

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 917**

51 Int. Cl.:

C07D 213/75 (2006.01) **C07D 487/04** (2006.01)

C07D 213/82 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 239/48 (2006.01)

C07D 239/42 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 215/42 (2006.01)

C07D 473/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03025765 .3**

96 Fecha de presentación: **17.04.1995**

97 Número de publicación de la solicitud: **1391454**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.02.2004**

54

Título: **Compuestos de benzamida sustituidos con actividad antihipertensiva**

30

Prioridad:
18.04.1994 JP 7828094

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.10.2012

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.10.2012

73

Titular/es:
**Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation
2-6-18, Kitahama, Chuo-ku Osaka-shi
Osaka 541-8505, JP**

72

Inventor/es:
**Arita, Masafumi;
Saitoh, Tadamasu;
Minoguchi, Masanori;
Yamagami, Keiji y
Satoh, Hiroyuki**

74

Agente/Representante:
de Elizaburu Márquez, Alberto

ES 2 388 917 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

Compuestos de benzamida sustituidos con actividad antihipertensiva.

La presente invención se refiere a compuestos de benzamida útiles como agentes farmacéuticos, sus isómeros, sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables y su utilización.

5 Antecedentes de la invención

Se considera que una causa patogénica de la hipertensión y de trastornos circulatorios cerebrales coronarios (por ejemplo, angina de pecho, infarto cerebral y similares), que presentan serios problemas sociales como enfermedades en adultos, es la contracción anormal del músculo liso. La contracción y la relajación del músculo liso son controladas principalmente por el aumento y la disminución del calcio intracelular. El calcio que ha circulado en las células del músculo liso se enlaza con la calmodulina para activar la enzima de fosforilación de la cadena ligera de miosina. Como resultado, la cadena ligera de miosina se fosforila para producir la contracción de los músculos lisos (teoría de la fosforilación de la miosina). Teniendo en cuenta esta teoría, se han desarrollado varios antagonistas del calcio que reducen el calcio intracelular y dilatan los vasos sanguíneos y que se usan ampliamente en la terapia de la hipertensión, la angina de pecho y similares.

15 En la medida en que una contracción sostenida del músculo liso de los vasos sanguíneos, la tráquea y similares, que son característicos del músculo liso, es inexplicable mediante la teoría de fosforilación de la miosina sola, en los últimos años se ha sugerido la implicación de un mecanismo de contracción que es independiente del nivel de calcio intracelular y de un mecanismo de refuerzo de la sensibilidad al calcio. Dicha implicación está apoyada por la existencia de contracciones del músculo liso y enfermedades (por ejemplo, vasoespasmo cerebral, asma y similares) en los que los antagonistas del calcio no son eficaces. Por lo tanto, un agente farmacéutico que reduzca únicamente el contenido intracelular de calcio es insuficiente para tratar enfermedades producidas por la contracción del músculo liso, y se espera el desarrollo de un nuevo relajante del músculo liso.

25 Se ha informado de compuestos de benzamida como cardiotónicos en las publicaciones de patente japonesa no examinadas N° 158252/1987 y 158253/1987; como agentes antiulcerosos en *J. Med. Chem.* 14, 963 (1971); y como inhibidores del movimiento peristáltico intestinal en la patente española N° 456.989. Todavía no se ha documentado su acción relajante del músculo liso.

30 Por otra parte, el documento WO 93/05021 describe que los compuestos de 4-amino(alquil)-ciclohexano-1-carboxamida son útiles como agentes hipertensivos potentes y de larga duración, agentes para la prevención y el tratamiento de las enfermedades circulatorias de las arterias coronarias, cerebrales, renales y periféricas y agentes terapéuticos para el asma.

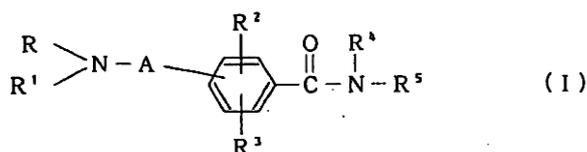
35 Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar un agente que se pueda administrar oralmente, que presente una acción relajante del músculo liso, acción hipotensa y acción vasodilatadora cerebral coronaria potentes como antagonistas del calcio convencionales, así como una acción mejoradora de la circulación renal y periférica, y que también suprima, al contrario que los antagonistas del calcio, la vasoconstricción producida por varios agonistas.

Descripción de la invención

Los inventores han realizado estudios extensos y han encontrado que los compuestos de benzamida de la presente invención, sus isómeros y sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables pueden permitir conseguir los objetivos mencionados anteriormente y han completado la presente invención.

40 También se ha encontrado que el compuesto de la presente invención presenta una acción anti-asma basada en la acción inhibidora del asma experimental en cobayas que fue inducida por inhalación de istamina, y de la acción inhibidora de la contracción inducida por la acetilcolina en especímenes traqueales extraídos de cobayas.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a un compuesto de benzamida de fórmula:



45 en la que:

R es un hidrógeno, un alquilo, o un cicloalquilo, un cicloalquilalquilo, un fenilo o un aralquilo, que opcionalmente tiene un sustituyente elegido entre halógeno, alquilo, alcoxi, aralquilo, haloalquilo, nitro, amino, ciano o azida; sobre un anillo o un grupo de fórmula:



5 en la que:

R⁶ es hidrógeno, un alquilo o la fórmula: -NR⁹R⁸ donde R⁸ y R⁹ son el mismo o diferentes y cada uno de ellos es hidrógeno, alquilo, aralquilo o fenilo, y

10 R⁷ es hidrógeno, alquilo, aralquilo, fenilo, nitro o ciano, o R⁶ y R⁷ forman combinadamente un heterociclo que tiene opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido adicionalmente en el anillo; elegido entre imidazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, oxazol-2-ilo, imidazolin-2-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridin-2-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilo, 1,3-oxazolin-2-ilo, 1,3-tiazolin-2-ilo o bencimidazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo o benzoxazol-2-ilo que pueden tener un sustituyente tal como halógeno, alquilo, alcoxi, haloalquilo, nitro, amino, fenilo o aralquilo y en los que el sustituyente del átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido mencionado anteriormente puede ser alquilo, aralquilo o haloalquilo;

15 R¹ es un hidrógeno, un alquilo, o un cicloalquilo, un cicloalquilalquilo, un fenilo o un aralquilo, que opcionalmente tiene un sustituyente elegido entre halógeno, alquilo, alcoxi, aralquilo, haloalquilo, nitro, amino, ciano o azida; sobre un anillo; o

20 R y R¹ forman combinadamente, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un heterociclo que tiene opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido adicionalmente en el anillo; elegido entre un anillo de 5 ó 6 miembros o un anillo enlazado a ellos, específicamente 1-pirrolidinilo, piperidino, 1-piperazinilo, morfolino, tiomorfolino, 1-imidazolilo, 2,3-dihidrotiazol-3-ilo, en el que el sustituyente en el átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido es alquilo, aralquilo o haloalquilo;

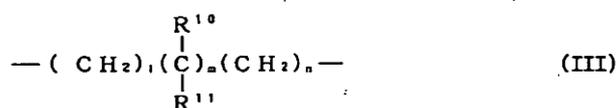
25 R² y R³ son el mismo o diferentes y cada uno de ellos es un hidrógeno, un alquilo, un aralquilo, un halógeno, un nitro, un amino, un alquilamino, un acilamino, un hidroxilo, un alcoxi, un aralquilo, un ciano, un acilo, un mercapto, un alquiltio, un aralquiltio, un carboxilo, un alcocarbonilo, un carbamoilo, un alquilcarbamoilo o una azida;

R⁴ es un hidrógeno o un alquilo;

30 R⁵ es pirrolpiridina, que tiene opcionalmente un sustituyente elegido entre halógeno, alquilo, alcoxi, aralquilo, haloalquilo, nitro, amino, alquilamino, ciano, formilo, acilo, aminoalquilo, mono- o di-alquilaminoalquilo, azida, carboxilo, alcocarbonilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo, hidrazina opcionalmente sustituida, en la que el sustituyente de la hidrazina opcionalmente sustituida incluye alquilo, aralquilo, nitro y ciano;

y

A es la fórmula:



35 en la que R¹⁰ y R¹¹ son el mismo o diferentes y cada uno de ellos es un hidrógeno, alquilo, haloalquilo, aralquilo, hidroxialquilo, carboxilo o alcocarbonilo, o R¹⁰ y R¹¹ forman combinadamente un cicloalquilo, y l y n son cada uno de ellos 0 o un número entero de 1-3, y m es un número entero de 1-3, uno de sus isómeros o una de sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

40 La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I), uno de sus isómeros o una de sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables, y un aditivo farmacéuticamente aceptable; agentes terapéuticos para la hipertensión, angina de pecho, asma, trastornos de la circulación renal y periférica e inhibidores del vasoespasmo cerebral que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I), uno de sus isómeros o una de sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

Los modos de realización preferidos de la invención son evidentes en las reivindicaciones adjuntas.

Cada símbolo en la presente memoria descriptiva significa lo siguiente.

El alquilo en R y R¹ es un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y que se pueden ejemplificar mediante metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares, dándose preferencia a los grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono.

- 5 El cicloalquilo en R y R¹ es un cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

- 10 El cicloalquilalquilo en R y R¹ es aquel que tiene, como resto cicloalquilo, el cicloalquilo mencionado anteriormente que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, y un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo y hexilo) como resto alquilo, y que se puede ejemplificar por el ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopentiletilo, ciclohexiletilo, cicloheptiletilo, ciclopropilpropilo, ciclopentilpropilo, ciclohexilpropilo, cicloheptilpropilo, ciclopropilbutilo, ciclopentilbutilo, ciclohexilbutilo, cicloheptilbutilo, ciclopropilhexilo, ciclopentilhexilo, ciclohexilhexilo, cicloheptilhexilo y similares.

- 15 El aralquilo en R y R¹ es aquel que tiene, como resto alquilo, un alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y que se puede ejemplificar por un fenilalquilo, tal como bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo y 4-fenilbutilo.

- 20 El sustituyente del cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo y aralquilo que puede tener sustituyente en el anillo de R y R¹ es un halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, flúor y yodo), alquilo (igual que el alquilo en R y R¹), alcoxi (un alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi y hexiloxi), aralquilo (igual que para el aralquilo de R y R¹), haloalquilo (el alquilo de R y R¹ sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno, tal como fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo y 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo), nitro, amino, ciano, azida y similares.

- 25 El heterociclo formado por R y R¹ combinados junto con el átomo de nitrógeno adyacente, que tiene opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido adicionalmente en el anillo, es preferiblemente un anillo de 5 ó 6 miembros o un anillo enlazado a él. Ejemplos específicos incluyen 1-pirrolidinilo, piperidino, 1-piperazinilo, morfolino, tiomorfolino, 1-imidazolilo, 2,3-dihidrotiazol-3-ilo y similares. El sustituyente en el átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido se puede ejemplificar por alquilo, aralquilo, haloalquilo y similares, donde el alquilo, aralquilo y haloalquilo son los mismos que se han definido para R y R¹.

- El halógeno, alquilo, alcoxi y aralquilo en R² y R³ son los mismos que los que se han indicado como ejemplos para R y R¹.

- 30 El acilo en R² y R³ es, por ejemplo, un alcanilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, valerilo y pivaloilo), benzoilo, o fenilalcanoilo cuyo resto alcanilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, fenilacetilo, fenilpropionilo y fenilbutirilo).

- 35 El alquilamino en R² y R³ es aquel que tiene un resto alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y que puede ser ejemplificado por metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isobutilamino, sec-butilamino, terc-butilamino, pentilamino, hexilamino y similares.

