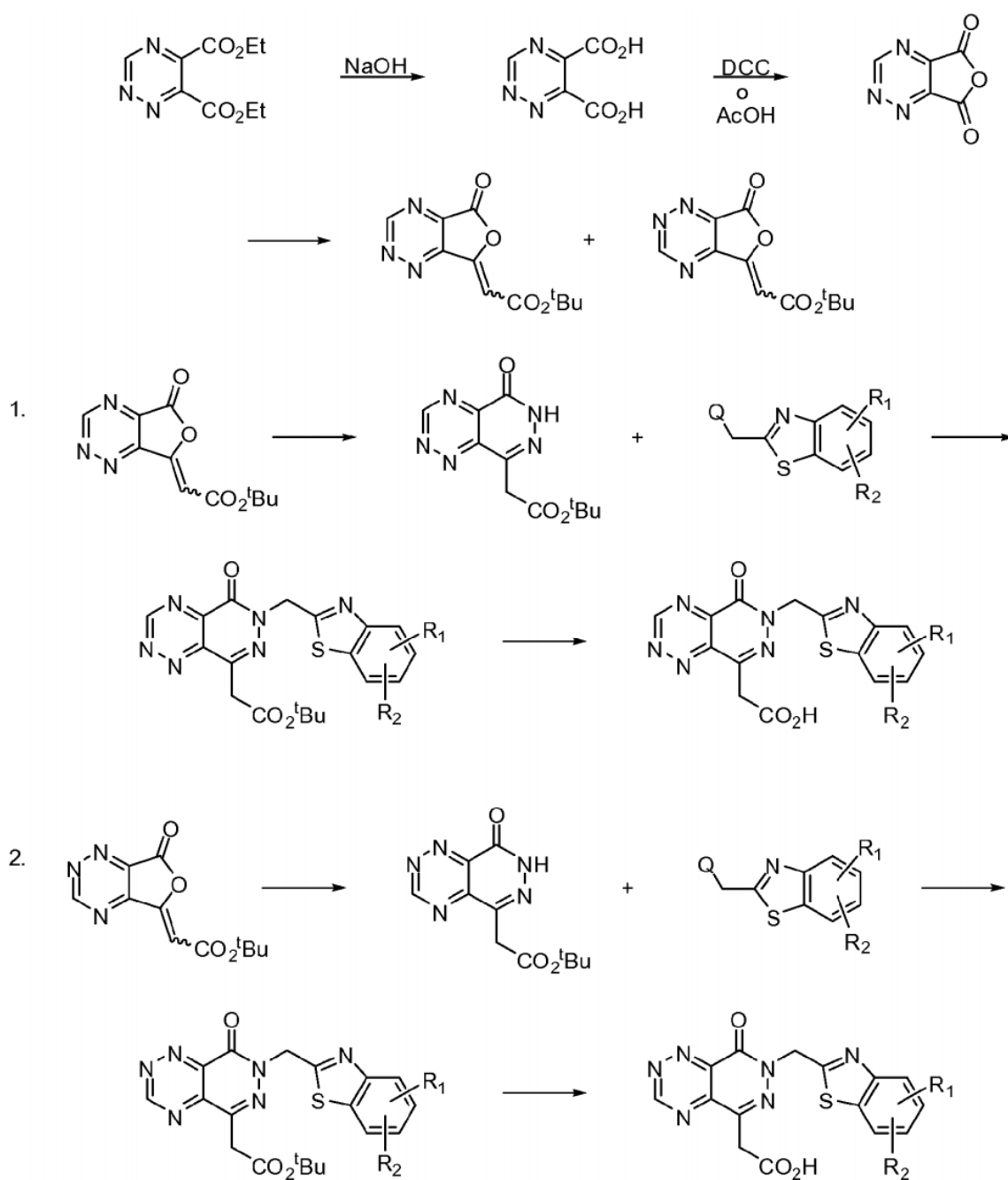


Esquema 15.

Esquemas de reacción ejemplares para producir realizaciones de compuestos de fórmula (I)

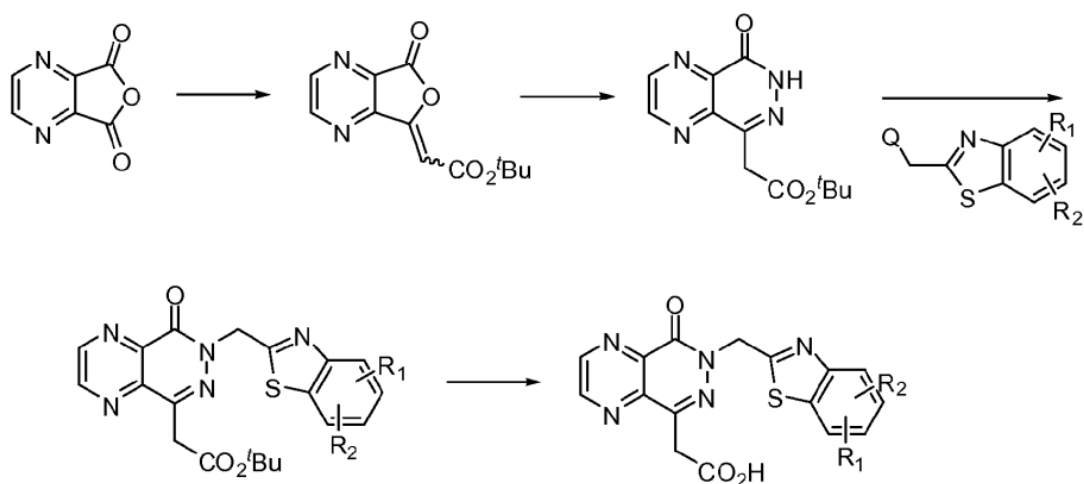
- 5 A continuación, se muestran esquemas sintéticos ilustrativos particulares no limitantes para ciertas realizaciones.

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



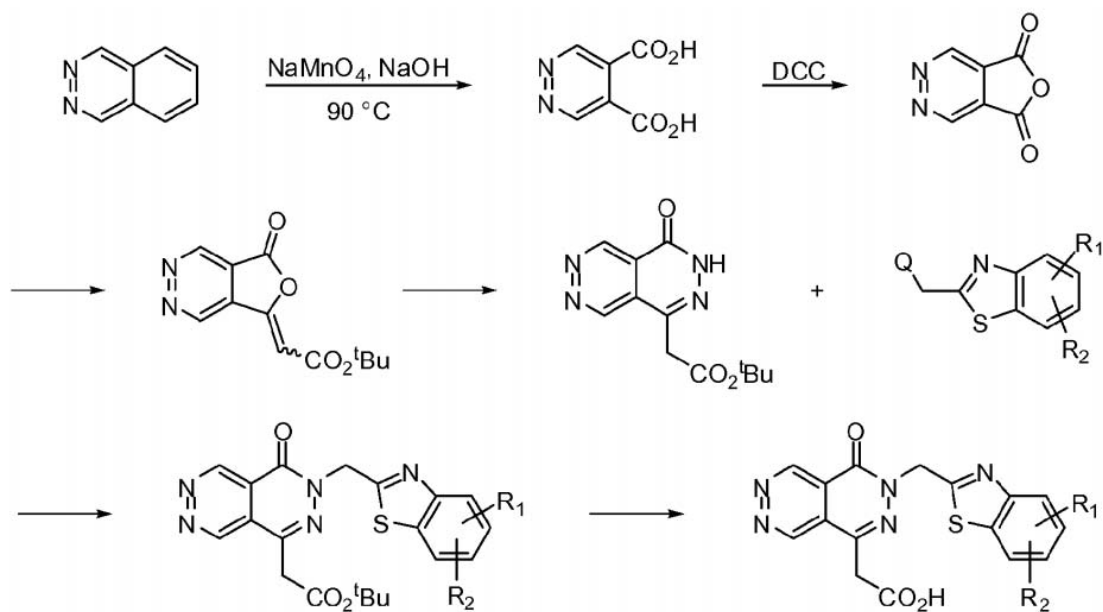
Esquema 16.

Los compuestos de fórmula (I) donde X^1 y X^4 son nitrógeno e Y es C=O pueden sintetizarse, por ejemplo, de acuerdo con el Esquema general 17.



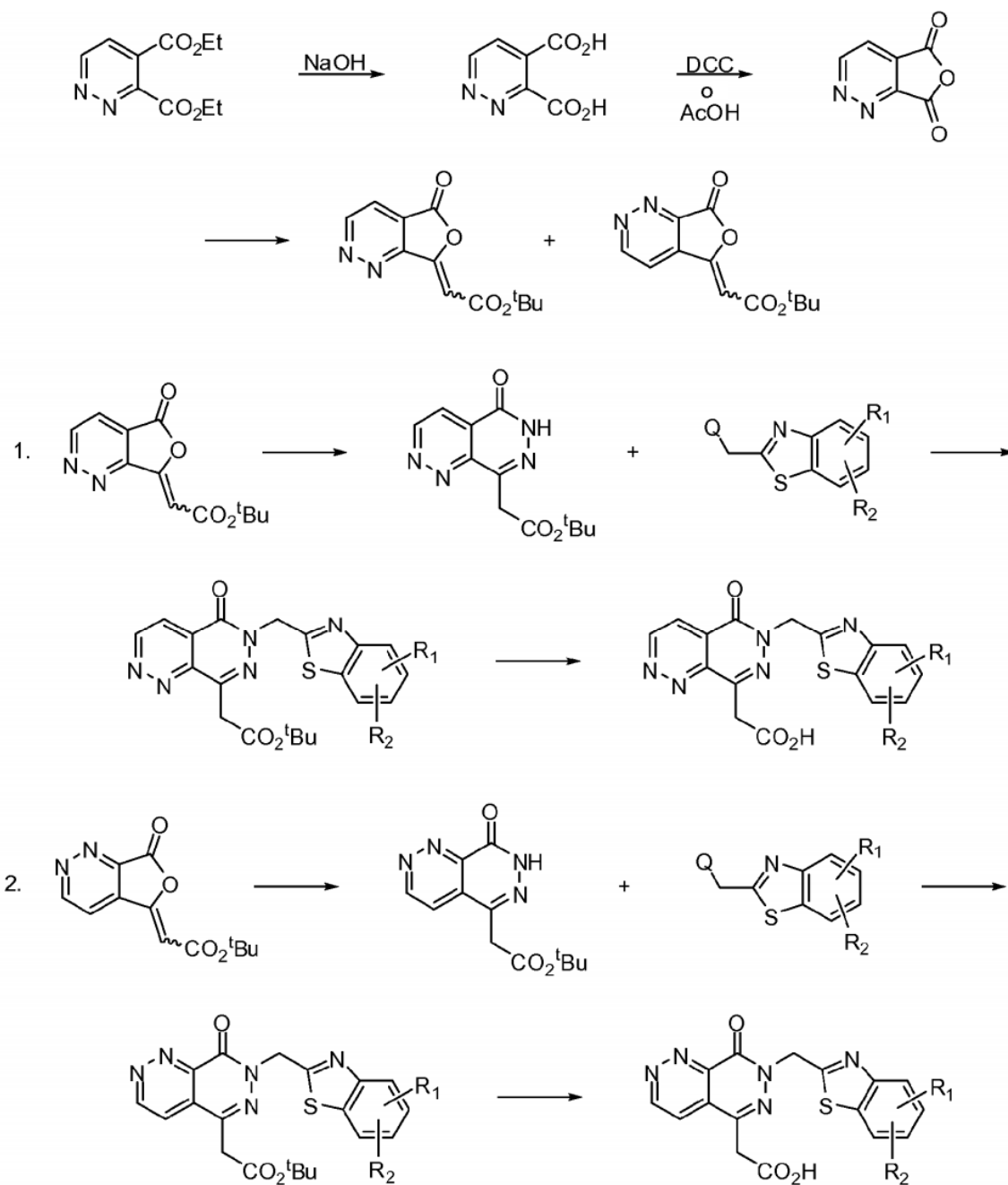
Los compuestos de fórmula (I) donde X^2 y X^3 son nitrógeno e Y es C=O pueden sintetizarse, por ejemplo, de acuerdo con el Esquema general 18.

