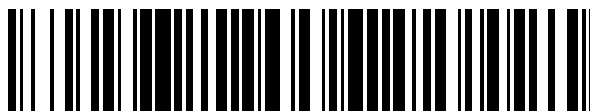


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 565**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/56** (2006.01) **A61P 11/06** (2006.01)  
**C07D 231/12** (2006.01) **A61P 37/00** (2006.01)  
**C07D 233/54** (2006.01)  
**C07D 237/14** (2006.01)  
**C07D 249/04** (2006.01)  
**C07D 261/08** (2006.01)  
**C07D 277/30** (2006.01)  
**C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 405/06** (2006.01)  
**A61K 31/395** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.05.2004 E 07103182 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2012 EP 1837330**

54 Título: **Inhibidores benzamida del receptor P2X<sub>7</sub>**

30 Prioridad:

**12.05.2003 US 470001 P**

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

**22.02.2013**

73 Titular/es:

**PAH USA 15 LLC (100.0%)  
235 East 42nd Street  
New York NY 10017-5755, US**

72 Inventor/es:

**DOMBROSKI, MARK ANTHONY;  
DUPLANTIER, ALLEN JACOB y  
SUBRAMANYAM, CHAKRAPANI**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 396 565 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Inhibidores benzamida del receptor P2X<sub>7</sub>

La presente invención se refiere a inhibidores benzamida del receptor P2X<sub>7</sub> novedosos, a los procedimientos para su preparación, a los compuestos intermedios útiles en su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen, y a su uso en terapia. Los compuestos activos de la presente invención resultan útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias tales como la osteoartritis y la artritis reumatoide; las alergias, el asma, la EPOC, el cáncer, la reperfusión o la isquemia en la apoplejía o el ataque cardiaco, las enfermedades autoinmunes y otros trastornos. Los compuestos activos son también antagonistas del receptor P2X<sub>7</sub>.

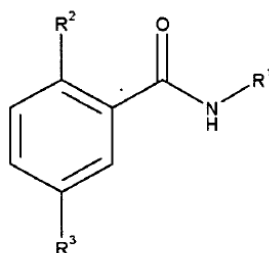
El receptor P2X<sub>7</sub> (conocido con anterioridad como receptor P2Z), que es un canal iónico activado por ligando, está presente en una variedad de tipos de células, principalmente aquellos conocidos por estar implicados en el proceso inflamatorio/inmunitario, específicamente, los macrófagos, los mastocitos y los linfocitos (T y B). La activación del receptor P2X<sub>7</sub> por nucleótidos extracelulares, en particular el adenosín trifosfato, conduce a la liberación de interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) y a la formación de células gigantes (macrófagos/células microgliales), la desgranulación (mastocitos) y la proliferación (células T), la apoptosis, y la supresión de L-selectina (linfocitos). Los receptores P2X<sub>7</sub> también se encuentran en las células presentadoras de antígeno (CPA), los queratinocitos, las células acinares salivales (células parotídeas), los hepatocitos y las células mesangiales.

Los antagonistas de P2X<sub>7</sub> son conocidos en la técnica, tales como los descritos en las publicaciones de patente internacional WO 01/46200, WO 01/42194, WO 01/44213, WO99/29660, WO 00/61569, WO 99/29661, WO 99/29686, WO 00/71529, WO 02/094767 y WO 01/44170. Otros inhibidores de P2X<sub>7</sub> se describen en la solicitud no provisional de Estados Unidos 10/292887, presentada el 12 de noviembre de 2002 que reivindicaba prioridad sobre la solicitud provisional de Estados Unidos 60/336781, presentada el 12 de noviembre de 2001. Otros inhibidores adamantilo de P2X<sub>7</sub> se describen en la solicitud no provisional de Estados Unidos 10/292886 presentada el 12 de noviembre de 2002 que reivindicaba prioridad sobre la solicitud provisional de Estados Unidos 60/336892 presentada el 12 de noviembre de 2001. En las solicitudes provisionales de Estados 60/437228 y 60/437505, ambas presentadas el 31 de diciembre de 2002, se describen otros inhibidores de P2X<sub>7</sub> más. Cada una de las solicitudes precedentes se incorpora en el presente documento en su totalidad por referencia.

En diversas publicaciones se describen benzamidas, heteroarilamidas y amidas inversas para usos que no sean la inhibición del receptor P2X<sub>7</sub>, tales como las publicaciones de patente internacional WO 97/22600, EP 138.527, WO 00/71509, WO 98/28269, WO 99/17777 y WO 01/58883.

### Sumario de la invención

En un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula



en la que R<sup>1</sup> es un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o dos radicales seleccionados independientemente de entre hidroxilo, halo, -CN, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), HO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>(C=O)-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-(C=O)-, [alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>2</sub>N-(C=O)-, oxo y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); en la que dicho R<sup>1</sup> alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) también puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) y heteroarilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>); en la que dicho grupo cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) es distinto de adamantilo; en la que dichos alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo; en la que dicho heteroarilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) está seleccionado de entre furanilo, tiofenilo, benzotiofenilo, benzofuranilo y cromanilo; en la que cada uno de dichos grupos alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) y heteroarilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) también puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres radicales seleccionados independientemente de entre hidroxilo, halo, -CN, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), HO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>(C=O)-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH(C=O)-, [(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>3</sub>alkylhN-(C=O)-, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) y cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>); en la que dichos radicales cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) y arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) están opcionalmente sustituidos por uno a tres restos seleccionados independientemente de entre halo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CN y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>2</sup> es halo, -CN o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); en la que dicho alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido por uno a tres radicales seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, amino, -CN, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>O-, NH<sub>2</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-, [alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>2</sub>N-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(S=O)-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(SO<sub>2</sub>)-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-(C=O)-, formilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(C=O)-, y cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>);

$R^3$  es un heterociclilo( $C_1-C_{10}$ ) o heteroarilo( $C_1-C_{10}$ ) ligado a carbono opcionalmente sustituido; en la que dichos sustituyentes opcionales pueden estar en cualquier átomo de carbono de dicho alquilo heterociclilo( $C_1-C_{10}$ ) o heteroarilo( $C_1-C_{10}$ ) susceptibles de sustitución con uno a tres  $R^4$  por anillo; en la que dichos sustituyentes opcionales pueden estar en cualquier átomo de nitrógeno de dichos heterociclilo( $C_1-C_{10}$ ) o heteroarilo( $C_1-C_{10}$ ) susceptibles de sustitución con uno a dos  $R^5$  por anillo;

5 en la que cada  $R^4$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en: halo, -CN,  $NH_2$ , hidroxilo,  $H_2N(C=O)-$ ,  $H_2NSO_2-$ , y sustituyentes  $R^6$  opcionalmente sustituidos;

en la que dichos sustituyentes  $R^6$  opcionalmente sustituidos están seleccionados del grupo que consiste en:

