



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 988**

51 Int. Cl.:

**C07D 253/075** (2006.01) **C07D 409/12** (2006.01)

**C07D 407/12** (2006.01) **C07D 211/76** (2006.01)

**C07D 213/64** (2006.01) **C07D 241/08** (2006.01)

**C07D 263/24** (2006.01) **C07D 279/16** (2006.01)

**C07D 249/12** (2006.01) **A61K 31/53** (2006.01)

**A61P 31/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02783358 .1**

96 Fecha de presentación : **04.11.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1448535**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.08.2004**

54

Título: **Benzamida y heteroarilamida como antagonistas del receptor P2x7.**

30

Prioridad: **12.11.2001 US 336781 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**17.05.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**17.05.2011**

73

Titular/es: **Pfizer Products Inc.**  
**Eastern Point Road**  
**Groton, Connecticut 06340, US**

72

Inventor/es: **Duplantier, Allen, Jacob y**  
**Subramanyam, Chakrapani**

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 358 988 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**

Benzamida y heteroarilamida como antagonistas del receptor P2X<sub>7</sub>

5 La presente invención se refiere a nuevas benzamida, heteroarilamida y amida inversa, a procesos para su preparación, a intermedios útiles en su preparación, a composiciones farmacéuticas que las contienen y a su uso en terapia. Los compuestos activos de la presente invención son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias tales como osteoartritis y artritis reumatoide; alergias, asma, COPD, cáncer, reperfusión o isquemia en la apoplejía o en el infarto de miocardio, enfermedades autoinmunes y otros trastornos. Los compuestos activos son también antagonistas del receptor P2X<sub>7</sub>.

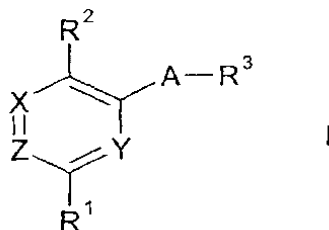
10 El receptor P2X<sub>7</sub> (anteriormente conocido como receptor P2Z), que es un canal iónico controlado por ligando, está presente en una serie de tipos celulares, en gran medida en aquellos conocidos por estar implicados en el proceso inflamatorio/inmune, específicamente macrófagos, mastocitos y linfocitos (T y B). La activación del receptor P2X<sub>7</sub> por nucleótidos extracelulares, en particular trifosfato de adenosina, conduce a la liberación de la interleuquina 1β (IL-1β) y a la formación de células gigantes (macrófagos/células de microglía), a la desgranulación (mastocitos) y a la proliferación (células T), a la apoptosis y a la secreción de L-selectina (linfocitos). Los receptores P2X<sub>7</sub> se localizan  
15 también en las células que presentan antígenos (APC), queratinocitos, células acinares salivales (células de la parótida), hepatocitos y células mesangiales.

Los antagonistas de P2X<sub>7</sub> son conocidos en la técnica, según las publicaciones de patente internacional WO 01/46200, WO 01/42194, WO 01/44213, WO 99/29660, WO 00/61569, WO 99/29661, WO 99/29688, WO 00/71529 y WO 01/44170.

20 Se han publicado benzamidas, heteroarilamidas y amidas inversas para usos distintos de la inhibición de P2X<sub>7</sub>, tales como en las publicaciones de patente internacional WO 97/22600, EP 138.527, WO 00/71509, WO 98/28269, WO 99/17777 y WO 01/58883.

**Sumario de la invención**

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula



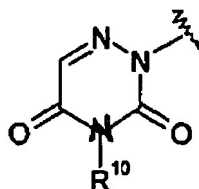
25

en la que A es -(C=O)NH- ó -NH(C=O)-;

X, Y y Z son =(CR<sup>6</sup>)-, =(CR<sup>7</sup>)- y =(CR<sup>8</sup>)- respectivamente

X, Y y Z son =(CR<sup>6</sup>)-, =(CR<sup>7</sup>)- y =(CR<sup>8</sup>) respectivamente,

R<sup>1</sup> es



30

en la que R<sup>10</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), HO-alquil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>);

n es un número entero de cero a dos;

q es el número entero uno o dos;

35 s es un número entero de uno a tres;

R<sup>2</sup> es cloro-, bromo-, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CF<sub>3</sub> o -CN;

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>5</sub><sup>-</sup>, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub><sup>-</sup> (CH<sub>2</sub>); heterociclil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>3</sub><sup>-</sup>; y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>5</sub><sup>-</sup>; pudiendo estar opcionalmente sustituido independientemente el citado alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>) con uno a tres sustituyentes adecuados tales como halo-, hidroxilo, -CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(S=O)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(SO<sub>2</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(C=O)-, formilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(C=O)-, arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heteroarilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), heterociclilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aril (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)-O-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-O-, heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-O- y heterociclil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-O-; conteniendo cada uno de los citados miembros del grupo R<sup>3</sup> heterociclil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>8</sub><sup>-</sup> y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>8</sub><sup>-</sup> de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de -O- y -S(O)<sub>n</sub><sup>-</sup>; pudiendo estar opcionalmente sustituidos cada uno de los citados miembros del grupo R<sup>3</sup> cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>5</sub><sup>-</sup>, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub><sup>-</sup>(CH<sub>2</sub>)-, heterociclil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>5</sub><sup>-</sup> y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>8</sub><sup>-</sup>, en cualquier átomo de carbono que pueda llevar un sustituyente adecuado independiente adicional, con uno a cuatro sustituyentes por anillo, tales como halo-, hidroxilo, -CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(S=O)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(SO<sub>2</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(C=O)-, formilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(C=O)-, arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heteroarilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), heterociclilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aril (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)-O-, bencil-O-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-O-, heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-O- y heterociclil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-O-; pudiendo estar también opcionalmente sustituidos los citados miembros del grupo R<sup>3</sup> cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>8</sub><sup>-</sup> y heterociclil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>8</sub><sup>-</sup> con oxo; pudiendo estar opcionalmente sustituidos cada uno de los arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heteroarilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) y heterociclilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) anteriormente citados en cualquier lugar de los citados sustituyentes R<sup>3</sup>, en cualquier átomo de carbono del anillo, con uno a tres restos adecuados independientes por anillo, tales como halo-, hidroxilo, amino, -CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NH-, [alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)]<sub>2</sub>-N-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(S=O)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(SO<sub>2</sub>)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(C=O)-, formilo y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(C=O)-;

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano-, hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido con uno a cuatro cloro- o fluoro-, y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)oxi opcionalmente sustituido con uno a cuatro cloro- o fluoro-;

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro-, ciano-, hidroxilo, -CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>O-, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)oxi, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)oxi, fenilo, heteroarilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) y heterociclilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>); pudiendo estar opcionalmente sustituidos los citados alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)oxi, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)oxi, fenilo, heteroarilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) y heterociclilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) con uno a tres sustituyentes adecuados tales como los seleccionados independientemente de cloro-, fluoro-, ciano-, hidroxilo, -CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(S=O)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(SO<sub>2</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(C=O)-, formilo o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(C=O)-;

con la condición de que cuando el citado R<sup>3</sup> sea cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>5</sub><sup>-</sup>, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> sean cada uno hidrógeno y s sea uno o dos; entonces el citado cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>) debe ser distinto de adamantilo opcionalmente sustituido;

o las sales o solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo.

La presente invención se refiere también a las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I. Los ácidos que se utilizan para preparar las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos de esta invención mencionados anteriormente son aquellos que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables tales como las sales cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, acetato, lactato, citrato, citrato ácido, tartrato, bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)].

La invención se refiere también a las sales de adición de bases de fórmula I. Las bases químicas que pueden utilizarse como reactivos para preparar las sales de bases farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos de fórmula I que son de naturaleza ácida son aquellas que forman sales de bases no tóxicas con dichos compuestos. Dichas sales de bases no tóxicas incluyen, pero sin limitación, aquellas derivadas de cationes farmacológicamente aceptables tales como cationes de metales alcalinos (por ejemplo potasio y sodio) y cationes de metales alcalinotérreos (por ejemplo calcio y magnesio), amonio o sales de adición de aminas solubles en agua tales como N-metilglucamina (meglumina) y alcanolamonios inferiores y otras sales de bases de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

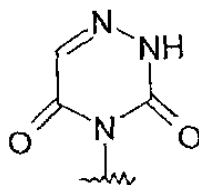
La presente invención comprende también composiciones farmacéuticas que contienen profármacos de compuestos de fórmula I. Los compuestos de fórmula I con grupos amino, amido, hidroxilo o carboxilo libres pueden convertirse en profármacos. Los profármacos incluyen compuestos en los que un residuo aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo dos, tres o cuatro) residuos aminoácidos están unidos covalentemente mediante enlaces peptídicos a grupos amino, hidroxilo o carboxilo libres de los compuestos de fórmula I. Los residuos aminoácidos incluyen los 20 aminoácidos de origen natural designados habitualmente por símbolos de tres letras e incluyen también 4-hidroxi prolina, hidroxilisina, desmosina, isodesmosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona. Los profármacos incluyen también los compuestos en que los carbonatos, carbamatos, amidas y ésteres alquílicos están unidos covalentemente a los

sustituyentes anteriores de fórmula I mediante el carbono del carbonilo de la cadena lateral del profármaco.

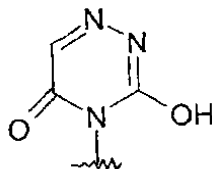
La presente invención comprende también los compuestos de fórmula I que contienen grupos protectores. Un experto en la técnica apreciará también que los compuestos de la invención pueden prepararse también con ciertos grupos protectores que son útiles para la purificación o almacenamiento, y que pueden eliminarse antes de la administración a un paciente. La protección y desprotección de grupos funcionales se describe en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) y "Protective Groups in Organic Synthesis", 2ª edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991).

Los compuestos de la presente invención incluyen todos los estereoisómeros (por ejemplo isómeros *cis* y *trans*) y todos los isómeros ópticos de los compuestos de fórmula I (por ejemplo, los enantiómeros R y S), así como las mezclas racémicas, de diastereoisómeros y otras de dichos isómeros.

Los compuestos, sales y profármacos de la presente invención pueden existir en diversas formas tautoméricas, incluyendo la forma enol e imina, y la forma ceto y enamina, y los isómeros geométricos y mezclas de los mismos. Todas dichas formas tautoméricas están incluidas dentro del alcance de la presente invención. Los tautómeros existen en forma de mezclas de una configuración tautomérica en solución. En forma sólida habitualmente predomina un tautómero. Aunque pueda describirse un tautómero, la presente invención incluye todos los tautómeros de los presentes compuestos. Un ejemplo de una estructura tautomérica es cuando R<sup>1</sup> es un grupo de fórmula



Un experto en la técnica observará que este grupo puede representarse también como su tautómero

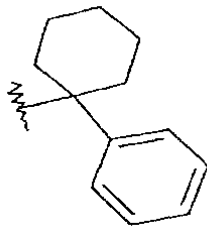


La presente invención incluye también atropoisómeros de la presente invención. Los atropoisómeros designan compuestos de fórmula I que pueden separarse en isómeros rotacionalmente restringidos.

Los compuestos de esta invención pueden contener dobles enlaces de tipo olefina. Cuando están presentes dichos enlaces los compuestos de la invención existen en configuraciones *cis* y *trans* y como mezclas de las mismas.

Un "sustituyente adecuado" se pretende que indique un grupo funcional química y farmacéuticamente aceptable, es decir, un resto que no anule la actividad inhibidora de los compuestos inventivos. Dichos sustituyentes adecuados pueden seleccionarse rutinariamente por los expertos en la técnica. Los ejemplos ilustrativos de sustituyentes adecuados incluyen, pero sin limitación, grupos halo-, grupos perfluoroalquilo, grupos perfluoroalcoxi, grupos alquilo, grupos alquenilo, grupos alquinilo, grupos hidroxilo, grupos oxo, grupos mercapto, grupos alquiltio, grupos alcoxi, grupos arilo o heteroarilo, grupos ariloxi o heteroariloxi, grupos aralquilo o heteroaralquilo, grupos aralcoxi o heteroaralcoxi, grupos HO-(C=O)-, grupos amino, grupos alquilamino y dialquilamino, grupos carbamoilo, grupos alquilcarbonilo, grupos alcocicarbonilo, grupos alquilaminocarbonilo, grupos dialquilaminocarbonilo, grupos arilcarbonilo, grupos ariloxicarbonilo, grupos alquilsulfonilo, grupos arilsulfonilo y similares. Los expertos en la técnica observarán que muchos sustituyentes pueden estar sustituidos con sustituyentes adicionales.

Como se utiliza en la presente memoria, el término "espiro" designa una conexión entre dos grupos, sustituyentes, etc., en la que la conexión puede representarse según la siguiente fórmula



5 Como se utiliza en la presente memoria, el término "alquilo", así como los restos alquilo de otros grupos designados en la presente memoria (por ejemplo alcoxi), pueden ser lineales o ramificados (tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo); opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes como se han definido anteriormente, tales como fluoro-, cloro-, trifluorometilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). La frase "cada uno de los alquilos citados", como se utiliza en la presente memoria, designa cualquiera de los restos alquilo precedentes dentro de un grupo tal como alcoxi, alquenilo o alquilamino. Los alquilos preferidos incluyen alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), lo más preferiblemente metilo y etilo.

10 Como se utiliza en la presente memoria, el término "cicloalquilo" designa un anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico (por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.2.1]octanilo y biciclo[5.2.0]nonanilo, etc.); que contiene opcionalmente 1 ó 2 dobles enlaces y está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes adecuados como se han definido anteriormente, tales como fluoro-, cloro-, trifluorometilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

15 Como se utiliza en la presente memoria, el término "halógeno" incluye fluoro-, cloro-, bromo- o yodo- o fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro.

20 Como se utiliza en la presente memoria, la expresión "alquilo sustituido con halo" designa un radical alquilo como se ha descrito anteriormente sustituido con uno o más halógenos incluyendo, pero sin limitación, clorometilo, diclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo y similares; opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes adecuados como se han definido anteriormente, tales como fluoro-, cloro-, trifluorometilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

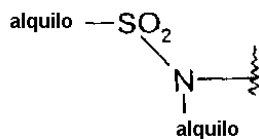
25 Como se utiliza en la presente memoria, el término "alquenilo" indica radicales insaturados de cadena lineal o ramificada de 2 a 6 átomos de carbono incluyendo, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), isopropenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares; opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes adecuados como se han definido anteriormente, tales como fluoro-, cloro-, trifluorometilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

30 Como se utiliza en la presente memoria, el término "alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)" se utiliza en la presente memoria para indicar radicales de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada con un tripe enlace incluyendo, pero sin limitación, etinilo, propinilo, butinilo y similares, opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados como se han definido anteriormente, tales como fluoro-, cloro-, trifluorometilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

35 Como se utiliza en la presente memoria, el término "carbonilo" o "(C=O)" (como se utiliza en frases tales como alquilcarbonilo, alquil-(C=O)- o alcóxicarbonilo) designa la asociación del resto >C=O a un segundo resto tal como un grupo alquilo o amino (es decir, un grupo amido). Alcoxycarbonilamino (es decir, alcóxi(C=O)-NH-) designa un grupo alquilcarbamato. El grupo carbonilo se define también equivalentemente en la presente memoria como (C=O). Alquilcarbonilamino designa grupos tales como acetamida.

Como se utiliza en la presente memoria, el término "oxo" se utiliza en la presente memoria para indicar un radical oxígeno unido por doble enlace (=O), siendo el otro átomo del enlace un átomo de carbono. Dicho radical puede considerarse también como un grupo carbonilo.

40 Como se utiliza en la presente memoria, el término "alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O<sub>2</sub>S-[alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N]-" se utiliza en la presente memoria para indicar un radical de fórmula



Como se utiliza en la presente memoria, el término "arilo" significa radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y similares; opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados como se han definido anteriormente, tales como fluoro-, cloro-, trifluorometilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

Como se utiliza en la presente memoria, el término "heteroarilo" designa un grupo heterocíclico aromático habitualmente con un heteroátomo en el anillo seleccionado de O, S y N. Además del citado heteroátomo, el grupo aromático puede tener opcionalmente hasta cuatro átomos de N en el anillo. Por ejemplo, el grupo heteroarilo incluye piridilo, piracínilo, pirimidinilo, piridacínilo, tienilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo (por ejemplo 1,3-oxazolilo, 1,2-oxazolilo), tiazolilo (por ejemplo 1,2-tiazolilo, 1,3-tiazolilo), pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo (por ejemplo 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo 1,2,3-oxadiazolilo), tiadiazolilo (por ejemplo 1,3,4-tiadiazolilo), quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, benzofurilo, indolilo y similares; opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados como se han definido anteriormente, tales como fluoro-, cloro-, trifluorometilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Los grupos heteroarilo particularmente preferidos incluyen oxazolilo, imidazolilo, piridilo, tienilo, furilo, tiazolilo y pirazolilo. Los grupos heteroarilo R<sup>3</sup> más preferidos son tienilo y furilo.

El término "heterocíclico", como se utiliza en la presente memoria, designa un grupo cíclico que contiene 1-9 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O, S(O)<sub>n</sub> o NR'. Los ejemplos de tales anillos incluyen acetidinilo, tetrahidrofurano, imidazolidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, pirazolidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrotiazinilo, tetrahidrotiadiazinilo, morfolinilo, oxetanilo, tetrahidrodiazinilo, oxazinilo, oxatiazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, cromanilo, isocromanilo, benzoxazinilo y similares. Son ejemplos de los citados sistemas de anillo monocíclicos saturados o parcialmente saturados el tetrahidrofurano-2-ilo, tetrahidrofurano-3-ilo, imidazolidin-1-ilo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, piperazin-3-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidina, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,3-pirazolidin-1-ilo, tiomorfolinilo, 1,2-tetrahidrotiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrotiazin-3-ilo, tetrahidrotiadiazinilo, morfolinilo, 1,2-tetrahidrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidro-diazin-1-ilo, 1,4-oxazin-2-ilo, 1,2,5-oxatiazin-4-ilo y similares; que contienen opcionalmente 1 ó 2 dobles enlaces y están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes adecuados como se han definido anteriormente, tales como fluoro-, cloro-, trifluorometilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Los heterociclos preferidos incluyen tetrahidrofurano, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo. Los heterociclos R<sup>3</sup> preferidos incluyen tetrahidrofurano, dioxanilo, tetrahidrotiofenilo, cromanilo, isocromanilo y sulfolanilo.

Los heteroátomos de nitrógeno como se utilizan en la presente memoria designan -N=, >N y -NH; en los que -N= designa un nitrógeno con doble enlace, >N designa un nitrógeno que contiene dos conexiones de enlace, y -N designa un nitrógeno que contiene un enlace.