5



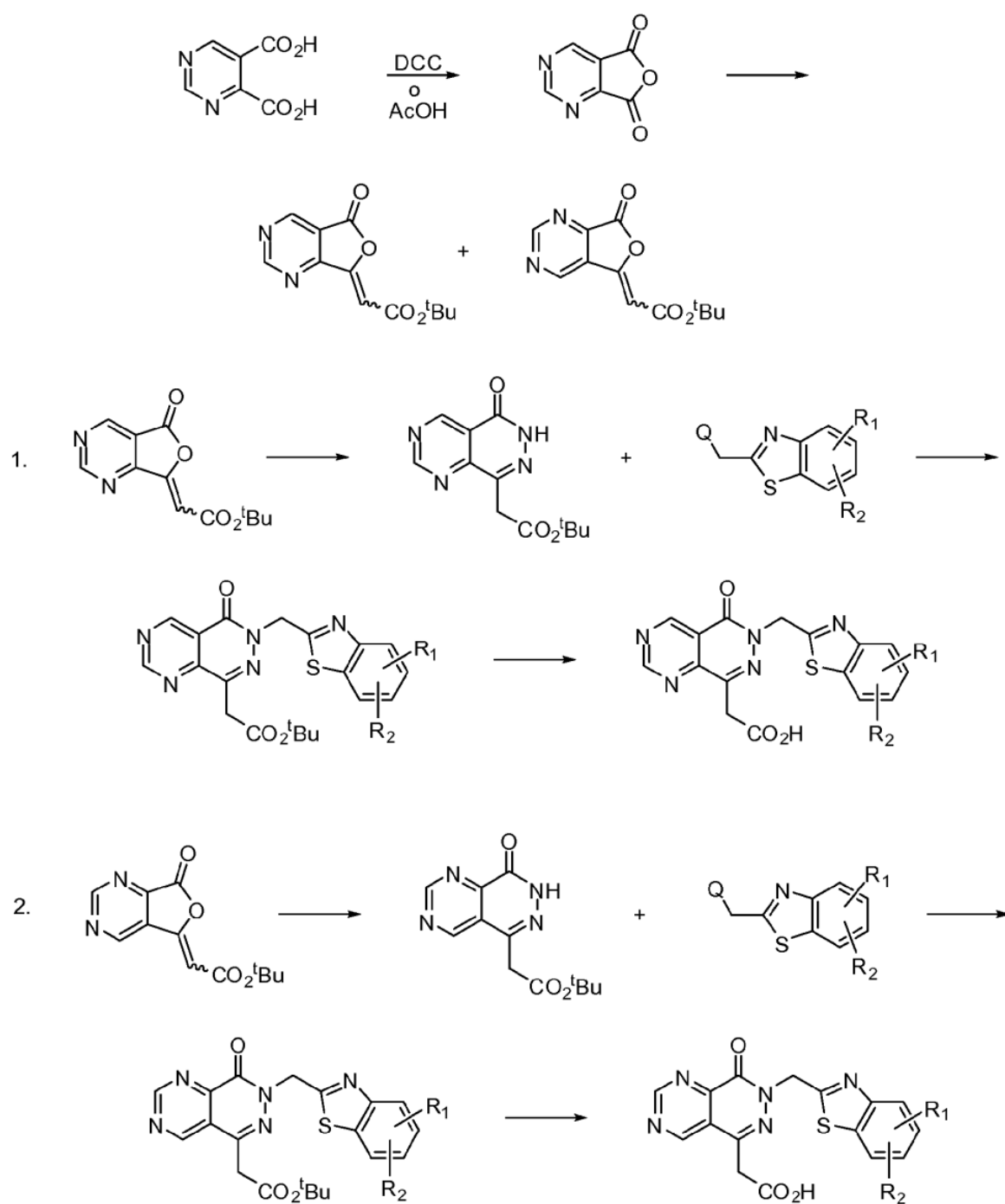
Los compuestos de fórmula (I) donde X^1 y X^2 o X^3 y X^4 son nitrógeno e Y es C=O pueden sintetizarse, por ejemplo, de acuerdo con el Esquema general 19.

10



Esquema 19.

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

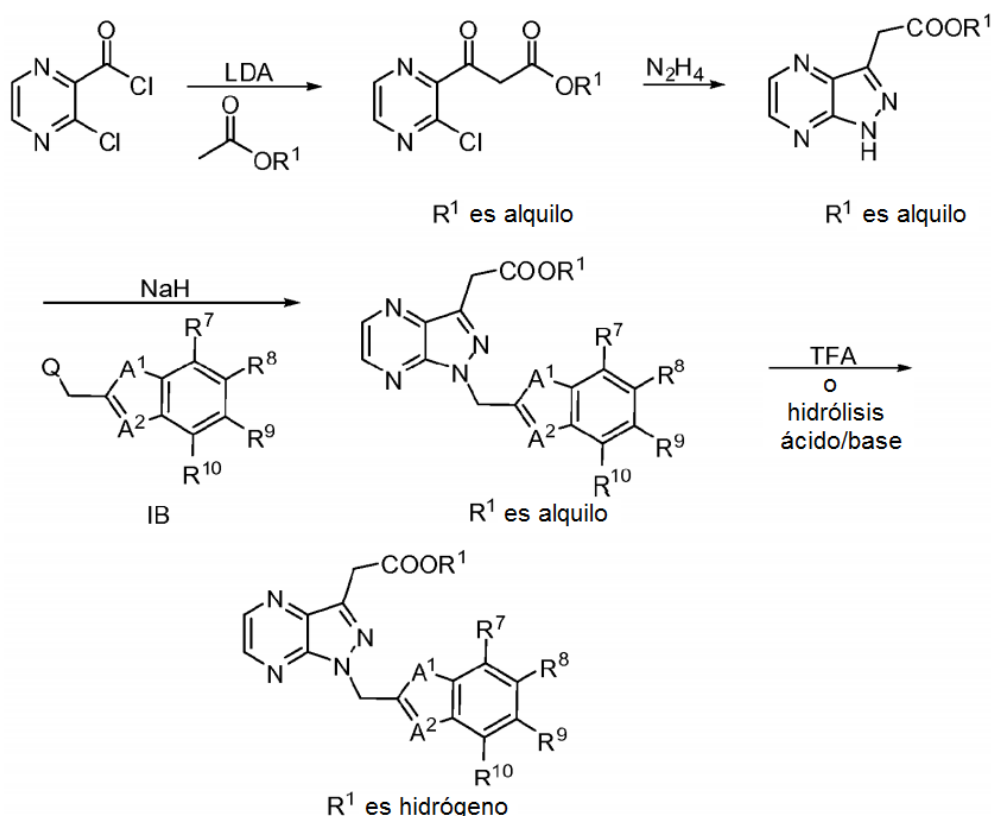


Esquema 20.

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

5

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



Esquema 21.

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

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser útiles en aplicaciones que se benefician de la inhibición de enzimas aldosa reductasa. Pueden encontrarse utilidades ejemplares de inhibición de aldosa reductasa, por ejemplo, en los documentos de Patente de Estados Unidos con números 5.677.342; 5.155.259; 4.939.140; el documento de Solicitud de Patente de Estados Unidos con número 11/210.283; y Roy *et al.*, en Diabetes Research and Clinical Practice, Vol. 10, N.º 1, 91-97. También se ha descubierto que la inhibición de aldosa reductasa previene metástasis de cáncer de colon y mitosis en células cancerígenas de colon (véase, por ejemplo, Tammali, R. *et al.*, Inhibition of Aldose Reductase Prevents Colon Cancer Metastasis, Carcinogenesis 2011, doi: 10.1093/carcin/bgr102; publicado en línea: 3 de junio de 2011; Angiogenesis, mayo de 2011;14(2):209-21; y Mol. Cancer Ther. Abril de 2010;9(4):813-824.

En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) pueden ser útiles en el tratamiento de un trastorno cardiovascular o complicaciones que surgen de diabetes. Tales complicaciones pueden incluir, pero no se limitan a, nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, y similares.

En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) pueden ser útiles en aplicaciones cardiovasculares. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) pueden usarse para tratar pacientes que experimentan cirugía de revascularización coronaria para mejorar la recuperación después de la cirugía. En otro ejemplo, los compuestos de fórmula (I) pueden usarse para inhibir o reducir la acumulación o inicio rápido de placa aterosclerótica.

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

En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse a un sujeto que necesita el tratamiento con dosificaciones que varían de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal del sujeto a tratar por día, tal como de aproximadamente 1,0 a 10 mg/kg. Sin embargo, están dentro del alcance de la invención variaciones adicionales.