10 alquilo( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo( $C_3-C_{10}$ ), heterociclilo( $C_1-C_{10}$ ), arilo( $C_6-C_{10}$ ), heteroarilo( $C_1-C_{10}$ ), alcoxi( $C_1-C_6$ ), alquilo( $C_1-C_6$ )-(C=O)O-, alquilo( $C_1-C_6$ )-NH-, [alquilo( $C_1-C_6$ )]<sub>2</sub>N-, arilo( $C_6-C_{10}$ )-NH-, alquilo( $C_1-C_6$ )-(C=O)NH-, alquilo( $C_1-C_6$ )-SO<sub>2</sub>-NH-, alquilo( $C_1-C_6$ )-(C=O)-, alquilo( $C_1-C_6$ )-NH-(C=O)-, [alquilo( $C_1-C_6$ )]<sub>2</sub>N-(C=O)-, alquilo( $C_1-C_6$ )-O(C=O)-, cicloalquilo( $C_3-C_{10}$ )-(C=O)-, heterociclilo( $C_1-C_{10}$ )-(C=O)-, arilo( $C_6-C_{10}$ )-(C=O)-, heteroarilo( $C_1-C_{10}$ )-(C=O)-, alquilo( $C_1-C_6$ )-SO<sub>2</sub>-, arilo( $C_6-C_{10}$ )-SO<sub>2</sub>-, heteroarilo( $C_1-C_{10}$ )-SO<sub>2</sub>-, alquilo( $C_1-C_6$ )-NH-SO<sub>2</sub>-, y [alquilo( $C_1-C_6$ )]<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-;

15 en la que dos radicales cualesquiera  $R^4$  en un átomo de carbono de dicho heterociclilo( $C_1-C_{10}$ ) se pueden tomar conjuntamente para formar un grupo oxo o un grupo espiro-carbocíclico( $C_3-C_6$ ) o heterocíclico( $C_1-C_6$ );

en la que cada  $R^5$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en:  $H_2N(C=O)-$ , y los siguientes grupos  $R^8$  opcionalmente sustituidos: alquilo( $C_1-C_6$ ), heterociclilo( $C_1-C_{10}$ ), heteroarilo( $C_1-C_{10}$ ), alquilo( $C_1-C_6$ )-(C=O)-, alquilo( $C_1-C_6$ )-NH-(C=O)-, [alquilo( $C_1-C_6$ )]<sub>2</sub>N-(C=O)-, alquilo( $C_1-C_6$ )-O(C=O)-, cicloalquilo( $C_3-C_{10}$ )-(C=O)-, heterociclilo( $C_1-C_{10}$ )-(C=O)-, arilo( $C_6-C_{10}$ )-(C=O)-, heteroarilo( $C_1-C_{10}$ )-(C=O)-, y alquilo( $C_1-C_6$ )-SO<sub>2</sub>-;

20 en la que cada uno de dichos sustituyentes  $R^6$  opcionalmente sustituidos puede estar sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halo,  $NH_2$ , -CN, hidroxilo, alquilo( $C_1-C_6$ )-SO<sub>2</sub>-,  $H_2N-SO_2-$ , alquilo( $C_1-C_6$ )-NH-SO<sub>2</sub>-, y [alquilo( $C_1-C_6$ )]<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-, alcoxi( $C_1-C_6$ ), alquilo( $C_1-C_6$ )-SO<sub>2</sub>-NH-, alquilo( $C_1-C_6$ )-(C=O)-, alquilo( $C_1-C_6$ )-(C=O)O-,  $H_2N(C=O)-$ , alquilo( $C_1-C_6$ )-NH-(C=O)-, [alquilo( $C_1-C_6$ )]-N-(C=O)-, alquilo( $C_1-C_6$ )-O(C=O)-, y grupos  $R^7$  opcionalmente sustituidos;

25 en la que cada uno de dichos grupos  $R^7$  opcionalmente sustituidos está seleccionado independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo( $C_3-C_{10}$ ), heterociclilo( $C_1-C_{10}$ ), arilo( $C_6-C_{10}$ ), heteroarilo( $C_1-C_{10}$ ), fenoxi, alquilo( $C_1-C_6$ )-NH-, [alquilo( $C_1-C_6$ )]<sub>2</sub>N-, arilo( $C_6-C_{10}$ )-NH-, cicloalquilo( $C_3-C_{10}$ )-(C=O)-, heterociclilo( $C_1-C_{10}$ )-(C=O)-, arilo( $C_6-C_{10}$ )-(C=O)-, heteroarilo( $C_1-C_{10}$ )-(C=O)-, arilo( $C_6-C_{10}$ )-(C=O)-, arilo( $C_6-C_{10}$ )-SO<sub>2</sub>-, y heteroarilo( $C_1-C_{10}$ )-SO<sub>2</sub>-;

30 en la que cada uno de dichos grupos  $R^7$  opcionalmente sustituidos puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halo,  $CF_3$ , -CN, alquilo( $C_1-C_6$ ), heterociclilo( $C_1-C_{10}$ ), heteroarilo( $C_1-C_{10}$ ), hidroxilo, alcoxi( $C_1-C_6$ ), alquilo( $C_1-C_6$ )-O(C=O)-, alquilo( $C_1-C_6$ )-SO<sub>2</sub>-NH-, alquilo( $C_1-C_6$ )-SO<sub>2</sub>-, arilo( $C_6-C_{10}$ )-SO<sub>2</sub>-, heteroarilo( $C_1-C_{10}$ )-SO<sub>2</sub>-,  $H_2N-SO_2-$ , alquilo( $C_1-C_6$ )-NH-SO<sub>2</sub>-, y [( $C_1-C_6$ )alkyl]N-SO<sub>2</sub>-;

35 en la que cada uno de dichos grupos  $R^8$  opcionalmente sustituidos puede estar sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halo, -CN, hidroxilo, alcoxi( $C_1-C_6$ ), alquilo( $C_1-C_6$ )-(C=O)O-,  $H_2N-(C=O)O-$ , alquilo( $C_1-C_6$ )-NH-(C=O)O-, (alquilo( $C_1-C_6$ ))<sub>2</sub>N-(C=O)O-,  $NH_2$ , alquilo( $C_1-C_6$ )-NH-, [( $C_1-C_6$ )alkyl]N-, alquilo( $C_1-C_6$ )-(C=O)NH-, alquilo( $C_1-C_6$ )-NH-(C=O)NH-, alquilo( $C_1-C_6$ )-SO<sub>2</sub>-NH-, alquilo( $C_1-C_6$ )-(C=O)NH-, alquilo( $C_1-C_6$ )-(C=O)-,  $H_2N(C=O)-$ , alquilo( $C_1-C_6$ )-NH-(C=O)-, [alquilo( $C_1-C_6$ )]<sub>2</sub>N-(C=O)-, alquilo( $C_1-C_6$ )-O(C=O)-, alquilo( $C_1-C_6$ )-SO<sub>2</sub>-,  $H_2N-SO_2-$ , alquilo( $C_1-C_6$ )-NH-SO<sub>2</sub>-, y [alquilo( $C_1-C_6$ )]<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>- y grupos  $R^9$  opcionalmente sustituidos;