"Realización", como se utiliza en la presente memoria, designa agrupaciones específicas de compuestos o usos en subgéneros discretos. Dichos subgéneros pueden caracterizarse según un sustituyente particular tal como un grupo R<sup>1</sup> o R<sup>8</sup> específico. Otros subgéneros se caracterizan según combinaciones de diversos sustituyentes, tales como todos los compuestos en los que R<sup>2</sup> es cloro- y R<sup>3</sup> es fenilo opcionalmente sustituido. La frase "en combinación con cada una de las realizaciones anteriormente citadas" designa combinaciones de la realización identificada con cada realización anteriormente identificada en la memoria. Así, una realización de compuestos en la que R<sup>3</sup> es fenilo opcionalmente sustituido "en combinación con cada una de las realizaciones anteriormente citadas" designa realizaciones adicionales que comprenden combinaciones de la realización de R<sup>3</sup> que es fenilo opcionalmente sustituido, con cada realización identificada anteriormente en la memoria.

Una realización preferida de la invención es aquel grupo de compuestos fenilo de fórmula I en la que cada uno de R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> es hidrógeno.

Otra realización más preferida de la invención es aquel grupo de compuestos amida de fórmula I (y los grupos de compuestos fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo y pirazinilo) en la que A es -(C=O)NH- y que se conocen como grupos benzamida, nicotinamida, picolinamida, isonicotinamida, piridazinamida, pirimidinamida y pirazinamida, respectivamente.

Otra realización de la invención es aquel grupo de compuestos amida inversa de fórmula I (y los grupos de compuestos fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo y pirazinilo) en la que A es -NH(C=O)- y que son conocidos como grupos formanilida, carboxaminopiridina, carboxaminopiridazina, carboxaminopirimidina y carboxaminopirazina,

respectivamente.

Otra realización de la invención es aquel grupo de compuestos de fórmula I (y los grupos de compuestos fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo y pirazinilo y los grupos de compuestos benzamida, nicotinamida, picolinamida, isonicotinamida, piridazinamida, pirimidinamida y pirazinamida y los grupos de compuestos formanilida, carboxaminopiridina, carboxaminopiridazina, carboxaminopirimidina y carboxaminopirazina) en la que R<sup>3</sup> es alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>) opcionalmente sustituido, más preferiblemente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, halo-, hidroxilo, -CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(S=O)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(SO<sub>2</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(C=O)-, formilo y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(C=O)-.

Otra realización de la invención es aquel grupo de compuestos de fórmula I (y los grupos de compuestos fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo y piracinilo, y los grupos de compuestos benzamida, nicotinamida, picolinamida, isonicotinamida, piridazinamida, pirimidinamida y piracinamida, y los grupos de compuestos formanilida, carboxaminopiridina, carboxaminopiridazina, carboxaminopirimidina y carboxaminopirazina) en la que R<sup>3</sup> es cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>s</sub>- opcionalmente sustituido, siendo R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> cada uno independientemente hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o siendo al menos uno de R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> distinto de hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (más preferiblemente en la que cada uno de R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, del CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> unido directamente al grupo A, es hidrógeno); más preferiblemente incluyendo los citados sustituyentes de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo-, hidroxilo, -CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(C=O)-, formilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(C=O)-; más preferiblemente en la que los citados sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, hidroxilo, -CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

Otra realización de la invención es aquel grupo de compuestos de fórmula I (y los grupos de compuestos fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo y piracinilo, y los grupos de compuestos benzamida, nicotinamida, picolinamida, isonicotinamida, piridazinamida, pirimidinamida y piracinamida, y los grupos de compuestos formanilida, carboxaminopiridina, carboxaminopiridazina, carboxaminopirimidina y carboxaminopirazina) en la que R<sup>3</sup> es cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>s</sub>- (más preferiblemente en la que cada uno de R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> del CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> unido directamente al grupo A es hidrógeno) opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (más preferiblemente un sustituyente) seleccionado del grupo que consiste en arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heteroarilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), heterociclilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-O-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-O-, heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-O- y heterocicilil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-O-, pudiendo estar opcionalmente sustituido cada uno de los sustituyentes arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heteroarilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) y heterociclilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) anteriormente citados con uno a tres restos por anillo, seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo-, hidroxilo, -CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(S=O)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(SO<sub>2</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(C=O)-, formilo y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(C=O)-.

Otra realización de la invención es aquel grupo de compuestos de fórmula I (y los grupos de compuestos fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo y pirazinilo y los grupos de compuestos benzamida, nicotinamida, picolinamida, isonicotinamida, piridazinamida, pirimidinamida y pirazinamida y los grupos de compuestos formanilida, carboxaminopiridina, carboxaminopiridazina, carboxaminopirimidina y carboxaminopirazina) en la que R<sup>3</sup> es cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>s</sub>- (más preferiblemente en la que cada uno de R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> del CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> unido directamente al grupo A es hidrógeno) opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente espiro (más preferiblemente un sustituyente) seleccionado del grupo que consiste en arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heteroarilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), heterociclilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-O-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-O-, heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-O- y heterocicilil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-O-, pudiendo estar opcionalmente sustituidos cada uno de los sustituyentes espiro arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heteroarilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) y heterociclilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) anteriormente citados con uno a tres restos por anillo, seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo-, hidroxilo, -CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(S=O)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(SO<sub>2</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(C=O)-, formilo y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(C=O)-.

Otra realización de la invención es aquel grupo de compuestos de fórmula I (y los grupos de compuestos fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo y piracinilo, y los grupos de compuestos benzamida, nicotinamida, picolinamida, isonicotinamida, piridazinamida, pirimidinamida y piracinamida, y el grupo de compuestos formanilida, carboxaminopiridina, carboxaminopiridazina, carboxaminopirimidina y carboxaminopirazina) en la que R<sup>3</sup> es cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>s</sub>- opcionalmente sustituido;

en la que R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (más preferiblemente en la que cada uno de R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> del CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> unido directamente al grupo A es hidrógeno);

en la que dicho cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>) del citado cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>s</sub>- está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heteroarilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), heterociclilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-O-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-O-, heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-O- y heterocicilil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-O-; pudiendo estar opcionalmente sustituidos cada uno de los sustituyentes arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heteroarilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) y heterociclilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) anteriormente citados con uno a tres restos por anillo, seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo-, hidroxilo, -CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(S=O)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(SO<sub>2</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(C=O)-, formilo y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(C=O)-; y

en la que dicho cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>) del citado cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>s</sub>- está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo-, hidroxilo, -CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(C=O)-, formilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(C=O)-; más preferiblemente en la que los citados sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo-, hidroxilo, -CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

Otra realización de la invención es aquel grupo de compuestos de fórmula I (y los grupos de compuestos fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo y piracínilo, y los grupos de compuestos benzamida, nicotinamida, picolinamida, isonicotinamida, piridacinamida, pirimidinamida y piracínamida, y el grupo de compuestos formanilida, carboxaminopiridina, carboxaminopiridazina, carboxaminopirimidina y carboxaminopirazina) en la que R<sup>3</sup> es aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>-(CH<sub>2</sub>)-; siendo R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> cada uno independientemente hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (más preferiblemente en la que cada uno de R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> del CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> unido directamente al grupo A es hidrógeno); más preferiblemente en la que dicho arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) del citado miembro del grupo aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>-(CH<sub>2</sub>)- está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo-, hidroxilo, -CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), formilo, benciloxi- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(C=O)-; más preferiblemente en la que el citado arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) del citado miembro del grupo aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>-(CH<sub>2</sub>)- está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo-, -CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), benciloxi- y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

Otra realización de la invención es aquel grupo de compuestos de fórmula I (y los grupos de compuestos fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo y piracínilo, y los grupos de compuestos benzamida, nicotinamida, picolinamida, isonicotinamida, piridacinamida, pirimidinamida y piracínamida, y el grupo de compuestos formanilida, carboxaminopiridina, carboxaminopiridazina, carboxaminopirimidina y carboxaminopirazina) en la que R<sup>3</sup> es aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>-(CH<sub>2</sub>)-; estando seleccionados R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (más preferiblemente en la que cada uno de R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> del CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> unido directamente al grupo A es hidrógeno); y en la que dicho arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) del citado miembro del grupo aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>-(CH<sub>2</sub>)- está sustituido con al menos un sustituyente (más preferiblemente un sustituyente) seleccionado del grupo que consiste en arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heteroarilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), heterociclilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-O-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-O-, heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-O- y heterocicilil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-O-; pudiendo estar opcionalmente sustituido cada uno de los sustituyentes anteriormente citados con uno a tres restos por anillo seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo-, hidroxilo, -CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(S=O)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(SO<sub>2</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(C=O)-, formilo y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(C=O)-.

Otra realización de la invención es aquel grupo de compuestos de fórmula I (y los grupos de compuestos fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo y piracínilo, y los grupos de compuestos benzamida, nicotinamida, picolinamida, isonicotinamida, piridacinamida, pirimidinamida y piracínamida, y los grupos de compuestos formanilida, carboxaminopiridina, carboxaminopiridazina, carboxaminopirimidina y carboxaminopirazina) en la que R<sup>3</sup> es aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>-(CH<sub>2</sub>)-; seleccionándose cada R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> independientemente del grupo que consiste en hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (más preferiblemente en el que cada uno de R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> del CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> unido directamente al grupo A es hidrógeno); y en la que dicho arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) del citado miembro del grupo aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>-(CH<sub>2</sub>)- está sustituido con al menos un sustituyente espiro (más preferiblemente un sustituyente) seleccionado del grupo que consiste en arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heteroarilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), heterociclilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-O-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-O-, heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-O- y heterocicilil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-O-; pudiendo estar opcionalmente sustituido el sustituyente espiro anteriormente citado con uno a tres restos por anillo seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo-, hidroxilo, -CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(S=O)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(SO<sub>2</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(C=O)-, formilo y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(C=O)-.

Otra realización de la invención es aquel grupo de compuestos de fórmula I (y los grupos de compuestos fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo y piracínilo, y los grupos de compuestos benzamida, nicotinamida, picolinamida, isonicotinamida, piridacinamida, pirimidinamida y piracínamida, y los grupos de compuestos formanilida, carboxaminopiridina, carboxaminopiridazina, carboxaminopirimidina y carboxaminopirazina) en la que R<sup>3</sup> es heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>s</sub>- (más preferiblemente en la que cada uno de R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> del CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> unido directamente al grupo A es hidrógeno) opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono del anillo, que pueda llevar un sustituyente adicional, con uno a tres sustituyentes por anillo seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo-, hidroxilo, -CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(C=O)-, formilo y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(C=O)- (más preferiblemente en la que los citados sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halo-, -CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), formilo y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(C=O)-).

Otra realización de la invención es aquel grupo de compuestos de fórmula I (y los grupos de compuestos fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo y piracínilo, y los grupos de compuestos benzamida, nicotinamida, picolinamida, isonicotinamida, piridacinamida, pirimidinamida y piracínamida, y los grupos de compuestos formanilida, carboxaminopiridina, carboxaminopiridazina, carboxaminopirimidina y carboxaminopirazina) en la que R<sup>3</sup> es heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>s</sub>- (más preferiblemente en la que cada uno de R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> del CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> unido directamente al grupo A es hidrógeno) opcionalmente sustituido en al menos un átomo de carbono del anillo que pueda llevar, un sustituyente adicional, con



un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heteroarilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), heterociclilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-O-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-O-, heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-O- y heterociclil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-O-; pudiendo estar opcionalmente sustituidos los arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heteroarilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), heterociclilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-O-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-O-, heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-O- y heterociclil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-O- anteriormente citados en cualquier átomo de carbono del anillo con uno a tres restos por anillo seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, -CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(S=O)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(SO<sub>2</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(C=O)-, formilo y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(C=O)-.

Otra realización de la invención es aquel grupo de compuestos de fórmula I (y los grupos de compuestos fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo y piracino, y los grupos de compuestos benzamida, nicotinamida, picolinamida, isonicotinamida, piridacinamida, pirimidinamida y pirazinamida, y los grupos de compuestos formanilida, carboxaminopiridina, carboxaminopiridazina, carboxaminopirimidina y carboxaminopiracina) en la que R<sup>3</sup> es heterociclil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>8</sub>- (más preferiblemente en la que cada uno de R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> del CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> unido directamente al grupo A es hidrógeno) opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono del anillo (más preferiblemente un átomo de carbono), que pueda llevar un sustituyente adicional, con uno a tres sustituyentes por anillo seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo-, hidroxilo, -CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(C=O)-, formilo y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(C=O)- (más preferiblemente en la que los citados sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halo-, -CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo-, formilo y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(C=O)-).

Otra realización de la invención es aquel grupo de compuestos de fórmula I (y los grupos de compuestos fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo y piracino, y los grupos de compuestos benzamida, nicotinamida, picolinamida, isonicotinamida, piridacinamida, pirimidinamida y pirazinamida y los grupos de compuestos formanilida, carboxaminopiridina, carboxaminopiridazina, carboxaminopirimidina y carboxaminopiracina) en la que R<sup>9</sup> es heterociclil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>8</sub>- (más preferiblemente en la que cada uno de R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> del CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> unido directamente al grupo A es hidrógeno) opcionalmente sustituido en al menos un átomo de carbono del anillo (más preferiblemente un átomo de carbono) capaz de soportar un sustituyente adicional con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heteroarilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), heterociclilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-O-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-O-, heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-O- y heterociclil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-O-; pudiendo estar opcionalmente sustituidos los arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heteroarilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), heterociclilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-O-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-O-, heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-O- y heterociclil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-O- anteriormente citados en cualquier átomo de carbono del anillo con uno a tres restos por anillo seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, -CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(S=O)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(SO<sub>2</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(C=O)-, formilo y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(C=O)-.

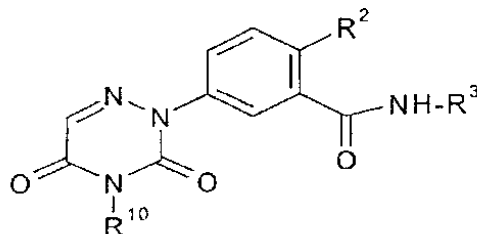
Otra realización de la invención es aquel grupo de compuestos en el que R<sup>2</sup> es cloro- o bromo-, más preferiblemente en el que R<sup>2</sup> es cloro-.

Otra realización de la invención es aquel grupo de compuestos en el que R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o -CN, más preferiblemente en el que R<sup>2</sup> es metilo.

Otra realización de la invención es aquel grupo de compuestos en el que R<sup>2</sup> es hidroxilo.

Otra realización de la invención es aquel grupo de compuestos en el que R<sup>7</sup> es distinto de hidrógeno.

Una realización más preferida de la invención se refiere a compuestos de fórmula I en los que el citado compuesto de fórmula I tiene la fórmula



Ia

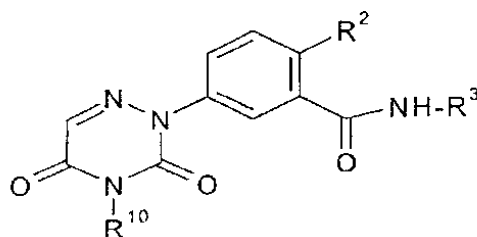
en la que R<sup>3</sup> es alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>); pudiendo estar opcionalmente sustituido el citado alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>) con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de cloro-, fluoro-, arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heteroarilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) y heterociclilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>); pudiendo estar opcionalmente sustituidos cada uno de los citados arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heteroarilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) y heterociclilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) en cualquier átomo de carbono que pueda llevar un resto adicional, con uno a tres restos por anillo seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, -CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(S=O)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(SO<sub>2</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(C=O)-,

formilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(C=O)-, arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heteroarilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), heterociclilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-O-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-O-, heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-O- y heterocicilil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-O-; pudiendo estar también opcionalmente sustituidos los citados sustituyentes cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) y heterociclilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) con oxo-; y

R<sup>10</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

5 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

Otra realización más preferida de la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que el citado compuesto de fórmula I tiene la fórmula



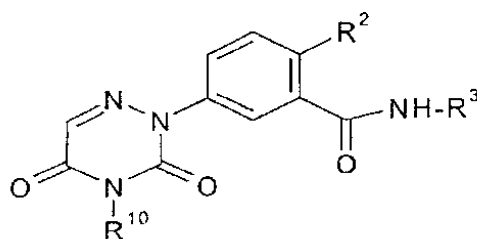
Ia

10 en la que R<sup>3</sup> es aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>; pudiendo estar opcionalmente sustituido el citado arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, -CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(C=O)-, formilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(C=O)-, arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heteroarilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), heterociclilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-O-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-O-, heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-O- y heterocicilil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-O-; pudiendo estar opcionalmente sustituidos cada uno de los sustituyentes arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heteroarilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) y heterociclilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) anteriormente citados con uno a tres restos por anillo seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, -CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(S=O)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(SO<sub>2</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(C=O)-F, formilo y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(C=O)-,

15

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización más preferida de la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que el citado compuesto de fórmula I tiene la fórmula



Ia

20 en la que R<sup>3</sup> es cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>s</sub>; opcionalmente sustituido, siendo cada R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> independientemente hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o siendo al menos uno de R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> distinto de hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (más preferiblemente en la que cada uno de R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> del CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> unido directamente al grupo A es hidrógeno); halo, hidroxilo, -CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(C=O)-, formilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(C=O)-, arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heteroarilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), heterociclilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-O-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-O-, heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-O- y heterocicilil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-O-; pudiendo estar opcionalmente sustituidos cada uno de los sustituyentes arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heteroarilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) y heterociclilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) anteriormente citados con uno a tres restos por anillo seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, -CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S-.

25

30 Son ejemplos de compuestos preferidos específicos de fórmula I los siguientes:

2-cloro-N-[2-(2-clorofenil)etil]-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triacin-2-il)benzamida;

2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triacin-2-il)-N-[2-(2-fluorofenil)etil]benzamida;

2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triacin-2-il)-N-(2,2-difeniletíl)benzamida;  
 N-[2-(2-clorofenil)etil]-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triacin-2-il)-2-metilbenzamida;  
 N-[2-(2-benciloxifenil)etil]-2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triacin-2-il)benzamida;  
 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-(1-fenilciclohexilmetil)benzamida;  
 5 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-(1-*p*-tolilciclohexilmetil)benzamida;  
 2-cloro-N-[2-(2-clorofenil)etil]-5-(4-metil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triacin-2-il)benzamida;  
 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-[2-(2-trifluorometilfenil)etil]benzamida; y  
 2-cloro-N-[2-(2-clorofenil)etil]-5-(3-oxo-2,3-dihidrobenczo[1,4]tiacin-4-il)benzamida.