El acilamino en R² y R³ es aquel que tiene, como acilo, un alcanilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, bencilo o fenilalcanoilo, cuyo resto alcanilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono, como se puede ejemplificar por acetilamino, propionilamino, butirilamino, valerilamino, pivaloilamino, benzoilamino, fenilacetilamino, fenilpropionilamino, fenilbutirilamino y similares.

- 40 El alquiltio en R² y R³ es aquel que tiene un resto alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y que puede ser ejemplificado por metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, pentiltio, hexiltio y similares.

- 45 El aralquilo en R² y R³ es aquel que incluye un aralquilo que tiene, como resto alquilo, un alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y que puede ser ejemplificado por benciloxi, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo y similares.

El aralquiltio en R² y R³ es aquel que incluye un aralquilo que tiene, como resto alquilo, un alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y que puede ser ejemplificado por benciltio, 1-feniletiltio, 2-feniletiltio, 3-fenilpropiltio, 4-fenilbutiltio y similares.

- 50 El alcoxicarbonilo en R² y R³ es aquel que tiene, en su resto alcoxi, un alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que puede ser ejemplificado por metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo y similares.

El alquilcarbamoilo en R² y R³ es un carbamoilo mono- o disustituido con un alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y que puede ser ejemplificado por metilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, etilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, propilcarbamoilo, dipropilcarbamoilo, butilcarbamoilo, dibutilcarbamoilo y similares.

El alquilo en R⁴ es igual que se ha definido para el alquilo en R y R¹.

- 5 R⁵ es pirrolopiridina (por ejemplo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridina, 1H-pirrolo[3,2-b]piridina y 1H-pirrolo[3,4-b]piridina). Cuando estos anillos forman anillos aromáticos hidrogenados, el átomo de carbono en el anillo puede ser un carbonilo. Sus ejemplos incluyen 2,3-dihidro-2-oxopirrolopiridina, 2,3-dihidro-2,3-dioxopirrolopiridina y similares.

- 10 Estos anillos pueden estar sustituidos con un sustituyente tal como halógeno, alquilo, alcoxi, aralquilo, haloalquilo, nitro, amino, alquilamino, ciano, formilo, acilo, aminoalquilo, mono- o di-alquilaminoalquilo, azida, carboxi, alcocarbonilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo, hidrazina opcionalmente sustituida y similares.

El sustituyente del grupo hidrazina opcionalmente sustituida incluye, por ejemplo, alquilo, aralquilo, nitro y ciano, en el que el alquilo y aralquilo son iguales que se ha definido para el alquilo y aralquilo en R y R¹, y la hidrazina opcionalmente sustituida se puede ejemplificar por metilhidrazina, etilhidrazina, bencilhidrazina y similares.

- 15 El alquilo en R⁶ es igual que se ha definido para el alquilo en R y R¹; el alquilo en R⁸, R⁹, R^{8a}, R^{9a} y R^{9b} es igual que se ha definido para el alquilo en R y R¹; y el aralquilo en R⁸, R⁹, R^{8a}, R^{9a} y R^{9b} es igual que se ha definido para el aralquilo en R y R¹.

El alquilo en R⁷, R^{7a} y R^{7b} es igual que se ha definido para el alquilo en R y R¹ y el aralquilo en R⁷ y R^{9a} es igual que se ha definido para el aralquilo en R y R¹.

- 20 El grupo formado combinadamente por R⁶ y R⁷, R^{6a} y R^{7a}, R^{6b} y R^{7b} o R^{6c} y R^{7c}, el cual forma un heterociclo que tiene opcionalmente un átomo de oxígeno, átomo de azufre o átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido adicionalmente en el anillo puede ser, por ejemplo, imidazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, oxazol-2-ilo, imidazolin-2-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridin-2-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilo, 1,3-oxazolin-2-ilo, 1,3-tiazolin-2-ilo, o bencimidazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo o benzoxazol-2-ilo que puede tener un sustituyente tal como halógeno, alquilo, alcoxi, haloalquilo, nitro, amino, fenil, aralquilo y similares. Por halógeno, alquilo, alcoxi, haloalquilo y aralquilo se quiere decir igual que se ha definido para R y R¹.

- 25 El sustituyente del átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido anteriormente mencionado puede ser, por ejemplo, alquilo, aralquilo o haloalquilo, en el que alquilo, aralquilo y haloalquilo son como se ha definido para R y R¹.

- 30 El hidroxialquilo en R¹⁰, R¹¹, R^{10a}, R^{11a}, R^{10b} y R^{11b} es un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que está sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, tales como hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo y 4-hidroxibutilo. El alquilo en R¹⁰, R¹¹, R^{10a}, R^{11a}, R^{10b} y R^{11b} es igual que se ha definido para R y R¹; el haloalquilo y el alcocarbonilo en R¹⁰, R¹¹, R^{10a}, R^{11a}, R^{10b} y R^{11b} son iguales que los que se han definido para R y R¹; y el aralquilo en R¹⁰, R¹¹, R^{10a}, R^{11a}, R^{10b} y R^{11b} es igual que se ha definido para R y R¹. El cicloalquilo formado combinadamente por R¹⁰ y R¹¹, R^{10a} y R^{11a}, o R^{10b} y R^{11b} es igual que se ha definido para R y R¹.

- 35 La presente invención incluye sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables formadas por el compuesto (I) y ácidos inorgánicos o ácidos orgánicos, hidratos y varios solvatos. Cuando el compuesto tiene un grupo carboxilo, se incluyen sales metálicas, tales como una sal de sodio, sal de potasio, sal de calcio, sal de aluminio y similares, y sales con aminoácidos, tales como lisina, ornitina y similares.

- 40 Cuando el compuesto de la presente invención tiene un átomo de carbono asimétrico, sus isómeros ópticos y racematos pueden estar presentes, los cuales están todos incluidos en la presente invención.

(1) En la presente invención es preferible que, en la fórmula (I), al menos uno entre R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y A satisfagan la siguiente definición:

R es un hidrógeno, alquilo, o aralquilo que opcionalmente tiene un sustituyente elegido entre halógeno, alquilo, alcoxi, aralquilo, haloalquilo, nitro, amino, ciano o azida; sobre un anillo o la fórmula:



- 45 en la que R^{6a} es hidrógeno o la fórmula: -NR^{8a}R^{9a} donde R^{8a} y R^{9a} son el mismo o diferentes y cada uno de ellos es hidrógeno, alquilo o aralquilo, y R^{7a} es hidrógeno, alquilo, aralquilo o R^{6a} y R^{7a} forman combinadamente un heterociclo que tiene opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno

5 opcionalmente sustituido adicionalmente en el anillo, elegido entre imidazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, oxazol-2-ilo, imidazolin-2-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridin-2-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilo, 1,3-oxazolin-2-ilo, 1,3-tiazolin-2-ilo o bencimidazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo o benzoxazol-2-ilo, que pueden tener un sustituyente tal como halógeno, alquilo, alcoxi, haloalquilo, nitro, amino, fenilo, aralquilo y donde el sustituyente del átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido mencionado anteriormente puede ser alquilo, aralquilo o haloalquilo;

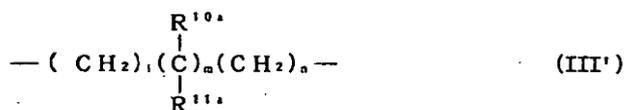
R^1 es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o aralquilo, que opcionalmente tiene un sustituyente elegido entre halógeno, alquilo, alcoxi, aralquilo, haloalquilo, nitro, amino, ciano o azida; sobre un anillo; o

10 R y R^1 forman combinadamente, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un heterociclo que tiene opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido adicionalmente en el anillo, elegido entre un anillo de 5 ó 6 miembros o un anillo enlazado a ellos, específicamente 1-pirrolidinilo, piperidino, 1-piperazinilo, morfolino, tiomorfolino, 1-imidazolilo, 2,3-dihidrotiazo-3-ilo, en el que el sustituyente en el átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido es alquilo, aralquilo o haloalquilo;

R^2 y R^3 son el mismo o diferentes y cada uno de ellos es hidrógeno, alquilo, halógeno, nitro, amino, hidroxilo, alcoxi, aralquilo, ciano, acilo, carboxi, alcocarbonilo, carbamoilo o azida;

15 R^4 es hidrógeno o alquilo;

R^5 es pirrolopiridina, que tiene opcionalmente un sustituyente elegido entre halógeno, alquilo, alcoxi, aralquilo, haloalquilo, nitro, amino, alquilamino, ciano, formilo, acilo, aminoalquilo, mono- o di-alquilaminoalquilo, azida, carboxi, alcocarbonilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo, hidrazina opcionalmente sustituida, en la que el sustituyente de la hidrazina opcionalmente sustituida incluye alquilo, aralquilo, nitro y ciano; y A es la fórmula:



en la que R^{10} y R^{11} son el mismo o diferentes y cada uno de ellos es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, aralquilo, hidroxialquilo, carboxi o alcocarbonilo, o R^{10} y R^{11} forman combinadamente un cicloalquilo, l y n son cada uno de ellos 0 o un número entero de 1 a 3, y m es un número entero de 1 a 3,

uno de sus isómeros o una de sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

25 (2) Preferiblemente, en la fórmula (I), el grupo representado por -NRR^1 es amino, guanidino o 3-propilguanidino; R^2 y R^3 son el mismo o diferente y cada uno es hidrógeno, halógeno, nitro, ciano o azida; R^4 es hidrógeno; R^5 es 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilo opcionalmente sustituido; y A es $\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH(CH}_3\text{)-}$, $\text{C(CH}_3\text{)}_2\text{-}$ o $\text{-CH(CH}_2\text{OH)-}$.

A está enlazado preferiblemente en la posición 4 de la benzamida.

30 En la fórmula (I), cuando A tiene un átomo de carbono asimétrico como en la fórmula $\text{-CH(CH}_3\text{)-}$, un compuesto en el que su configuración absoluta sea R muestra una actividad preferida.

De los compuestos de fórmula (I), los preferidos están entre los siguientes compuestos:

- 35 (R)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)benzamida,
 (R)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)-3-nitro-benzamida,
 (R)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)-3-azida-benzamida,
 (R)-N-(3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)-3-azida-benzamida,
 (R)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-guanidinoetil)-benzamida,
 (R)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-(3-propilguanidino)-etil)-benzamida, y
 (R)-N-(3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)-benzamida.

40 Los compuestos incluidos en la presente invención son como se muestran en las siguientes tablas, en las que Me es metilo, Et es etilo, nPr es n-propilo, isoPr es isopropilo, nBu es n-butilo, isoBu es isobutilo, Pen es pentilo, Hex es hexilo, Ac es acetilo, Ph es fenilo, Bn es bencilo y Phenetyl es 2-feniletilo.