El compuesto de fórmula (I) puede administrarse solo o en combinación con vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como diluyentes, cargas, solución acuosa e incluso disolventes orgánicos. El compuesto y/o las

composiciones de la invención pueden administrarse en forma de un comprimido, polvo, pastilla para chupar, jarabe, solución inyectable y similar. Están dentro del alcance de la invención ingredientes adicionales, tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares.

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

Pueden encontrarse otros modos de administración equivalentes en el documento de Patente de Estados Unidos n.º 4.939.140.

En una realización, el compuesto se administra por vía oral.

Los expertos en la materia conocen bien los vehículos farmacéuticamente aceptables e incluyen, por ejemplo, adyuvantes, diluyentes, excipientes, cargas, lubricantes y portadores. A menudo, el vehículo farmacéuticamente aceptable es químicamente inerte frente a los compuestos activos y no es tóxico en las condiciones de uso. Algunos ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables pueden incluir, por ejemplo, agua o solución salina, polímeros tales como polietilenglicol, carbohidratos y derivados de los mismos, aceites, ácidos grasos o alcoholes.

Un método de tratamiento, prevención y/o supresión de una afección relacionada con aldosa reductasa comprende las etapas de: i) identificar un sujeto con necesidad de tal tratamiento; (ii) proporcionar un compuesto de fórmula T, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo; o una composición que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable; y (iii) administrar dicho compuesto o composición en una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar, prevenir y/o suprimir la patología o afección relacionada con aldosa reductasa en un sujeto con necesidad de tal tratamiento.

Los compuestos de fórmula (I) se formulan en composiciones farmacéuticas para administración a sujetos de una forma biológicamente compatible adecuada para administración *in vivo*. Una composición farmacéutica comprende un compuesto de fórmula I en mezcla con un diluyente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo farmacéuticamente aceptable es "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la composición y no perjudicial para el receptor de la misma. Los vehículos farmacéuticamente aceptables empleados en el presente documento pueden seleccionarse entre diversos materiales orgánicos o inorgánicos que se usan como materiales para formulaciones farmacéuticas y que se incorporan como agentes analgésicos, tampones, aglutinantes, disgregantes, diluyentes, emulgentes, excipientes, prolongadores, sustancias de deslizamiento, solubilizantes, estabilizantes, agentes de suspensión, agentes de tonicidad, vehículos y agentes de aumento de viscosidad. También pueden añadirse aditivos farmacéuticos, tales como antioxidantes, sustancias aromáticas, colorantes, agentes para mejorar el aroma, conservantes y edulcorantes. Algunos ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen carboximetilcelulosa, celulosa cristalina, glicerina, goma arábica, lactosa, estearato de magnesio, metilcelulosa, polvos, solución salina, alginato sódico, sacarosa, almidón, talco y agua, entre otros. La expresión "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o enumerada en U.S. Pharmacopeia u otra farmacopea reconocida generalmente para uso en animales, y más particularmente en seres humanos.

También son adecuados tensioactivos tales como, por ejemplo, detergentes, para uso en las formulaciones. Algunos ejemplos específicos de tensioactivos incluyen polivinilpirrolidona, alcoholes polivinílicos, copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol o ésteres de sorbitán polioxiethylados; lecitina o carboximetilcelulosa sódica; o derivados acrílicos, tales como metacrilatos y otros, tensioactivos aniónicos, tales como estearatos alcalinos, en particular estearato de sodio, potasio o amonio; estearato de calcio o estearato de trietanolamina; alquilsulfatos, en particular laurilsulfato sódico y cetilsulfato sódico; dodecylbencenosulfonato sódico o dioctilsulfosuccinato sódico; o ácidos grasos, en particular los obtenidos a partir de aceite de coco, tensioactivos catiónicos, tales como sales de amonio cuaternario solubles en agua de fórmula $N^+R'R''R'''Y^-$, en donde los radicales R son radicales hidrocarburo opcionalmente hidroxilados idénticos o diferentes e Y^- es un anión de un ácido fuerte, tal como los aniones haluro, sulfato y sulfonato; el bromuro de cetiltrimetilamonio es uno de los tensioactivos catiónicos que pueden usarse, sales de amina de fórmula $N^+R'R''R'''$, en donde los radicales R son radicales hidrocarburo opcionalmente hidroxilados idénticos o diferentes; clorhidrato de octadecilamina es uno de los tensioactivos catiónicos que puede usarse, tensioactivos no iónicos, tales como ésteres de sorbitán opcionalmente polioxiethylados, en particular Polisorbato 80, o ésteres de alquilo polioxiethylados; estearato de polietilenglicol, derivados polioxiethylados de aceite de ricino, ésteres de poliglicerol, alcoholes grasos polioxiethylados, ácidos grasos polioxiethylados o copolímeros de óxido de etileno y/u óxido de propileno, tensioactivos anfóteros, tales como compuestos de betaína sustituidos con laurilo.

Cuando se administra a un sujeto, el compuesto de fórmula I y los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser estériles. Los vehículos farmacéuticos adecuados también pueden incluir excipientes tales como almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, creta, gel de sílice, estearato sódico, monoestearato de glicerol, talco, cloruro sódico, leche desnatada seca, glicerol, propileno, glicol, polietilenglicol 300, agua, etanol, polisorbato 20, y similares. Si se desea, las presentes composiciones también pueden contener cantidades minoritarias de agentes humectantes o emulgentes, o agentes de tamponamiento de pH.

Las formulaciones farmacéuticas se preparan mediante métodos bien conocidos en las técnicas farmacéuticas. También se añaden opcionalmente uno o más agentes auxiliares (por ejemplo, tampones, agentes aromatizantes, agentes tensioactivos y similares). La elección de un vehículo viene determinada por la solubilidad y naturaleza química de los compuestos, ruta de administración elegida y práctica farmacéutica convencional.

Además, los compuestos y/o composiciones se administran a un sujeto humano o animal mediante procedimientos conocidos que incluyen administración oral, administración sublingual o bucal. En una realización, el compuesto y/o la composición se administran por vía oral.

Para administración oral, una formulación de los compuestos de fórmula (I) puede presentarse en formas de dosificación tales como cápsulas, comprimidos, polvos, gránulos, o en forma de una suspensión o solución. Las formulaciones de cápsula pueden ser de gelatina, gel blando o sólidas. Las formulaciones de comprimido y cápsula pueden contener además uno o más adyuvantes, aglutinantes, diluyentes, disgregantes, excipientes, cargas o lubricantes, cada uno de los cuales se conocen en la técnica. Algunos ejemplos de los mismos incluyen carbohidratos tales como lactosa o sacarosa, fosfato cálcico dibásico anhidro, almidón de maíz, manitol, xilitol, celulosa o derivados de la misma, celulosa microcristalina, gelatina, estearato, dióxido de silicio, talco, almidón glicolato sódico, goma arábiga, agentes aromatizantes, conservantes, agentes de tamponamiento, disgregantes y colorantes. Las composiciones administradas por vía oral pueden contener uno o más agentes opcionales tales como, por ejemplo, agentes edulcorantes tales como fructosa, aspartamo o sacarina; agentes aromatizantes tales como menta, aceite de gaulteria, o cereza; agentes colorantes; y agentes conservantes, para proporcionar una preparación farmacéuticamente agradable.

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

De acuerdo con los métodos descritos anteriormente, los compuestos de la invención se administran al sujeto en una cantidad terapéuticamente eficaz, por ejemplo, para reducir o mejorar síntomas relacionados con actividad de aldosa reductasa en el sujeto. El experto en la materia determina fácilmente esta cantidad basándose en procedimientos conocidos, incluyendo análisis de curvas de valoración establecidas *in vivo* y métodos y ensayos desvelados en el presente documento.

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

En algunas realizaciones, los métodos comprenden una dosificación o administración individual (por ejemplo, en forma de una inyección o deposición individual). Alternativamente, los métodos comprenden administración una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día a un sujeto que lo necesita durante un período de aproximadamente 2 a aproximadamente 28 días, o de aproximadamente 7 a aproximadamente 10 días, o de aproximadamente 7 a aproximadamente 15 días, o mayor. En algunas realizaciones, los métodos comprenden administración crónica. En otras realizaciones más, los métodos comprenden administración en el curso de varias semanas, meses, años o décadas. En otras realizaciones más, los métodos comprenden administración en el curso de varias semanas. En otras realizaciones más, los métodos comprenden administración en el curso de varios meses. En otras realizaciones más, los métodos comprenden administración en el curso de varios años. En otras realizaciones más, los métodos comprenden administración en el curso de varias décadas.

La dosificación administrada puede variar dependiendo de factores conocidos tales como las características farmacodinámicas del ingrediente activo y su modo y ruta de administración; tiempo de administración del ingrediente activo; edad, sexo, salud y peso del receptor; naturaleza y grado de los síntomas; clase de tratamiento concurrente, frecuencia de tratamiento y efecto deseado; y tasa de excreción. El experto en la materia puede determinar todos ellos fácilmente y puede usarlos para ajustar o valorar dosificaciones y/o regímenes de dosificación.

La dosis precisa a emplear en las composiciones también dependerá de la ruta de administración, y se debería decidir de acuerdo con el juicio del médico y cada circunstancia del paciente. En realizaciones específicas de la invención, generalmente, los intervalos de dosificación adecuados para administración oral de los compuestos de la invención son de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día. En una realización, la dosis oral es de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 800 mg/día. En una realización, la dosis oral es de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 500 mg/día. En otra realización, la dosis oral es de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 250 mg/día. En otra realización, la dosis oral es de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 100 mg/día. En otra realización, la dosis oral es de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 50 mg/día. En otra realización, la dosis oral es aproximadamente 5 mg/día. En otra realización, la dosis oral es aproximadamente 10 mg/día. En otra realización, la dosis oral es aproximadamente 20 mg/día. En otra realización, la dosis oral es aproximadamente 30 mg/día. En otra realización, la dosis oral es aproximadamente 40 mg/día. En otra realización, la dosis oral es aproximadamente 50 mg/día. En otra realización, la dosis oral es aproximadamente 60 mg/día. En otra realización, la dosis oral es aproximadamente 70 mg/día. En otra realización, la dosis oral es aproximadamente 100 mg/día. Se ha de reconocer que cualquiera de las dosificaciones enumeradas en el presente documento puede constituir un intervalo de dosificación superior o inferior, y pueden combinarse con cualquier otra dosificación para constituir un intervalo de dosificación que comprenda un límite superior e inferior.