Son ejemplos de otros compuestos de fórmula I los siguientes:

- 10 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-(2-etilbutil)benzamida;  
 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-(4-fenilbutil)benzamida;  
 2-cloro-N-[2-(4-clorofenil)etil]-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)benzamida;  
 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-fenilbenzamida;  
 N-[2-(4-bromofenil)etil]-2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)benzamida;
- 15 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-[2-(3-fluorofenil)etil]benzamida;  
 2-cloro-N-[2-(2,6-diclorofenil)etil]-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il) benzamida;  
 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-[2-(3-metoxifenil)etil]benzamida;  
 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-pentilbenzamida;  
 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-[2-(2-etoxifenil)etil]benzamida;
- 20 N-[2-(5-bromo-2-metoxifenil)etil]-2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)benzamida;  
 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-octilbenzamida;  
 2-cloro-N-[2-(3-clorofenil)etil]-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)benzamida;  
 2-cloro-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)benzamida;  
 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-hexilbenzamida;
- 25 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-[2-(4-fluorofenil)etil]benzamida;  
 2-cloro-N-ciclohexilmetil-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)benzamida;  
 2-cloro-N-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)benzamida;  
 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-(2-fenilpropil)benzamida;  
 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-(2-tiofen-2-iletíl)benzamida;
- 30 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-[2-(2-metoxifenil)etil]benzamida;  
 N-[2-(2-bromo-4-metoxifenil)etil]-2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)benzamida;  
 2-cloro-N-[2-(4-clorofenil)propil]-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)benzamida;  
 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-(1-hidroxiciclohexilmetil)benzamida;  
 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-(5-hidroxi-1,3,3-trimetilciclohexilmetil)-benzamida;
- 35 N-biciclo[2.2.1]hept-2-ilmetil-2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)benzamida;

- éster metílico del ácido 3-{{2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)benzoilamino}metil}-ciclohexanocarboxílico;
- N-biciclo[2.2.1]hept-2-ilmetil-2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)benzamida;
- 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-(2-m-toliletil)benzamida;
- 5 2-cloro-N-[2-(3-clorofenil)-2-hidroxietil]-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)benzamida;
- 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-[2-(3-fluorofenil)-2-hidroxietil]benzamida;
- éster metílico del ácido 3-{{2-[2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)benzoilamino]etil}benzoico};
- 2-cloro-N-(6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]hept-2-ilmetil)-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-benzamida;
- 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-(2-hidroxi-2-feniletil)benzamida;
- 10 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-isocroman-1-ilmetilbenzamida;
- 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-[2-(3-metilsulfanilfenil)etil]benzamida;
- 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-(2-metoxi-2-feniletil)benzamida;
- 2-cloro-N-(6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]hept-2-ilmetil)-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-benzamida;
- 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-(1-fenilciclopentilmetil)benzamida;
- 15 2-cloro-N-[2-(2-clorofenil)etil]-5-(2-oxopiperidin-1-il)benzamida;
- 2-cloro-N-[2-(2-clorofenil)etil]-5-(3-metoxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)benzamida;
- 2-cloro-N-[2-(2-clorofenil)etil]-5-(4-etil-2,3-dioxopiperazin-1-il)benzamida;
- 2-cloro-N-[2-(2-clorofenil)etil]-5-(2-oxooxazolidin-3-il)benzamida;
- 2-cloro-N-[1-(4-clorofenil)-4,4-difluorociclohexil-metil]-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)benzamida;
- 20 2-cloro-N-[3-(4-clorofenil)tetrahidropiran-3-ilmetil]-5-[3,5-dioxo-4-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]benzamida;
- 2-cloro-N-[2-(4-fluorofenil)tetrahidropiran-2-ilmetil]-5-(3-metil-5-oxo-1,5-dihidro-[1,2,4]triazol-4-il)benzamida;
- N-[2-(4-fluorofenil)-[1,3]dioxan-2-ilmetil]-2-metil-5-(5-oxo-1,5-dihidro-[1,2,4]triazol-4-il)benzamida;
- N-[2-(4-fluorofenil)tetrahidropiran-2-ilmetil]-2-metil-5-[5-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-[1,2,4]triazol-4-il]benzamida;
- 25 5-(2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-N-[2-(4-fluorofenil)-2-hidroxipropil]-2-metilbenzamida;
- N-[2-(2-clorofenil)-2-hidroxipropil]-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metilbenzamida;
- N-[2-cloro-5-(3-metil-2,5-dioxo-2,5-dihidropirrol-1-il)fenil]-3-(2-clorofenil)butiramida;
- N-[2-cloro-5-(3-oxo-2,3-dihidrobenczo[1,4]tiazin-4-il)fenil]-3-(2-clorofenil)-3-metilbutiramida;
- 2-cloro-N-[2-(2-clorofenil)-2-metilpropil]-5-(3-oxo-2,3-dihidrobenczo[1,4]oxazin-4-il)benzamida;
- 30 2-cloro-N-[2-(2-clorotiofen-3-il)etil]-5-(3-oxo-2,3-dihidrobenczo[1,4]tiazin-4-il)benzamida;
- N-[2-(3-clorotiofen-2-il)etil]-2-metil-5-(7-metil-3-oxo-2,3-dihidrobenczo[1,4]tiazin-4-il)benzamida;
- 2-cloro-N-[2-(3-metilfuran-2-il)etil]-5-(3-oxo-2,3-dihidro-[1,4]tiazin-4-il)benzamida;
- 2-cloro-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-N-(2-furan-2-iletil)benzamida;
- 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]-triazin-2-il)-N-(1-hidroxicicloheptilmetil)benzamida;
- 35 2-cloro-5-(3,5-dioxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]-triazin-4-il)-N-(1-hidroxicicloheptilmetil)benzamida;
- 2-cloro-N-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexilmetil)-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]-triazin-2-il)benzamida;

- 2-cloro-N-[4,4-difluoro-1-(5-metiltiofen-2-il)ciclohexilmetil]-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)benzamida;  
 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]-triazin-2-il)-N-[2-(5-fluorotiofen-2-il)tetrahidropiran-2-ilmetil]benzamida;  
 2-cloro-N-(1-hidroxicicloheptilmetil)-5-(3-metil-5-oxo-1,5-dihidro-[1,2,4]triazol-4-il)benzamida;  
 2-cloro-N-cicloheptilmetil-5-(5-oxo-3-trifluoro-metil-1,5-dihidro-[1,2,4]triazol-4-il)benzamida;
- 5 2-cloro-5-(3-metil-5-oxo-1,5-dihidro-[1,2,4]triazol-4-il)-N-[2-(4-trifluorometilfenil)-[1,3]dioxan-2-ilmetil]benzamida;  
 2-cloro-N-[2-(4-fluorofenil)-[1,3]dioxan-2-ilmetil]-5-(5-oxo-1,5-dihidro[1,2,4]triazol-4-il)benzamida;  
 2-cloro-N-[3-(4-fluorofenil)tetrahidropiran-3-ilmetil]-5-[5-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-[1,2,4]triazol-4-il]benzamida;  
 N-[2-cloro-5-(3-oxo-2,3-dihidrobenczo[1,4]tiazin-4-il)fenil]-3-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]propionamida; y  
 N-[2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]-triazin-2-il)fenil]-3-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-propionamida.
- 10 Los ejemplos de nicotinamidas específicas de la invención incluyen:  
 2-cloro-N-[1-(4-clorofenil)-4,4-difluorociclohexil-metil]-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)nicotinamida;  
 2-cloro-N-[3-(4-clorofenil)tetrahidropiran-3-ilmetil]-5-[3,5-dioxo-4-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]nicotinamida;  
 2-cloro-N-[2-(4-fluorofenil)tetrahidropiran-2-ilmetil]-5-(3-metil-5-oxo-1,5-dihidro-[1,2,4]triazol-4-il)nicotinamida;
- 15 N-[2-(4-fluorofenil)-[1,3]dioxan-2-ilmetil]-2-metil-5-(5-oxo-1,5-dihidro-[1,2,4]triazol-4-il)nicotinamida;  
 N-[2-(4-fluorofenil)tetrahidropiran-2-ilmetil]-2-metil-5-[5-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-[1,2,4]triazol-4-il]nicotinamida;  
 5-(2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-N-[2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiopropil]-2-metilnicotinamida;  
 N-[2-(2-clorofenil)-2-hidroxiopropil]-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metilnicotinamida;
- 20 2-cloro-N-[2-(2-clorofenil)-2-metilpropil]-5-(3-oxo-2,3-dihidrobenczo[1,4]oxazin-4-il)nicotinamida;  
 2-cloro-N-[2-(2-clorotiofen-3-il)etil]-5-(3-oxo-2,3-dihidrobenczo[1,4]tiazin-4-il)nicotinamida;  
 N-[2-(3-clorotiofen-2-il)etil]-2-metil-5-(7-metil-3-oxo-2,3-dihidrobenczo[1,4]tiazin-4-il)nicotinamida;  
 2-cloro-N-[2-(3-metilfuran-2-il)etil]-5-(3-oxo-2,3-dihidro-[1,4]tiazin-4-il)nicotinamida;  
 2-cloro-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-N-(2-furan-2-iletal)nicotinamida;
- 25 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]tiazin-2-il)-N-(1-hidroxicicloheptilmetil)nicotinamida;  
 2-cloro-5-(3,5-dioxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il)-N-(1-hidroxicicloheptilmetil)nicotinamida;  
 2-cloro-N-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexilmetil)-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)nicotinamida;  
 2-cloro-N-[4,4-difluoro-1-(5-metiltiofen-2-il)ciclohexilmetil]-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)nicotinamida;  
 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-[2-(5-fluorotiofen-2-il)tetrahidropiran-2-ilmetil]nicotinamida;
- 30 2-cloro-N-(1-hidroxicicloheptilmetil)-5-(3-metil-5-oxo-1,5-dihidro[1,2,4]triazol-4-il)nicotinamida;  
 2-cloro-N-cicloheptilmetil-5-(5-oxo-3-trifluoro-metil-1,5-dihidro-[1,2,4]triazol-4-il)nicotinamida;  
 2-cloro-5-(3-metil-5-oxo-1,5-dihidro-[1,2,4]triazol-4-il)-N-[2-(4-trifluorometilfenil)-[1,3]dioxan-2-ilmetil]nicotinamida;  
 2-cloro-N-[2-(4-fluorofenil)-[1,3]dioxan-2-ilmetil]-5-(5-oxo-1,5-dihidro[1,2,4]triazol-4-il)nicotinamida;
- 35 2-cloro-N-[3-(4-fluorofenil)tetrahidropiran-3-ilmetil]-5-[5-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-[1,2,4]triazol-4-il]nicotinamida;  
 2-cloro-N-[2-(2-clorofenil)etil]-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)nicotinamida;  
 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-[2-(2-fluorofenil)etil]nicotinamida;

2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-(2,2-difeniletíl)nicotinamida;  
 N-[2-(2-clorofenil)etil]-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-2-metilnicotinamida;  
 N-[2-(2-benciloxifenil)etil]-2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)nicotinamida;  
 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-[1-fenilciclohexilmetil]nicotinamida;

- 5 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-(1-p-tolilciclohexilmetil)nicotinamida;  
 2-cloro-N-[2-(2-clorofenil)etil]-5-(4-metil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)nicotinamida;  
 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-[2-(2-trifluorometilfenil)etil]nicotinamida; y  
 2-cloro-N-[2-(2-clorofenil)etil]-5-(3-oxo-2,3-dihidrobenczo[1,4]tiazin-4-il)nicotinamida.

Los ejemplos de isonicotinamidas específicas de la invención incluyen:

- 10 5-cloro-N-[1-(4-clorofenil)-4,4-difluorociclohexil-metil]-2-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)isonicotinamida;  
 5-cloro-N-[3-(4-clorofenil)tetrahidropiran-3-ilmetil]-2-[3,5-dioxo-4-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]isonicotinamida;  
 5-cloro-N-[2-(4-fluorofenil)tetrahidropiran-2-ilmetil]-2-(3-metil-5-oxo-1,5-dihidro-[1,2,4]triazol-4-il)isonicotinamida;  
 N-[2-(4-fluorofenil)-[1,3]dioxan-2-ilmetil]-5-metil-2-(5-oxo-1,5-dihidro[1,2,4]triazol-4-il)isonicotinamida;
- 15 N-[2-(4-fluorofenil)tetrahidropiran-2-ilmetil]-5-metil-2-[5-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-[1,2,4]triazol-4-il]isonicotinamida;  
 2-(2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-N-[2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiopropil]-5-metilisonicotinamida;  
 N-[2-(2-clorofenil)-2-hidroxiopropil]-2-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-5-metilisonicotinamida;  
 5-cloro-N-[2-(2-clorofenil)-2-metilpropil]-2-(3-oxo-2,3-dihidrobenczo[1,4]oxazin-4-il)isonicotinamida;
- 20 5-cloro-N-[2-(2-clorotiofen-3-il)etil]-2-(3-oxo-2,3-dihidrobenczo[1,4]tiazin-4-il)isonicotinamida;  
 N-[2-(3-clorotiofen-2-il)etil]-5-metil-2-(7-metil-3-oxo-2,3-dihidrobenczo[1,4]tiazin-4-il)isonicotinamida;  
 5-cloro-N-[2-(3-metilfuran-2-il)etil]-2-(3-oxo-2,3-dihidro-[1,4]tiazin-4-il)isonicotinamida;  
 5-cloro-2-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-N-(2-furan-2-iletíl)isonicotinamida;  
 5-cloro-2-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-(1-hidroxicicloheptilmetil)isonicotinamida;
- 25 5-cloro-2-(3,5-dioxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il)-N-(1-hidroxicicloheptilmetil)isonicotinamida;  
 5-cloro-N-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexilmetil)-2-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)isonicotinamida;  
 5-cloro-N-[4,4-difluoro-1-(5-metiltiofen-2-il)ciclo-hexilmetil]-2-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)isonicotinamida;  
 5-cloro-2-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-[2-(5-fluorotiofen-2-il)tetrahidropiran-2-ilmetil]isonicotinamida;  
 5-cloro-N-(1-hidroxicicloheptilmetil)-2-(3-metil-5-oxo-1,5-dihidro-[1,2,4]triazol-4-il)isonicotinamida;
- 30 5-cloro-N-cicloheptilmetil-2-(5-oxo-3-trifluoro-metil-1,5-dihidro-[1,2,4]triazol-4-il)isonicotinamida;  
 5-cloro-2-(3-metil-5-oxo-1,5-dihidro-[1,2,4]triazol-4-il)-N-[2-(4-trifluorometilfenil)-[1,3]dioxan-2-ilmetil]isonicotinamida;  
 5-cloro-N-[2-(4-fluorofenil)-[1,3]dioxan-2-ilmetil]-2-(5-oxo-1,5-dihidro-[1,2,4]triazol-4-il)isonicotinamida;  
 5-cloro-N-[3-(4-fluorofenil)tetrahidropiran-3-ilmetil]-2-[5-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-[1,2,4]triazol-4-il]isonicotinamida;
- 35 5-cloro-N-[2-(2-clorofenil)etil]-2-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)isonicotinamida;  
 5-cloro-2-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-[2-(2-fluorofenil)etil]isonicotinamida;  
 5-cloro-2-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-(2,2-difeniletíl)isonicotinamida;

N-[2-(2-clorofenil)etil]-2-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-5-metilisonicotinamida;

N-[2-(2-benciloxifenil)etil]-5-cloro-2-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)isonicotinamida;

5-cloro-2-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-(1-fenilciclohexilmetil)isonicotinamida;

5-cloro-2-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-(1-p-tolilciclohexilmetil)isonicotinamida;

5 5-cloro-N-[2-(2-clorofenil)etil]-2-(4-metil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)isonicotinamida;

5-cloro-2-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-[2-(2-trifluorometilfenil)etil]isonicotinamida; y

5-cloro-N-[2-(2-clorofenil)etil]-2-(3-oxo-2,3-dihidrobenzo[1,4]tiazin-4-il)isonicotinamida.

Los ejemplos específicos de otras piridin-2-carboxamidas incluyen:

[2-(2-clorofenil)etil]amida del ácido 3-cloro-6-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)piridin-2-carboxílico;

10 (2,2-difeniletil)amida del ácido 3-cloro-6-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)piridin-2-carboxílico;

[2-(2-clorofenil)etil]amida del ácido 6-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-3-metilpiridin-2-carboxílico;

[2-(2-benciloxifenil)etil]amida del ácido 3-cloro-6-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)piridin-2-carboxílico;

(1-fenilciclohexilmetil)amida del ácido 3-cloro-6-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)piridin-2-carboxílico;

(1-p-tolilciclohexilmetil)amida del ácido 3-cloro-6-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)piridin-2-carboxílico;

15 [2-(2-clorofenil)etil]amida del ácido 3-cloro-6-(4-metil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)piridin-2-carboxílico;

[2-(2-trifluorometilfenil)etil]amida del ácido 3-cloro-6-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)piridin-2-carboxílico; y

[2-(2-clorofenil)etil]amida del ácido 3-cloro-6-(3-oxo-2,3-dihidrobenzo[1,4]tiazin-4-il)piridin-2-carboxílico.

La presente invención incluye también compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los citados en la Fórmula I, excepto por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo con una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o el número másico encontrado habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente. Los compuestos de la presente invención, los profármacos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los citados compuestos o de los citados profármacos que contienen los isótopos anteriormente citados y/o otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos de la presente invención marcados isotópicamente, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radioactivos tales como  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ , son útiles en ensayos de distribución en los tejidos de un fármaco y/o sustrato. Los isótopos tritio, es decir,  $^3\text{H}$ , y carbono 14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio, es decir  $^2\text{H}$ , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo un aumento de la semivida *in vivo* o una reducción de los requisitos de dosificación, y por tanto, pueden preferirse en ciertas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula I de esta invención y los profármacos de los mismos pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas y/o en los ejemplos y preparaciones que siguen, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible con un reactivo no marcado isotópicamente.

Los compuestos de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos pueden utilizarse en la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico de cualquier estado patológico en un humano, u otro mamífero, que esté exacerbado o causado por una producción excesiva o desregulada de citoquina por las células de dicho mamífero, tales como, pero sin limitación, monocitos y/o macrófagos.

40 La presente invención se refiere a un procedimiento para tratar una enfermedad mediada por P2X<sub>7</sub> en un mamífero necesitado de ello, que comprende administrar al citado mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I.