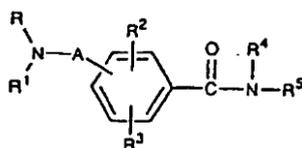


Tabla 1

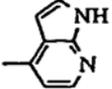
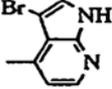
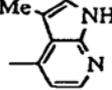
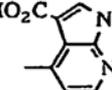
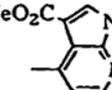
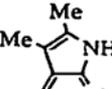
Número	RR ¹ N-	Posición de sust.	A	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
199	NH ₂	4	CH ₂	H	H	H	
200	//	//	//	//	//	//	
201	//	//	//	//	//	//	
202	//	//	//	//	//	//	
203	//	//	//	//	//	//	
204	//	//	//	//	//	//	

Tabla 2

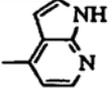
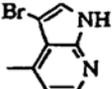
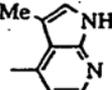
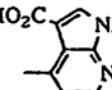
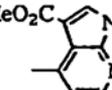
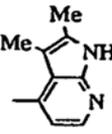
Número	RR ¹ N-	Posición de sust.	A	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
230	NH ₂	4	-CH(Me)-	H	H	H	
231	//	//	//	//	//	//	
232	//	//	//	//	//	//	
234	//	//	//	//	//	//	
235	//	//	//	//	//	//	
236	//	//	//	//	//	//	

Tabla 3

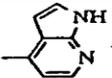
Número	RR ¹ N-	Posición de sust.	A	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
251	NH ₂	4	—CH ₂ —	3-OH	H	H	
252	//	//	//	2-OH	//	//	//
253	//	//	//	3-OMe	//	//	//
254	//	//	//	2-OMe	//	//	//
255	//	//	//	3-OBn	//	//	//
256	//	//	//	2-OBn	//	//	//
257	//	//	//	3-F	//	//	//
258	//	//	//	2-F	//	//	//
259	//	//	//	3-Cl	//	//	//
260	//	//	//	2-Cl	//	//	//
261	//	//	//	3-Br	//	//	//
262	//	//	//	2-Br	//	//	//
263	//	//	//	3-NO ₂	//	//	//
264	//	//	//	2-NO ₂	//	//	//
265	//	//	//	3-NH ₂	//	//	//
266	//	//	//	2-NH ₂	//	//	//
267	//	//	//	3-NHMe	//	//	//
268	//	//	//	2-NHMe	//	//	//
269	//	//	//	3-NMe ₂	//	//	//
270	//	//	//	2-NMe ₂	//	//	//
271	//	//	//	3-NHAc	//	//	//
272	//	//	//	2-NHAc	//	//	//
273	//	//	//	3-CO ₂ H	//	//	//
274	//	//	//	2-CO ₂ H	//	//	//

Tabla 4

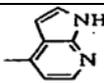
Número	RR ¹ N-	Posición de sust.	A	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
275	NH ₂	4	—CH ₂ —	3-CO ₂ Me	H	H	
276	//	//	//	2-CO ₂ Me	//	//	//
277	//	//	//	3-CO ₂ Et	//	//	//
278	//	//	//	2-CO ₂ Et	//	//	//
279	//	//	//	3-CONH ₂	//	//	//
280	//	//	//	2-CONH ₂	//	//	//
281	//	//	//	3-CONHMe	//	//	//
282	//	//	//	2-CONHMe	//	//	//
283	//	//	//	3-COMe	//	//	//
284	//	//	//	2-COMe	//	//	//
285	//	//	//	3-COEt	//	//	//
286	//	//	//	2-COEt	//	//	//
287	//	//	//	3-COnPr	//	//	//
288	//	//	//	2-COnPr	//	//	//
289	//	//	//	3-Me	//	//	//
290	//	//	//	2-Me	//	//	//
291	//	//	//	3-Et	//	//	//
292	//	//	//	2-Et	//	//	//
293	//	//	//	3-nPr	//	//	//
294	//	//	//	2-nPr	//	//	//
295	//	//	//	3-CN	//	//	//
296	//	//	//	2-CN	//	//	//
297	//	//	//	3-SMe	//	//	//
298	//	//	//	2-SMe	//	//	//

Tabla 5

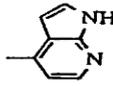
Número	RR ¹ N-	Posición de sust.	A	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
299	NH ₂	4	—CH(Me)—	3-OH	H	H	
300	//	//	//	2-OH	//	//	//
301	//	//	//	3-OMe	//	//	//
302	//	//	//	2-OMe	//	//	//
303	//	//	//	3-OBn	//	//	//
304	//	//	//	2-OBn	//	//	//
305	//	//	//	3-F	//	//	//
306	//	//	//	2-F	//	//	//
307	//	//	//	3-Cl	//	//	//
308	//	//	//	2-Cl	//	//	//
309	//	//	//	3-Br	//	//	//
310	//	//	//	2-Br	//	//	//
311	//	//	//	3-NO ₂	//	//	//
312	//	//	//	2-NO ₂	//	//	//
313	//	//	//	3-NH ₂	//	//	//
314	//	//	//	2-NH ₂	//	//	//
315	//	//	//	3-NHMe	//	//	//
316	//	//	//	2-NHMe	//	//	//
317	//	//	//	3-NMe ₂	//	//	//
318	//	//	//	2-NMe ₂	//	//	//
319	//	//	//	3-NHAc	//	//	//
320	//	//	//	2-NHAc	//	//	//
321	//	//	//	3-CO ₂ H	//	//	//
322	//	//	//	2-CO ₂ H	//	//	//

Tabla 6

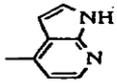
Número	RR ¹ N-	Posición de sust.	A	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
323	NH ₂	4	—CH(Me)—	3-CO ₂ Me	H	H	
324	//	//	//	2-CO ₂ Me	//	//	//
325	//	//	//	3-CO ₂ Et	//	//	//
326	//	//	//	2-CO ₂ Et	//	//	//
327	//	//	//	3-CONH ₂	//	//	//
328	//	//	//	2-CONH ₂	//	//	//
329	//	//	//	3-CONHMe	//	//	//
330	//	//	//	2-CONHMe	//	//	//
331	//	//	//	3-COMe	//	//	//
332	//	//	//	2-COMe	//	//	//
333	//	//	//	3-COEt	//	//	//
334	//	//	//	2-COEt	//	//	//
335	//	//	//	3-COnPr	//	//	//
336	//	//	//	2-COnPr	//	//	//
337	//	//	//	3-Me	//	//	//
338	//	//	//	2-Me	//	//	//
339	//	//	//	3-Et	//	//	//
340	//	//	//	2-Et	//	//	//
341	//	//	//	3-nPr	//	//	//
342	//	//	//	2-nPr	//	//	//
343	//	//	//	3-CN	//	//	//
344	//	//	//	2-CN	//	//	//
345	//	//	//	3-SMe	//	//	//
346	//	//	//	2-SMe	//	//	//

Tabla 7

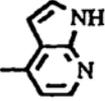
Número	RR ¹ N-	Posición de sust.	A	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
424	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{NH}- \\ \diagup \\ \text{H}_2\text{N} \end{array}$	H	-CH ₂ -	H	H	H	
425	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{NH}- \\ \diagup \\ \text{MeNH} \end{array}$	//	//	//	//	//	//
426	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{NH}- \\ \diagup \\ \text{EtNH} \end{array}$	//	//	//	//	//	//

Tabla 8

Número	RR ¹ N-	Posición de sust.	A	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
427		4	—CH ₂ —	H	H	H	
428		//	//	//	//	//	//
429		//	//	//	//	//	//
430		//	//	//	//	//	//
431		//	//	//	//	//	//
432		//	//	//	//	//	//
433		//	//	//	//	//	//
434		//	//	//	//	//	//
435		//	//	//	//	//	//
436		//	//	//	//	//	//
437		//	//	//	//	//	//
438		//	//	//	//	//	//
439		//	//	//	//	//	//
440		//	//	//	//	//	//
441		//	//	//	//	//	//
442		//	//	//	//	//	//

Tabla 9

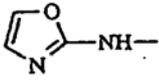
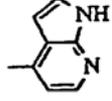
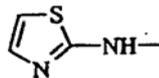
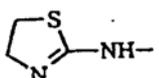
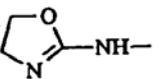
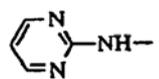
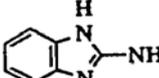
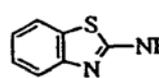
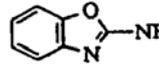
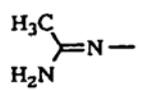
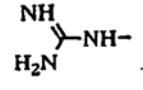
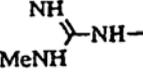
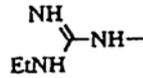
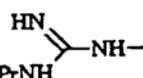
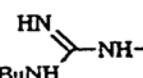
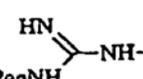
Número	RR ¹ N-	Posición de sust.	A	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
443		4	-CH ₂ -	H	H	H	
444		//	//	//	//	//	//
445		//	//	//	//	//	//
446		//	//	//	//	//	//
447		//	//	//	//	//	//
448		//	//	//	//	//	//
449		//	//	//	//	//	//
450		//	//	//	//	//	//
451	H ₂ NCH=N-	//	//	//	//	//	//
452		//	//	//	//	//	//
453		//	-CH(Me)-	//	//	//	//
454		//	//	//	//	//	//
455		//	//	//	//	//	//
456		//	//	//	//	//	//
457		//	//	//	//	//	//
458		//	//	//	//	//	//

Tabla 10

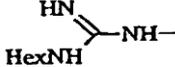
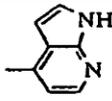
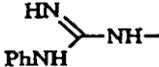
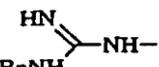
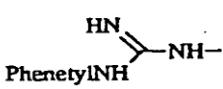
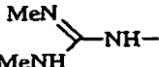
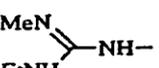
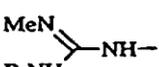
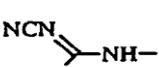
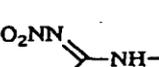
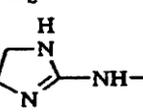
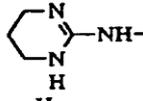
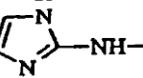
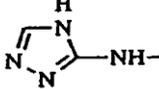
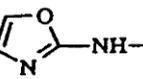
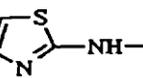
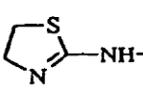
Número	RR ¹ N-	Posición de sust.	A	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
459		4	—CH(Me)—	H	H	H	
460		//	//	//	//	//	//
461		//	//	//	//	//	//
462		//	//	//	//	//	//
463		//	//	//	//	//	//
464		//	//	//	//	//	//
465		//	//	//	//	//	//
466		//	//	//	//	//	//
467		//	//	//	//	//	//
468		//	//	//	//	//	//
469		//	//	//	//	//	//
470		//	//	//	//	//	//
471		//	//	//	//	//	//
472		//	//	//	//	//	//
473		//	//	//	//	//	//
474		//	//	//	//	//	//

Tabla 11

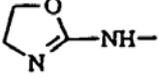
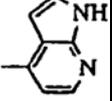
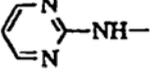
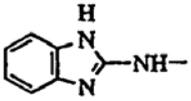
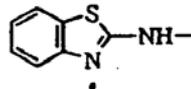
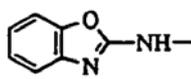
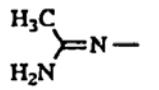
Número	RR ¹ N-	Posición de sust.	A	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
475		4	—CH(Me)—	H	H	H	
476		//	//	//	//	//	//
477		//	//	//	//	//	//
478		//	//	//	//	//	//
479		//	//	//	//	//	//
480	H ₂ NCH=N-	//	//	//	//	//	//
481		//	//	//	//	//	//

Tabla 12

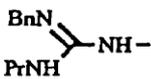
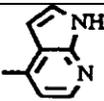
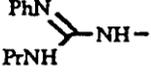
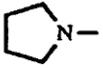
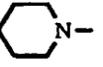
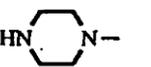
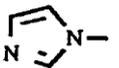
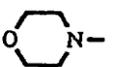
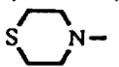
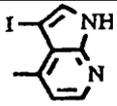
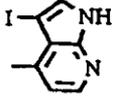
Número	RR ¹ N-	Posición de sust.	A	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
543		4	-CH ₂ -	H	H	H	
544		//	//	//	//	//	//
545		//	//	//	//	//	//
546		//	//	//	//	//	//
547		//	//	//	//	//	//
548		//	//	//	//	//	//
549		//	//	//	//	//	//
550		//	//	//	//	//	//
551	H ₂ N-	//	//	2-Bn	//	//	//
552	//	//	//	3-Bn	//	//	//
553	//	//	//	2-SBn	//	//	//
554	//	//	//	3-SBn	//	//	//
555	//	//	-CH(Me)-	3-N ₃	//	//	//

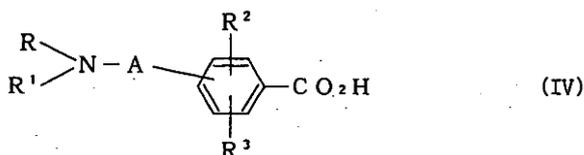
Tabla 13

Número	RR ¹ N-	Posición de sust.	A	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
556	H ₂ N—	4	—CH(Me)—	3-N3	H	H	
571	//	//	—CH(Me)—	//	//	//	

El compuesto (I) de la presente invención se puede sintetizar mediante la siguiente vía.