40 en la que cada uno de dichos grupos  $R^9$  opcionalmente sustituidos está seleccionado independientemente del grupo que consiste en: arilo( $C_6-C_{10}$ ), cicloalquilo( $C_3-C_{10}$ )- $\mu$ NH(C=O)-, heterociclilo( $C_1-C_{10}$ )-NH-(C=O)-, arilo( $C_6-C_{10}$ )-NH-(C=O)-, heteroarilo( $C_1-C_{10}$ )-NH-(C=O)-, cicloalquilo( $C_3-C_{10}$ )-(C=O)-, heterociclilo( $C_1-C_{10}$ )-(C=O)-, arilo( $C_6-C_{10}$ )-(C=O)-, heteroarilo( $C_1-C_{10}$ )-(C=O)-, arilo( $C_6-C_{10}$ )-SO<sub>2</sub>-, heteroarilo( $C_1-C_{10}$ )-SO<sub>2</sub>-;

45 en la que cada uno de dichos grupos  $R^9$  opcionalmente sustituidos puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halo, alquilo( $C_1-C_6$ ), -CN, hidroxilo, alcoxi( $C_1-C_6$ ), alquilo( $C_1-C_6$ )-(C=O)O-,  $NH_2$ , alquilo( $C_1-C_6$ )-NH-, [alquilo( $C_1-C_6$ )]<sub>2</sub>N-, (alquilo( $C_1-C_6$ )-(C=O)NH-, alquilo( $C_1-C_6$ )-(C=O)-,  $H_2N(C=O)-$ , alquilo( $C_1-C_6$ )-NH-(C=O)- y [alquilo( $C_1-C_6$ )]<sub>2</sub>N-(C=O)-;

50 en la que el peso molecular de dicho compuesto de fórmula I es inferior a 700 UMA; seleccionado del grupo que consiste en:

Éster metílico del ácido (3-(4-cloro-3-[(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-carbamoil]-fenil)-5-metil-pirazol-1-il)-acético;

2-cloro-5-(1-cianometil-1H-pirazol-3-il)-N-(1-hidroxicloheptilmetil)-benzamida;

2-cloro-5-(1-cianometil-5-metil-1H-pirazol-3-il)-N-(1-hidroxicloheptilmetil)-benzamida;

55 2-cloro-5-(5-ciclopentil-1H-pirazol-3-il)-N-(1-hidroxicloheptilmetil)-benzamida;

2-cloro-5-(6-metil-piridin-3-il)-N-(1-p-tolil-ciclohexilmetil)-benzamida;

2-cloro-5-[1-(2,3-dihidroxi-2-metil-propil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;

2-cloro-5-[1-(3-fluoro-2-hidroxi-propil)-1H-imidazol-4-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;

2-cloro-5-[2-(2,3-dihidroxi-propil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;

60 2-cloro-N-(1-ciano-cicloheptilmetil)-5-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-benzamida;

2-cloro-N-(1-hidroxi-3,3-dimetil-ciclohexilmetil)-5-(3-metilisoxazol-5-il)-benzamida;

2-cloro-N-(1-hidroxi-3,3-dimetil-ciclohexilmetil)-5-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-benzamida;

2-cloro-N-(1-hidroxi-3,3-dimetil-ciclohexilmetil)-5-(5-metilpiridin-2-il)-benzamida;

2-cloro-N-(1-hidroxi-3,3-dimetil-ciclohexilmetil)-5-(5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-benzamida;

65 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(1H-imidazol-4-il)-benzamida;

- 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(1H-pirazol-3-il)-benzamida;  
 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-benzamida;  
 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(2H-[1,2,3]triazol-4-il)-benzamida;  
 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-benzamida;  
 5 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(2-metil-tiazol-4-il)-benzamida;  
 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(3-metil-isoxazol-5-il)-benzamida;  
 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(5-metil-1-oxiranilmetil-1H-pirazol-3-il)-benzamida;  
 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida;  
 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-benzamida;  
 10 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(6-metoxi-piridazin-3-il)-benzamida;  
 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(hidroxiimino-metil)-benzamida;  
 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-3-il]-benzamida;  
 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-benzamida;  
 15 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-benzamida;  
 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[1-(2-hidroxi-etil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-benzamida;  
 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[2-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-benzamida;  
 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[2-(2-hidroxi-etil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-benzamida;  
 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[5-(2-hidroxi-etil)-isoxazol-3-il]-benzamida;  
 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[5-metil-1-(2-oxo-2-pirimidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-il]-benzamida;  
 20 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[5-metil-1-(pirimidin-2-ilcarbamoilmetil)-1H-pirazol-3-il]-benzamida;  
 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-{1-[(1-hidroximetilpropilcarbamoil)-metil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-  
 benzamida;  
 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-{1-[(2-hidroxi-propilcarbamoil)-metil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-  
 benzamida;  
 25 2-cloro-N-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-5-(1H-pirazol-3-il)-benzamida;  
 2-cloro-N-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-5-(1H-pirazol-4-il)-benzamida;  
 2-cloro-N-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-5-(2-metil-pirimidin-4-il)-benzamida;  
 2-cloro-N-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-5-(5-etil-2H-pirazol-3-il)-benzamida;  
 2-cloro-N-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-5-(6-metoxi-piridazin-3-il)-benzamida;  
 30 2-cloro-N-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-5-[1-(4-metoxi-benzil)-1H-pirazol-4-il]-benzamida;  
 5-(1-carbamoilmetil-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;  
 5-(1-carbamoilmetil-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;  
 Clorhidrato de 5-[1-(3-amino-2-hidroxi-propil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-  
 benzamida; y  
 35 5-[2-(3-amino-2-hidroxi-propil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

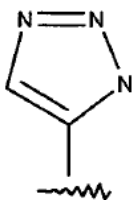
La presente invención se refiere también a las sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I. Los ácidos que se utilizan para preparar las sales de adición ácidas farmacéuticamente  
 40 aceptables de los compuestos básicos anteriormente mencionados de la presente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

La invención se refiere también a sales de adición básicas de fórmula I. Las bases químicas que se pueden utilizar como reactivos para preparar sales básicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I que son de naturaleza ácida son las que forman sales básicas no tóxicas con tales compuestos. Tales sales básicas no tóxicas incluyen, pero no se limitan a, las derivadas de cationes farmacológicamente aceptables tales como cationes de metales alcalinos (por ejemplo, potasio y sodio) y cationes de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio y magnesio), amonio o sales de adición de aminas solubles en agua tales como N-metilglucamina-(meglumina), y el alcanolamonio inferior y otras sales básicas de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.  
 50

La presente invención también abarca composiciones farmacéuticas que contienen profármacos de compuestos de la fórmula I. Los compuestos de fórmula I que tienen grupos amino, amido, hidroxilo o carboxílicos libres se pueden convertir en profármacos. Los profármacos incluyen compuestos en los que un resto de aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) restos de aminoácidos que están unidos covalentemente a través de enlaces peptídicos a grupos amino, hidroxilo o ácido carboxílico libres de compuestos de fórmula I. Los restos de aminoácidos incluyen los 20 aminoácidos naturales comúnmente designados por símbolos de tres letras y también incluyen, 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona. Los profármacos también incluyen compuestos en los que carbonatos, carbamatos, amidas y ésteres de alquilo están unidos covalentemente a los sustituyentes anteriormente indicados de fórmula I a través de la cadena lateral del carbono del carbonilo del profármaco.  
 55  
 60

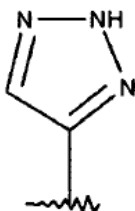
Los compuestos de la presente invención incluyen todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros cis y trans) y todos los isómeros ópticos de los compuestos de la fórmula I (por ejemplo, enantiómeros R y S), así como mezclas racémicas, diastereoméricas y otras mezclas de tales isómeros.