La presente invención se refiere también a un procedimiento para tratar una afección seleccionada del grupo que consiste en artritis (incluyendo artritis psoriásica, síndrome de Reiter, artritis reumatoide, gota, artritis traumática, artritis de rubeola, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa y sinovitis aguda), enfermedades inflamatorias del intestino, enfermedad de Crohn, enfisema, síndrome de dificultad respiratoria aguda, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar crónica inflamatoria, silicosis, sarcoidosis pulmonar, reacciones alérgicas, hipersensibilidad alérgica por contacto, eczema, dermatitis de

contacto, psoriasis, quemaduras de sol, cáncer, ulceración de tejidos, reestenosis, enfermedad periodontal, epidermolisis ampollosa, osteoporosis, enfermedad de resorción ósea, dehiscencia de implantes de articulaciones protésicas, aterosclerosis, aneurisma aórtico, insuficiencia cardiaca congestiva, infarto de miocardio, apoplejía, isquemia cerebral, traumatismo craneal, traumatismo neurológico, daño de la médula espinal, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, migraña, depresión, neuropatía periférica, dolor, angiopatía amiloide cerebral, potenciación nootrópica o de la cognición, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, angiogénesis ocular, daño en la córnea, degeneración macular, cicatriz corneal, escleritis, cicatrices aberrantes de heridas, quemaduras, trastornos autoinmunes, enfermedad de Huntington, diabetes, SIDA, caquexia, sepsis, shock séptico, shock endotóxico, shock de la conjuntivitis, sepsis gram negativa, síndrome del shock tóxico, malaria cerebral, daño por reperfusión cardiaca y renal, trombosis, glomerulonefritis, reacción del hospedador frente al injerto, rechazo de aloinjerto, toxicidad por trasplante de órganos, colitis ulcerosa o degeneración muscular, en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende administrar al citado mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula I eficaz en el tratamiento de dicha afección.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad mediada por P2X<sub>7</sub> en un mamífero, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto según la fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en artritis (incluyendo artritis psoriásica, síndrome de Reiter, artritis reumatoide, gota, artritis traumática, artritis de rubeola, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa y sinovitis aguda), enfermedades inflamatorias del intestino, enfermedad de Crohn, enfisema, síndrome de dificultad respiratoria aguda, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar crónica inflamatoria, silicosis, sarcoidosis pulmonar, reacciones alérgicas, hipersensibilidad alérgica por contacto, eczema, dermatitis de contacto, psoriasis, quemaduras de sol, cáncer, ulceración de tejidos, reestenosis, enfermedad periodontal, epidermolisis ampollosa, osteoporosis, enfermedad de resorción ósea, dehiscencia de implantes de articulaciones protésicas, aterosclerosis, aneurisma aórtico, insuficiencia cardiaca congestiva, infarto de miocardio, apoplejía, isquemia cerebral, traumatismo craneal, traumatismo neurológico, daño de la médula espinal, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, migraña, depresión, neuropatía periférica, dolor, angiopatía amiloide cerebral, potenciación nootrópica o de la cognición, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, angiogénesis ocular, daño en la córnea, degeneración macular, cicatriz corneal, escleritis, cicatrices aberrantes de heridas, quemaduras, trastornos autoinmunes, enfermedad de Huntington, diabetes, SIDA, caquexia, sepsis, shock séptico, shock endotóxico, shock de la conjuntivitis, sepsis gram negativa, síndrome del shock tóxico, malaria cerebral, daño por reperfusión cardiaca y renal, trombosis, glomerulonefritis, reacción del hospedador frente al injerto, rechazo de aloinjerto, toxicidad por trasplante de órgano, colitis ulcerosa o degeneración muscular en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I eficaz en el tratamiento de dicha afección y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Preferiblemente, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de la artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis, dermatitis alérgica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), hiperrespuesta de las vías aéreas, shock séptico, glomerulonefritis, enfermedad del intestino irritable, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, aterosclerosis, crecimiento y metástasis de células malignas, leucemia mieloblástica, diabetes, enfermedad de Alzheimer, meningitis, osteoporosis, daño por quemaduras, enfermedad cardiaca isquémica, apoplejía y venas varicosas.

La presente invención proporciona también un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente en la presente memoria, para uso en terapia.

En otro aspecto la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente en la presente memoria, en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

La invención proporciona también un procedimiento de tratamiento de la osteoartritis que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente, como se ha definido anteriormente en la presente memoria.

La invención proporciona también un procedimiento para producir una inmunosupresión (por ejemplo en el tratamiento de artritis reumatoide, enfermedad del intestino irritable, aterosclerosis o psoriasis) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente, como se ha definido anteriormente en la presente memoria.

La invención proporciona también un procedimiento de tratamiento de una enfermedad obstructiva de las vías aéreas (por ejemplo asma o COPD) que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente, como se ha



definido anteriormente en la presente memoria.

El término "tratar", como se utiliza en la presente memoria, designa revertir, aliviar, inhibir la progresión, o prevenir la enfermedad o afección a la que se refiere dicho término, o uno o más síntomas de dicha enfermedad o afección. El término "tratamiento", como se utiliza en la presente memoria, designa el acto de tratar, como se acaba de definir "tratar" inmediatamente antes.

5

La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente en la presente memoria, en asociación con un coadyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10

La invención proporciona también un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de la invención, que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente en la presente memoria, con un coadyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15

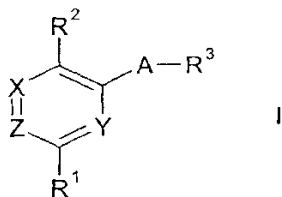
Para los usos terapéuticos anteriormente citados, la dosificación administrada variará, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. La dosificación diaria del compuesto de fórmula (I)/sal/solvato (ingrediente activo) puede estar en el intervalo de 1 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 250 mg, más preferiblemente de 10 mg a 100 mg.

La presente invención comprende también composiciones de liberación sostenida.

La presente invención se refiere también a los procesos de preparación de los compuestos de fórmula I y a los intermedios utilizados en dichos procesos.

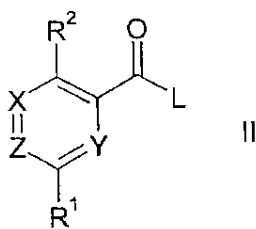
20

Una realización de los procesos de la invención se refiere a la preparación de compuestos de fórmula



en la que A, X, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han descrito anteriormente (incluyendo todas las realizaciones y preferencias de fórmula I descritas anteriormente), que comprende hacer reaccionar:

a) un compuesto de fórmula



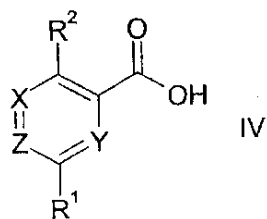
25

en la que X, Y, Z, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se han definido anteriormente; L es halo o anhídrido-, con un compuesto de fórmula



en la que R<sup>3</sup> es como se ha definido anteriormente; y una base; o

b) un compuesto de fórmula

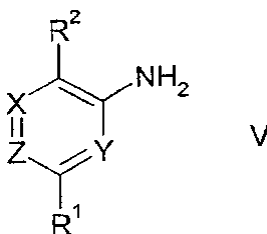


en la que X, Y, Z, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se han descrito anteriormente; con un compuesto de fórmula

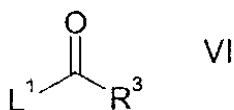


5 en la que R<sup>3</sup> es como se ha definido anteriormente; en presencia de un reactivo de acoplamiento, una base y un disolvente; o

c) un compuesto de fórmula

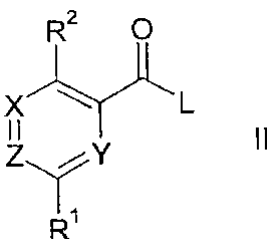


en la que X, Y, Z, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se han definido anteriormente; con un compuesto de fórmula



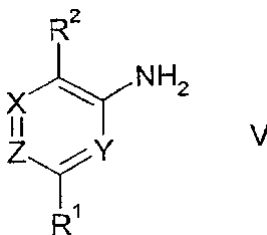
10 en la que L<sup>1</sup> es un grupo saliente seleccionado del grupo que consiste en cloro-, fluoro-, bromo-, yodo- o anhidro-, y una base y un disolvente.

Otra realización de la presente invención son los intermedios de fórmula



15 en la que X, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y L se describen como anteriormente (incluyendo todas las realizaciones y preferencias para X, Y, Z, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> descritas anteriormente).

Otra realización de la presente invención son los intermedios de fórmula



en la que X, Y, Z, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se han descrito anteriormente (incluyendo todas las realizaciones y preferencias para X, Y, Z, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> descritas anteriormente).

5 Un experto en la técnica observará que los compuestos de la invención son útiles para tratar un conjunto diverso de enfermedades. Un experto en la técnica apreciará también que cuando se utilizan los compuestos de la invención en el tratamiento de una enfermedad específica, los compuestos de la invención pueden combinarse con diversos agentes terapéuticos existentes utilizados para esa enfermedad.

10 Para el tratamiento de la artritis reumatoide, los compuestos de la invención pueden combinarse con agentes tales como los inhibidores de TNF- $\alpha$ , tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF (tales como Remicade, CDP-870 y D<sub>2</sub>E<sub>7</sub>) y moléculas de inmunoglobulina del receptor de TNF (tales como Enbrel®), inhibidores de COX-2 (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib y etoricoxib), metotrexato en dosis bajas, lefunomida, ciclesonida, hidroxiclороquina, d-penicilamina, auranofina u oro parenteral u oral.

15 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de la biosíntesis de leucotrieno, un inhibidor de lipooxigenasa5 (5-LO) o un antagonista de la proteína activadora de la lipooxigenasa 5 (FLAP) seleccionado del grupo que consiste en zileutón; ABT-761; fenleutón; tepoxalina; Abbott-79175; Abbott-85761; N-(5-sustituido)-tiofeno-2-alquilsulfonamidas; 2,6-di-terc-butilfenol-hidrazonas; metoxitetrahidropiranos tales como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; compuestos de 2-cianonaftaleno sustituido con piridinilo tales como L-739.010; compuestos de 2-cianoquinolina tales como L-746.530; compuestos de indol y quinolina tales como MK-591, MK-886 y BAY x 1005.

20 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención con antagonistas del receptor de los leucotrienos LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub>, seleccionados del grupo que consiste en fenotiazin-3-onas tales como L-651.392; compuestos amidino tales como CGS-25019c; benzoxalaminas tales como ontazolast; bencenocarboximidamidas tales como BIIL 284/260; y compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A) y BAY x 7195.

25 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención con un inhibidor de PDE4, incluyendo los inhibidores de la isoforma PDE4D.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención con antihistamínicos antagonistas del receptor H<sub>1</sub>, incluyendo cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, astemizol, azelastina y clorfeniramina.

30 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un gastroprotector antagonista del receptor H<sub>2</sub>.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un agente simpaticomimético vasoconstrictor agonista del adrenoceptor  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ , incluyendo propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropranolamina, pseudoefedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina y clorhidrato de etilnorepinefrina.

35 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con agentes anticolinérgicos, incluyendo bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina y telencepina.

40 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención con agonistas de los adrenoceptores  $\beta_1$  a  $\beta_4$ , incluyendo metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol y pirbuterol; o metilxantinas, incluyendo teofilina y aminofilina; cromoglicato de sodio; o un antagonista de receptor muscarínico (M1, M2 y M3).

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención con un mimético del factor de crecimiento de tipo insulina de tipo I (IGF-1).

45 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención con un glucocorticoide inhalado con efectos secundarios sistémicos reducidos, incluyendo la prednisona, prednisolona, flunisolida, acetono de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona y furoato de mometasona.

50 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención con (a) inhibidores de triptasa; (b) antagonistas del factor de activación plaquetario (PAF); (c) inhibidores de la enzima convertora de interleuquina (ICE); (d) inhibidores de IMPDH; (e) inhibidores de moléculas de adhesión, incluyendo antagonistas de VLA-4; (f) catepsinas; (g) inhibidores de MAP quinasa; (h) inhibidores de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; (i) antagonistas del receptor de quinina B y B<sub>2</sub>; (j) agentes antigotosos, por ejemplo la colchicina; (k) inhibidores de xantina oxidasa, por ejemplo alopurinol; (l) agentes uricosúricos, por ejemplo probenecid, sulfipirazona y benzobromarona; (m)

secretagogos de la hormona del crecimiento; (n) factor de crecimiento transformante (TGF $\beta$ ); (o) factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF); (p) factores de crecimiento de fibroblastos, por ejemplo el factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF), (q) factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF); (r) crema de capsaicina; (s) antagonistas del receptor de taquiquinina NK<sub>1</sub> y NK<sub>3</sub> seleccionados del grupo que consiste en NKP-608C; SB-233412 (talnetant); y D-4418; y (t) inhibidores de elastasa seleccionados del grupo que consiste en UT-77 y ZD-0892.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de las metaloproteasas de matriz las (MMP), es decir, las estromelinas, colagenasas y gelatinasas, así como la agrecanasa; especialmente la colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelina-1 (MMP-3), estromelina-2 (MMP-10) y estromelina-3 (MMP-11).

Los compuestos de la invención pueden utilizarse también en combinación con los agentes terapéuticos existentes para el tratamiento de la osteoartritis. Los agentes adecuados para utilizar en combinación incluyen los agentes antiinflamatorios no esteroideos estándar (en adelante en la presente memoria AINE) tales como piroxicam, diclofenaco; ácidos propiónicos tales como el naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno; fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindaco, apazona; pirazolonas tales como la fenilbutazona; salicilatos tales como aspirina; inhibidores de COX-2 tales como celecoxib, valdecoxib, rofecoxib y etoricoxib; analgésicos y terapias intraarticulares tales como corticosteroides y ácidos hialurónicos tales como hylgan y sinvisc.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse también en combinación con agentes anticancerosos tales como la endostatina y angiostatina o fármacos citotóxicos tales como adriamicina, daunomicina, cis-platino, etopósido, taxol, taxótero e inhibidores de farnesil transferasa; inhibidores de VegF; inhibidores de COX-2 y antimetabolitos tales como el metotrexato; agentes antineoplásicos, especialmente fármacos antimetabólicos, incluyendo los alcaloides de la vinca tales como la vinblastina y la vincristina.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse también en combinación con agentes antivirales tales como Viracept, AZT, aciclovir y famciclovir; y compuestos antisépticos tales como Valant.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse también en combinación con agentes cardiovasculares tales como los bloqueantes de los canales de calcio; agentes reductores de los niveles de lípidos tales como las estatinas, fibratos, beta-bloqueantes; inhibidores de Ace; antagonistas del receptor de angiotensina 2 e inhibidores de la agregación plaquetaria.

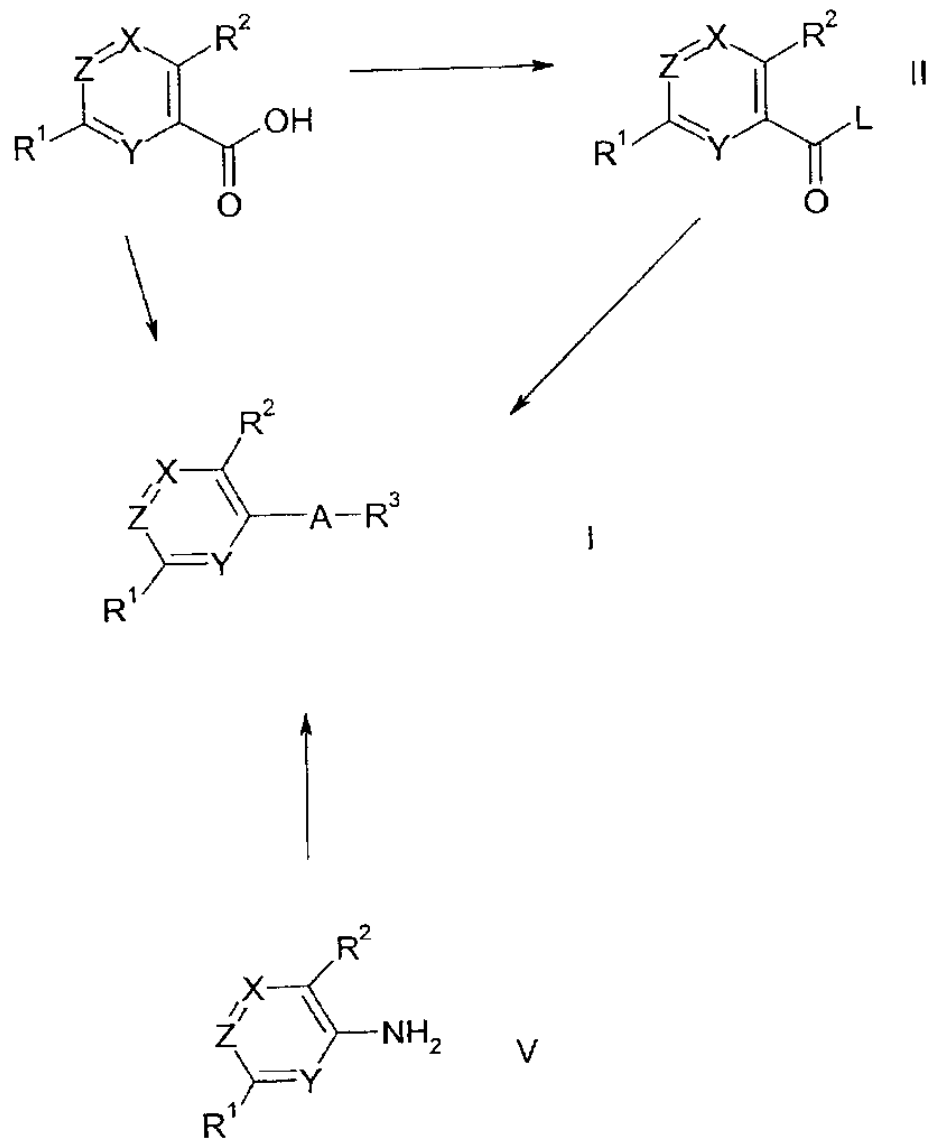
Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse también en combinación con agentes del SNC como los antidepresivos (tales como sertralina), fármacos anti-parkinsonianos (tales como deprenilo, L-dopa, Requip, Mirapex, inhibidores de MAOB tales como selegina y rasagilina, inhibidores de comP tales como Tasmara, inhibidores de A-2, inhibidores de la recaptación de dopamina, antagonistas NMDA, agonistas de la nicotina, agonistas de dopamina e inhibidores de la óxido nítrico sintasa neuronal) y fármacos anti-Alzheimer tales como donepecilo, tacrina, inhibidores de COX-2, propentofilina o metrifonato.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse también en combinación con agentes contra la osteoporosis tales como roloxifeno, droloxifeno, lasoxifeno o fosomax; y agentes inmunosupresores tales como FK-506, rapamicina, ciclosporina, azatioprina y metotrexato.

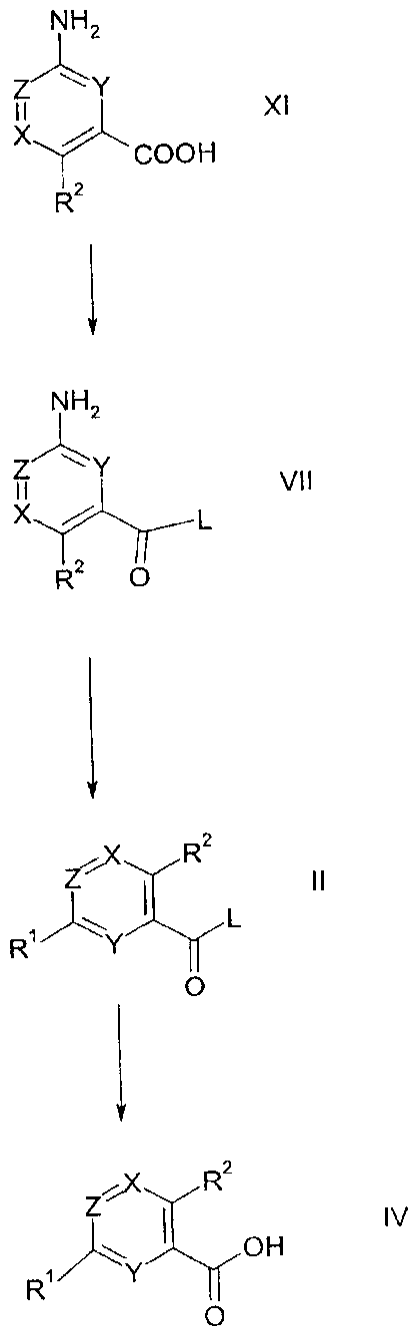
### **Descripción detallada de la invención**

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse según los siguientes esquemas de reacción y discusión. A menos que se indique otra cosa, A, X, Y, Z, n, q, s, t y R<sup>1</sup> a R<sup>12</sup> y la fórmula estructural I en los esquemas de reacción y discusión siguientes son como se han definido anteriormente.