Método 1

- 5 Un método que comprende hacer reaccionar un compuesto ácido carboxílico de fórmula:



en la que R, R¹, R², R³ y A son como se han definido anteriormente, o uno de sus derivados, con un compuesto amino de la fórmula:



- 10 en la que R⁴ y R⁵ son como se han definido anteriormente.

El derivado reactivo del compuesto ácido carboxílico incluye un halogenuro ácido, tal como un cloruro ácido, un anhídrido ácido, un anhídrido ácido mixto formado a partir de clorofornato de etilo y similares, un éster tal como metil éster, etil éster y similares, o un derivado reactivo producido a partir de carbodiimida tal como la dicitohexilcarbodiimida y similares.

- 15 La reacción se realiza en presencia de un disolvente inerte que generalmente es un disolvente orgánico sin grupos hidroxilo, tal como el tetrahidrofurano, acetato de etilo, benceno, tolueno, tetracloruro de carbono, cloroformo, cloruro de metileno, dimetilformamida y dimetilimidazolidinona. La reacción se realiza a una temperatura óptima, tal como de -10°C a 200°C, preferiblemente de 0°C a 80°C. Cuando el material inicial es un derivado reactivo (por ejemplo, un éster) que tiene mucho menor reactividad, se usa una temperatura de reacción elevada; cuando es un derivado reactivo que tiene mayor reactividad (por ejemplo, un anhídrido ácido mixto), se usa una temperatura de reacción menor. Si es necesario, se pueden usar una base orgánica tal como piridina, trietilamina, diisopropilamina y similares como agente desacidificante. Si es necesario, el grupo amino de la fórmula (IV) puede protegerse con un grupo protector del grupo amino, tal como el benciloxycarbonilo y el terc-butoxicarbonilo, antes de la reacción. Dicho grupo protector puede ser eliminado después de la reacción mediante métodos convencionales.

- 25 El compuesto de ácido carboxílico de fórmula (IV), que es un material inicial en la síntesis de la presente invención, se puede sintetizar fácilmente a partir de materiales iniciales disponibles comercialmente mediante un método conocido, como el método descrito en el documento WO93/05021.

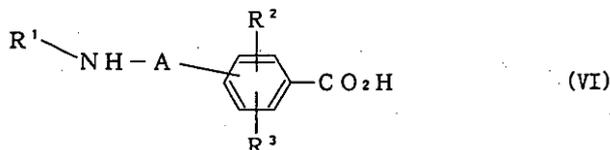
Un compuesto amina de la fórmula (V), que es el otro material inicial de la síntesis, puede sintetizarse mediante el método descrito en el documento WO93/05021.

En particular, un compuesto de la fórmula (IV) en el que R es:



en la que R⁶ y R⁷ son como se han definido anteriormente, puede ser sintetizado fácilmente mediante el método siguiente.

5 Es decir, un compuesto de la fórmula:



en la que R¹, R², R³ y A son como se han definido anteriormente, y un compuesto de la fórmula:



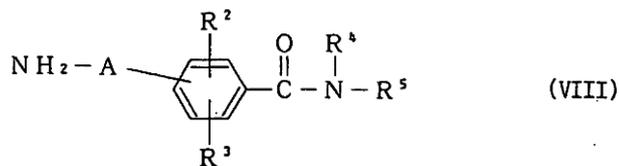
10 en la que R⁶ y R⁷ son como se han definido anteriormente, cuando R⁶ es un grupo amino, puede protegerse con terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, acetilo, benzoilo y similares, W es oxígeno, azufre o un heterociclo tal como benzoilo y similares, y V es hidrógeno, un alquilo inferior, tal como metilo, etilo y propilo, bencilo, p-nitrobencilo o similares, o una de sus sales de adición ácida, se condensan para dar el compuesto deseado.

15 Los ejemplos del compuesto de fórmula (VII) incluyen S-metilisotiurea, O-metilisotiurea, S-etilisotiurea, O-etilisotiurea, N,N'-S-trimetilisotiurea, N,N'-O-trimetilisotiurea, N,S-dimetiltiurea, N,O-dimetilisotiurea, N-etil-S-metilisotiurea, N-etil-O-metilisotiurea, 2-metiltio-2-bencimidazol, 2-metiltio-2-benzotiazol, 2-metiltio-2-benzoxazol, 2-metiltio-2-imidazolina, 2-metoxi-2-imidazolina, 2-metiltio-3,4,5,6-tetrahidropirimidina, 2-metiltiotiazolina, N,N'-dibenciloxicarbonil-S-metiltiurea, N,N'-diacetil-S-metilisotiurea, formimidato de etilo, formimidato de metilo, acetimidato de metilo, acetimidato de etilo, (N-metil)formimidato de etilo, N-metilformimidato de metilo, pirazol-1-carboxamidina, 3,5-dimetilpirazol-1-carboxamidina y similares. Los ejemplos de sus sales de adición ácida incluyen hidroyoduro, hidrobromuro, hidrocioruro, sulfato, p-toluensulfonato y similares.

20 La reacción se realiza generalmente en un disolvente tal como agua, alcoholes (por ejemplo, metanol y etanol) solos o una mezcla de ellos con agua, y disolventes polares (por ejemplo, dimetilformamida, dioxano y tetrahidrofurano) o una mezcla de ellos con agua. El compuesto de fórmula (VII) se usa preferiblemente en una cantidad de 1 a 10 veces molar y la reacción se realiza preferiblemente a una temperatura opcional de 0-100°C. Si es necesario, se puede usar preferiblemente un agente desacidificante tal como una base inorgánica (por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de sodio) y una base orgánica (por ejemplo, piridina, 4-metilaminopiridina, trietilamina y diisopropiletilamina).

Método 2

30 Un compuesto (I) en el que uno entre R y R¹ es hidrógeno y el otro es hidrógeno o un grupo distinto de fórmula (II) puede ser producido haciendo reaccionar un compuesto amino, en el que R y R¹ son hidrógeno, que se ha obtenido mediante el método 1, de la fórmula:



en el que R², R³, R⁴, R⁵ y A son como se han definido anteriormente, y un compuesto halogenuro, un compuesto aldehído o un compuesto cetona.

35 El compuesto halogenuro que debe ser usado en esta reacción se representa por la fórmula:



en la que R¹² es un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilalquilo, fenilo o aralquilo que tiene opcionalmente un sustituyente sobre el anillo, y Hal es un halógeno, preferiblemente cloro o bromo; el compuesto aldehído está representado por la fórmula:



5 en la que R¹³ es hidrógeno, un alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, o fenilo o aralquilo que tiene opcionalmente un sustituyente sobre el anillo; y el compuesto cetona está representado por la fórmula:



10 en la que R¹⁴ y R¹⁵ son el mismo o diferentes y cada uno de ellos es un alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, o un fenilo o aralquilo que tiene opcionalmente un sustituyente sobre el anillo, o R¹⁴ y R¹⁵ forman combinadamente juntos con el carbonilo, un cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono.

El compuesto (VIII) y el compuesto halogenuro se pueden hacer reaccionar en las mismas condiciones que en el método 1. Es preferible que la condensación desacidificante se realice en presencia de una base tal como carbonato de sodio, hidrógenocarbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietilamina y piridina.

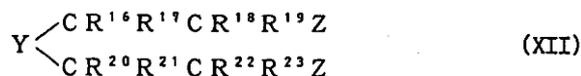
15 El compuesto (VIII) y el aldehído o cetona se someten a una condensación deshidratante en un disolvente difícilmente miscible con agua, tal como benceno, tolueno, xileno, tetracloruro de carbono, cloroformo, diclorometano y similares, a reflujo con calentamiento. También es beneficioso añadir una pequeña cantidad de un ácido, tal como el ácido p-toluenosulfónico.

20 El compuesto obtenido con la condensación anterior, tal como el compuesto alquilideno y el compuesto fenilalquilideno, se puede someter a una reducción para obtener un compuesto tal como el compuesto alquilo y el compuesto aralquilo.

25 La reducción se puede realizar generalmente en un alcohol tal como metanol, etanol, isopropil alcohol y similares, de -10 a 100°C, preferiblemente de 0 a 40°C. La reacción se realiza en presencia de un agente reductor, tal como el borohidruro de sodio, o en presencia de una pequeña cantidad de un ácido, tal como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico y el ácido acético, usando un agente reductor tal como el cianoborohidruro de sodio. Mientras que otros grupos del compuesto objeto de la invención no se vean afectados, se puede realizar la reducción catalítica usando níquel Raney, paladio sobre carbón, óxido de platino y similares. De forma alternativa, la aminación reductora también puede producir el compuesto objeto de la invención.

Método 3

30 Un compuesto (I) en el que R y R¹ forman juntos combinadamente con el átomo de nitrógeno enlazante un heterociclo que contiene opcionalmente, en el anillo, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido en el anillo, tal como pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolino y tiomorfolino, puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula:



o



35 donde, en (XII) y (XIII), R¹⁶⁻²³ son el mismo o diferentes y cada uno de ellos es hidrógeno, halógeno, un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, aralquilo, haloalquilo, nitro, amino, ciano o hidrazina opcionalmente sustituida, Y es un átomo de carbono, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido, Z es un átomo de halógeno (por ejemplo, cloro o bromo), un derivado reactivo de un alcohol tal como sulfoniloxi (por ejemplo, metanosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi y trifluorometanosulfoniloxi) y similares, con la condición de que el número de sustituyentes del heterociclo así formado sea de 1 a 3, con el compuesto (VIII).

40

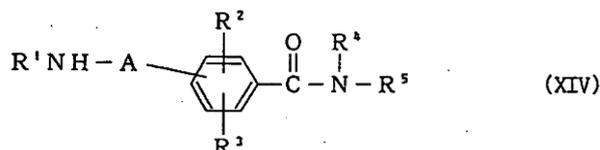
La reacción se realiza en las mismas condiciones que en el método 2.

Método 4

Un compuesto de la fórmula (I) en la que R es:



en la que R⁶ y R⁷ son como se han definido anteriormente, puede ser sintetizado sometiendo a un compuesto amina, que puede ser sintetizado según el método descrito en el documento WO93/05021, de fórmula:



5

en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y A son como se han definido anteriormente, y un compuesto de fórmula (VII) a una condensación. La reacción se realiza en las mismas condiciones que en la reacción de los compuestos (IV) y (VII) en el método 1.