- 5 Los compuestos y las sales de la presente invención pueden existir en varias formas tautoméricas, incluyendo la forma enol e imina, y la forma ceto y enamina e isómeros geométricos y mezclas de los mismos. Todas las formas tautoméricas están incluidas dentro del ámbito de la presente invención. Los tautómeros existen como mezclas de un conjunto tautomérico en solución. En forma sólida, normalmente predomina un tautómero. Aunque se puede describir un tautómero, la presente invención incluye todos los tautómeros de los presentes compuestos. Un ejemplo de una estructura tautomérica es cuando R<sup>3</sup> es un grupo de la fórmula



10

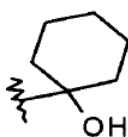
Un experto en la materia entenderá que este grupo también se puede representar como su tautómero



La presente invención también incluye atropisómeros de la presente invención. Atropisómeros se refiere a compuestos de fórmula I que se pueden separar en isómeros restringidos rotacionalmente.

- 15 Los compuestos de la presente invención pueden contener dobles enlaces de tipo olefina. Cuando están presentes tales enlaces, los compuestos de la invención existen como configuraciones cis y trans y como mezclas de las mismas.

20 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "espiro" se refiere a una conexión entre dos grupos, sustituyentes etc., en los que la conexión se produce en el mismo átomo de carbono tal como se puede representar de acuerdo con la siguiente fórmula



- 25 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "alquilo", así como los restos alquilo de otros grupos mencionados en el presente documento (por ejemplo, alcoxi), puede ser lineal o ramificado (tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo); opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes adecuados como los definidos anteriormente, tales como fluoro, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). La expresión "cada uno de dichos alquilos" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a cualquiera de los restos alquilo anteriores dentro de un grupo tal como alcoxi, alquenilo o alquilamino. Los alquilos preferentes incluyen alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), resultan más preferentes alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y los más preferentes son metilo y etilo.

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

35

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo o yodo o fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro.

5 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "carbonilo" o "(C=O)" (tal como se utiliza en expresiones tales como alquilcarbonilo, alquilo-(C=O)- o alcocarbonilo) se refiere a la unión del resto > (C=O) a un segundo resto tal como un grupo alquilo o amino (es decir, un grupo amido). Alcocarbonilamino (es decir, alcoxi (C=O)-NH-) se refiere a un grupo carbamato de alquilo. El grupo carbonilo también se define en el presente documento de forma equivalente como (C=O). Alquilcarbonilamino se refiere a grupos tales como acetamida.

10 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "oxo" se utiliza en el presente documento para referirse a un radical de oxígeno con doble enlace (=O) en la que la pareja de enlace es un átomo de carbono. También se puede considerar un radical de este tipo como grupo carbonilo.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "arilo" se refiere a radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y similares; opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes adecuados como los definidos anteriormente, tales como fluoro, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ariloxi(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

15 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a un grupo heterocíclico aromático normalmente con un heteroátomo seleccionado de entre O, S y N en el anillo. Además de dicho heteroátomo, el grupo aromático puede tener opcionalmente hasta cuatro átomos de N en el anillo. Por ejemplo, el grupo heteroarilo incluye piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo (por ejemplo, 1,3-oxazolilo, 1,2-oxazolilo), tiazolilo (por ejemplo, 1,2-tiazolilo, 1,3-tiazolilo), pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-oxadiazolilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazolilo), quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, benzofurilo, indolilo, y similares; opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes adecuados como los definidos anteriormente, tales como fluoro, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ariloxi(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Los grupos heteroarilo R<sup>3</sup> especialmente preferentes incluyen oxazolilo, imidazolilo, piridilo, tienilo, furilo, tiazolilo, piridacinilo y pirazolilo.

25 El término "heterocíclico" o "heterociclilo", tal como se utiliza en el presente documento se refiere a un grupo cíclico que contiene de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre N, O, S(O)<sub>n</sub> o NR (en el que "R" es un sustituyente adecuado tal como se ha definido anteriormente). Un grupo heterocíclico puede incluir un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre N, O, S(O)<sub>n</sub> o NR. Ejemplos de tales anillos incluyen azetidino, tetrahydrofuranilo, imidazolidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, pirazolidinilo, tiomorfolinilo, tetrahydrotiazinilo, tetrahydro-tiadiazinilo, morfolinilo, oxetanilo, tetrahydrodiazinilo, oxazinilo, oxatiazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, cromanilo, isocromanilo, benzoxazinilo, y similares. Ejemplos de tales sistemas de anillo monocíclico saturado o parcialmente saturado son tetrahydrofuran-2-ilo, tetrahydrofuran-3-ilo, imidazolidin-1-ilo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, piperazin-3-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidina, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,3-pirazolidin-1-ilo, tiomorfolinilo, 1,2-tetrahydrotiazin-2-ilo, 1,3-tetrahydrotiazin-3-ilo, tetrahydrotiadiazinilo, morfolinilo, 1,2-tetrahydrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahydrodiazin-1-ilo, 1,4-oxazin-2-ilo, 1,2,5-oxatiazin-4-ilo y similares; que contienen opcionalmente 1 ó 2 dobles enlaces y opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes adecuados tal como se ha definido anteriormente, tales como fluoro, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ariloxi(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Los grupos heterocíclicos R<sup>3</sup> preferentes incluyen tetrahydrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo.

La expresión heterotermos de nitrógeno tal como se utiliza en el presente documento se refiere a N=, >N y -NH; en la que -N= se refiere a un doble enlace de nitrógeno; >N se refiere a un nitrógeno que contiene dos uniones de enlace, y -N se refiere a un nitrógeno que contiene un enlace.

45 "Forma de realización" tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a agrupaciones específicas de compuestos o usos en subgéneros discretos. Tales subgéneros pueden ser cognoscibles de acuerdo con un sustituyente particular tal como un grupo R<sup>1</sup> o R<sup>3</sup> específico. Otros subgéneros son cognoscibles de acuerdo con combinaciones de diversos sustituyentes, tales como todos los compuestos en los que R<sup>2</sup> es cloro y R<sup>1</sup> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), opcionalmente sustituido por cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>). La expresión "en combinación con cada una de las formas de realización anteriormente mencionadas" se refiere a combinaciones de la forma de realización identificada con cada forma de realización identificada con anterioridad en la memoria descriptiva. De esta manera, una forma de realización de los compuestos en los que R<sup>1</sup> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), opcionalmente sustituido por cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) "en combinación con cada una de las formas de realización anteriormente mencionadas" se refiere a formas de realización adicionales que comprenden combinaciones con cada forma de realización identificada con anterioridad en la memoria descriptiva.