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

Los expertos en la materia reconocerán, o podrán determinar usando únicamente experimentación de rutina, numerosos equivalentes a las realizaciones específicas de la invención descritas en el presente documento. Se pretende que tales equivalentes estén dentro del alcance de la presente invención.

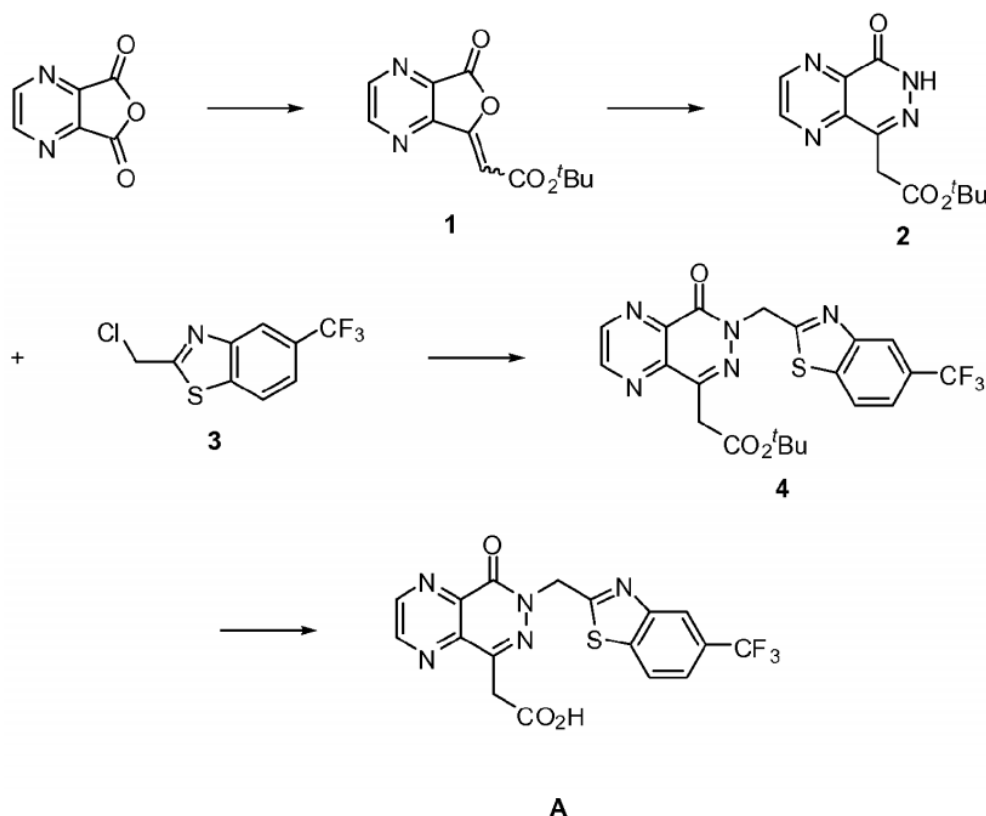
La invención se describe adicionalmente mediante los siguientes Ejemplos no limitantes.

EJEMPLOS

A continuación se proporcionan ejemplos para facilitar una comprensión más completa de la invención. Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar los modos ejemplares de preparar y poner en práctica la invención. Sin embargo, el alcance de la invención no pretende limitarse a realizaciones específicas desveladas en estos Ejemplos, que son únicamente ilustrativos.

Ejemplo 1: preparación de Compuesto A.

El Compuesto A se preparó como se ilustra esquemáticamente a continuación.



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

A una solución agitada de 5,05 g (33,63 mmol) de anhídrido 2,3-pirazinadicarboxílico disponible comercialmente en 300 ml de CHCl_3 se añadieron 12,34 g (33,63 mmol) de (*tert*-butoxicarbonilmetil)-trifenilfosforano. La solución resultante se calentó a 62 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (monitorizado por cromatografía en capa fina) y se eluyó con hexanos:acetato de etilo 1:1 (v/v). La evaporación de las fracciones recogidas produjo 2,99 g (36 % de rendimiento) de (E)/(Z)-2-(7-oxofuro[3,4-b]pirazin-5(7H)-iliden)acetato de *tert*-butilo (Compuesto 1) en forma de una mezcla de isómeros geométricos (~1:1) que no se separó: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ_{ppm} 9,03 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,96 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,92 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,90 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,32 (s, 2H), 1,58 (s, 18H).

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

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

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

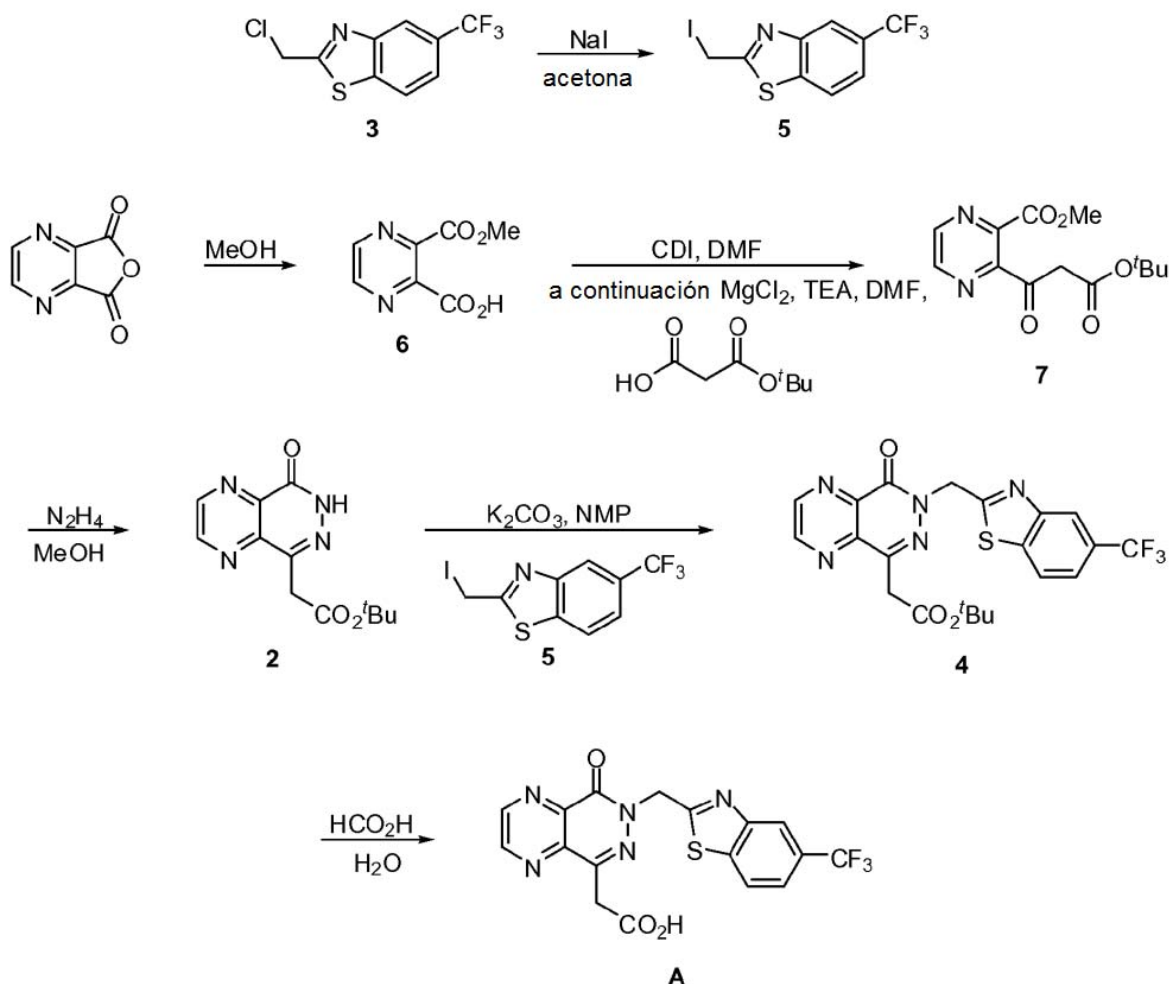
A una solución agitada de 7,78 g (29,58 mmol) de 2-(8-oxo-7,8-dihidropirazino[2,3-d]piridazin-5-il)acetato de *tert*-butilo (Compuesto 2) en 300 ml de DMF se añadieron 3,49 g (31,06 mmol) de *tert*-butoxido potásico. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Posteriormente, se añadió una solución de 7,80 g (31,06 mmol) de 2-(clorometil)-5-(trifluorometil)benzo[d]tiazol (Compuesto 3) en 20 ml de DMF y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, las fases se separaron, y la fase de acetato de etilo se lavó con una cantidad abundante de agua (3 x). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (monitorizado por cromatografía en capa fina) y se eluyó con un gradiente de hexanos:acetato de etilo 3:1 (v/v) a hexanos:acetato de etilo 1:1 (v/v). A continuación, el residuo obtenido se volvió a cromatografiar sobre gel de sílice y se eluyó con cloruro de metileno:metanol 49:1 (v/v). La evaporación de las fracciones recogidas produjo 6,88 g (48 % de rendimiento) de 2-(8-oxo-7-((5-(trifluorometil)benzo[d]tiazol-2-il)metil)-7,8-dihidropirazino[2,3-d]piridazin-5-il)acetato de *tert*-butilo (Compuesto 4):

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ_{ppm} 9,08 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 9,04 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,89 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 1,42 (s, 9H).

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

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

Ejemplo 2: preparación alternativa del Compuesto A.



Preparación de 2-(yodometil)-5-(trifluorometil)benzo[d]tiazol (Compuesto 5)

A una solución agitada de 10,79 g (42,97 mmol) de 2-(clorometil)-5-(trifluorometil)benzo[d]tiazol (Compuesto 3) en 86 ml de acetona se añadieron 7,40 g (49,42 mmol) de yoduro sódico. La mezcla de reacción resultante se calentó a 55 $^\circ\text{C}$ durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y agua, las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con agua (1 x). A continuación, la fase orgánica recuperada se trató con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 1,0 M y se agitó vigorosamente durante 15 minutos. A continuación,

las fases se separaron y la fase orgánica se lavó secuencialmente con agua (1 x) y solución salina saturada (1 x). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para producir 14,28 g (97 % de rendimiento crudo) de 2-(yodometil)-5-(trifluorometil)benzo[d]tiazol (Compuesto 5) que se usó sin purificación adicional: RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ_{ppm} 8,26 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H).