Un compuesto de fórmula (I) en el que R es:



10

en la que R⁷, R⁸ y R⁹ son como se han definido anteriormente, puede ser sintetizado siguiendo el método 5 o el método 6.

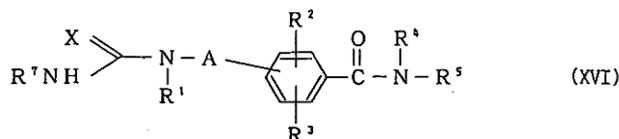
Método 5

Un compuesto de la fórmula (XIV) y un compuesto iso(tio)cianato de la fórmula:

15



en la que R⁷ es como se ha definido anteriormente, y X es S u O, se hacen reaccionar para dar un compuesto de la fórmula:



en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, A y X son como se han definido anteriormente.

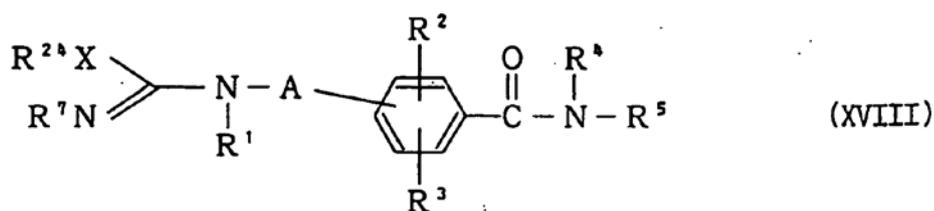
20 Los ejemplos de compuesto isocianato o isotiocianato de la fórmula (XV) mostrados en la presente memoria incluyen el isocianato de metilo, isotiocianato de metilo, isocianato de etilo, isotiocianato de etilo, isocianato de fenilo, isotiocianato de fenilo y similares. Cuando R¹ es un hidrógeno, se usan particularmente el isocianato de sodio, isotiocianato de sodio, tiocianato de amonio y similares.

25 La reacción de los compuestos (XIV) y (XV) se realiza en un disolvente alcohólico, tal como metanol o etanol, o en un disolvente tal como tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno y similares. La temperatura de reacción es de 0 a 200°C, particularmente de temperatura ambiente a 100°C. La reacción de algunos compuestos puede ser acelerada mediante la adición de una base orgánica, tal como piridina y trietilamina. Cuando R¹ es hidrógeno, la reacción se realiza en una disolución ácida acuosa tal como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico.

30 A continuación, el compuesto (tio)ureido de la fórmula (XVI) se hace reaccionar con un agente alquilante adecuado de la fórmula:



en la que R²⁴ es alquilo o aralquilo, y X¹ es un halógeno (por ejemplo, cloro, bromo y yodo) o sulfoniloxi (por ejemplo, metanosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi y trifluorometanosulfoniloxi) para obtener un compuesto alquiltiol de fórmula:



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{24} , A y X son como se han definido anteriormente.

Los ejemplos de agentes alquilantes adecuados de la fórmula (XVII) incluyen yoduro de metilo, yoduro de etilo, bromuro de bencilo, bromuro de p-nitrobencilo, sulfato de dimetilo, sulfato de dietilo y similares.

- 5 La reacción del compuesto de la fórmula (XVI) y el compuesto de la fórmula (XVII) se realiza en un disolvente tal como acetona, tetrahidrofurano, acetonitrilo, cloroformo, dimetilformamida, dimetilimidazolidinona y similares. La temperatura de reacción es de 0 a 150°C, preferiblemente de forma particularmente de temperatura ambiente a 100°C. Si es necesario, se puede usar una base como hidruro de sodio, carbonato de potasio, metóxido de sodio y similares.
- 10 A continuación, el compuesto de fórmula (XVIII) se hace reaccionar con un derivado de amina de la fórmula HNR^8R^9 en la que R^8 y R^9 son como se han definido anteriormente para sintetizar un compuesto de la fórmula (I) en la que R es:

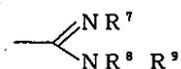


en la que R^7 , R^8 y R^9 son como se han definido anteriormente.

- 15 Los ejemplos de derivado de amina de la fórmula HNR^8R^9 incluyen amoniaco, metilamina, etilamina, propilamina, anilina, bencilamina, fenetilamina, N-metil-N-bencilamina y similares.

- 20 La reacción del compuesto (XVIII) y el HNR^8R^9 se realiza sin disolvente o en un disolvente alcohólico tal como metanol y etanol o un disolvente polar, tal como tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetilformamida y similares. Mientras que el derivado amina de fórmula HNR^8R^9 se usa preferiblemente en una cantidad de 0,5-1,5 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (XVIII), si la reacción no se ve afectada se pueden usar de 1,5-10 equivalentes. La temperatura de reacción es de -20°C a 150°C, preferiblemente de 0 a 100°C. Esta reacción puede acelerarse mediante la adición de una base o una sal metálica en una cantidad de 0,01-10 equivalentes, preferiblemente de 0,1-3 equivalentes. Los ejemplos de base incluyen bases inorgánicas tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrógenocarbonato de sodio, y una base orgánica tal como piridina, trietilamina y 4-dimetilaminopiridina,
- 25 cuando se puede usar una base orgánica como disolvente. Los ejemplos de la sal metálica incluyen cloruro de cobre, bromuro de cobre, acetato de cobre, acetato de mercurio y similares.

Alternativamente, el compuesto (XVI) y el compuesto (XIX) se hacen reaccionar directamente según la reacción del compuesto (XV) y el compuesto (XVI) mencionados anteriormente para dar el compuesto de la fórmula (I) en la que R es:



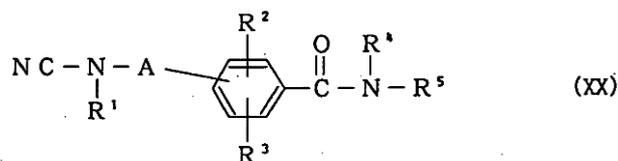
- 30 en la que R^7 , R^8 y R^9 son como se han definido anteriormente.

Método 6

El compuesto de la fórmula (XIV) se hace reaccionar con una cianida de fórmula:



- 35 en la que X^2 es un halógeno tal como cloro y bromo, para dar un compuesto de cianamida de la fórmula:



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y A son como se han definido anteriormente, que se puede hacer reaccionar con un derivado de amina de fórmula HNR^8R^9 para sintetizar un compuesto de la fórmula (I) en la que R es:



5 en la que R^7 , R^8 y R^9 son como se han definido anteriormente.

10 La reacción del compuesto (XIV) y el compuesto (XIX) se realiza en un disolvente tal como tetrahidrofurano, éter, acetona, metanol, etanol, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilimidazolidinona, cloroformo, diclorometano y similares. La temperatura de reacción es preferiblemente de -20 a 150°C , preferiblemente de forma particular de 0 a 80°C . Para esta reacción se pueden usar una base inorgánica tal como acetato de potasio, acetato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de sodio, o una base orgánica tal como piridina, trietilamina y 4-dimetilaminopiridina.

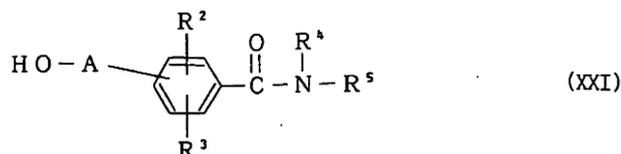
15 La reacción del compuesto (XX) y NHR^8R^9 se realiza sin disolvente o en un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol y similares, o en un disolvente polar, tal como acetona, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida y similares. Aunque el derivado de amina de fórmula HNR^8R^9 se usa preferiblemente en una cantidad de 0,8-1,5 equivalentes con respecto al compuesto de cianamida (XX), se pueden usar de 1,5-10 equivalentes si la reacción no se ve afectada. Esta reacción puede acelerarse mediante la adición de una base en una cantidad de 0,01-10 equivalentes, preferiblemente 0,1-3 equivalentes. Los ejemplos de base ventajosamente preferida incluyen bases orgánicas tal como piridina, trietilamina y 4-dimetilaminopiridina, y bases inorgánicas tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidrógenocarbonato de sodio.

20 Método 7

Un compuesto (I) en el que R y R^1 son el mismo o diferentes y cada uno de ellos es alquilo, fenilo, aralquilo o



25 en la que R^{6c} y R^{7c} forman combinadamente un heterociclo que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido adicionalmente en el anillo, o un compuesto (I) en el que R y R^1 forman, junto con el átomo de nitrógeno del enlace, un heterociclo que contiene opcionalmente, en el anillo, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido, se obtiene haciendo reaccionar un compuesto (VIII), en el que el sustituyente del heterociclo en R^5 no es amina ni hidrazina, con nitrito de sodio o nitrito de potasio en presencia de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fórmico o ácido acético para dar un compuesto hidroxilo de la fórmula:



30 en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y A son como se han definido anteriormente, que se hace reaccionar con un agente halogenante tal como cloruro de tionilo, oxiclورو de fósforo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, tribromuro de fósforo y similares, o con cloruro de metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo y similares, en presencia de un agente desacidificante para dar el derivado alcohólico reactivo correspondiente, y hacer reaccionar este compuesto con un compuesto amina de fórmula:



35 en la que R^{25} y R^{26} son el mismo o diferentes y cada uno de ellos es un alquilo, fenilo, aralquilo o un heterociclo que contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre o un átomo de oxígeno, tal como imidazol, triazol, tiazol,

bencimidazol, oxazol, benzoxazol y similares, o R²⁵ y R²⁶ forman combinadamente, junto con el átomo de nitrógeno, un heterociclo que contiene opcionalmente en el anillo, un átomo de oxígeno, átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, tal como pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, imidazol, bencimidazol, tiazol, oxazol, benzoxazol y similares.

5 La reacción se realiza en presencia de una base adecuada tal como una base inorgánica que se puede ejemplificar por hidróxido, carbonato e hidrógenocarbonato de un metal alcalino o un metal alcalinotérreo (por ejemplo, hidróxido de sodio, carbonato de potasio e hidrógenocarbonato de sodio) y una base orgánica, tal como piridina y trietilamina.

En particular, el compuesto (I) de la presente invención que tiene un sustituyente en el anillo bencénico se convierte en un derivado nitro haciendo reaccionar el ácido carboxílico correspondiente o uno de sus derivados, como ácido nítrico/ácido sulfúrico, y se convierte en amina mediante varias reducciones con, por ejemplo, H₂/Ni Raney, Zn/AcOH y similares. A continuación, el compuesto se trata con nitrato de sodio en presencia de un ácido, tal como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico para dar una sal de diazonio, que se somete a una reacción de Sandmeyer con, por ejemplo, cloruro de cobre, bromuro de cobre y cianida de cobre, para convertir los correspondientes grupos funcionales. Un compuesto de yodo se puede obtener tratándolo con yoduro de potasio. Un compuesto de flúor se puede sintetizar convirtiendo la sal de diazonio en borato con HBF₄ y calentando el borato, o tratándola con hidrofuro de piridina. Un compuesto carboxílico también se puede obtener por hidrólisis del compuesto nitrilo obtenido mediante la reacción de Sandmeyer, o directamente convirtiendo el anillo bencénico en un compuesto de litio y tratando el compuesto con dióxido de carbono. Se pueden obtener fácilmente un éster o una amida por conversión del ácido carboxílico por un método convencional. Se puede obtener un compuesto hidroxilo calentando la sal de diazonio en una disolución ácida acuosa. Se puede sintetizar fácilmente un compuesto alquilo y aralquilo tratando el grupo hidroxilo con el correspondiente halogenuro de alquilo o halogenuro de aralquilo en presencia de una base. Se puede sintetizar fácilmente un compuesto alquilo y un compuesto aralquilo mediante la reacción de Friedel-Crafts usando el correspondiente alquilo, o halogenuro de aralquilo y AlCl₃, o mediante una reacción usando un reactivo de Grignard preparado a partir de un halogenuro aromático y magnesio, o mediante una reacción de acoplamiento de un halogenuro aromático y el correspondiente compuesto de boro con alquilo o aralquilo, usando un catalizador de paladio.