Una forma de realización de la invención incluye compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>2</sup> es halógeno y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y preferentemente compuestos en los que R<sup>2</sup> es cloro, metilo o etilo.

Otra forma de realización de la invención incluye compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) opcionalmente sustituido por uno a seis (preferentemente uno a tres) radicales seleccionados independientemente del grupo que consiste en: hidroxilo, halógeno, -CN, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), HO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH(C=O)-, NH<sub>2</sub>(C=O)- y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

- 5 Otra forma de realización de la invención incluye compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) opcionalmente sustituido.

Otra forma de realización de la invención incluye compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con uno o dos (preferentemente uno) cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>); en la que dicho alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (más preferentemente alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)) está también opcionalmente sustituido por uno a tres radicales seleccionados independientemente del grupo que consiste en: hidroxilo, halógeno, -CN, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), HO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH(C=O)-, NH<sub>2</sub>(C=O)- y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); en la que dicho cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) es opcionalmente sustituido por uno a tres radicales seleccionados independientemente de entre hidroxilo, halógeno, -CN, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), HO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH(C=O)-, NH<sub>2</sub>(C=O)-, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>); en la que dicho radical cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) es opcionalmente sustituido por uno a tres restos seleccionados independientemente de entre halógeno y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

Otra forma de realización de la invención incluye aquellos compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (más preferentemente alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)) sustituido con uno o dos (preferentemente uno) cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>); en la que dicho cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) está espiro-sustituido en la unión alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) por un radical seleccionado del grupo que consiste en: hidroxilo, halógeno, -CN, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), HO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH(C=O)-, NH<sub>2</sub>(C=O)-, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>).

Otra forma de realización de la invención incluye aquellos compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con uno o dos (preferentemente uno) arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>); en la que dicho alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (más preferentemente alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)) está también opcionalmente sustituido por uno a tres radicales seleccionados independientemente del grupo que consiste en: hidroxilo, halógeno, -CN, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), HO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH(C=O)-, H<sub>2</sub>N(C=O)- y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); en la que dicho arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) es opcionalmente sustituido por uno a tres radicales seleccionados independientemente de entre hidroxilo, halógeno, -CN, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), HO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH(C=O)-, NH<sub>2</sub>(C=O)-, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>); en la que dicho radical cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) es opcionalmente sustituido por uno a tres restos seleccionados independientemente de entre halógeno y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

Otra forma de realización de la invención incluye aquellos compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con uno o dos (preferentemente uno) heteroarilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>); en la que dicho alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (más preferentemente alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)) está también opcionalmente sustituido por uno a tres radicales seleccionados independientemente del grupo que consiste en: hidroxilo, halógeno, -CN, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), HO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH(C=O)-, NH<sub>2</sub>(C=O)- y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); en la que dicho heteroarilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) es opcionalmente sustituido por uno a tres radicales seleccionados independientemente de entre hidroxilo, halógeno, -CN, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), HO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH(C=O)-, NH<sub>2</sub>(C=O)-, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>); en la que dicho radical cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) es opcionalmente sustituido por uno a tres restos seleccionados independientemente de entre halógeno y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

Otra forma de realización de la invención son compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>3</sup> es un heterociclilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) o heteroarilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) ligado a carbono opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono o nitrógeno susceptible de sustitución con uno a tres R<sup>4</sup> seleccionados independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, hidroxilo, halógeno y -CN; más preferentemente uno o dos R<sup>4</sup> por anillo; en la que uno de dichos R<sup>4</sup> es hidrógeno, -CN o halo.

En determinada forma de realización de fórmula I son compuestos en los que R<sup>2</sup> es halo o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En determinada forma de realización de fórmula I son compuestos en los que R<sup>1</sup> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) sustituido con uno o dos cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>); en la que dicho alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) está también opcionalmente sustituido por uno a tres radicales seleccionados independientemente del grupo que consiste en: hidroxilo, halo, -CN, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), HO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH(C=O)-, NH<sub>2</sub>(C=O)- y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); en la que dicho cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) es opcionalmente sustituido por uno a tres radicales seleccionados independientemente de: hidroxilo, halo, -CN, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), HO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH(C=O)-, NH<sub>2</sub>(C=O)-, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>); y dicho cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) puede ser opcionalmente espiro-sustituido en la unión alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) por un radical seleccionado del grupo que consiste en: hidroxilo, halo, -CN, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), HO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH(C=O)-, NH<sub>2</sub>(C=O)-, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>).

En determinada forma de realización de fórmula I son compuestos en los que R<sup>3</sup> es un heterociclilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) o heteroarilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) ligado a carbono sustituido en un átomo de carbono susceptible de sustitución con uno a tres R<sup>4</sup>; en la que dicho R<sup>4</sup> es alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o fenoxi; en la que R<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, -CN, -NH<sub>2</sub>, y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y sustituyentes R<sup>5</sup> opcionalmente sustituidos seleccionados del grupo que consiste en: alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(C=O)- y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O(C=O)-; o en la que R<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con un heterociclilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) que puede estar opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: halo, CF<sub>3</sub>, -CN, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

hidroxi, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O(C=O)-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>-, H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-, [alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]NH-SO<sub>2</sub>-, [alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-, [alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>2</sub>-N-, arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-NH-, NH<sub>2</sub>(C=O)-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-(C=O)- y [alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>2</sub>-N-(C=O)-.

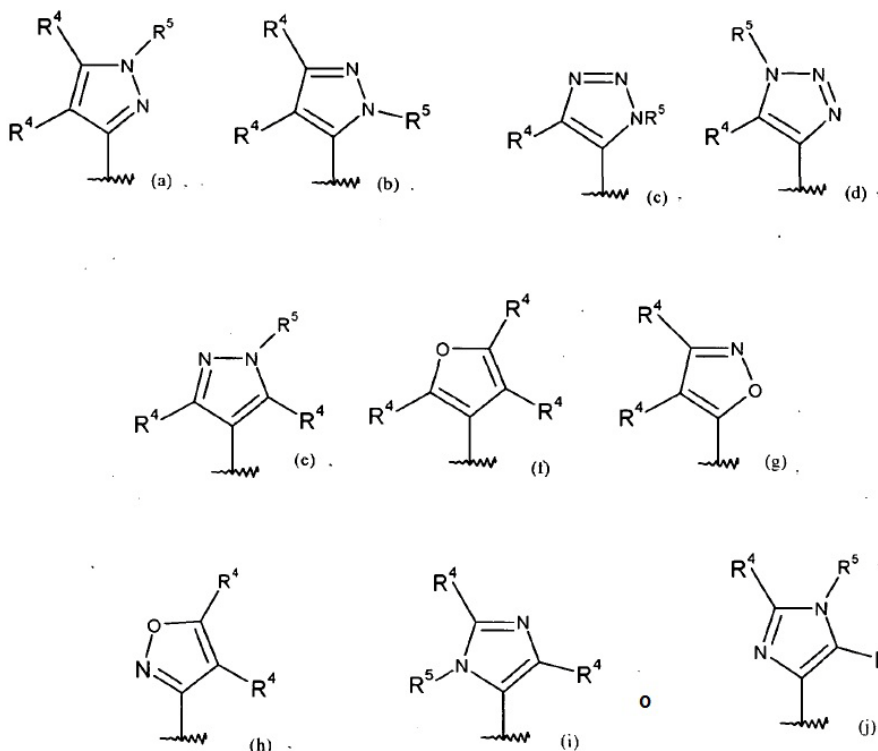
5 En determinada forma de realización de fórmula I son compuestos en los que R<sup>3</sup> es un heterociclilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) o heteroarilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) ligado a carbono sustituido en cualquier átomo de carbono susceptible de sustitución con uno a tres sustituyentes R<sup>6</sup> opcionalmente sustituidos seleccionados independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), heterociclilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), y heteroarilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>).