Preparación de ácido 3-(metoxycarbonil)pirazina-2-carboxílico (Compuesto 6)

Una solución de 12,0 g (79,95 mmol) de anhídrido 2,3-pirazinadicarboxílico en 282 ml de MeOH se calentó a 65 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. Al residuo obtenido se añadió agua seguido de adición lenta de NaHCO₃ sólido. Después de cesar el desprendimiento de gas, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (1 x). A continuación, la fase acuosa se acidificó a pH 2 mediante la adición de HCl conc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x) y las fases orgánicas combinadas de la segunda extracción se lavaron con solución salina saturada (1 x). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para producir 12,41 g (85 % de rendimiento crudo) de ácido 3-(metoxycarbonil)pirazina-2-carboxílico (Compuesto 6) en forma de un polvo de color blanco que se usó sin purificación adicional: RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ_{ppm} 8,91 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H).

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

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

En un matraz separado, matraz n.º 2, a 147 ml de DMF enfriada a 0 °C se añadieron en porciones 8,32 g (87,39 mmol) de MgCl₂. Después de agitar a 0 °C durante 5 minutos, se añadieron 13,5 ml (87,39 mmol) de malonato de mono-*terc*-butilo y 37,4 ml (269 mmol) de trietilamina y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de 2 horas, el contenido del matraz n.º 1 se añadió al matraz n.º 2 y la mezcla de reacción combinada se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Posteriormente, la mezcla de reacción se vertió en HCl acuoso 1,0 M enfriado a 0 °C y se agitó durante 15 minutos. A la mezcla se añadió Et₂O, las fases se separaron, y la fase de éter se lavó secuencialmente con agua (1 x), NaHCO₃ acuoso saturado (1 x), agua (1 x) y solución salina saturada (1 x). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para producir 3-(3-(*terc*-butoxi)-3-oxopropanoil)pirazina-2-carboxilato de metilo crudo (Compuesto 7) que se usó sin purificación adicional.

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

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

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

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

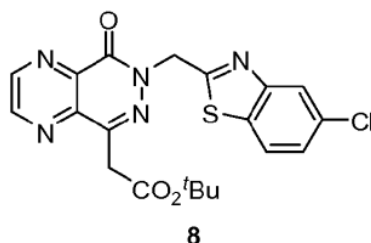
(La desprotección del Compuesto 4 se produjo en dos matraces separados, pero antes de que tuvieran lugar el procesamiento y la purificación, las dos mezclas de reacción se combinaron).

En un matraz, se disolvieron 3,09 g (6,49 mmol) de 2-(8-oxo-7-((5-(trifluorometil)benzo[d]tiazol-2-il)metil)-7,8-

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

Ejemplo 3: preparación del Compuesto 8.

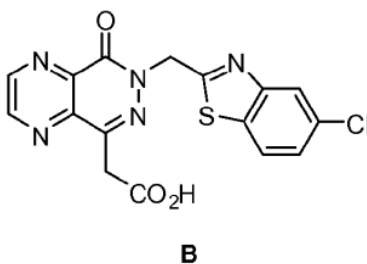
El Compuesto 8, mostrado a continuación, se preparó como sigue:



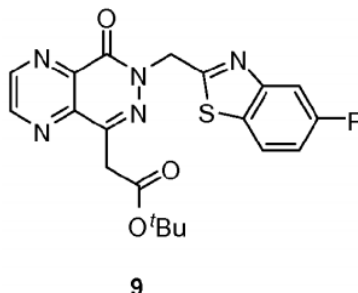
La preparación descrita para el Compuesto 4 se repitió excepto que 5-cloro-2-(clorometil)-benzo[d]tiazol fue el reactivo empleado en lugar de 2-(clorometil)-5-(trifluorometil)benzo[d]tiazol, usando las mismas proporciones molares que anteriormente. En este caso, el producto final obtenido fue 2-(7-((5-clorobenzo[d]tiazol-2-il)metil)-8-oxo-7,8-dihidropirazino[2,3-d]piridazin-5-il)acetato de *terc*-butilo (Compuesto 8) con un 75 % de rendimiento: RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ_{ppm} 9,08 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 1,41 (s, 9H).

Ejemplo 4: preparación del Compuesto B.

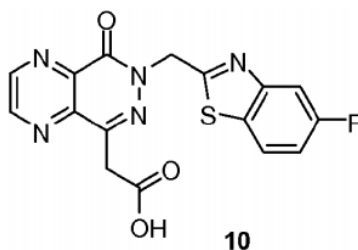
El Compuesto B, mostrado a continuación, se preparó como sigue:



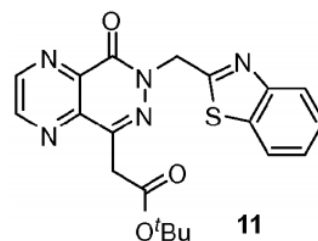
La preparación descrita para el Compuesto 8 se repitió. Se realizaron los esquemas descritos en el Ejemplo 1 para obtener el Compuesto A a partir del Compuesto 4, donde el Compuesto 4 se reemplazó con el Compuesto 8. En este caso, el producto final obtenido fue ácido 2-(7-((5-clorobenzo[d]tiazol-2-il)metil)-8-oxo-7,8-dihidropirazino[2,3-d]piridazin-5-il)acético (Compuesto B) con un 51 % de rendimiento: RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ_{ppm} 9,26 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,21 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,02 (s, 2H); p.f. = 196 - 197 °C.

Ejemplo 5: preparación del Compuesto 9.

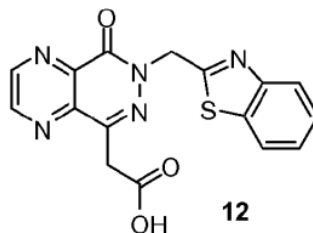
La preparación descrita para el Compuesto 4 se repitió excepto que 2-(bromometil)-5-fluorobenzo[d]tiazol fue el reactivo empleado en lugar de 2-(clorometil)-5-(trifluorometil)benzo[d]tiazol, usando las mismas proporciones molares que anteriormente. En este caso, el producto final obtenido fue 2-(7-((5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)metil)-8-oxo-7,8-dihidropirazino[2,3-d]piridazin-5-il)acetato de *terc*-butilo (Compuesto 9) con un 73 % de rendimiento: RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ_{ppm} 9,09 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 9,05 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,7 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 9,3 Hz, 2,7 Hz, 1H), 7,16 (ddd, *J* = 8,7 Hz, 8,7 Hz, 2,7 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 1,42 (s, 9H).

Ejemplo 6: preparación del Compuesto 10.

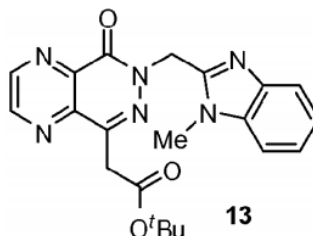
Se realizó el esquema descrito en el Ejemplo 1 para obtener el Compuesto A a partir del Compuesto 4, donde el Compuesto 4 se reemplazó con el Compuesto 9. En este caso, el producto final obtenido fue ácido 2-(7-((5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)metil)-8-oxo-7,8-dihidropirazino[2,3-d]piridazin-5-il)acético (Compuesto 10) con un 63 % de rendimiento: RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ_{ppm} 9,25 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 9,21 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,12 (dd, *J* = 9,0 Hz, 5,7 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 9,9 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,36 (ddd, *J* = 9,0 Hz, 9,0 Hz, 2,4 Hz, 1H), 5,82 (s, 2H), 4,02 (s, 2H).

Ejemplo 7: preparación del Compuesto 11.

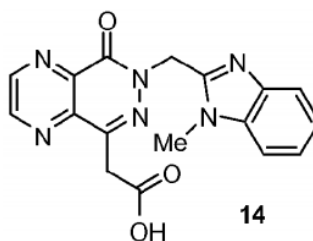
La preparación descrita para el Compuesto 4 se repitió excepto que 2-(bromometil)benzo[d]tiazol fue el reactivo empleado en lugar de 2-(clorometil)-5-(trifluorometil)benzo[d]tiazol, usando las mismas proporciones molares que anteriormente. En este caso, el producto final obtenido fue 2-(7-(benzo[d]tiazol-2-il)metil)-8-oxo-7,8-dihidropirazino[2,3-d]piridazin-5-il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

Ejemplo 8: preparación del Compuesto 12.

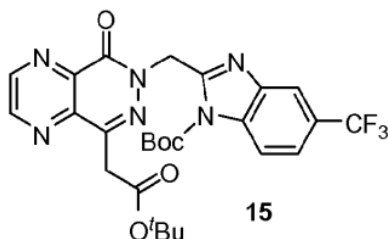
- 5 Se realizó el esquema descrito en el Ejemplo 1 para obtener el Compuesto A a partir del Compuesto 4, donde el Compuesto 4 se reemplazó con el Compuesto 11. En este caso, el producto final obtenido fue ácido 2-(7-
(benzo[d]tiazol-2-ilmetil)-8-oxo-7,8-dihidropirazino[2,3-d]piridazin-5-il)acético (Compuesto 12) con un 67 % de
rendimiento: RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ_{ppm} 9,26 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 9,22 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,08 (dd, *J* =
7,5 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,99 (dd, *J* = 8,1 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,52 (ddd, *J* = 8,1 Hz, 8,1 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,45 (ddd, *J* =
10 7,5 Hz, 7,5 Hz, 1,2 Hz, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,03 (s, 2H).

Ejemplo 9: preparación del Compuesto 13.

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

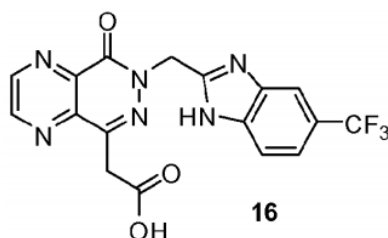
Ejemplo 10: preparación del Compuesto 14.