Los isómeros incluidos en el compuesto (I) de la presente invención se pueden preparar aislándolos a partir de las mezclas de isómeros mediante un método convencional, o usando varios materiales iniciales para los isómeros.

El compuesto (I) de la presente invención obtenido de esta forma puede tener un grupo amino en o sobre el anillo bencénico o el heterociclo que contiene el nitrógeno (heterociclo que contiene opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y que tiene opcionalmente un sustituyente), en el que el grupo amina puede ser protegido mediante un grupo protector de amina convencional. El grupo protector de amina se puede ejemplificar mediante un alcanilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, tal como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pivaloilo y valerilo; un alcocarbonilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono, tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo; un cicloalquilcarbonilo que tiene de 4 a 8 átomos de carbono, tal como ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo y cicloheptilcarbonilo; un aroilo tal como benzoilo y naftoilo, en el que el aroilo puede tener un sustituyente tal como un halógeno, un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, aralquilo, trifluorometilo, nitro, amino y similares; fenilalcocarbonilo, tal como bencilocarbonilo, feniletoxicarbonilo, fenilpropoxicarbonilo y fenilbutoxicarbonilo, en el que el feniletoxicarbonilo puede tener, sobre el anillo fenilo, un sustituyente tal como halógeno, un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, aralquilo, trifluorometilo, nitro, amino y similares; un fenilalquenilo tal como estirilo, cinamilo, fenilbutenilo, fenilpentenilo, fenilhexenilo y similares; fenilalquilideno tal como bencilideno, feniletideno y similares; un grupo que forma un pirrolidilideno, piperidilideno y ftalimida; un alquilcarbamoilo, tal como un metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, dipropilcarbamoilo y similares; un alquilcarbamoilalquilo, tal como metilcarbamoilmetilo, etilcarbamoilmetilo, dimetilcarbamoilmetilo, dietilcarbamoilmetilo, dimetilcarbamoiletilo y similares; alcóximetilo tal como metóximetilo, etóximetilo, propóximetilo, butóximetilo, terc-butoximetilo y similares; un aralquiloalquilo, tal como un benciloximetilo, p-metoxibenciloximetilo, o-nitrobenciloximetilo y similares; alilo; y un éter cíclico tal como tetrahidrofurano, tetrahidropirano y similares.

Los grupos protectores de amino mencionados anteriormente se pueden eliminar tratando con un ácido convencional (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido bromhídrico/ácido acético, ácido clorhídrico/dioxano, fluoruro de hidrógeno, ácido metanosulfónico y ácido trifluorometanosulfónico), ácido de Lewis (por ejemplo, trifluoruro eterato de boro, tetracloruro de titanio, tetracloruro de zinc, cloruro de aluminio, tribromuro de boro y yodotrimetil-silano) o un álcali (por ejemplo, amoniaco, metóxido de sodio, etóxido de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrógenocarbonato de sodio, hidrógenocarbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidrazina).

La desprotección se puede realizar por reducción catalítica usando paladio al 5% sobre carbón, paladio al 10% sobre carbón, hidróxido de paladio al 10% sobre carbón, níquel de Raney y similares como catalizador, reducción usando, en amoniaco líquido, sodio metálico o litio metálico, o reducción usando borohidruro de sodio, hidruro de litio

y aluminio, diborano, zinc, amalgama de sodio y similares como agente reductor. Además, se puede usar un método que usa un agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno, permanganato de potasio, 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ), N-bromosuccinimida y similares.

5 El compuesto (I) así obtenido puede ser separado y purificado de las mezclas de reacción por un método conocido *per se*, tal como recristalización y cromatografía.

10 El compuesto (I) puede ser adicionalmente convertido en sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables por un método convencional. El ácido que puede ser usado para formar las sales de adición ácida puede elegirse de forma apropiada entre un ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico) y un ácido orgánico (por ejemplo, ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido maleico y ácido fumárico). Estas sales pueden ser convertidas en sus correspondientes bases libres por un método convencional, tal como una reacción con un álcali tal como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio. Adicionalmente, se puede preparar la sal de amonio cuaternario. Un compuesto (I) que tiene un grupo carboxilo puede ser convertido en una sal metálica (por ejemplo, de sodio, potasio, calcio y aluminio) o una sal con un aminoácido (por ejemplo, lisina y ornitina).

15 Los efectos producidos por el compuesto de la presente invención se explican detalladamente por medio de los experimentos farmacológicos.

Experimento farmacológico 1: efectos hipotensivos.

20 Se administró oralmente un compuesto de ensayo (30 mg/kg) disuelto en 0,5% de hidroxipropilmetilcelulosa a ratas espontáneamente hipertensivas (abreviado generalmente como SHR por sus iniciales en inglés: *spontaneously hypertensive rats*) que pesaban 350-450 g (3-5 por grupo), y se determinó la presión sanguínea sistólica una hora después de la administración mediante un manguito de cola para examinar los efectos hipotensivos. Los resultados se muestran en la tabla 14.

Tabla 14

Compuesto	Dosis (mg/kg)	Efecto hipotensivo (mm de Hg) (SHR P.O.)
Ejemplo 1	30	-131

Experimento farmacológico 2: efectos vasodilatadores.

25 Se anestesiaron conejos macho (peso corporal 1,9-3,0 kg) con pentobarbital sódico y se sacrificaron por exsanguinación. Se retiró la aorta torácica y se prepararon muestras en anillos de aproximadamente 2 mm de ancho. Las muestras se mantuvieron en un baño Magnus de 40 ml relleno con una disolución de Krebs-Henseleit (NaCl 117mM; KCl 4,7mM; CaCl₂ 2,5mM; MgSO₄ 1,2mM; NaHCO₃ 24,8mM; KH₂PO₄ 1,2mM; glucosa 11,0mM) a 37°C con una carga de 2 g. El baño Magnus se aireó continuamente con un gas mezcla (95% de oxígeno + 5% de dióxido de carbono). La tensión de las muestras se midió mediante un transductor isométrico (TB-611T, Nihon Koden). Las muestras se contrajeron con fenilefrina (10⁻⁶M) y cuando la contracción se hizo constante, el compuesto se añadió de forma acumulativa hasta observar la respuesta de relajación. La respuesta de relajación del compuesto se calculó con respecto a la contracción con fenilefrina como 100% de la concentración necesaria para un 50% de relajación (IC₅₀, μM). Los resultados se muestran en la tabla 15.

35 **Tabla 15**

Compuesto	Acción vasodilatadora (μM)
Ejemplo 1	0,05
Ejemplo 52	0,03

Experimento farmacológico 3: efecto sobre la contracción causada por la acetilcolina en una muestra traqueal extraída de un cobaya.

40 Cobayas Hartley macho (peso corporal 260-390 g) se anestesiaron mediante administración intraperitoneal de pentobarbital sódico (100 mg/kg) y se sacrificaron por exsanguinación. Se retiró la tráquea, se cortó a lo largo el cartílago ventral y se cortó en porciones de 3 mm de ancho para preparar las muestras. Las muestras se mantuvieron en un baño Magnus de 40 ml relleno con una disolución de Krebs-Henseleit (NaCl 117mM; KCl 4,7mM; CaCl₂ 2,5mM; MgSO₄ 1,2mM; NaHCO₃ 24,8mM; KH₂PO₄ 1,2mM; glucosa 11,0mM) a 37°C con una carga de 1 g. El baño Magnus se aireó continuamente con un gas mezcla (95% de oxígeno + 5% de dióxido de carbono). La tensión de las muestras se midió mediante un transductor isométrico (TB-611T, Nihon Koden) y se registraron con un dispositivo Ti-102, Tokai Irika. Las muestras se contrajeron con acetilcolina (10⁻⁶M) y cuando la contracción se hizo constante, el compuesto se añadió de forma acumulativa hasta observar la respuesta de relajación. La respuesta de

relajación del compuesto se calculó con respecto a la papaverina (10^{-4}) como 100% de la concentración necesaria para un 50% de relajación (IC_{50} , μM). Los resultados se muestran en la tabla 16.

Tabla 16

Compuesto	Acción broncodilatadora (IC_{50} , μM)
Ejemplo 1	0,05

5 Experimento farmacológico 4: acción sobre el flujo sanguíneo coronario.

Se anestesiaron perros mestizos adultos (2-3 por grupo) mediante administración intravenosa (30 mg/kg) de pentobarbital sódico y se perfundió la arteria coronaria izquierda según el método de Yago *et al.* [*Folia Pharmacologica Japonica*, vol. 56, p. 380 (1961)] y se midió el flujo sanguíneo. El compuesto de ensayo (10-300 μg) se administró en la arteria coronaria. El efecto sobre el flujo sanguíneo coronario del compuesto de ensayo se expresó como ED_{50} (mg) que es la dosis necesaria para aumentar el flujo sanguíneo coronario al nivel correspondiente a la mitad del efecto obtenido mediante la administración de nifedipina [2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo] (3 μg) en la arteria coronaria. La semivida ($T_{1/2}$, min) también se determinó como indicación de la duración del efecto.

Experimento farmacológico 5: acción de aumento del flujo sanguíneo arterial coronario o renal.

15 Se anestesiaron perros mestizos adultos con 30 mg/kg, i.v. de pentobarbital sódico y se mantuvieron con respiración artificial (20 ml/kg, 18 veces/min) usando un dispositivo de respiración artificial (elaborado por Harvard). La arteria vertebral izquierda, la rama circunflexa coronaria izquierda y la arteria renal derecha se expusieron, se equiparon con una sonda de flujo sanguíneo y se midió el flujo sanguíneo mediante un caudalímetro electromagnético (Nihon Koden). El compuesto de ensayo se administró en la vena mediante una cánula alojada en la vena femoral. La acción del compuesto de ensayo se expresa mediante la relación con el aumento del flujo sanguíneo antes de la administración del compuesto de ensayo.

Experimento farmacológico 6: acción de aumento del flujo sanguíneo arterial periférico.

25 Se anestesiaron ratas macho con pentobarbital sódico (50 mg/kg, i.p.) y se fijaron en posición dorsal. Se equiparon con una sonda en la planta derecha y se midió el flujo sanguíneo mediante un caudalímetro láser (elaborado por Advance). El compuesto de ensayo se administró en la vena a partir de una cánula alojada en la vena femoral. La acción del compuesto de ensayo se expresa como la relación con el aumento de flujo sanguíneo antes de la administración del compuesto de ensayo.

30 El compuesto (I) de la presente invención, sus isómeros y sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables presentan una acción relajante del músculo liso potente y pueden aumentar el flujo sanguíneo cerebral y coronario como los antagonistas del calcio. Además, presentan una acción mejoradora de la circulación periférica y renal que no se puede observar en los antagonistas del calcio convencionales, y la acción de aumento del flujo sanguíneo permanece durante un periodo prolongado. No solo suprimen la acción de contracción del músculo liso asociada con el aumento del calcio intracelular sino también la contracción del músculo liso producida por el estímulo de la sensibilidad al calcio.

35 Por lo tanto, el compuesto de la presente invención es útil como un agente potente y de acción duradera para la profilaxis y el tratamiento de las enfermedades circulatorias en las arterias coronaria, cerebral, renal y periféricas, como agente terapéutico para la hipertensión, la angina de pecho, y los trastornos circulatorios renales y periféricos y como inhibidor de los vasoespasmos cerebrales y similares.