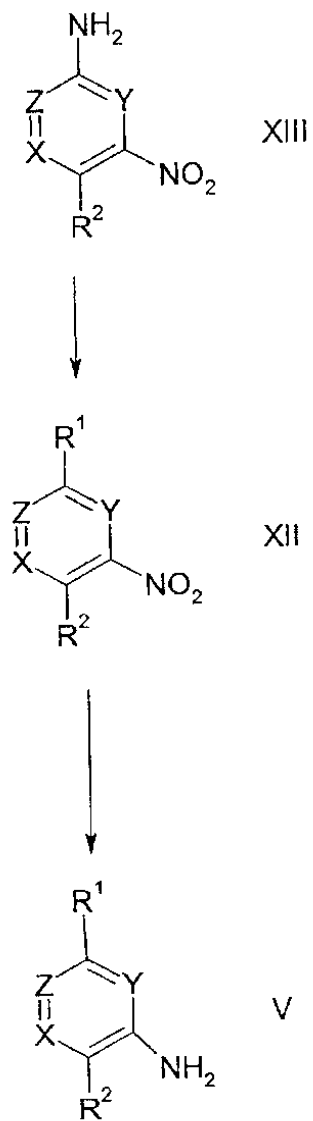
Esquema 1



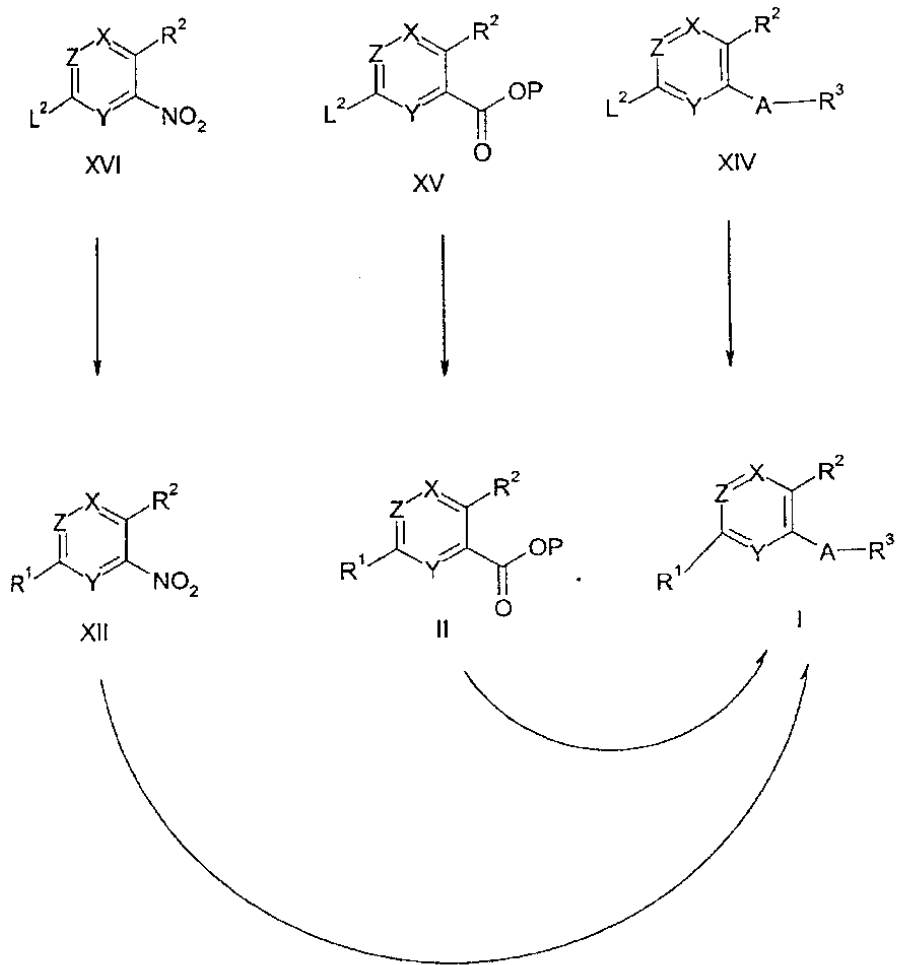
Esquema 2



Esquema 3

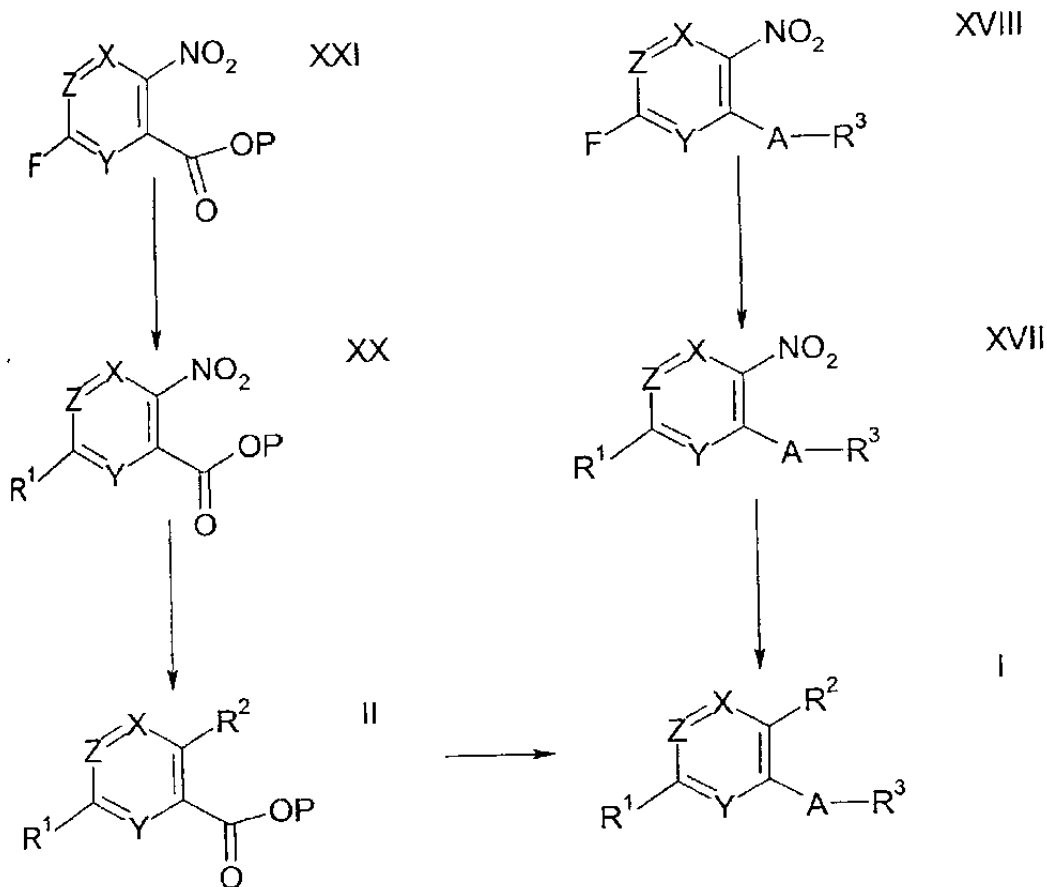


Esquema 4





Esquema 5



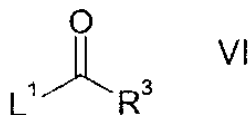
El esquema 1 se refiere a la preparación de compuestos de fórmula I. Los compuestos de fórmula I en la que A es -  
 (C=O)-NH- pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula II en la que L es halo o un grupo saliente  
 5 anhidrido de fórmula R-(C=O)-O-, en la que R es alquilo o arilo opcionalmente sustituido, mediante reacción con un  
 compuesto de fórmula III



en presencia de una base. Las bases adecuadas incluyen un exceso del compuesto de fórmula III, así como  
 10 trietilamina, dimetilaminopiridina, carbonato de sodio, piridina y base de Hünigs, preferiblemente trietilamina. La  
 reacción anteriormente citada puede realizarse pura o en presencia de un disolvente. Los disolventes adecuados  
 incluyen cloruro de metileno, tetrahidrofurano y tolueno, preferiblemente cloruro de metileno.

Como alternativa, los compuestos de fórmula I en la que A es -C=ONH- pueden prepararse a partir de los compuestos  
 de fórmula IV mediante reacción con un compuesto de fórmula III en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal  
 15 como 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDC) o dicitohexilcarbodiimida (DCC) e hidrato de  
 hidroxibenzotriazol (HOBT) y una base, tal como diisopropiletilamina (DIEA) o trietilamina, en un disolvente aprótico tal  
 como cloruro de metileno. Los disolventes adecuados incluyen cloruro de metileno y dimetilformamida, preferiblemente  
 cloruro de metileno. La reacción anteriormente citada puede realizarse a una temperatura de aproximadamente 0°C a  
 aproximadamente 50°C, durante un periodo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 16 horas (como se ilustra  
 en Comprehensive Organic Transformation, R.C. Larock, VCH Publisher, Inc. (1989), pág. 972-976).

20 Los compuestos de fórmula I en la que A es -NH-(C=O)- pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula V  
 mediante reacción con un compuesto de fórmula VI



en la que L' es un grupo saliente tal como cloro-, fluoro-, bromo-, yodo- o un grupo saliente anhídrido de fórmula R-(C=O)-O-, en la que R es un alquilo o arilo opcionalmente sustituido. La reacción anteriormente citada puede realizarse en presencia de una base adecuada. Las bases adecuadas incluyen un exceso de compuesto de fórmula V, así como trietilamina, dimetilaminopiridina, carbonato de sodio, piridina y base de Hünigs, preferiblemente trietilamina. La reacción anteriormente citada puede realizarse pura o en presencia de un disolvente, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C, durante un periodo de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 16 horas. Los disolventes adecuados incluyen cloruro de metileno, tetrahidrofurano y tolueno, preferiblemente cloruro de metileno.

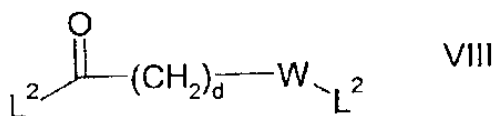
Los compuestos de fórmula II y IV pueden prepararse según los procedimientos del esquema 2.

10 Los compuestos de fórmula V pueden prepararse según los procedimientos del esquema 3.

El esquema 2 se refiere a la preparación de compuestos de fórmulas IV y II, en las que L es un grupo saliente y R<sup>1</sup> es heterociclilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) unido por nitrógeno. Los compuestos de fórmulas II y IV pueden convertirse en compuestos de fórmula I según los procedimientos del esquema 1.

15 En lo referente al esquema 2, un compuesto de fórmula IV puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula II, en la que L es un grupo saliente tal como éster metílico o etílico, mediante reacción con un reactivo de saponificación tal como una base acuosa, tal como hidróxido de sodio, en un disolvente alcohólico, tal como metanol, etanol o terc-butanol. La reacción anteriormente citada puede realizarse a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C, durante un periodo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas. Cuando L es un grupo saliente tal como éster terc-butílico puede prepararse un compuesto de fórmula IV mediante reacción de un compuesto de fórmula II con un ácido tal como el ácido clorhídrico en un disolvente tal como dioxano, a una temperatura entre 25°C y aproximadamente 80°C, durante un periodo de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 6 horas.

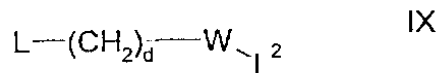
Un compuesto de fórmula II, en la que L es un grupo saliente tal como alcoxi- y R<sup>1</sup> es heterociclilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) unido por nitrógeno, puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula VII mediante reacción con un compuesto de fórmula



25 en la que d es 1 a 8, y en la que cualquiera de los citados grupos -CH<sub>2</sub>- puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R<sup>9</sup>, y en la que cualquiera de los citados grupos -CH<sub>2</sub>- puede estar opcionalmente reemplazado por un heteroátomo seleccionado de -O-, -S(O)<sub>n</sub>- o -NR<sup>10</sup>-, siendo n un número entero de cero a 2; o cualquier enlace simple entre cualesquiera dos grupos CH<sub>2</sub> puede ser opcionalmente un doble enlace; W es >C=O ó >SO<sub>2</sub>; y cada L<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o halo; en condiciones de aminación reductora. La aminación reductora se lleva a cabo típicamente con un agente reductor, tal como cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio, preferiblemente a un pH entre 6 y 8. La reacción se realiza normalmente en un disolvente prótico, tal como metanol o etanol, o en una mezcla de disolventes, tal como dicloroetano/metanol, a una temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente 40°C durante un periodo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas. (Véase A. Abdel-Magid, C. Maryanoff, K. Carson, *Tetrahedron Lett.*, vol. 34, nº 31, 5595-5598, 1990). Otras condiciones implican el uso de isopropóxido de titanio y cianoborohidruro de sodio (R.J. Mattson *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 2552-2554) o implican la formación de la imina en condiciones deshidratantes seguida de reducción (*Comprehensive Organic Transformation*, R.C. Larock, VCH Publisher, Inc., (1989), pág. 421-425).

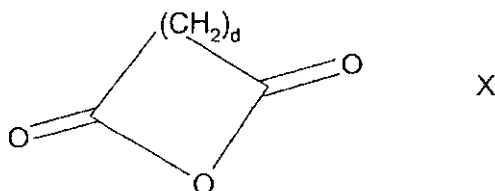
40 Como alternativa, puede prepararse un compuesto de fórmula II, en la que L es un grupo saliente tal como alcoxi- y R<sup>1</sup> es heterociclilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), siendo nitrógeno el átomo puente, a partir del intermedio diazonio derivado de un compuesto de fórmula VII. El intermedio diazonio se prepara mediante reacción de un compuesto de fórmula VII con un ácido tal como ácido clorhídrico, seguida de tratamiento con nitrato de sodio en un disolvente tal como ácido acético glacial a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C, y la reacción se realiza generalmente durante un periodo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 3 horas. El compuesto de fórmula II se prepara mediante reacción del intermedio de diazonio anterior con un compuesto de fórmula VIII, en la que d es 1 a 8 y en la que cualquiera de los grupos -CH<sub>2</sub>- citados puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R<sup>9</sup>, y en la que cualquiera de dichos grupos -CH<sub>2</sub>- puede reemplazarse opcionalmente con un grupo oxo- o un heteroátomo seleccionado de -O-, -S(O)<sub>n</sub>-, ó -NR<sup>10</sup>-, siendo n un número entero de cero a 2; o cualquier enlace sencillo entre cualesquiera dos grupos CH<sub>2</sub> puede ser opcionalmente un doble enlace; W es >C=O o >SO<sub>2</sub>; y cada L<sup>2</sup> es independientemente alcoxi- o halo-; en condiciones básicas. La reacción se lleva a cabo típicamente con acetato de sodio como base a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 120°C, y la reacción se realiza generalmente durante un periodo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas. (Por ejemplo, véase R.D. Carroll, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1983, 26, 96-100).

Como alternativa, un experto en la técnica observará también que un compuesto de fórmula II, en la que R<sup>1</sup> es un heterociclo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) ligado a nitrógeno, puede prepararse mediante procedimientos sintéticos estándar a partir de un compuesto de fórmula VII, siendo L un grupo protector tal como alcoxi-, mediante reacción con un reactivo bidentado en el que existen dos grupos transformables diferentes, tales como un grupo alquilante y un grupo acilante de fórmula



5 en la que L es un grupo saliente tal como halo, L<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o halo; W es >C=O ó >SO<sub>2</sub>; d es 1 a 9, y en la que cualquiera de los citados grupos -CH<sub>2</sub>- puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R<sup>9</sup>, y en la que cualquiera de los citados grupos -CH<sub>2</sub>- puede estar opcionalmente reemplazado por un heteroátomo seleccionado de -O-, -S(O)<sub>n</sub>-, ó -NR<sup>10</sup>-, siendo n un número entero de cero a 2; o cualquier enlace sencillo entre dos grupos CH<sub>2</sub> puede ser opcionalmente un doble enlace.

10 Como alternativa, un experto en la técnica observará también que un compuesto de fórmula II, en la que R<sup>1</sup> es un heterociclo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) ligado a nitrógeno, puede prepararse mediante procedimientos sintéticos estándar a partir de un compuesto de fórmula VII, en la que L es un grupo protector tal como alcoxi, mediante reacción con un reactivo anhídrido de fórmula



15 en la que d es 1 a 9 y en la que cualquiera de los citados grupos -CH<sub>2</sub>- puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R<sup>9</sup>, y en la que cualquiera de los citados grupos -CH<sub>2</sub>- puede estar opcionalmente reemplazado por un heteroátomo seleccionado de -O-, -S(O)<sub>n</sub>-, ó -NR<sup>10</sup>-, siendo n un número entero de cero a 2; o cualquier enlace sencillo entre dos grupos CH<sub>2</sub> puede ser opcionalmente un doble enlace.

20 Los compuestos de fórmula VII pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula XI mediante reacción con un alcohol de fórmula ROH, en la que R es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) opcionalmente sustituidos, en presencia de un ácido (una esterificación denominada de Fischer) o un reactivo de acoplamiento tal como 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDC) o dicitohexilcarbodiimida (DCC) e hidrahidroxibenzotriazol hidratado(HOBt), y una base tal como diisopropiletilamina (DIEA) o trietilamina, en un disolvente aprótico tal como cloruro de metileno. Los disolventes adecuados incluyen cloruro de metileno y dimetilformamida, preferiblemente cloruro de metileno. La reacción anteriormente citada puede desarrollarse a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C, durante un periodo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 16 horas (como se ilustra en Comprehensive Organic Transformation, R.C. Larock, VCH Publisher, Inc. (1989), pág. 972-976).