10 En determinada forma de realización de fórmula I son compuestos en los que R<sup>3</sup> es un heterociclilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) o heteroarilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) ligado a carbono sustituido en cualquier átomo de carbono susceptible de sustitución con un R<sup>4</sup> seleccionado del grupo que consiste en: -H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>, y un sustituyente R<sup>6</sup> opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en: alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-SO<sub>2</sub>- y (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-.

15 En determinada forma de realización de fórmula I son compuestos en los que R<sup>3</sup> es un heterociclilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) o heteroarilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) ligado a carbono sustituido en cualquier átomo de nitrógeno susceptible de sustitución con un R<sup>5</sup> por anillo; en la que R<sup>5</sup> es un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) que puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halo, -CN, hidroxi, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(C=O)O-, H<sub>2</sub>N-(C=O)O-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-(C=O)O-, (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>N-(C=O)O-, NH<sub>2</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-, [alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>2</sub>-N-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(C=O)NH-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-(C=O)NH-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(C=O)-, H<sub>2</sub>N(C=O)-, [alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>2</sub>-N-(C=O)-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O(C=O)-, y un R<sup>9</sup> opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en: arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-(C=O)-, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-NH(C=O)-, heterociclilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-NH-(C=O)-, arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-NH-(C=O)-, heteroarilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-NH-(C=O)-, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-(C=O)-, heterociclilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-(C=O)-, arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-(C=O)- y heteroarilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-(C=O)-;

20 en la que dicho R<sup>9</sup> opcionalmente sustituido puede estar sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxi, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-, [alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>2</sub>-N-, H<sub>2</sub>N(C=O)-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-(C=O)- y [alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>2</sub>-N-(C=O)-.

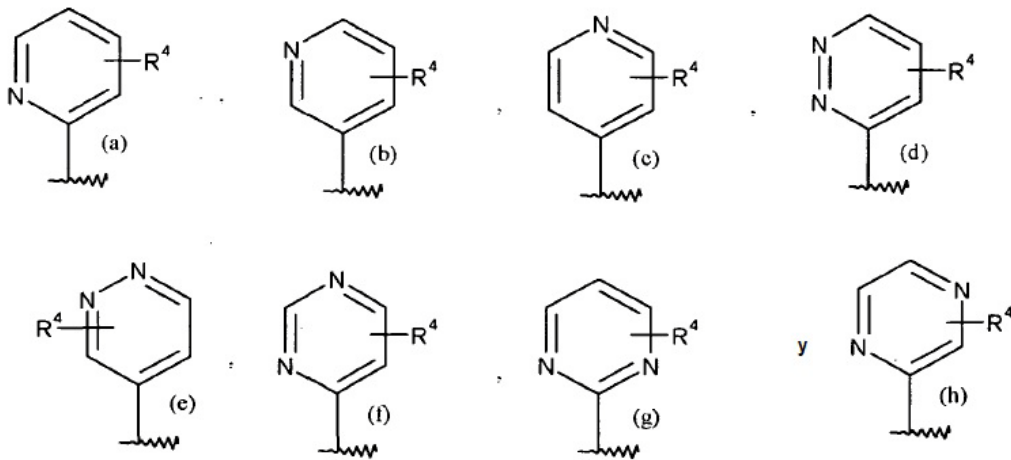
25 En determinada forma de realización de fórmula I son compuestos en los que R<sup>3</sup> es un heterociclilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) ligado a carbono de cinco miembros convenientemente sustituido de fórmula II(a)-II(j):



Fórmula II(a)-II(j)