40 Además, el compuesto de la presente invención presenta una acción inhibidora del asma experimental en cobayas a los que se les indujo por inhalación de histamina y una acción inhibidora de la contracción inducida por la acetilcolina en muestras traqueales extraídas de cobayas, y es útil como un agente terapéutico para el asma.

El compuesto (I) de la presente invención, sus isómeros y sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables son muy seguros, y permiten una absorción oral superior, como es evidente a partir de los resultados del experimento farmacológico 1.

45 Cuando el compuesto (I) de la presente invención se usa como compuesto farmacéutico, se mezcla una cantidad eficaz de él con aditivos adecuados farmacéuticamente aceptables para preparaciones farmacéuticas, tales como excipientes, vehículos, diluyentes y similares, y se prepara en forma de comprimidos, gránulos, polvos, cápsulas, inyecciones, inhalantes, ungüentos, supositorios y similares que se pueden administrar oralmente o parenteralmente.

Aunque la dosis clínica varía dependiendo de la edad, el peso corporal, los síntomas y similares de los pacientes, generalmente es de 1-500 mg diariamente para un adulto mediante administración oral, la cual puede ser administrada en una dosis única o en varias dosis.

Mejor modo de realización de la invención

5 La presente invención se describe específicamente mediante los ejemplos a los que no se limita la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1: dihidrocloruro de (R)-(+)-N-(1H-pirrolo[2,3b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)-benzamida 3/2 hidrato (compuesto 230)

10 (a) Se añadieron cloruro de tionilo (0,9 ml) y dimetilformamida (1 gota) a una disolución de ácido (R)-4-(1-benciloxicarbonilaminoetil)benzoico (1,2 g) en diclorometano (15 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de finalizar la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida para dar cloruro de (R)-4-(1-benciloxi-carbonilaminometil)benzoilo como cristales. A continuación, los cristales se disolvieron en acetonitrilo (10 ml) y la disolución se añadió gota a gota a una disolución de 4-amino-1H-pirrolo[2,3b-b]piridina (240 mg) y diisopropiletilamina (520 mg) en acetonitrilo (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8
15 horas. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se secaron y se disolvieron en metanol (7 ml). Se añadió metóxido de sodio (60 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de finalizar la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida y se añadió agua hasta obtener un residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida y los cristales obtenidos se secaron con acetato de etilo para dar 330 mg de (R)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-benciloxicarbonilaminoetil)benzamida.

20 PMR (DMSO- d_6 /TMS) δ : 1,33-1,40 (3H, m), 4,72-4,78 (1H, m), 4,98-5,04 (2H, m), 6,78-6,82 (1H, m), 7,32-8,16 (13H, m).

(b) Se añadió hidróxido de paladio al 10% sobre carbón (80 mg) a una mezcla de (R)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-benciloxicarbonilaminoetil)benzamida (200 mg), ácido clorhídrico al 15%-metanol (1 ml) y metanol (6 ml) y la
25 mezcla se agitó en una corriente de hidrógeno a 40°C durante 1 hora. Después de finalizar la reacción, se eliminó el catalizador por filtración y la mezcla se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recrystalizaron en metanol-éter para dar 120 mg de dihidrocloruro de (R)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-amino-etil)benzamida 3/2 hidrato, que tenía un punto de fusión de 286°C (dec.).

$[\alpha]_D = +6,1^\circ\text{C}$ (metanol, $c = 1$)

30 PMR (DMSO- d_6 /TMS) δ : 1,54 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 4,50-4,54 (1H, m), 7,11 (1H, br), 7,55 (1H, br), 7,55 (1H, br), 7,70 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,02-8,06 (3H, m), 8,33 (1H, br), 8,62 (3H, br), 8,62 (3H, br), 10,99 (1H, br).

Ejemplo 2: N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-3-amino-4-(1-amino-etil)benzamida

Ejemplo 3: N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-amino-etil)-3-clorobenzamida

Ejemplo 4: N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-amino-1-metiletil)-3-clorobenzamida

35 Ejemplo 5: N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)-3-fluorobenzamida

Ejemplo 6: N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-amino-1-metiletil)-3-fluorobenzamida

Ejemplo 7: N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)-3-bromobenzamida

Ejemplo 8: N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-amino-1-metiletil)-3-bromobenzamida

Ejemplo 9: N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)-3-metilbenzamida

40 Ejemplo 10: N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-amino-1-metiletil)-3-metilbenzamida

Ejemplo 11: N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)-3-etilbenzamida

Ejemplo 12: N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-amino-1-metiletil)-3-etilbenzamida

Ejemplo 13: N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-aminoetil-3-cianobenzamida

Ejemplo 14: N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)-3-cianobenzamida

- Ejemplo 15: N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-amino-1-metiletil)-3-cianobenzamida
- Ejemplo 16: N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)-3-metoxibenzamida
- Ejemplo 17: N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)-2-metilbenzamida
- Ejemplo 18: N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)-2-fluorobenzamida
- 5 Ejemplo 19: N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)-2-clorobenzamida
- Ejemplo 20: N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)-2-bromobenzamida
- Ejemplo 21: N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-amino-4-(1-aminoetil)-benzamida
- Ejemplo 22: N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-amino-1-ciclopropil)-benzamida
- Ejemplo 23: N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-aminometil-3,5-difluorobenzamida
- 10 Ejemplo 24: N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-aminometil-3,5-dimetilbenzamida
- Ejemplo 25: N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)-3-carbamoilbenzamida
- Ejemplo 26: N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)-3-metilcarbamoilbenzamida
- Ejemplo 27: N-(1H-3-metilpirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)-benzamida
- Ejemplo 28: N-(1H-2,3-dimetilpirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)-benzamida
- 15 Ejemplo 29: N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-guanidinometil-benzamida
- Ejemplo 30: N-(1H-2,3-dimetilpirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-guanidinometilbenzamida
- Ejemplo 31: N-(1H-3-metilpirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-guanidinometilbenzamida
- Ejemplo 32: N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-guanidinoetil)-benzamida
- Ejemplo 33: N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(3-metilguanidino)-metilbenzamida
- 20 Ejemplo 34: N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(3-etilguanidino)-metilbenzamida
- Ejemplo 35: N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(3-propilguanidino)-metilbenzamida
- Ejemplo 36: dihidrocloruro de R-(+)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-(3-propil-guanidino)etil)benzamida, p.f. 205-210°C (dec), $[\alpha]_D^{20} = +9,3^\circ$ (metanol, c = 0,5). (Compuesto 456)
- Ejemplo 37: N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(3-butilguanidino)-metilbenzamida
- 25 Ejemplo 38: N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(3-fenilguanidino)-metilbenzamida
- Ejemplo 39: N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(3-bencilguanidino)-metilbenzamida
- Ejemplo 40: N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(3-(2-feniletil)-guanidino)-metilbenzamida
- Ejemplo 41: N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(3,3-dimetil-guanidino)-metilbenzamida
- Ejemplo 42: N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(2,3-dimetil-guanidino)-metilbenzamida
- 30 Ejemplo 43: N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(2,3-dietilguanidino)-metilbenzamida
- Ejemplo 44: N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(imidazolin-2-il)-aminometilbenzamida
- Ejemplo 45: N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(imidazol-2-il)-aminometilbenzamida
- Ejemplo 46: N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(pirimidin-2-il)-aminometilbenzamida
- Ejemplo 47: N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(tiazol-2-il)-aminometilbenzamida

Ejemplo 48: dihidrobromuro de (R)-(-)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(aminoetil)-3-azidobenzamida ½ hidrato (compuesto 555)

5 (a) Se añadió nitrito de sodio (440 mg) a una mezcla de (R)-3-amino-4-(1-acetilaminoetil)benzoato de metilo (1,38 g), ácido clorhídrico concentrado (3 ml) y agua (9 ml) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió una disolución de azida de sodio (420 mg) en agua (5 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de que la reacción finalizara, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua. La mezcla se secó y el disolvente se evaporó para dar (R)-4-(1-acetilaminoetil)-3-azidobenzoato de metilo como cristales blancos.

10 (b) Se mantuvo a reflujo una disolución de (R)-4-(1-acetilaminoetil)-3-azidobenzoato de metilo (1,6 g) en ácido clorhídrico 2N (25 ml) con calentamiento durante 8 horas. Después de finalizar la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida y se llevó a ebullición con tolueno para dar ácido (R)-3-azido-4-(1-aminoetil)benzoico (1,7 g). A continuación se añadió la mezcla a una disolución de hidróxido de sodio (0,85 g) en agua (25 ml).

15 Se añadió gota a gota cloruro de benciloxicarbonilo (1,56 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de finalizar la reacción, la disolución se ajustó para tener un pH de 4 con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se extrajo con cloroformo, se lavó con agua y se secó. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 30:1) para dar 1,6 g del ácido (R)-3-azido-4-(1-benciloxicarbonilaminoetil)benzoico de color amarillo pálido.

20 (c) Se añadieron cloruro de tionilo (4 ml) y dimetilformamida (1 gota) a una disolución del ácido (R)-3-azido-4-(1-benciloxicarbonilaminoetil)benzoico en diclorometano (20 ml) y la mezcla se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 2 horas. Después de finalizar la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se llevó a ebullición con benceno para dar 1,65 g de cloruro de (R)-3-azido-4-(1-benciloxicarbonilaminoetil)benzoilo como cristales amarillos.

25 A continuación se añadió diisopropiletilamina (730 mg) a una disolución de 4-amino-1-terc-butoxicarbonil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en diclorometano (5 ml) y acetonitrilo (25 ml) y se añadió gota a gota una disolución de cloruro de (R)-3-azido-4-(1-benciloxicarbonilaminoetil)benzoico en diclorometano (10 ml) seguido por agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de finalizar la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo con cloroformo, se lavó con agua y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 50:1) para dar 2 g de (R)-N-(1-terc-butoxicarbonil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-3-azido-4-(2-benciloxi-carbonilaminoetil)benzamida (2,0 g) como un sólido amorfo amarillo.

30 (d) Se disolvió la (R)-N-(1-terc-butoxicarbonil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-3-azido-4-(2-benciloxicarbonilaminoetil)benzamida (2,0 g) en 98% de ácido fórmico (25 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después de finalizar la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió cloroformo (120 ml) al residuo obtenido. La mezcla se lavó con hidróxido de sodio 1N (10 ml x 2) y agua y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió etanol-acetato de etilo para su cristalización. La mezcla se recristalizó en cloroformo-etanol para dar 600 mg de (R)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-3-azido-4-(1-benciloxicarbonilaminoetil)benzamida como cristales blancos.

40 (e) Se añadió una disolución de bromuro de hidrógeno al 25%-ácido acético (4 ml) a la (R)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-3-azido-4-(1-benciloxicarbonilaminoetil)benzamida (400 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de finalizar la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalaron en etanol-acetato de etilo para dar 285 mg de dihidrobromuro de (R)-(-)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)-3-azidobenzamida ½ hidrato que tenía un punto de fusión de 216-219°C (dec.) como cristales blancos.