30 Los compuestos de fórmulas VIII, IX, X y XI están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica.

35 El esquema 3 se refiere a la preparación de los compuestos de fórmula V, que son intermedios útiles en la preparación de compuesto de fórmula I en el esquema 1. En lo referente al esquema 3, un compuesto de fórmula V se prepara mediante reducción de un compuesto de fórmula XII. La reducción puede efectuarse con gas hidrógeno (H<sub>2</sub>) utilizando catalizadores tales como paladio sobre carbono (Pd/C), paladio sobre sulfato de bario (Pd/BaSO<sub>4</sub>), platino sobre carbono (Pt/C) o cloruro de tris(trifenilfosfina)-rodio (catalizador de Wilkinson) en un disolvente apropiado tal como metanol, etanol, THF, dioxano o acetato de etilo, a una presión de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 atmósferas, y a una temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente 60°C, como se describe en Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis, Paul Rylander, Academic Press Inc., San Diego, 31-63 (1979). Se prefieren las siguientes condiciones: Pd sobre carbono, metanol a 25°C y 345 kPa de presión de gas hidrógeno.

40 También es eficaz un procedimiento alternativo que emplea el uso de reactivos tales como formiato de amonio y Pd/C en metanol a la temperatura de reflujo en atmósfera inerte (por ejemplo gas nitrógeno o argón).

45 Otro procedimiento de reducción alternativo para uso cuando R<sup>1</sup> contiene un grupo incompatible con las condiciones de hidrogenación anteriores (por ejemplo un grupo olefina o haluro) es una reducción de disolución de metal, en la que el compuesto de fórmula XII se trata con un metal tal como zinc, estaño o hierro en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico. La reacción anteriormente citada puede desarrollarse a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C, durante un periodo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente

16 horas.

Los compuestos de fórmula XII pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula XIII mediante reacción con reactivos de fórmulas VIII, IX y X como se han descrito anteriormente en el esquema 2 para la conversión de un compuesto de fórmula VII en II.

- 5 Los materiales iniciadores de fórmula XIII están disponibles comercialmente o son conocidos en la técnica.

El esquema 4 se refiere a preparaciones alternativas de compuestos de fórmula I.

En lo referente al esquema 4, los compuestos de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es un heterociclilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) unido por nitrógeno, pueden prepararse mediante una reacción de acoplamiento de arilpaladio. Las reacciones de acoplamiento de arilpaladio son bien conocidas por los expertos en la técnica. Un procedimiento de acoplamiento bien conocido, denominado condiciones de Buchwald y Hartwig, implica el acoplamiento de un compuesto de fórmula XIV, en la que L<sup>2</sup> es Cl, Br, I o triflato (TfO), con un compuesto de fórmula R<sup>1</sup>-H, en la que H es un átomo de hidrógeno sobre un átomo de nitrógeno del anillo, en presencia de un catalizador de paladio (0) y una base. Los catalizadores de paladio (0) incluyen tris(dibenciliden-acetona)dipaladio (0) (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>), di(dibenciliden-acetona)paladio (0) (Pd(dba)<sub>2</sub>), acetato de paladio (Pd(OAc)<sub>2</sub>) y un ligando adecuado tal como un ligando triarilfosfina, tri-(t-butil)fosfina, 1,1-bis(difenilfosfanil)ferroceno (DPPF), 2,2'-bis-(difenilfosfanil)-1,1'-binaftilo (BINAP) o PHANEPHOS, preferiblemente tri(*orto*-tolil)fosfina. Las bases adecuadas incluyen K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, CsCO<sub>3</sub>, LiN(TMS)<sub>2</sub> o una base alcóxido tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de potasio, preferiblemente t-butóxido de sodio. Los disolventes adecuados incluyen tolueno o un disolvente éter, preferiblemente dioxano. La reacción anteriormente citada puede desarrollarse a una temperatura de aproximadamente 40°C a 110°C durante aproximadamente 1 a 48 horas. Dichas condiciones se revisan en *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1998, 37, 2046-2067 y son bien conocidas por los expertos en la técnica. Las condiciones Buchwald preferidas utilizan acetato de paladio (Pd(OAc)<sub>2</sub>) o tetratrilfosfina de paladio (Pd(PPh)<sub>3</sub>)<sub>4</sub> como fuente de paladio. Los disolventes adecuados incluyen THF, tolueno o disolventes éter. La reacción anteriormente citada puede desarrollarse a una temperatura de aproximadamente 25°C a 110°C durante aproximadamente 1 a 4 horas, preferiblemente 2 horas. Los catalizadores de níquel, tales como Ni(cod)(níquel 1,5-ciclooctadieno), son también bien conocidos.

Como alternativa, los compuestos de fórmula I pueden prepararse según la reacción denominada de Ullmann mediante reacción de un compuesto de fórmula XIV, en la que L<sup>2</sup> es un haluro, con un compuesto de fórmula R<sup>1</sup>-H, en la que H es un hidrógeno sobre un átomo de nitrógeno del anillo, en presencia de una base adecuada y un catalizador adecuado. Las bases adecuadas incluyen bases carbonatos o hidróxidos de metal alcalino, preferiblemente carbonato de potasio. Los catalizadores adecuados incluyen catalizador de cobre (0), preferiblemente bronce - cobre finamente pulverizado. Las disolventes adecuados para la reacción anteriormente citada incluyen con disolventes apróticos polares o puros tales como dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidinona (NMP). La reacción anteriormente citada puede desarrollarse a una temperatura entre aproximadamente 80°C y 180°C durante aproximadamente 6 a 24 horas.

Como alternativa, el acoplamiento puede llevarse a cabo mediante la reacción de acoplamiento denominada de Suzuki del citado compuesto de fórmula XIV, en la que L<sup>2</sup> es borato o ácido borónico, con un R<sup>1</sup>-H, en la que H es un hidrógeno sobre un átomo de nitrógeno del anillo, un catalizador, una base y un agente deshidratante. Los boratos adecuados incluyen (HO)<sub>2</sub>B-, 9-BBN y alquilboranos. Los catalizadores adecuados incluyen cobre o paladio (tales como acetato de paladio (Pd(OAc)<sub>2</sub>), trifenilfosfina de paladio o Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>), preferiblemente acetato de cobre (II). Los agentes deshidratantes adecuados incluyen tamices moleculares de 4 angstroms. Las bases adecuadas incluyen bases de amina terciaria, tales como trietilamina o piridina, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, etóxido de sodio y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>. Los disolventes adecuados incluyen cloruro de metileno, dimetilsulfóxido (DMSO) o tetrahidrofurano (THF). La reacción anteriormente citada se realiza típicamente en una atmósfera de gas oxígeno a una temperatura de aproximadamente 10 a 50°C, preferiblemente de aproximadamente 23°C durante aproximadamente 6 a 72 horas. Los acoplamientos de ácido borónico catalizados con paladio se describen en Miyaura, N. Yanagi, T. Suzuki, A; *Syn. Comm.*, 1981, 11, 7, pág. 513.

Como alternativa, los compuestos de fórmula I pueden prepararse también a partir de compuestos de fórmula XV o XVI a través de intermedios de fórmula II y XII. Los intermedios de fórmula II y XII pueden convertirse en compuestos de fórmula I según los procedimientos de los esquemas 1 y 3, respectivamente. Los compuestos de fórmulas II y XII pueden prepararse a partir de compuestos de fórmulas XV y XVI, respectivamente, mediante reacciones de acoplamiento análogas a las descritas anteriormente para la conversión de compuestos de fórmula XIV a fórmula I.

Los compuestos de fórmula XIV pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula XV o XVI mediante procedimientos análogos a la conversión de compuestos de fórmula II en I y XII en I.

Los compuestos de fórmula XV y XVI están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica.

- 55 El esquema 5 se refiere a una preparación alternativa de compuestos de fórmula I. En lo referente al esquema 5, se

prepara un compuesto de fórmula I a partir de un compuesto de fórmula XVII mediante reducción con estaño en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, seguido de la denominada reacción de Sandmeyer, en la que se prepara un intermedio de diazonio mediante tratamiento con nitrito de sodio seguido de inactivación con un haluro tal como el cloruro cuproso o el bromuro cuproso. Los disolventes adecuados incluyen alcoholes tales como metanol y etanol. La reacción anteriormente citada se realiza a una temperatura de aproximadamente -20°C a aproximadamente 0°C, y la reacción se lleva a cabo generalmente durante un periodo de aproximadamente 1 a 48 horas.

El compuesto de fórmula XVII, en la que R<sup>1</sup> es un grupo transformable estándar tal como -NH<sub>2</sub> o un heterociclo, puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula XVIII mediante reacción con un nucleófilo según procedimientos químicos estándar bien conocidos por los expertos en la técnica. Los procedimientos para la sustitución aromática nucleofílica se revisan en Belfield *et al.*, Tetrahedron **55**, 11399-11428 (1999) y en March, Advanced Organic Chemistry, 641-676 (John Wiley & Sons, Inc., 4ª edición, 1992).

Otros compuestos de fórmula XVII, en la que R<sup>1</sup> es un heterociclilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) unido por nitrógeno que contiene uno a seis heteroátomos seleccionados independientemente de -N=, -N<, -NH-, -O- y -S(O)<sub>n</sub>-; estando sustituido el citado heterociclilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) unido por nitrógeno con al menos un sustituyente oxo-; pudiendo estar opcionalmente sustituido también el citado heterociclilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) unido por nitrógeno, en cualquier átomo de carbono que pueda llevar un sustituyente adicional, con uno a tres sustituyentes R<sup>9</sup> por anillo, estando seleccionado independientemente cada R<sup>9</sup> del grupo que consiste en hidrógeno, halo, hidroxilo, amino-, -CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), HO<sub>2</sub>C-, R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>N(O<sub>2</sub>S)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(O<sub>2</sub>S)-NH-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O<sub>2</sub>S-[alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N]-, R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>N(O=C)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NH-, [alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>-N-, R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>N(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heteroarilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), heterociclilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-O-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-O-, heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-O- y heterociclil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-O-; pudiendo estar también opcionalmente sustituido el citado heterociclilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) en cualquier átomo de nitrógeno del anillo que pueda llevar un sustituyente adicional, con uno o dos sustituyentes R<sup>10</sup> por anillo, estando cada R<sup>10</sup> seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(C=O)-, arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heteroarilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) y heterociclilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>); pudiendo estar opcionalmente sustituidos cada uno de los arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heteroarilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) y heterociclilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) anteriormente citados en cualquier lugar en los citados miembros del grupo o sustituyentes R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> con uno a tres restos por anillo seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, amino-, -CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NH-, [alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>-N-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(S=O)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(SO<sub>2</sub>)-, -alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(C=O)-, formilo y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(C=O)-; pudiendo prepararse mediante procedimientos de conversión estándar a partir de compuestos de fórmula XVII, en la que R<sup>1</sup> es un grupo transformable estándar.

Los compuestos de fórmula XVIII están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

Como alternativa, los compuestos de fórmula I y II pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula XX mediante los procedimientos de Sandmeyer análogos a los descritos anteriormente.

Los compuestos de fórmula XX pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula XXI mediante procedimientos análogos a la conversión de compuestos de fórmula XVIII en XVII descrita anteriormente.

Los compuestos de fórmula XXI están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmula I que son de naturaleza básica pueden formar una amplia variedad de diferentes sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Aunque dichas sales deben ser farmacéuticamente aceptables para administración a los animales, a menudo es deseable en la práctica aislar inicialmente un compuesto de fórmula I a partir de la mezcla de reacción en forma de una sal farmacéuticamente inaceptable, y después convertir simplemente esta última en el compuesto base libre mediante tratamiento con un reactivo alcalino, y convertir posteriormente la base libre en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácidos de los compuestos básicos de esta invención se preparan fácilmente tratando el compuesto básico con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido mineral u orgánico seleccionado en un medio disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado tal como metanol o etanol. Tras una cuidadosa evaporación del disolvente se obtiene la sal sólida deseada.

Los ácidos que se utilizan para preparar las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos de esta invención son aquellos que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables tales como las sales cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato, lactato, citrato o citrato ácido, tartrato o bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)].

Aquellos compuestos de fórmula I que son de naturaleza ácida, por ejemplo cuando R<sup>4</sup> incluye un resto 6-azauracilo o ácido barbitúrico, pueden formar sales de bases con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de dichas sales incluyen las sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, y particularmente las sales de sodio y

potasio. Estas sales se preparan todas mediante técnicas convencionales. Las bases químicas que se utilizan como reactivos para preparar las sales de bases farmacéuticamente aceptables de esta invención son aquellas que forman sales de bases no tóxicas con los compuestos ácidos de fórmula I descritos en la presente memoria. Estas sales de bases no tóxicas incluyen aquellas derivadas de cationes farmacológicamente aceptables tales como sodio, potasio, calcio y magnesio, etc. Estas sales pueden prepararse fácilmente mediante tratamiento de los correspondientes compuestos ácidos con una solución acuosa que contiene los cationes farmacológicamente deseados, y evaporando después la solución resultante hasta sequedad, preferiblemente a presión reducida. Como alternativa, también pueden prepararse mezclando conjuntamente soluciones alcanólicas inferiores de los compuestos ácidos y el alcóxido de metal alcalino deseado, y evaporando después la solución resultante hasta sequedad de la misma manera que anteriormente. En cualquier caso, se emplean preferiblemente cantidades estequiométricas de los reactivos para asegurar la terminación de la reacción y los máximos rendimientos de producto.

La actividad de los compuestos de la invención para los diversos trastornos descritos anteriormente puede determinarse según uno o más de los siguientes ensayos. Todos los compuestos de la invención que se ensayaron tenían una  $Cl_{50}$  inferior a  $1 \mu M$  en el ensayo *in vitro* descrito a continuación.

### 15 **Análisis farmacológico**

Ciertos compuestos tales como el trifosfato de benzoilbenzoiladenosina (bbATP) son conocidos por ser agonistas del receptor  $P2X_7$ , produciendo la formación de poros en la membrana plasmática (Drug Development Research (1996), 37(3), p. 126). En consecuencia, cuando el receptor se activa utilizando bbATP en presencia de bromuro de etidio (una sonda fluorescente de ADN), se observa un aumento de la fluorescencia del bromuro de etidio unido a ADN intracelular. Como alternativa, el colorante de propidio YOPRO-1 puede sustituir al bromuro de etidio para detectar la captación del colorante. El aumento de fluorescencia puede utilizarse como medida de la activación del receptor  $P2X_7$ , y por tanto para cuantificar el efecto de un compuesto sobre el receptor  $P2X_7$ .

De esta manera puede ensayarse la actividad antagonista de los compuestos de la invención sobre el receptor  $P2X_7$ . Se rellenan placas de microtitulación de fondo plano de 96 pocillos con 250  $\mu l$  de solución de ensayo que comprende 200  $\mu l$  de una suspensión de células THP-1 ( $2,5 \times 10^5$  células/ml, más preferiblemente preestimuladas como se ha descrito en la bibliografía con una combinación de LPS y TNF para potenciar la expresión del receptor) que contiene bromuro de etidio  $10^{-4}$  M, 25  $\mu l$  de una solución rica en potasio y pobre en sodio (Hepes 10 mM, KCl 150 mM, D-glucosa 5 mM y FBS al 1,0% a pH 7,5) que contiene bbATM  $10^{-5}$  M y 25  $\mu l$  de la solución tampón rica en potasio que contiene  $3 \times 10^{-5}$  M del compuesto de ensayo (más preferiblemente  $5 \times 10^{-4}$  M, más preferiblemente  $1 \times 10^{-4}$  M, más preferiblemente  $1 \times 10^{-3}$  M). Se cubre la placa con una lámina de plástico y se incuba a  $37^\circ C$  durante una hora. Después se lee la placa en un lector de placa fluorescente Perkin-Elmer, con una excitación de 520 nm, y emisión de 595 nm, anchuras de barrido: ex: 15 nm, em: 20 nm. Con fines de comparación, en el ensayo pueden utilizarse bbATP (un agonista del receptor de  $P2X_7$ ) y 5-fosfato de piridoxal (un antagonista del receptor  $P2X_7$ ) separadamente como controles. A partir de las lecturas obtenidas puede calcularse una curva de  $pCl_{50}$  para cada compuesto de ensayo, siendo esta curva el logaritmo negativo de la concentración del compuesto de ensayo necesaria para reducir al 50% la actividad agonista del bbATP.

De manera similar, puede ensayarse en los compuestos de la invención la actividad antagonista del receptor  $P2X_7$  utilizando la citoquina IL- $1\beta$  como indicador. La sangre donada por voluntarios sanos y tratada con heparina se fracciona utilizando un medio de separación de linfocitos obtenido de Organon Technica (Westchester, PA). Del gradiente resultante se recoge la región que contiene la banda de células mononucleares, se diluye con 10 ml de medio de mantenimiento (RPMI 1640, SFB al 5%, Hepes 25 mM, pH 7,2, penicilina/estreptomina al 1%) y se recogen las células por centrifugación. El sedimento celular resultante se suspendió en 10 ml de medio de mantenimiento y se realizó un recuento celular. En un experimento medio se sembraron  $2 \times 10^5$  células mononucleares en cada pocillo de la placa de 96 pocillos, en un volumen total de 0,1 ml. Se dejó que los monocitos se adhirieran durante 2 horas, después de lo cual se desecharon los sobrenadantes, y las células adheridas se lavaron dos veces y después incubaron en medio de mantenimiento durante una noche a  $37^\circ C$  en una atmósfera de  $CO_2$  al 5%.

Los monocitos cultivados pueden activarse con LPS, 10 ng/ml (serotipo 055:B5 de *E. coli*, Sigma Chemicals, St. Louis, MO). Después de una incubación de 2 horas se retira el medio de activación, se lavan las células dos veces con 0,1 ml de medio Chase (RPMI 1640, SFB al 1%, Hepes 20 mM,  $NaHCO_3$  5 mM, pH 6,9) y después se añade 0,1 ml de medio Chase que contiene un agente de ensayo, y se incuba la placa durante 30 minutos; puede evaluarse cada concentración de agente de ensayo en pocillos por triplicado. Después se introduce ATP (a partir de una solución madre 100 mM, pH 7) para conseguir una concentración final 2 mM, y se incuba la placa a  $37^\circ C$  durante 3 horas adicionales. Se recogen los medios, se clarifican por centrifugación, y se determina su contenido en IL- $1\beta$  por ELISA (R&D Systems, Minneapolis, MN).

Las composiciones de la presente invención pueden formularse de manera convencional utilizando uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. De este modo, los compuestos activos de la invención pueden formularse para administración oral, bucal, intranasal, parenteral (por ejemplo intravenosa, intramuscular o subcutánea), tópica o

rectal, o en una forma adecuada para administración por inhalación o insuflación.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma, por ejemplo, de comprimidos o cápsulas preparados por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); vehículos (por ejemplo lactosa, celulosa microcristalina o fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo almidón de patata o glicolato sódico de almidón); o agentes humectantes (por ejemplo laurilsulfato de sodio). Los comprimidos pueden recubrirse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma, por ejemplo, de soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse en forma de un producto seco para la reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Dichas preparaciones líquidas pueden prepararse por los medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo jarabe de sorbitol, metilcelulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo lecitina o goma arábica); vehículos no acuosos (por ejemplo aceite de almendra, ésteres oleosos o alcohol etílico); y conservantes (por ejemplo *p*-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico).