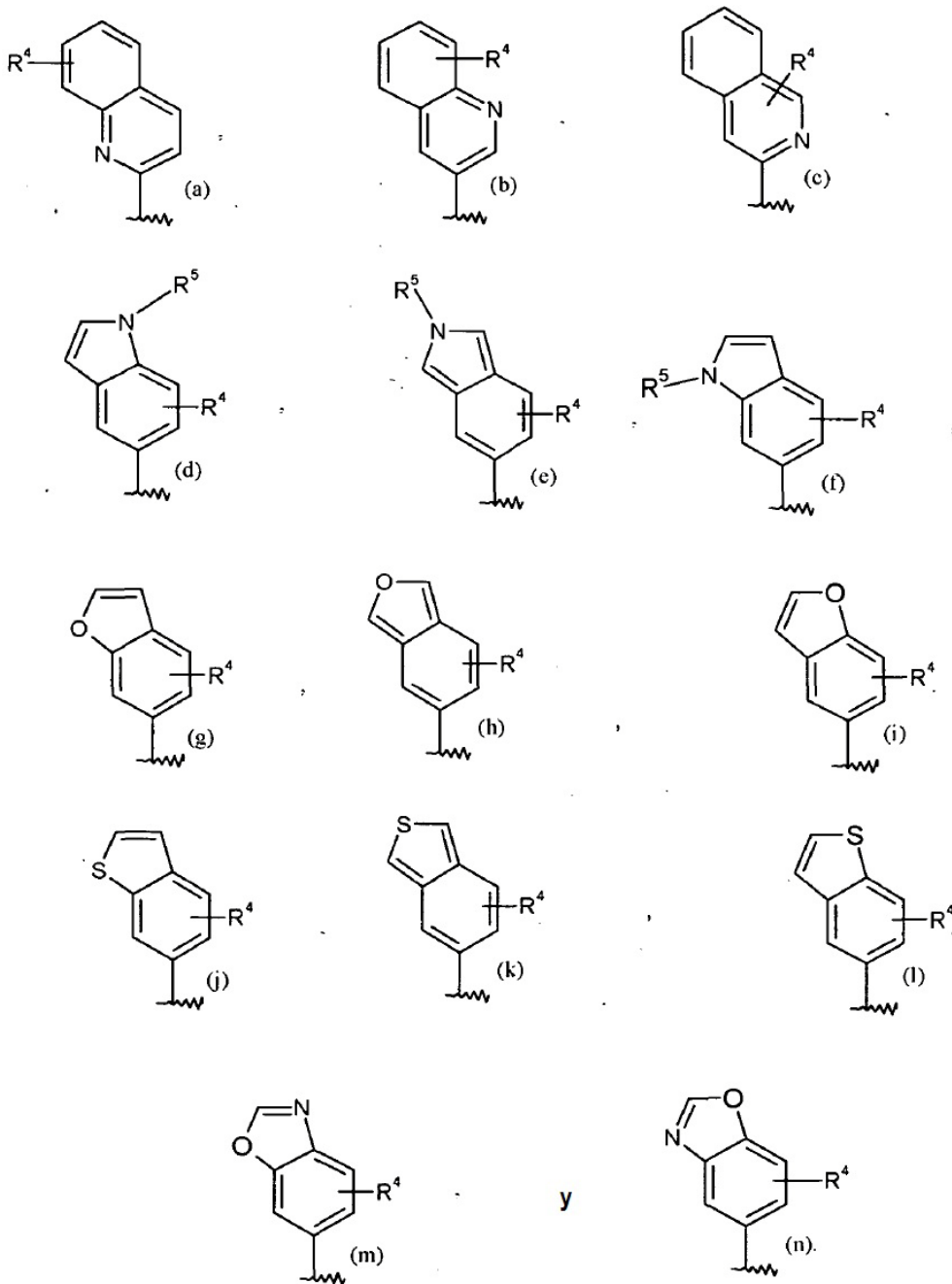


En determinada forma de realización de fórmula I son compuestos en los que  $R^3$  es un heterociclilo ( $C_1-C_6$ ) ligado a carbono de seis miembros de fórmula III(a)-III(h), que contiene de uno a tres sustituyentes  $R^4$ :



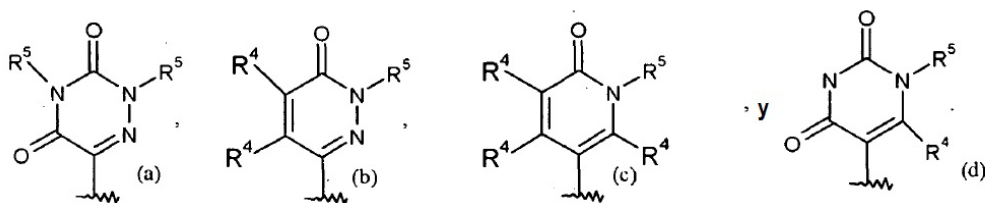
Fórmula III(a)-II(h)

En determinada forma de realización de fórmula I son compuestos en los que  $R^3$  es un heterociclilo ( $C_1-C_{10}$ ) ligado a carbono bicíclico fusionado de la fórmula IV(a)-IV(n), contiene de uno a tres  $R^4$ :



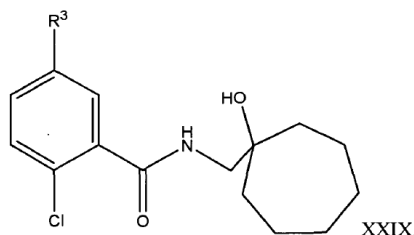
Fórmula IV(a)-IV(i)

En determinada forma de realización de fórmula I son compuestos en los que R<sup>3</sup> es un heterociclilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) ligado a carbono, sustituido con oxo, convenientemente sustituido, de fórmula V(a)-V(d):



Fórmula V(a)-V(d)

En determinada forma de realización de fórmula I son compuestos de fórmula XXIX:



En determinadas formas de realización de fórmula XXIX son compuestos en los que R<sup>3</sup> es un heterociclilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) ligado a carbono de cinco miembros convenientemente sustituido de fórmula II(a)-II(j).

Ejemplos de compuestos de fórmula I descritos en el presente documento son los siguientes:

- 2-cloro-5-[1-(2,3-dihidroxi-propil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;  
 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[1-(2-hidroxi-3-metoxipropil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-benzamida;  
 5-[1-(2-amino-etil)-1H-pirazol-3-il]-2-cloro-N-(1-hidroxicicloheptilmetil)-benzamida;  
 5-[1-(2-amino-etil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-2-cloro-N-(1-hidroxicicloheptilmetil)-benzamida;  
 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[1-(2-hidroxi-etil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-benzamida;  
 2-cloro-5-(5-etil-2H-pirazol-3-il)-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;  
 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-benzamida;  
 2-cloro-5-(5-metil-piridin-2-il)-N-(1-p-tolil-ciclohexilmetil)-benzamida;  
 2-cloro-5-(1H-pirazol-3-il)-N-(1-p-tolil-ciclohexilmetil)-benzamida;  
 2-cloro-N-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-5-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzamida;  
 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzamida;  
 2-cloro-N-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida;  
 2-cloro-5-{1-[(2-dimetilamino-etilcarbamoil)-metil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-  
 benzamida;  
 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-{1-[(2-hidroxi-etilcarbamoil)-metil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-benzamida;  
 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-{1-[(2-hidroxi-1-metiletilcarbamoil)-metil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-  
 benzamida;  
 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(5-metil-1-[(metilcarbamoilmetil-carbamoil)-metil]-1H-pirazol-3-il)-  
 benzamida;  
 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-{1-[(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilcarbamoil)-metil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-  
 benzamida;  
 2-cloro-5-{1-[2-(3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-  
 benzamida; y  
 5-[1-(3-amino-2-hidroxi-propil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida.

Determinados compuestos específicos de la invención son aquellos compuestos identificados en los Ejemplos 1 a 58.

Otros compuestos específicos descritos incluyen:

- 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[5-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-benzamida;  
 2-cloro-N-(1-hidroxi-ciclooctilmetil)-5-[5-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-benzamida;  
 2-cloro-5-[5-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-N-(1-p-tolil-ciclohexilmetil)-benzamida;  
 2-cloro-5-[5-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-N-(2-hidroxi-2-feniletal)-benzamida;  
 2-cloro-N-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-5-[5-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-benzamida;  
 2-cloro-N-(1-hidroxi-3,3-dimetil-ciclohexilmetil)-5-[5-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-benzamida;  
 N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[5-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-2-metil-benzamida;  
 N-(1-hidroxi-ciclooctilmetil)-5-[5-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-2-metil-benzamida;