- 25 Se realizó el esquema descrito en el Ejemplo 1 para obtener el Compuesto A a partir del Compuesto 4, donde el
Compuesto 4 se reemplazó con el Compuesto 13. En este caso, el producto final obtenido fue ácido 2-(7-((1-metil-
1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-8-oxo-7,8-dihidropirazino[2,3-d]piridazin-5-il)acético (Compuesto 14) con un 88 % de
rendimiento: RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ_{ppm} 9,26 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 9,21 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* =
30 8,4 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 7,8 Hz, 7,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 7,8 Hz, 7,8 Hz, 1H), 5,81 (s, 2H),
4,00 (s, 2H), 3,97 (s, 3H).

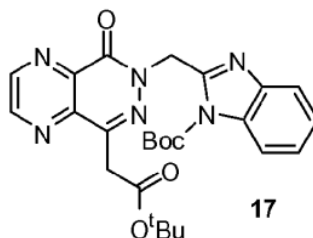
Ejemplo 11: preparación del Compuesto 15.

A una solución de 0,100 g (0,427 mmol) de 2-(clorometil)-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol en 4,0 ml de CH₂Cl₂ se añadieron secuencialmente 0,103 g (0,470 mmol) de (BOC)₂O, 0,010 g (0,854 μmol) de DMAP, y 71 μl (0,512 mmol) de TEA. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y NaHCO₃ acuoso saturado. Las fases se separaron y las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se usó sin purificación adicional.

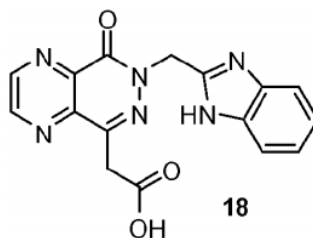
La preparación descrita para el Compuesto 4 se repitió excepto que el residuo crudo anterior fue el reactivo empleado en lugar de 2-(clorometil)-5-(trifluorometil)benzo[d]tiazol, usando las mismas proporciones molares que anteriormente. En este caso, el producto final obtenido fue una mezcla de isómeros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

Ejemplo 12: preparación del Compuesto 16.

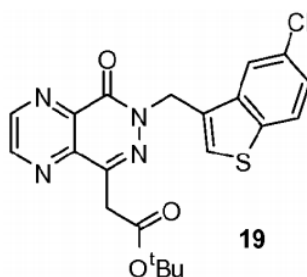
Se realizó el esquema descrito en el Ejemplo 1 para obtener el Compuesto A a partir del Compuesto 4, donde el Compuesto 4 se reemplazó con el Compuesto 15. En este caso, el producto final obtenido fue ácido 2-((8-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-5-oxopirazino[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)-7,8-dihidropirazino[2,3-d]piridazin-5-il)acético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

Ejemplo 13: preparación del Compuesto 17.

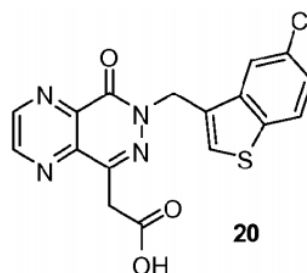
La preparación descrita para el Compuesto 4 se repitió excepto que 2-(clorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo fue el reactivo empleado en lugar de 2-(clorometil)-5-(trifluorometil)benzo[d]tiazol, usando las mismas proporciones molares que anteriormente. En este caso, el producto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

Ejemplo 14: preparación del Compuesto 18.

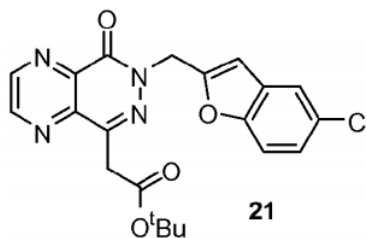
Se realizó el esquema descrito en el Ejemplo 1 para obtener el Compuesto A a partir del Compuesto 4, donde el Compuesto 4 se reemplazó con el Compuesto 17. En este caso, el producto final obtenido fue ácido 2-(7-((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-8-oxo-7,8-dihidropirazino[2,3-d]piridazin-5-yl)acético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

Ejemplo 15: preparación del Compuesto 19.

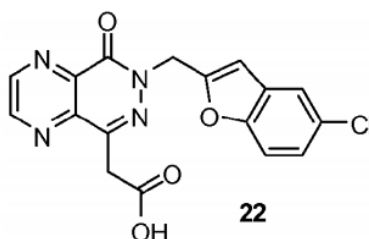
La preparación descrita para el Compuesto 4 se repitió excepto que 3-(bromometil)-5-clorobenzo[b]tiofeno fue el reactivo empleado en lugar de 2-(clorometil)-5-(trifluorometil)benzo[d]tiazol, usando las mismas proporciones molares que anteriormente. En este caso, el producto final obtenido fue 2-(7-((5-clorobenzo[b]tiofen-3-yl)methyl)-8-oxo-7,8-dihidropirazino[2,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

Ejemplo 16: preparación del Compuesto 20.

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

Ejemplo 17: preparación del Compuesto 21.

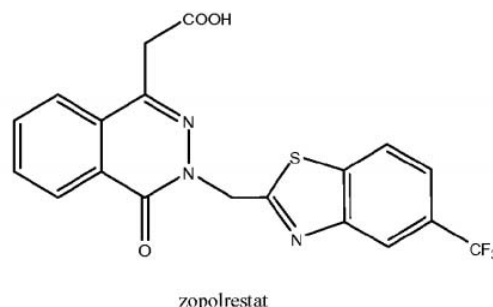
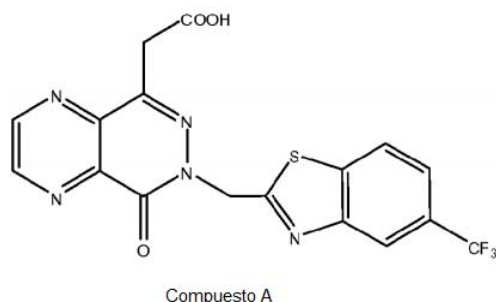
La preparación descrita para el Compuesto 4 se repitió excepto que 5-cloro-2-(clorometil)benzofurano fue el reactivo empleado en lugar de 2-(clorometil)-5-(trifluorometil)benzo[d]tiazol, usando las mismas proporciones molares que anteriormente. En este caso, el producto final obtenido fue 2-(7-((5-clorobenzofuran-2-yl)methyl)-8-oxo-7,8-dihidropirazino[2,3-d]piridazin-5-yl)acetato de *terc*-butilo (Compuesto 21) con un 60 % de rendimiento: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ_{ppm} 9,06 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,1 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 1,41 (s, 9H).

Ejemplo 18: preparación del Compuesto 22.

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

Ejemplo 19: estudio de solubilidad del Compuesto A frente a zopolrestat en tampón.

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



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

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

Cada muestra de Compuesto A y zopolrestat se puso por separado en agua (MQW ultra nanopura) a temperatura ambiente y se agitó vorticialmente durante 3 minutos. A continuación, se filtraron alícuotas a través de un lecho de algodón densamente empaquetado (situado en una pipeta) para retirar cualquier sólido residual. Las

concentraciones intentadas en las respectivas soluciones de Compuesto A y zopolrestat realizadas fueron 0,05 mg/ml, 0,1 mg/ml, 0,5 mg/ml, 1,0 mg/ml, 5,0 mg/ml, y 10,0 mg/ml. El pH del agua usada fue 7,1 (medido electrónicamente con un equipo Orion perpHect LogR Meter modelo n.º 370).

Las muestras filtradas se procesaron a través de un gradiente binario (programa: 5 %-100 % de MeCN durante 30 min) en un LC-MS (espectrómetro de masas-cromatografía líquida Shimadzu LCMS-2010A, columna en fase inversa). Se inyectó un volumen de 5 µl de cada solución de muestra para cada proceso. Cada traza contenía un pico (para el Compuesto A, T_R aprox. 14,070 min; para zopolrestat, T_R aprox. 16,666 min) medido a una longitud de onda de 254 nm para el que se observaron las respectivas masas iónicas precursoras.

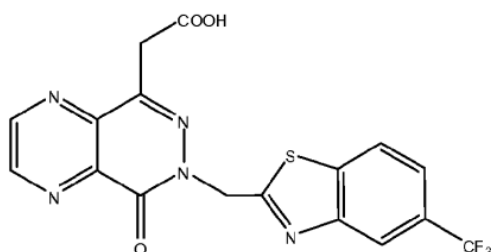
Comparando las áreas de absorbancia bajo los picos correspondientes al Compuesto A y zopolrestat en cada solución acuosa preparada (Tabla 1) se generó una curva de solubilidad para cada compuesto (Figura 1). Los datos medidos, y las curvas de solubilidad generadas, muestran que el Compuesto A posee una solubilidad significativamente mayor en agua a pH 7,1 que el Zopolrestat a temperatura ambiente para todas las concentraciones.

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

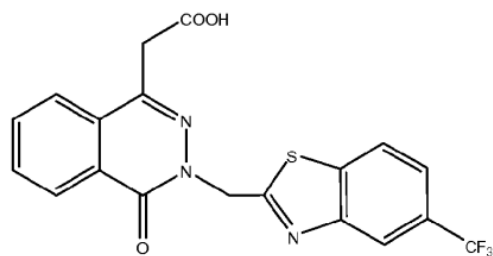
Compuesto A (mg/ml)	Área
0,05	1811131
0,1	3221003
0,5	5814304
1	10515430
5	17216187
10	20397336
Zopolrestat (mg/ml)	Área
0,05	1039247
0,1	1899466
0,5	4304556
1	6129559
5	13314544
10	13362465

Ejemplo 21: estudios *in vitro* de Compuesto A frente a zopolrestat.

La actividad de reductasa del Compuesto A y zopolrestat se sometieron a ensayo espectrofotométricamente siguiendo la disminución de NADPH a 25 °C durante 4 min, como se describe en Sato, S. (1992), "Rat kidney aldose reductase and aldehyde reductase and polyolproduction in rat kidney" Am. J. Physiol. 263, F799.F805, incorporado por referencia al presente documento en su totalidad.