Para administración bucal, la composición puede tomar la forma de comprimidos o pastillas masticables formuladas de manera convencional.

Los compuestos de fórmula I pueden formularse también para liberación sostenida según procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. Pueden encontrarse ejemplos de dichas formulaciones en las patentes de Estados Unidos 3.538.214, 4.060.598, 4.173.626, 3.119.742 y 3.492.397, que se incorporan a la presente memoria como referencia en su totalidad.

Los compuestos activos de la invención pueden formularse para administración parenteral mediante inyección, incluyendo el uso de técnicas de cateterización o infusión convencionales. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo en ampollas o envases multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstitución antes de su uso con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril exenta de pirógenos.

Los compuestos activos de la invención pueden formularse también en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, que contienen por ejemplo bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Para administración intranasal o administración por inhalación los compuestos activos de la invención se liberan convenientemente en forma de una solución, una formulación de polvo seco o una suspensión a partir de un envase de pulverización por bombeo que se aprieta o bombea por el paciente, o como una presentación de pulverización en aerosol a partir de un envase a presión o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, heptafluoroalcanos, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol a presión, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para liberar una cantidad medida. El envase a presión o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo. Las cápsulas y cartuchos (preparados por ejemplo con gelatina) para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para que contengan una mezcla en polvo de un compuesto de la invención y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Una dosis propuesta de los compuestos activos de la invención para administración oral, parenteral o bucal a un humano adulto medio para el tratamiento de las afecciones descritas anteriormente (inflamación) es de 0,1 a 200 mg de ingrediente activo por dosis unitaria, que podría administrarse, por ejemplo, 1 a 4 veces al día.

El compuesto de fórmula (I) y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo pueden utilizarse solos, pero se administrarán generalmente en forma de una composición farmacéutica en la que el compuesto/sal/solvato de fórmula (I) (ingrediente activo) esté asociado a un coadyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente de 0,05 a 99% (en peso), más preferiblemente de 0,10 a 70% en peso del ingrediente activo, y de 1 a 99,95% en peso, más preferiblemente de 30 a 99,90% en peso de un coadyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, estando basados todos los porcentajes en peso en la composición total.

Las formulaciones de aerosol para tratamiento de las afecciones descritas anteriormente en el humano adulto medio se disponen preferiblemente de modo que cada dosis medida o "ráfaga" de aerosol contenga de 20 µg a 1000 µg del compuesto de la invención. La dosis diaria total con un aerosol estará en el intervalo de 100 µg a 10 mg. La administración puede ser de varias veces al día, por ejemplo 2, 3, 4 u 8 veces, proporcionando por ejemplo 1, 2 ó 3 dosis cada vez.

Las formulaciones de combinación de aerosol para tratamiento de las afecciones descritas anteriormente (por ejemplo el síndrome de dificultad respiratoria del adulto) en el humano adulto medio se disponen preferiblemente de modo que cada dosis medida o "ráfaga" contenga de aproximadamente 1 µg a 1000 µg del compuesto de la invención. La dosis diaria total con un aerosol estará en el intervalo de 100 µg a 10 mg. La administración puede ser de varias veces al día, por ejemplo 2, 3, 4 ó 8 veces, proporcionando por ejemplo 1, 2 ó 3 dosis cada vez.

Las formulaciones de aerosol para tratamiento de las afecciones descritas anteriormente (por ejemplo el síndrome de dificultad respiratoria del adulto) en el humano adulto medio se disponen preferiblemente de modo que cada dosis medida o "ráfaga" de aerosol contenga de 20 µg a 1000 µg del compuesto de la invención. La dosis diaria total con un aerosol estará en el intervalo de 100 µg a 10 mg de inhibidor de la quinasa P38. La administración puede ser de varias veces al día, por ejemplo 2, 3, 4 u 8 veces, proporcionando por ejemplo 1, 2 ó 3 dosis cada vez.

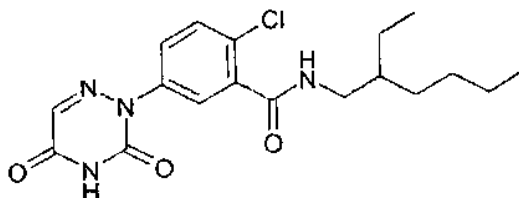
Esta invención comprende también composiciones farmacéuticas que contienen, y procedimientos de tratamiento o prevención que comprenden administrar, profármacos de los compuestos de fórmula I. Los compuestos de fórmula I con grupos amino-, amido-, hidroxilo o ácido carboxílico libres pueden convertirse en profármacos. Los profármacos incluyen los compuestos en los que un residuo aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo dos, tres o cuatro) residuos de aminoácidos están unidos covalentemente mediante enlaces peptídicos a los grupos amino-, hidroxilo o ácido carboxílico libres de los compuestos de fórmula I. Los residuos aminoácidos incluyen los 20 aminoácidos de origen natural designados habitualmente con símbolos de tres letras, e incluyen también 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, desmosina, isodesmosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona. Los profármacos incluyen también compuestos en los que carbonatos, carbamatos, amidas y ésteres alquílicos están unidos covalentemente a los sustituyentes anteriores de fórmula I a través del carbono carbonilo de la cadena lateral del profármaco.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de la presente invención. Los puntos de fusión están sin corregir. Los datos de RMN se dan en partes por millón (d) y están referidos a la señal de estabilización del deuterio del disolvente de la muestra (deuterioclороformo a menos que se especifique otra cosa). Los datos de los espectros de masas se obtuvieron utilizando un espectrómetro de masas Micromass ZMD APCI equipado con un cromatógrafo líquido de alta resolución con gradiente Gilson. Para el análisis se utilizaron los siguientes disolventes y gradientes: disolvente A: 98% de agua/2% de acetonitrilo/0,01% de ácido fórmico y disolvente B: acetonitrilo que contiene 0,005% de ácido fórmico. El gradiente se lleva a cabo típicamente durante un periodo de 4 minutos empezando con un 95% de disolvente A y finalizando con 100% de disolvente B. Después se obtuvo el espectro de masas del componente principal de elución en modo de ion positivo o negativo, analizando un intervalo de peso molecular de 165 UMA a 1100 UMA. Las rotaciones específicas se midieron a temperatura ambiente utilizando la línea D del sodio (589 nm). Los reactivos comerciales se utilizaron sin purificación adicional. THF designa tetrahidrofurano. DMF designa N,N-dimetilformamida. Cromatografía designa cromatografía en columna realizada utilizando gel de sílice de 32-63 mm y ejecutada en condiciones de presión de nitrógeno (cromatografía ultrarrápida). Temperatura ambiente se refiere a 20-25°C. Todas las reacciones no acuosas se realizaron en atmósfera de nitrógeno por conveniencia y para maximizar rendimientos. La concentración a presión reducida significa que se utilizó un rotavapor.

Un experto en la técnica observará que en algunos casos pueden requerirse grupos protectores durante la preparación. Después de preparar la molécula diana, el grupo protector puede eliminarse mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en de la técnica, tales como los descritos en Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (2ª edición, John Wiley & Sons 1991).

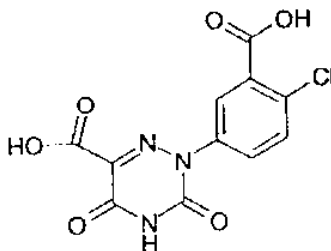
### Ejemplo 1

#### 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triacin-2-il)-N-(2-etilhexil)benzamida



A: Acido 2-(3-carboxi-4-clorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4]triacin-6-carboxílico

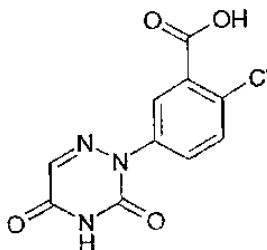




5 Se añadió ácido clorhídrico 12 N (7,5 ml) a una solución agitada mecánicamente de éster metílico del ácido 5-amino-2-clorobenzoico (5,0 g, 26,9 mmol) en ácido acético glacial (100 ml). Después de 30 minutos a temperatura ambiente, se enfrió la mezcla de reacción a 10°C y se añadió gota a gota una solución de NaNO<sub>2</sub> en agua (5 ml) a una velocidad que mantuviera la temperatura de reacción entre 10 y 15°C. Durante ese tiempo se observó que la reacción pasaba de púrpura a marrón clara. Después de agitar durante 30 minutos a 10°C, se añadió acetato de sodio (5,4 g) seguido de éster etílico del ácido (3-etoxicarbonilamino-3-oxopropionil)carbámico (7,2 g) a la vez. Después de agitar durante 20 minutos a 10°C, seguido de 1 hora a temperatura ambiente, se añadieron 2,2 g adicionales de acetato de sodio. Después de agitar a reflujo durante 6 horas, se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se añadió ácido sulfúrico acuoso al 50% (29 ml). Después de agitar la mezcla resultante a reflujo durante 2 horas, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó con agua (135 ml) y se filtró. Se lavó el precipitado con agua y se secó a vacío. El sólido bruto se recrystalizó con isopropiléter proporcionando 3,8 g (46%) del intermedio del título en forma de un sólido naranja. Espec. de masas [M-1] en relación 3:1 de 310,1 y 312,1. RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,64 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,14 (d, J= 2,6 Hz, 1H).

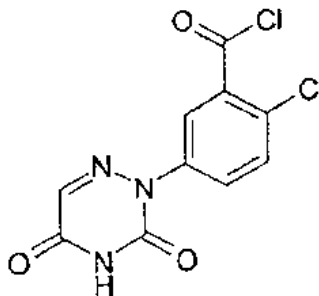
15

B: Acido 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triacin-2-il)benzoico



20 Se agitó a 175°C una suspensión de ácido 2-(3-carboxi-4-clorofenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4]triacin-6-carboxílico (3,4 g) en ácido mercaptoacético (2 ml). Después de 20 horas se enfrió la solución resultante a temperatura ambiente, y durante dicho tiempo se formó un precipitado. Se vertió la mezcla en agua con hielo, se agitó durante 30 minutos y se filtró proporcionando un sólido amarillo. El sólido se secó a vacío durante 24 horas proporcionando 2,1 g del intermedio del título. Espectro de masas [M-1] en relación 3:1 de 266,1 y 268,1; RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,58 (s, 1H), 7,60 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,72 (dd, J= 2,6 y 8,8 Hz), 8,09 (d, J= 2,6 Hz).

25 C: Cloruro de 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triacin-2-il)benzoílo



Se agitó a reflujo una mezcla de ácido 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triacin-2-il)benzoico (50 mg) en cloruro

de tionilo (1 ml) durante 1 hora. Se concentró la mezcla a vacío proporcionando 50 mg del intermedio del título en forma de un sólido ámbar amorfo, que se utilizó inmediatamente en la siguiente etapa.

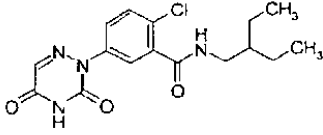
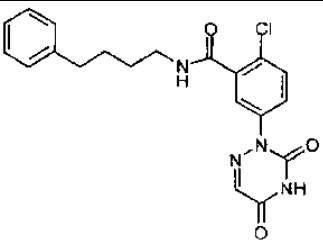
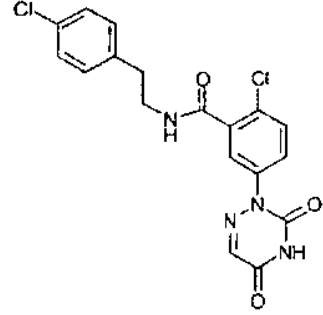
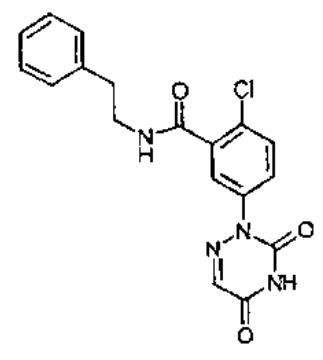
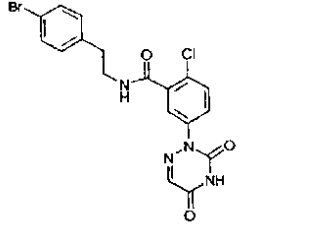
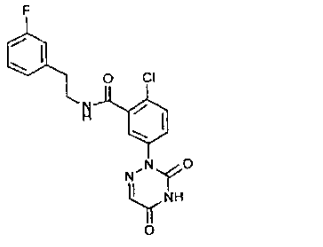
**D: 2-Cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triacin-2-il)-N-(2-etilhexil)benzamida**

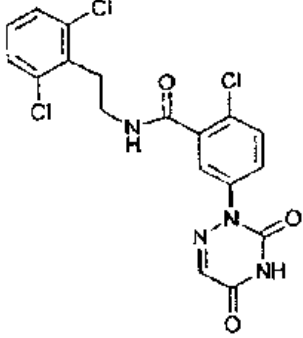
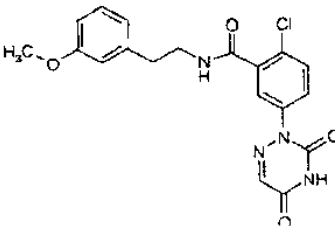
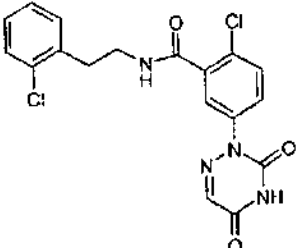
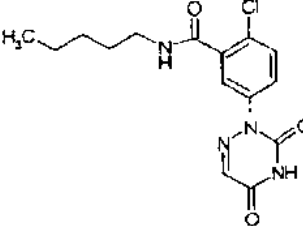
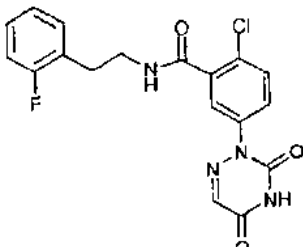
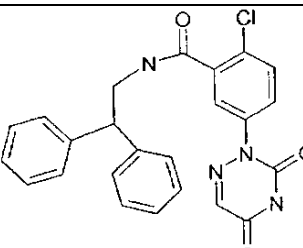
- 5 Se añadió resina de diisopropiletilamina (60 mg, 0,225 mmol) a una solución de 2-etilhexilamina (15 mg, 0,125 mmol) en dicloroetano (1 ml), seguida de una solución de cloruro de 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triacin-2-il)benzoílo (21 mg, 0,075 mmol) en una mezcla 3:1 de dicloroetano y THF (15 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas y se filtró. Se trató el filtrado con resina MP-carbonato (75 mg, 0,225 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 3 horas. Se filtró la mezcla y se lavó la resina con diclorometano seguido de metanol/ácido acético
- 10 9:1. los filtrados reunidos se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amorfo. Espec. de masas [M-1] en relación 3:1 de 377,2 y 379,2; RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,92 (t, 3H), 0,96 (t, 3H), 1,26-1,66 (m, 9H), 3,46 (m, 2H), 6,26 (s ancho, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,59-7,62 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,72 (s ancho, 1H).

- 15 **Los ejemplos 2-44** se presentan en la **Tabla 1**, y se prepararon análogamente a la síntesis descrita en el **ejemplo 1D**, acoplando la amina apropiada con cloruro de 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triacin-2-il)benzoílo. En algunos ejemplos, el producto se purificó mediante HPLC preparativa utilizando un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-8A. Todos los productos finales se analizaron por CL/EM utilizando un Micromass ZMD LC/MS (modo ESI). El procedimiento utilizado para el cambio del gradiente de la fase móvil de la HPLC fue el siguiente:

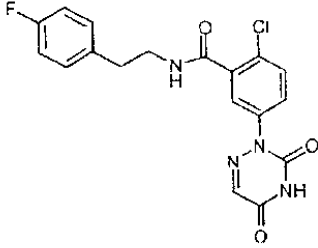
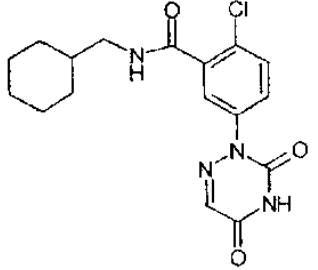
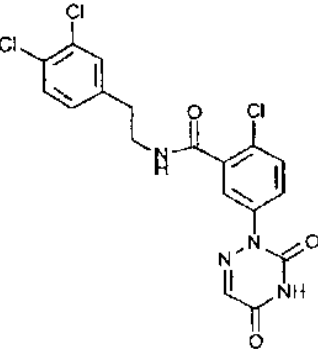
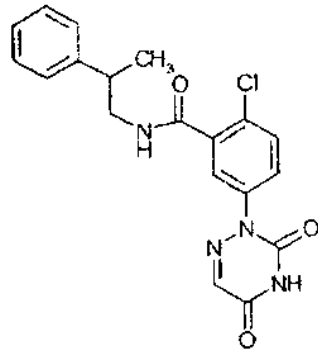
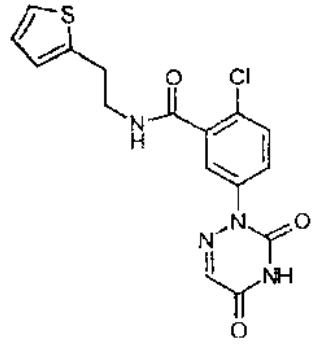
Tiempo (min)	%A	%B
0,00	95	5
1,0	80	20
2,3	50	50
3,7	0	100
3,7	95	5
Disolvente A: 98% de agua + 2% de acetonitrilo + 0,01% de ácido fórmico		
Disolvente B: acetonitrilo + 0,005% de ácido fórmico		

Tabla 1

Ej.	Estructura	Espectros de masas (ES+)	Espectros de masas (ES-)	Tiempo de retención de la CL (min)
2		351,2	349,2	2,2
3		399,1	397,0	2,4
4		405,0	403,0	2,3
5		371,1	369,0	2,0
6		451,0	448,9	2,3
7		389,1	387,0	2,1

(CONT.)				
8		441,0	436,9	2,3
9		401,1	399,0	2,2
10		405,0	403,0	2,2
11		337,1	335,1	2,1
12		389,1	387,0	2,0
13		447,1	445,0	2,4