$[\alpha]_D = -14,4^\circ$ (metanol, c = 0,5)

45 Ejemplo 49: Dihidrocloruro de (R)-(+)-N-(3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)-benzamida ½ hidrato (compuesto 571)

50 Se añadió cloramina T (18 mg) a una mezcla de (R)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)-benzamida (20 mg) y una disolución acuosa (2 ml) de yoduro de metilo (10 mg) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de finalizar la reacción, se añadieron tiosulfato de sodio al 5% (0,17 ml) e hidróxido de sodio 1N (2 ml). La mezcla se extrajo con cloroformo-metanol (10:1), se lavó con agua y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió una disolución de ácido clorhídrico-metanol (1 ml) a los cristales que se habían obtenido para obtener su hidrocloreto. El hidrocloreto se recristalizó en metanol-éter para obtener 15 mg del dihidrocloruro de (R)-(+)-N-(3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)-benzamida ½ hidrato que tenía un punto de fusión de 244-248°C (dec), como cristales de color amarillo pálido.

55 $[\alpha]_D = +8,5^\circ$ (metanol, c = 0,1)

Ejemplo 50: (R)-(+)-N-(3-yodo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)-3-azidobenzamida, p. fus. 185-189°C (dec.), $[\alpha]_D = +13,5^\circ$ (metanol, c = 0,05) (compuesto 556)

Ejemplo 51: (R)-N-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)-3-nitrobenzamida (compuesto 311)

Ejemplo 52: (R)-N-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-guanidinoetil)-benzamida (compuesto 118)

5 Ejemplo de formulación 1: comprimidos

Compuesto de la presente invención	10,0 mg
Lactosa	50,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Celulosa cristalina	29,7 mg
Polivinilpirrolidona K30	5,0 mg
Talco	5,0 mg
Estearato de magnesio	0,3 mg
	120,0 mg

10 Se mezclaron el compuesto de la presente invención, lactosa, almidón de maíz y celulosa cristalina. La mezcla se amasó con una disolución adhesiva de polivinilpirrolidona K30 y se pasó a través de un tamiz de malla 20 para obtener gránulos. Las partículas se secaron a 50°C durante 2 horas y se pasaron a través de un tamiz de 745 μm . Se añadieron talco y estearato de magnesio y la mezcla se comprimió con un punzón de 7 mm para obtener comprimidos que pesaban cada uno de ellos 120 mg.

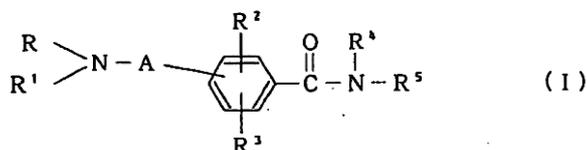
Ejemplo de formulación 2: cápsulas.

Compuesto de la presente invención	10,0 mg
Lactosa	70,0 mg
Almidón de maíz	35,0 mg
Celulosa cristalina	29,7 mg
Polivinilpirrolidona K30	2,0 mg
Talco	2,7 mg
Estearato de magnesio	0,3 mg
	120,0 mg

15 Se mezclaron el compuesto de la presente invención, lactosa, almidón de maíz y celulosa cristalina. La mezcla se amasó con una disolución adhesiva de polivinilpirrolidona K30 y se pasó a través de un tamiz de malla 20 para obtener gránulos. Las partículas se secaron a 50°C durante 2 horas y se pasaron a través de un tamiz de 745 μm . Se añadieron talco y estearato de magnesio y la mezcla se empaquetó en cápsulas duras (Nº 4) para obtener cápsulas que cada una de ellas contenía 120 mg.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de benzamida de la fórmula:



en la que:

5 R es un hidrógeno, un alquilo, o un cicloalquilo, un cicloalquilalquilo, un fenilo o un aralquilo, que opcionalmente tiene un sustituyente elegido entre halógeno, alquilo, alcoxi, aralquilo, haloalquilo, nitro, amino, ciano o azida; sobre un anillo o un grupo de la fórmula:



en la que:

10 R⁶ es hidrógeno, alquilo o la fórmula: -NR⁹R⁸ en la que R⁸ y R⁹ son el mismo o diferentes y cada uno de ellos es hidrógeno, alquilo, aralquilo o fenilo, y

15 R⁷ es hidrógeno, alquilo, aralquilo, fenilo, nitro o ciano, o R⁶ y R⁷ forman combinadamente un heterociclo que tiene opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido adicionalmente en el anillo; elegido entre imidazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, oxazol-2-ilo, imidazolin-2-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridin-2-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilo, 1,3-oxazolin-2-ilo, 1,3-tiazolin-2-ilo o bencimidazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo o benzoxazol-2-ilo que pueden tener un sustituyente tal como halógeno, alquilo, alcoxi, haloalquilo, nitro, amino, fenilo, aralquilo y en los que el sustituyente del átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido mencionado anteriormente puede ser alquilo, aralquilo o haloalquilo;

20 R¹ es un hidrógeno, un alquilo, o un cicloalquilo, un cicloalquilalquilo, un fenilo o un aralquilo, que opcionalmente tiene un sustituyente elegido entre halógeno, alquilo, alcoxi, aralquilo, haloalquilo, nitro, amino, ciano o azida; sobre un anillo; o

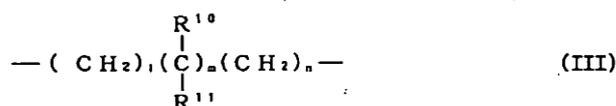
25 R y R¹ forman combinadamente, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un heterociclo que tiene opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido adicionalmente en el anillo; elegido entre un anillo de 5 ó 6 miembros o un anillo enlazado a ellos, específicamente 1-pirrolidinilo, piperidino, 1-piperazinilo, morfolino, tiomorfolino, 1-imidazolilo, 2,3-dihidrotiazol-3-ilo, en el que el sustituyente en el átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido es alquilo, aralquilo o haloalquilo;

R² y R³ son el mismo o diferentes y cada uno de ellos es un hidrógeno, un alquilo, un aralquilo, un halógeno, un nitro, un amino, un alquilamino, un acilamino, un hidroxilo, un alcoxi, un aralquilo, un ciano, un acilo, un mercapto, un alquiltio, un aralquiltio, un carboxi, un alcóxicarbonilo, un carbamoilo, un alquilcarbamoilo o una azida;

R⁴ es un hidrógeno o un alquilo;

30 R⁵ es pirrolopiridina, que tiene opcionalmente un sustituyente elegido entre halógeno, alquilo, alcoxi, aralquilo, haloalquilo, nitro, amino, alquilamino, ciano, formilo, acilo, aminoalquilo, mono- o dialquilaminoalquilo, azida, carboxi, alcóxicarbonilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo, hidrazina opcionalmente sustituida, en la que el sustituyente de la hidrazina opcionalmente sustituida incluye alquilo, aralquilo, nitro y ciano; y

A es la fórmula



35 en la que R¹⁰ y R¹¹ son el mismo o diferentes y cada uno de ellos es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, aralquilo, hidroxialquilo, carboxi o alcóxicarbonilo, o R¹⁰ y R¹¹ forman combinadamente un cicloalquilo, y l y n son cada uno de ellos 0 o un número entero de 1-3, y m es un número entero de 1-3;

uno de sus isómeros o una de sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

2.- El compuesto de benzamida según la reivindicación 1, en el que, en la fórmula (I), al menos uno entre R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y A satisfacen la siguiente definición:

5 R es un hidrógeno, alquilo, o aralquilo que opcionalmente tiene un sustituyente elegido entre halógeno, alquilo, alcoxi, aralquilo, haloalquilo, nitro, amino, ciano o azida; sobre el anillo o la fórmula:



10 en la que R^{6a} es hidrógeno o la fórmula: -NR^{8a}R^{9a} donde R^{8a} y R^{9a} son el mismo o diferentes y cada uno de ellos es hidrógeno, alquilo o aralquilo, y R^{7a} es hidrógeno, alquilo, aralquilo o fenilo, o R^{6a} y R^{7a} forman combinadamente un heterociclo que tiene opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido adicionalmente en el anillo, elegido entre imidazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, oxazol-2-ilo, imidazolin-2-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridin-2-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilo, 1,3-oxazolin-2-ilo, 1,3-tiazolin-2-ilo o bencimidazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo o benzoxazol-2-ilo, que pueden tener un sustituyente tal como halógeno, alquilo, alcoxi, haloalquilo, nitro, amino, fenilo, aralquilo y en el que el sustituyente del átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido mencionado anteriormente puede ser alquilo, aralquilo o haloalquilo;

15 R¹ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o aralquilo, que opcionalmente tiene un sustituyente elegido entre halógeno, alquilo, alcoxi, aralquilo, haloalquilo, nitro, amino, ciano o azida; sobre el anillo; o

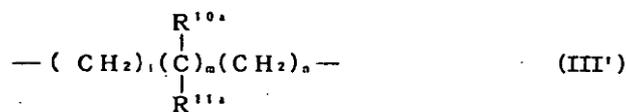
20 R y R¹ forman combinadamente, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un heterociclo que tiene opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido adicionalmente en el anillo, elegido entre un anillo de 5 ó 6 miembros o un anillo enlazado a ellos, específicamente 1-pirrolidinilo, piperidino, 1-piperazinilo, morfolino, tiomorfolino, 1-imidazolilo, 2,3-dihidrotiazol-3-ilo, en el que el sustituyente en el átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido es alquilo, aralquilo o haloalquilo;

R² y R³ son el mismo o diferentes y cada uno de ellos es hidrógeno, alquilo, halógeno, nitro, amino, hidroxilo, alcoxi, aralquilo, ciano, acilo, carboxi, alcocarbonilo, carbamoilo o azida;

R⁴ es hidrógeno o alquilo;

25 R⁵ es pirrolopiridina, que tiene opcionalmente un sustituyente elegido entre halógeno, alquilo, alcoxi, aralquilo, haloalquilo, nitro, amino, alquilamino, ciano, formilo, acilo, aminoalquilo, mono- o dialquilaminoalquilo, azida, carboxi, alcocarbonilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo, hidrazina opcionalmente sustituida, en la que el sustituyente de la hidrazina opcionalmente sustituida incluye alquilo, aralquilo, nitro y ciano; y

A es la fórmula:



30 en la que R¹⁰ y R¹¹ son el mismo o diferentes y cada uno de ellos es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, aralquilo, hidroxialquilo, carboxi o alcocarbonilo, o R¹⁰ y R¹¹ forman combinadamente un cicloalquilo, l y n son cada uno de ellos 0 o un número entero de 1 a 3, y m es un número entero de 1 a 3,

uno de sus isómeros o una de sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

35 3- El compuesto de benzamida según la reivindicación 1, en el que el compuesto de la fórmula (I) es un miembro elegido entre el grupo que consiste en los compuestos:

(R)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)benzamida,
 (R)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)-3-nitro-benzamida,
 (R)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)-3-azida-benzamida,
 (R)-N-(3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)-3-azida-benzamida,
 40 (R)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-guanidinoetil)-benzamida,
 (R)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-(3-propilguanidino)-etil)-benzamida, y
 (R)-N-(3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)-benzamida.

uno de sus isómeros o una de sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

- 4.- Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de benzamida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, uno de sus isómeros o una de sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables y un aditivo farmacéuticamente aceptable.
- 5 5.- Un agente que comprende el compuesto de benzamida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, uno de sus isómeros o una de sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables para usarlo en la terapia de la hipertensión.
- 6.- Un agente que comprende el compuesto de benzamida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, uno de sus isómeros o una de sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables para usarlo en la terapia de la angina de pecho.
- 10 7.- Un agente que comprende el compuesto de benzamida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, uno de sus isómeros o una de sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables para usarlo en la terapia del asma.
- 15 8.- Un agente que comprende el compuesto de benzamida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, uno de sus isómeros o una de sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables para usarlo en la terapia de los trastornos circulatorios renales y periféricos.
- 9.- Un inhibidor del vasoespasma cerebral que comprende el compuesto de benzamida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, uno de sus isómeros o una de sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.