Compuesto A



zopolrestat

En resumen, la mezcla de reacción (volumen total 1 ml) contenía NADPH 0,1 mM, sustrato 100 mM (DL-gliceraldehído o L-xilosa) y aldosa reductasa recombinante humana (100 mU) en tampón fosfato 0,1 M, pH 6,2. El experimento comparativo se realizó en un ensayo de microplaca para inhibición de AR usando D-Gliceraldehído y NADPH y los cambios de absorbancia se monitorizaron a 340 nm y el % de inhibición se calculó para ARI a concentraciones que variaron de 0,1 nM a 100 µM (Tabla 2 y Figura 2). Los datos se muestran como media ± desviación estándar y son el valor medio de 5 procesos separados. La reacción se inició añadiendo el sustrato

(gliceraldehído o xilosa) así como la misma mezcla de reacción en la que el sustrato reemplazado con agua desionizada se usó como control. Se definió una unidad enzimática (U) como la actividad que consume 1 μmol de NADPH por min a 25 °C.

5

Tabla 2. Actividad de aldosa reductasa para Zopolrestat y Compuesto A.

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

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

10

Ejemplo 22: estudios ex vivo del Compuesto A.

Todos los estudios en ratas se realizaron con la aprobación del Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales de la Universidad de Columbia, Nueva York. Esta investigación se ajusta a la Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio (*Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*) publicada por los Institutos Nacionales de Salud de EUA (publicación NIH n.º 85-23, 1996; incorporada al presente documento por referencia en su totalidad).

15

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

20

Se anestesiaron ratas Wistar macho (300,350 g, 3 a 4 meses de edad) con una mezcla de ketamina (80 mg/kg) y xilazina (10 mg/kg). Después de lograr anestesia profunda, los corazones se extirparon rápidamente, se pusieron en solución salina helada y se perfundieron retrógradamente a 37 °C en modo no recirculante a través de la aorta a una velocidad de 12,5 ml/min. Los corazones se perfundieron con tampón de Krebs-Henseleit modificado que contenía (en mM) NaCl 118, KCl 4,7, CaCl_2 2,5, MgCl_2 1,2, NaHCO_3 25, glucosa 5, palmitato 0,4, albúmina de suero bovino 0,4, y 70 mU/l de insulina. El perfundido se equilibró con una mezcla de 95 % O_2 -5 % CO_2 , que mantuvo la Po_2 del perfundido > 600 mmHg. La presión desarrollada ventricular izquierda (PDVI) y la presión diastólica final ventricular izquierda (PDVI) se midieron usando un balón de látex en el ventrículo izquierdo. Se monitorizaron continuamente PDVI, frecuencia cardíaca y presión de perfusión coronaria en un registrador ADI. Todos los corazones de rata se sometieron a 20 min de isquemia de flujo cero y 60 min de reperfusión (I/R).

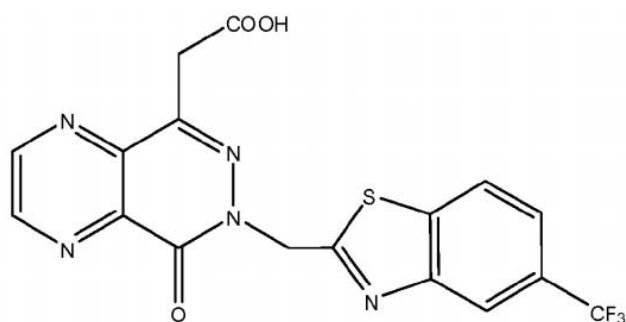
25

30

35

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

40



Compuesto A

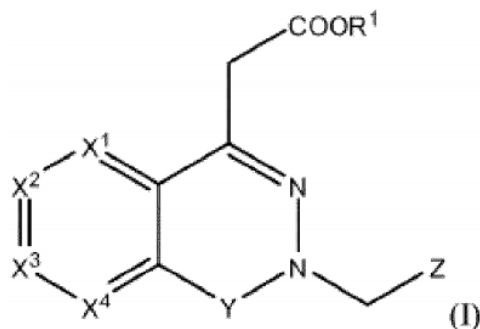
En resumen, se sometieron corazones perfundidos aislados a lesión por isquemia reperfusión (I/R) y se monitorizaron las medidas de lesión cardíaca y función cardíaca. La liberación de creatina quinasa (CK) durante la reperfusión, un marcador de lesión isquémica cardíaca, se redujo en los corazones de rata tratados con Compuesto A en comparación con los corazones no tratados (Tabla 3A). La recuperación de la presión desarrollada ventricular izquierda (LVDP) fue mayor en los corazones de rata tratados con Compuesto A en comparación con los corazones no tratados después de I/R (Tabla 3B), lo que indica una recuperación funcional mejorada en corazones tratados con Compuesto A.

Tabla 3.

A) Liberación de CK (expresada como IU/g de peso húmedo)	
Corazones de rata sin tratar	939 ± 146
Corazones de rata tratados con Compuesto A	425 ± 63
B) Recuperación de LVDP (expresada como % de valores preisquémicos)	
Corazones de rata sin tratar	48 ± 7
Corazones de rata tratados con Compuesto A	76 ± 5

REIVINDICACIONES

1. Un inhibidor de aldosa reductasa para uso en el tratamiento de un trastorno cardiovascular o complicaciones que surgen de diabetes, en donde el inhibidor de aldosa reductasa es un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo,



en donde, R¹ es H, alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, o aminoalquilo C₁-C₆;

X¹ es N o CR³;

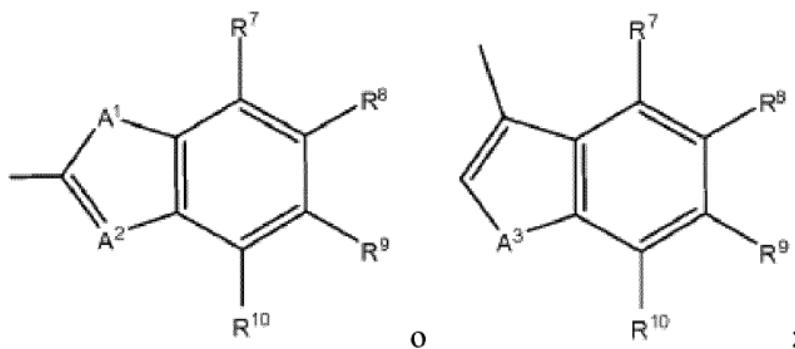
X² es N o CR⁴;

X³ es N o CR⁵;

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

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

Z es



A¹ es NR¹¹, O, S o CH₂;

A² es N o CH;

A³ es NR¹¹, O, o S;

R³ a R¹⁰ son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, haloalquiltio, trifluoroacetilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, o alquilsulfonilo C₁-C₄; o dos de R³ a R⁶ o dos de R⁷ a R¹⁰ tomados conjuntamente son alquilendioxi C₁-C₄; y

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

2. El inhibidor para el uso de la reivindicación 1, en donde R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

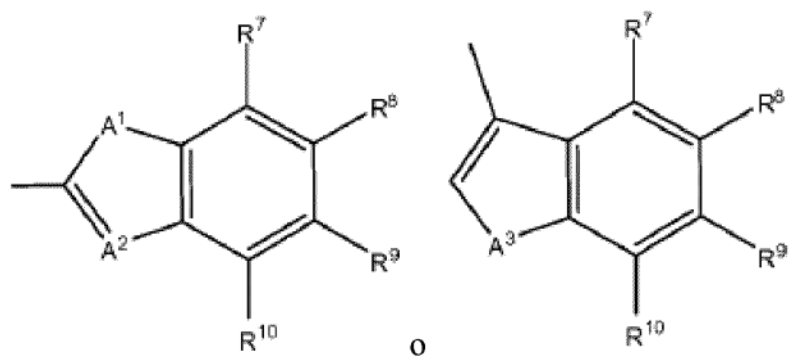
X¹ y X⁴ son N;

X² es CR⁴;

X³ es CR⁵;

Y es C=O;

Z es



A¹ es NR¹¹, O, o S;

A² es N;

A³ es O, o S;

R⁴ y R⁵ son hidrógeno;

R⁷ a R¹⁰ son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, haloalquiltio, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, o alquilsulfonilo C₁-C₄; y

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

3. El inhibidor para el uso de la reivindicación 2, en donde R¹ es hidrógeno o *terc*-butilo;

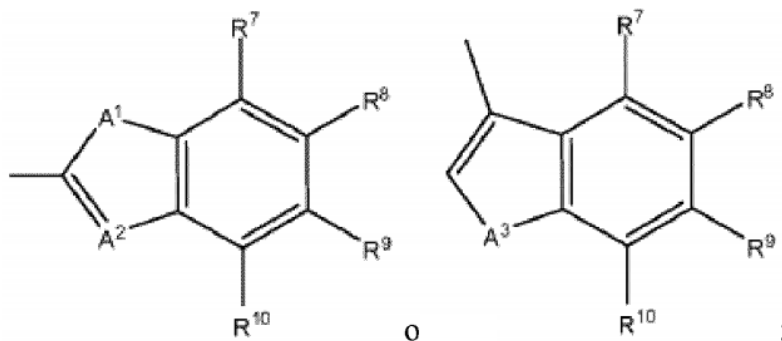
X¹ y X⁴ son N;

X² es CR⁴;

X³ es CR⁵;

Y es C=O;

Z es



A¹ es NR¹¹, O o S;

A² es N;

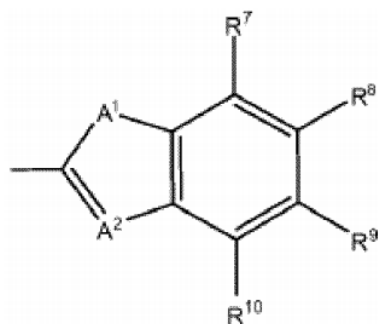
A³ es O o S;

R⁴ y R⁵ son hidrógeno;

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

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

4. El inhibidor para el uso de la reivindicación 1, en donde Z es



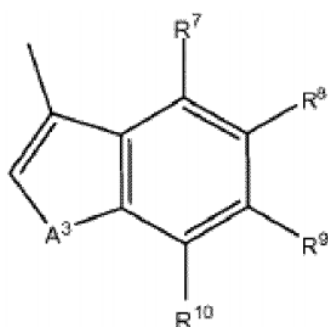
5. El inhibidor para el uso de la reivindicación 4, en donde R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

- 5 X¹ y X⁴ son N;
X² es CR⁴;
X³ es CR⁵;
Y es C=O;
A¹ es NR¹¹, O, o S;
10 A² es N;
R⁴ y R⁵ son hidrógeno;
R⁷ a R¹⁰ son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, haloalquiltio, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, o alquilsulfonilo C₁-C₄; y
R¹¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, o C(O)O-alquilo C₁-C₄.