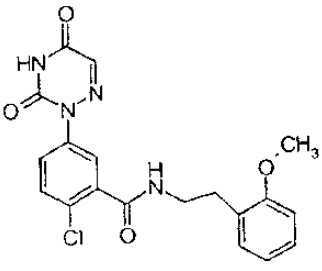
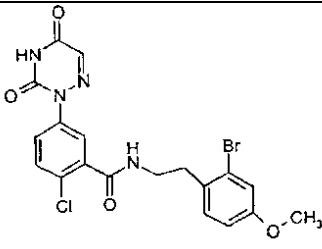
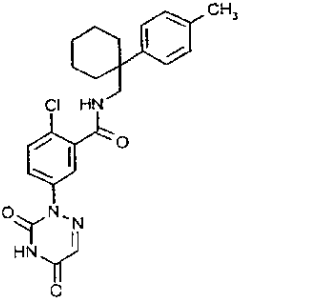
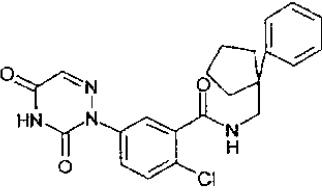
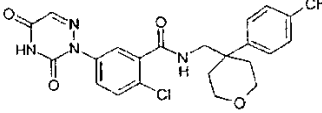
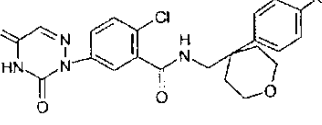
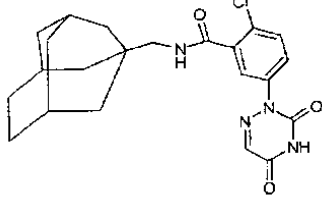
(CONT.)				
14		415,1	413,0	2,3
15		481,0	479,0	2,3
16		379,2	377,1	2,7
17		405,0	403,0	2,2
18		439,0	438,9	2,5
19		351,2	349,1	2,3

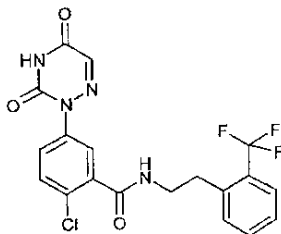
(CONT.)				
20		389,1	387,0	2,1
21		363,2	361,1	2,2
22		441,0	439,0	2,4
23		385,1	383,0	2,3
24		377,1	375,0	1,9

(CONT.)				
25		421,7	419,8	2,0
26		375,6	373,7	2,4
27		421,9	419,6	2,1
28		375,8	373,8	2,4
29		385,2	383,1	2,2
30		421,1	419,1	1,9
31		405,2	403,1	1,7
32		429,2	427,1	2,0

(CONT.)				
33		477,2	475,2	2,6
34		403,3	401,2	2,6
35		387,2	385,1	1,5
36		413,2	411,1	2,0
37		417,2	415,1	2,2
38		401,2	399,1	2,0
39		403,3	401,2	26
40		439,3	437,2	2,6



(CONT.)				
41		401,5	399,6	2,1
42		481,5	479,5	2,2
43		453,3	451,2	2,8
44		425,3	423,2	2,5
45		510,1	508,1	2,4
46		475,2	473,2	2,2
47		429,5	427,5	2,7

**Ejemplo 48****2-Cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-[2-(2-trifluorometilfenil)etil]benzamida**

5 Se añadió 2-(2-trifluorometilfenil)etilamina (53 mg, 0,3 mmol) a una solución agitada de ácido 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)benzoico (75 mg, 0,3 mmol), EDCI (60 mg) y HOBT (50 mg) en DMF (3 ml). Después de 30 minutos, se añadió trietilamina (45 µl). Después de 3 horas se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (75 ml) y se lavó secuencialmente con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío proporcionando 73 mg de un sólido amorfo. El sólido se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexanos 1:1, seguido de cristalización con isopropiléter proporcionando 36 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

10

Punto de fusión= 148-150°C; espectro de masas [M-1] 437,6; espectro de masas [M+1] 439,9.

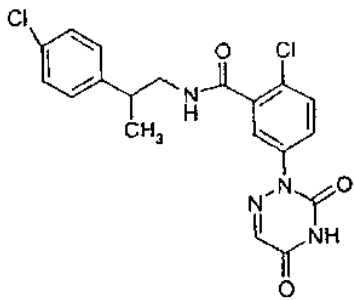
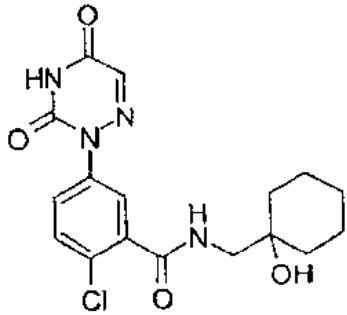
15 **Los ejemplos 49-50** se presentan en la **Tabla 2**, y se prepararon análogamente a la síntesis descrita en el **Ejemplo 48**, acoplando la amina apropiada con ácido 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)benzoico. Los productos finales se analizaron por CL/EM utilizando un Micromass ZMD LC/MS (modo ESI). El procedimiento utilizado para el cambio del gradiente de la fase móvil fue el siguiente:

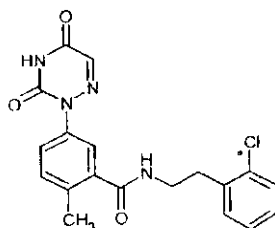
Tiempo (min)	% A	% B
0,00	95	5
1,0	80	20
2,3	50	50
3,7	0	100
3,7	95	5
Disolvente A= 98% de agua + 2% de acetonitrilo + 0,01% de ácido fórmico		
Disolvente B= acetonitrilo + 0,005% de ácido fórmico		

20

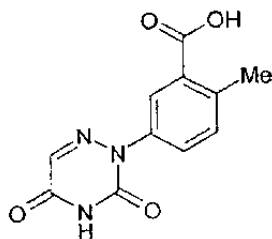
25

Tabla 2

Ej.	Estructura	Espectros de masas (ES+)	Espectros de masas (ES-)	Tiempo de retención de la CL (min)
49		419,5	417,5	2,4
50		379,4	377,4	1,6

**Ejemplo 51****N-[2-(2-clorofenil)etil]-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triacin-2-il)-2-metilbenzamida**

5

A: Ácido 2-metil-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triacin-2-il)benzoico

10

Se disolvió el éster metílico del ácido 5-amino-2-clorobenzoico (3,5 g, 21,2 mmol) en ácido acético glacial (80 ml), y se añadieron 5,5 ml de HCl concentrado. Después de agitar con un agitador suspendido durante 30 minutos a temperatura ambiente, se enfrió la mezcla a 10°C y se añadió gota a gota una solución de NaNO<sub>2</sub> (1,6 g) en agua (4 ml), manteniendo la temperatura interna por debajo de 15°C. Durante esta adición la mezcla de reacción cambió de ámbar a naranja turbio. Después de 30 minutos, se añadieron acetato de sodio (3,8 g, 46,6 mmol) y éster etílico del

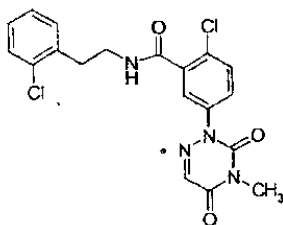
ácido (3-etoxicarbonilamino-3-oxopropionil)carbámico (5,7 g, 23,3 mmol) a la vez. Después de 10 minutos se calentó la reacción a temperatura ambiente. Después de 1 hora se añadió acetato de sodio adicional (1,7 g, 21,2 mmol) y se calentó a reflujo la mezcla de reacción. Después de 3 horas se trató la mezcla rojo-marrón oscura con ácido sulfúrico al 50% (23 ml) y se calentó de nuevo a reflujo. Después de 2 horas la mezcla se concentró a presión reducida y después se añadió agua (200 ml). Después de agitar durante 30 minutos se recogió un precipitado dorado (3,5 g) por filtración. El sólido resultante se suspendió en 3 ml de ácido mercaptoacético y se agitó a 175°C. Después de 4 horas se dejó enfriar la mezcla y reposar durante 16 horas. Se diluyó la mezcla con agua (100 ml) y se agitó durante 1 hora. El sólido marrón resultante (2,1 g) se recogió por filtración. Espectro de masas [M-1] 246,4.

B:N-[2-(2-Clorofenil)etil]-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triacin-2-il)-2-metilbenzamida

10 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el **Ejemplo 48**, acoplado ácido 2-metil-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triacin-2-il)benzoico con 2-(*orto*-clorofenil)etilamina. El producto fue un aceite incoloro. EM (ES+) 385,2; (ES-) 383,2; tiempo de retención de CL= 2,1 minutos (utilizando la CL/EM y procedimiento descritos para los ejemplos en la Tabla 1).

### Ejemplo 52

15 2-Cloro-N-[2-(2-clorofenil)etil]-5-(4-metil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triacin-2-il)benzamida



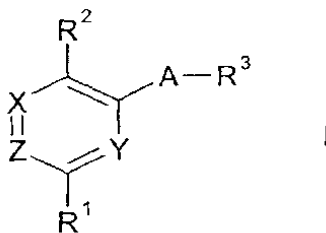
20 Se añadió metanol (0,36 ml) a una solución agitada de 2-cloro-N-[2-(2-clorofenil)etil]-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triacin-2-il)benzamida (70 mg, 0,173 mmol) en dioxano (1,5 ml), seguido de una solución 2,0 M de (trimetilsilil)diazometano (0,35 ml). Después de agitar durante 16 horas a temperatura ambiente, se concentró la mezcla a presión reducida proporcionando 75 mg de un sólido amorfo blanco. La purificación por cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo 2:1 proporcionó 39 mg del compuesto del título en forma de un sólido amorfo blanco. Punto de fusión: 157-161°C.

Espectro de masas (ES+) 4192; (ES-) 417,1; tiempo de retención de la CL= 2,4 minutos (utilizando la CL/EM y procedimiento descritos para los ejemplos en la Tabla 1).

25

## REIVINDICACIONES

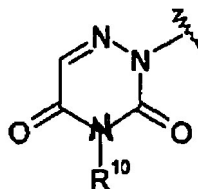
1. Un compuesto de fórmula



en la que A es  $-(C=O)NH-$  ó  $-NH(C=O)-$ ;

5 X, Y y Z son  $=(CR^6)-$ ,  $=(CR^7)-$  y  $=(CR^8)-$ ;

$R^1$  es



en la que  $R^{10}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ), HO-alquil ( $C_2-C_6$ ) o cicloalquilo ( $C_3-C_8$ );

10 n es un número entero de cero a dos;

q es el número entero uno o dos;

s es un número entero de uno a tres;

$R^2$  es cloro-, bromo-, alquilo ( $C_1-C_4$ ),  $-CF_3$  o  $-CN$ ;

15  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo ( $C_4-C_{10}$ ), cicloalquil ( $C_3-C_{12}$ )- $(CR^{11}R^{12})_8-$ , aril ( $C_6-C_{10}$ )- $(CR^{11}R^{12})_q-$  ( $CH_2$ )-; heterocicliil ( $C_1-C_{10}$ )- $(CR^{11}R^{12})_8-$  y heteroaril ( $C_1-C_{10}$ )- $(CR^{11}R^{12})_8-$ ; estando opcionalmente sustituido el citado alquilo ( $C_4-C_{10}$ ) con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxilo,  $-CN$ , alquilo ( $C_1-C_4$ ), alcoxi ( $C_1-C_4$ ),  $-CF_3$ ,  $CF_3O-$ , alquil ( $C_1-C_4$ )-S-, alquil ( $C_1-C_4$ )-(S=O)-, alquil ( $C_1-C_4$ )-(SO<sub>2</sub>)-,  $-CO_2$ -alquil ( $C_1-C_4$ ), formilo, alquil ( $C_1-C_4$ )-(C=O)-, arilo ( $C_6-C_{10}$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), heteroarilo ( $C_1-C_{10}$ ), heterociclilo ( $C_1-C_{10}$ ), aril ( $C_6-C_{10}$ )-O-, cicloalquil ( $C_3-C_8$ )-O-, heteroaril ( $C_1-C_{10}$ )-O- y heterocicliil ( $C_1-C_{10}$ )-O-; conteniendo cada uno de los citados miembros del grupo  $R^3$  heterocicliil ( $C_1-C_{10}$ )- $(CR^{11}R^{12})_8-$  y heteroaril ( $C_1-C_{10}$ )- $(CR^{11}R^{12})_3-$  de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de -O- y -S(O)<sub>n</sub>-; pudiendo estar opcionalmente sustituidos cada uno de los citados miembros del grupo  $R^3$  cicloalquil ( $C_3-C_{12}$ )- $(CR^{11}R^{12})_4-$ , aril ( $C_6-C_{10}$ )- $(CR^{11}R^{12})_q-$ ( $CH_2$ )-, heterocicliil ( $C_1-C_{10}$ )- $(CR^{11}R^{12})_8-$  y heteroaril ( $C_1-C_{10}$ )- $(CR^{11}R^{12})_8-$ , en cualquier átomo de carbono del anillo que pueda llevar un sustituyente adicional, con uno a cuatro sustituyentes por anillo seleccionados del grupo que consiste en halo-, hidroxilo,  $-CN$ , alquilo ( $C_1-C_4$ ), alcoxi ( $C_1-C_4$ ),  $-CF_3$ ,  $CF_3O-$ , alquil ( $C_1-C_4$ )-S-, alquil ( $C_1-C_4$ )-(S=O)-, alquil ( $C_1-C_4$ )-(SO<sub>2</sub>)-, alquil ( $C_1-C_4$ )-O-(C=O)-, formilo, alquil ( $C_1-C_4$ )-(C=O)-, arilo ( $C_6-C_{10}$ ), [aril ( $C_6-C_{10}$ )]<sub>2</sub>-CH-, cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), heteroarilo ( $C_1-C_{10}$ ), heterociclilo ( $C_1-C_{10}$ ), aril ( $C_6-C_{10}$ )-O-, bencil-O-, cicloalquil ( $C_3-C_8$ )-O-, heteroaril ( $C_1-C_{10}$ )-O- y heterocicliil ( $C_1-C_{10}$ )-O-; pudiendo estar también opcionalmente sustituidos los citados miembros del grupo  $R^3$  cicloalquil ( $C_3-C_8$ )- $(CR^{11}R^{12})_5-$  y heterocicliil ( $C_1-C_{10}$ )- $(CR^{11}R^{12})_8-$  con oxo; pudiendo estar opcionalmente sustituidos cada uno de los arilo ( $C_6-C_{10}$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), heteroarilo ( $C_1-C_{10}$ ) y heterociclilo ( $C_1-C_{10}$ ) anteriormente citados, en cualquier lugar de los citados sustituyentes  $R^3$ , en cualquier átomo de carbono del anillo, con uno a tres restos por anillo, seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo-, hidroxilo, amino,  $-CN$ , alquilo ( $C_1-C_4$ ), alcoxi ( $C_1-C_4$ ),  $-CF_3$ ,  $CF_3O-$ , alquil ( $C_1-C_4$ )-NH-, [alquil ( $C_1-C_4$ )]<sub>2</sub>-N-, alquil ( $C_1-C_4$ )-S-, alquil ( $C_1-C_4$ )-(S=O)-, alquil ( $C_1-C_4$ )-(SO<sub>2</sub>)-, alquil ( $C_1-C_4$ )-O-(C=O)-, formilo y alquil ( $C_1-C_4$ )-(C=O)-;

35  $R^8$ ,  $R^7$  y  $R^8$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano-, hidroxilo, alquilo ( $C_1-C_6$ ) opcionalmente sustituido con uno a cuatro cloro- o fluoro-, y alquil ( $C_1-C_8$ )oxi opcionalmente sustituido con uno a cuatro cloro- o fluoro-;

$R^{11}$  y  $R^{12}$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro-, ciano-, hidroxilo, -

5  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_3\text{O}-$ , alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_8$ ), alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )oxi, cicloalquil ( $\text{C}_3\text{-C}_8$ )oxi, fenilo, heteroarilo ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ) y heterociclilo ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ); pudiendo estar opcionalmente sustituidos los citados alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_8$ ), alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )oxi, cicloalquil ( $\text{C}_3\text{-C}_8$ )oxi, fenilo, heteroarilo ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ) y heterociclilo ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ) con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de cloro-, fluoro-, ciano-, hidroxilo,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_3\text{O}-$ , alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-S-, alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-(S=O)-, alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-(SO<sub>2</sub>)-, alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-O-(C=O)-, formilo o alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-(C=O)-;

con la condición de que cuando el citado  $\text{R}^3$  es cicloalquil ( $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ )-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>5</sub>-,  $\text{R}^{11}$  y  $\text{R}^{12}$  sean cada uno hidrógeno y s sea uno o dos; entonces el citado cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ ) debe ser distinto de adamantilo opcionalmente sustituido;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

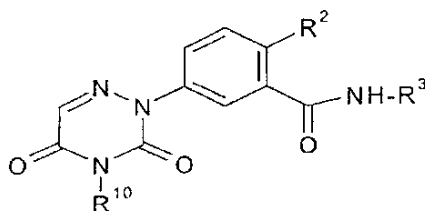
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que A es  $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}-$ .

10 3. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que  $\text{R}^3$  es cicloalquil ( $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ )-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>5</sub>-,  $\text{R}^{11}$  y  $\text{R}^{12}$  son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ); s es uno; y en el que el citado cicloalquil ( $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ )-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>5</sub>- está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo-, hidroxilo,  $-\text{CN}$ , alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), alcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), oxo,  $-\text{CO}_2$ -alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), formilo, alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-(C=O)-.

4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que  $\text{R}^2$  es cloro-.

15 5. Un compuesto según la reivindicación 4, en el que  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$  son cada uno hidrógeno.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto de fórmula I tiene la fórmula



Ia

20 en la que  $\text{R}^3$  es cicloalquil ( $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ )-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>8</sub>- opcionalmente sustituido, siendo cada  $\text{R}^{11}$  y  $\text{R}^{12}$  independientemente hidrógeno o alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), o siendo al menos uno de  $\text{R}^{11}$  y  $\text{R}^{12}$  distinto de hidrógeno o alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) (más preferiblemente en la que cada uno de  $\text{R}^{11}$  y  $\text{R}^{12}$  del CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> unido directamente al grupo A es hidrógeno); halo-, hidroxilo,  $-\text{CN}$ , alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), alcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-O-(C=O)-, formilo, alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-(C=O)-, arilo ( $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ ), cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_8$ ), heteroarilo ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ), heterociclilo ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ), aril ( $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ )-O-, cicloalquil ( $\text{C}_3\text{-C}_8$ )-O-, heteroaril ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ )-O- y heterociclil ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ )-O-; pudiendo estar opcionalmente sustituido cada uno de los sustituyentes arilo ( $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ ), cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_8$ ), heteroarilo ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ) y heterociclilo ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ) anteriormente citados con uno a tres restos por anillo, seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo-, hidroxilo,  $-\text{CN}$ , alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), alcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ),  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_3\text{O}-$ , alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-S-.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el citado compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

2-cloro-N-[2-(2-clorofenil)etil]-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)benzamida;

2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-[2-(2-fluorofenil)etil]benzamida;

30 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-(2,2-difeniletíl)benzamida;

N-[2-(2-clorofenil)etil]-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-2-metilbenzamida;

N-[2-(2-benciloxifenil)etil]-2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)benzamida;

2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-(1-fenilciclohexilmetil)benzamida;

2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-(1-p-tolilciclohexilmetil)benzamida;

35 2-cloro-N-[2-(2-clorofenil)etil]-5-(4-metil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)benzamida;

2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-[2-(2-trifluorometilfenil)etil]benzamida; y

2-cloro-N-[2-(2-clorofenil)etil]-5-(3-oxo-2,3-dihidrobenzo[1,4]triazin-4-il)benzamida.

8. Una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad mediada por P2X<sub>7</sub> en un mamífero, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de artritis reumatoide.