6. El inhibidor para el uso de la reivindicación 5 en donde R¹ es hidrógeno o *terc*-butilo;

- 20 X¹ y X⁴ son N;
X² es CR⁴;
X³ es CR⁵;
Y es C=O;
A¹ es NR¹¹, O o S;
A² es N;
R⁴ y R⁵ son hidrógeno;
25 R⁷ a R¹⁰ son independientemente hidrógeno, halógeno, o haloalquilo; y
R¹¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, o C(O)O-*terc*-butilo.

7. El inhibidor para el uso de la reivindicación 1, en donde Z es



8. El inhibidor para el uso de la reivindicación 7, en donde R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

- 35 X¹ y X⁴ son N;
X² es CR⁴;
X³ es CR⁵;
Y es C=O;
A³ es NR¹¹, O, o S;
R⁴ y R⁵ son hidrógeno;
40 R⁷ a R¹⁰ son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, acilo, haloalquilo, haloalcoxi, haloalquiltio, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, o alquilsulfonilo C₁-C₄; y

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

9. El inhibidor para el uso de la reivindicación 8, en donde R¹ es hidrógeno o *terc*-butilo;

X¹ y X⁴ son N;

X² es CR⁴;

X³ es CR⁵;

Y es C=O;

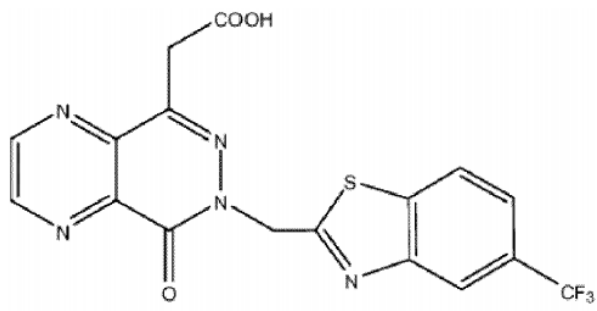
A³ es NR¹¹, O o S;

R⁴ y R⁵ son hidrógeno;

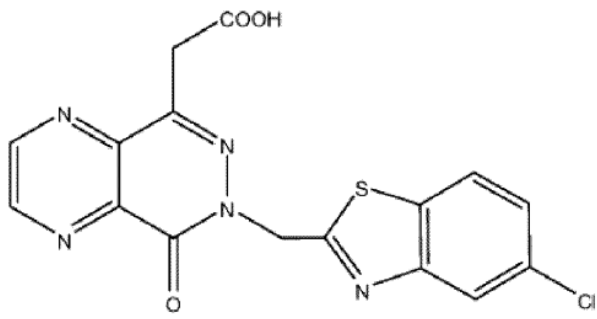
R⁷ a R¹⁰ son independientemente hidrógeno, halógeno, o haloalquilo; y

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

10. El inhibidor para el uso de la reivindicación 1, en donde el inhibidor de aldosa reductasa es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o en donde el inhibidor de aldosa reductasa es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El inhibidor para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para uso en el tratamiento de un trastorno cardiovascular.

12. El inhibidor para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para uso en el tratamiento de una complicación que surge de diabetes.

13. El inhibidor para el uso de la reivindicación 12, en donde la complicación que surge de diabetes es nefropatía diabética.

14. El inhibidor para el uso de la reivindicación 12, en donde la complicación que surge de diabetes es neuropatía diabética.

15. El inhibidor para el uso de la reivindicación 12, en donde la complicación que surge de diabetes es retinopatía diabética.

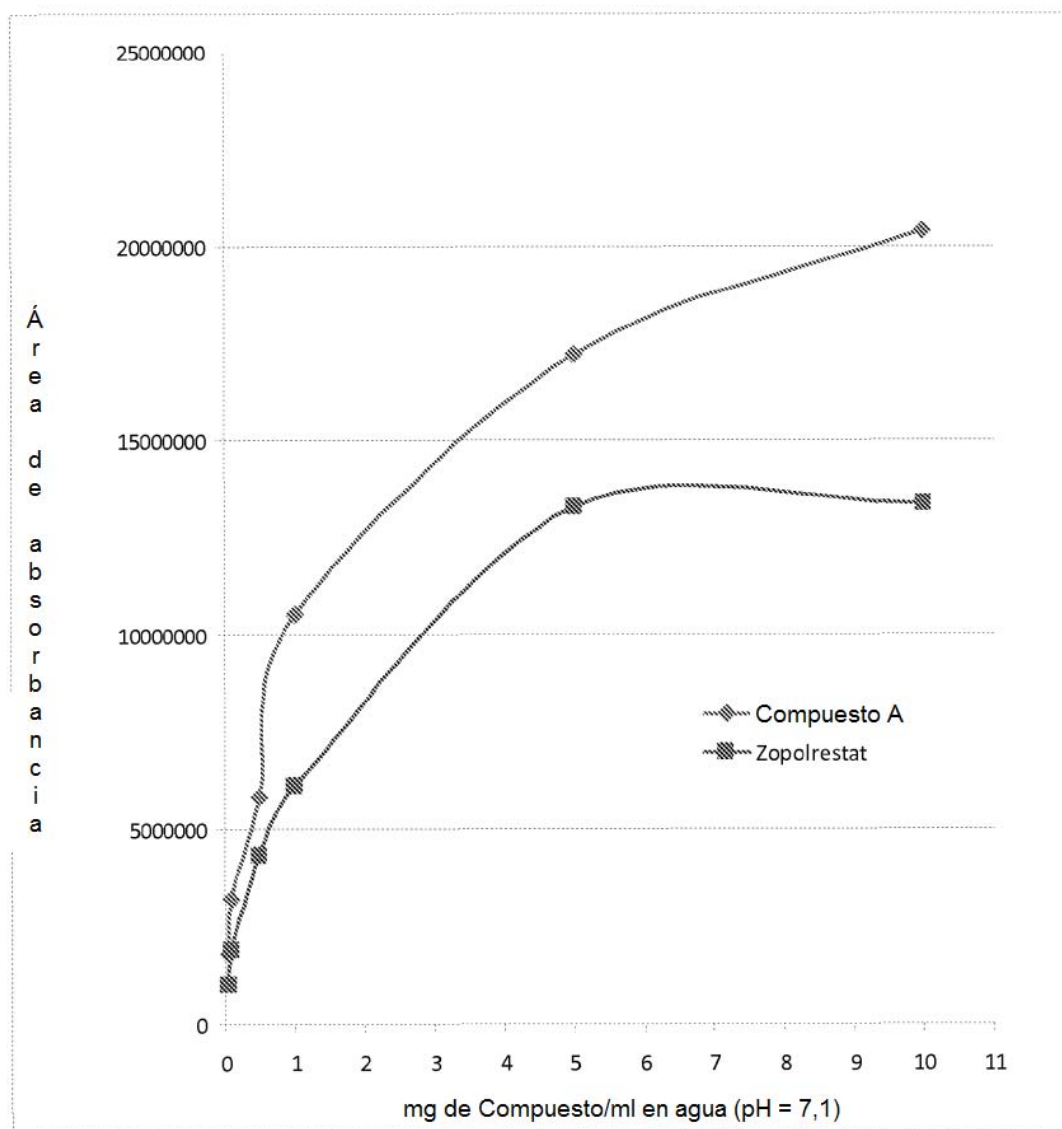


Figura 1

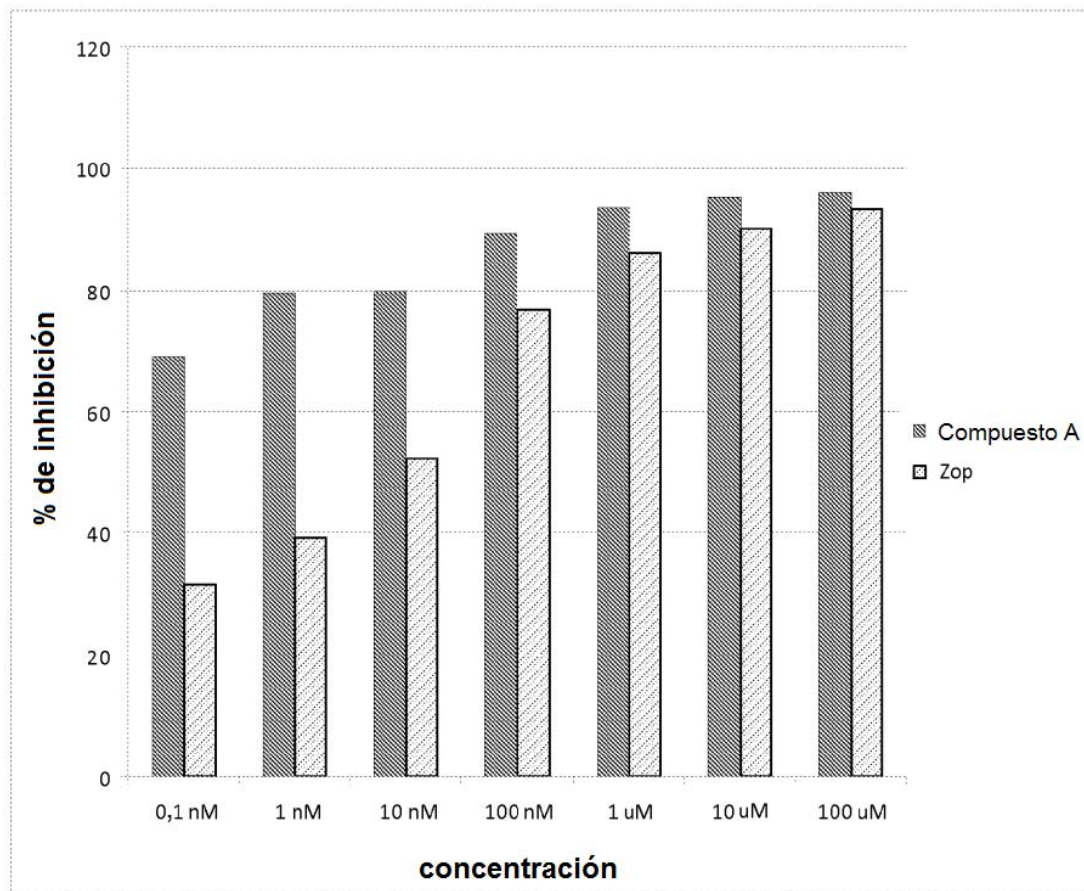


Figura 2