- 5-[5-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-2-metil-N-(1-p-tolil-ciclohexilmetil)-benzamida;  
 5-[5-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-N-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-2-metil-benzamidaN-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-5-[5-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-2-metil-benzamida;  
 N-(1-hidroxi-3,3-dimetil-ciclohexilmetil)-5-[5-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-2-metil-benzamida;  
 5-[1-(3-amino-2-hidroxi-2-metil-propil)-5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il]-2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;  
 5-[1-(3-amino-2-hidroxi-2-metil-propil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-2-cloro-N-(1-hidroxi-ciclooctilmetil)-benzamida;  
 5-[1-(3-amino-2-hidroxi-2-metil-propil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-2-cloro-N-(1-hidroxi-3,3-dimetil-ciclohexilmetil)-benzamida;  
 5-[1-(3-amino-2-hidroxi-2-metil-propil)-5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il]-2-cloro-N-(1-hidroxi-3,3-dimetil-ciclohexilmetil)-benzamida;  
 5-[1-(3-amino-2-hidroxi-2-metil-propil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;  
 5-[1-(3-amino-2-hidroxi-2-metil-propil)-5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il]-2-cloro-N-(1-hidroxi-ciclooctilmetil)-benzamida;  
 5-[5-(2-amino-etil)-2H-pirazol-3-il]-2-cloro-N-(1-hidroxicicloheptilmetil)-benzamida;  
 5-(1-acetidin-3-il-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-N-(1-hidroxiciclooctilmetil)-benzamida;  
 5-(1-acetidin-3-il-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-N-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-benzamida;  
 5-(1-acetidin-3-il-5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-N-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-benzamida;  
 5-(1-acetidin-3-il-5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-N-(1-fenilciclohexilmetil)-benzamida;  
 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[1-(4-hidroxi-pirrolidin-3-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-benzamida;  
 2-cloro-N-(1-hidroxi-3,3-dimetil-ciclohexilmetil)-5-[1-(4-hidroxi-pirrolidin-3-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-benzamida;  
 2-cloro-5-[5-ciclopropil-1-(4-hidroxi-pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-3-il]-N-(1-hidroxi-3,3-dimetil-ciclohexilmetil)-benzamida;  
 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[5-metil-1-(2-oxo-pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-3-il]-benzamida;  
 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[5-metil-1-(5-oxo-pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-3-il]-benzamida;  
 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(5-metil-1-pirimidin-4-il-1H-pirazol-3-il)-benzamida;  
 2-cloro-5-(5-ciclopropil-1-pirimidin-4-il-1H-pirazol-3-il)-N-(1-hidroxicicloheptilmetil)-benzamida;  
 2-cloro-5-(5-ciclopropil-1-pirimidin-4-il-1H-pirazol-3-il)-N-(1-hidroxi-3,3-dimetil-ciclohexilmetil)-benzamida;  
 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[1-(2-hidroxi-etil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-benzamida;  
 2-cloro-5-[1-(2-hidroxi-etil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-N-(1-fenil-ciclohexilmetil)-benzamida;  
 5-[1-(3-amino-2-hidroxi-propil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;  
 2-cloro-N-(1-hidroxicicloheptilmetil)-5-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il-benzamida;  
 5-[1-(3-amino-2-hidroxi-propil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-cloro-N-(1-ciano-cicloheptilmetil)-benzamida;  
 2-cloro-N-[2-(2-clorofenil)-etil]-5-[1-(2,3-dihidroxi-propil)-1H-indazol-3-il]-benzamida;  
 2-cloro-5-[1-(2,3-dihidroxi-propil)-1H-indazol-3-il]-N-(1-p-tolilciclohexilmetil)-benzamida2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(1H-indazol-3-il)-benzamida;  
 2-cloro-5-[1-(2,3-dihidroxi-propil)-1H-indazol-3-il]-N-(1-hidroxicicloheptilmetil)-benzamidass-[5-(2-amino-etoxi)-1-metil-1H-pirazol-3-il]-2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;  
 5-[1-(3-amino-2-hidroxi-propil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-il]-2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida; y  
 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(5-hidroxi-1H-pirazol-3-il)-benzamida.

La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los relatados en la Fórmula I, excepto por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o del número másico encontrado normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente. Los compuestos de la presente invención, los profármacos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o de dichos profármacos que contienen los isótopos anteriormente mencionados y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del ámbito de la presente invención. Determinados compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ , resultan útiles en los ensayos de distribución en tejidos de sustratos y/o fármacos. Los isótopos tritados, es decir,  $^3\text{H}$ , y de carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , resultan especialmente preferentes por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo un aumento de la semivida *in vivo* o menores necesidades de dosificación y, por tanto, pueden resultar preferentes en determinadas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula I de la presente invención y los profármacos de los mismos se pueden preparar generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos y Preparaciones que se presentan más adelante, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

Se pueden utilizar compuestos de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico de cualquier patología en un ser humano, u otro mamífero, que esté causada o sea empeorada por una producción excesiva o no regulada de citocinas por las células de dicho mamífero tales como, pero sin limitarse a, monocitos y/o macrófagos.

La presente invención se refiere a un procedimiento para tratar una enfermedad mediada por IL-1 en un mamífero, preferentemente un ser humano, que lo necesite, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I.

5 La presente invención se refiere también a un procedimiento para tratar una afección mediada por IL-1. Tal como se define en el presente documento, una "afección mediada por IL-1" incluye, pero no se limita a, una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en: artritis (incluyendo artritis psoriásica, síndrome de Reiter, artritis reumatoide, gota, artritis traumática, artritis por rubéola, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa y sinovitis aguda), enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, enfisema, síndrome de distrés respiratorio agudo, síndrome de distrés respiratorio del adulto, asma, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, reacciones alérgicas, hipersensibilidad alérgica por contacto, eczema, dermatitis por contacto, psoriasis, quemaduras de sol, cáncer, ulceración de tejidos, restenosis, enfermedad periodontal, epidermolisis bullosa, osteoporosis, enfermedad de resorción ósea, aflojamiento de implantes de articulaciones artificiales, aterosclerosis, aneurisma de aorta, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, apoplejía, isquemia cerebral, traumatismo craneal, neurotraumatismo, lesión de la médula espinal, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, migraña, depresión, neuropatía periférica, dolor, angiopatía amiloide cerebral, mejora nootrópica o de la cognición, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, angiogénesis ocular, lesión corneal, degeneración macular, cicatrización corneal, escleritis, curación anormal de heridas, quemaduras, trastornos autoinmunes, enfermedad de Huntington, diabetes, SIDA, caquexia, sepsis, choque séptico, choque endotóxico, 10 choque por conjuntivitis, sepsis gram negativa, síndrome de choque tóxico, malaria cerebral, lesión por reperfusión cardíaca y renal, trombosis, glomerulonefritis, reacción de injerto contra huésped, rechazo de aloinjertos, toxicidad por trasplante de órganos, colitis ulcerosa o degeneración muscular, en un mamífero, preferentemente un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula I, eficaz en el tratamiento de tal afección.

25 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad mediada por IL-1 en un mamífero que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de una afección mediada por IL-1 en un mamífero, preferentemente un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I, eficaz en el tratamiento de dicha afección y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 Preferentemente, los compuestos de la invención resultan útiles para el tratamiento de la artritis reumatoide, la osteoartritis, la psoriasis, la dermatitis alérgica, el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la hiperreactividad de las vías respiratorias, el choque séptico, la glomerulonefritis, la enfermedad de intestino irritable, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la aterosclerosis, el crecimiento y la metástasis de células malignas, la leucemia mioblástica, la diabetes, la enfermedad de Alzheimer, la meningitis, la osteoporosis, las lesiones por quemaduras, la enfermedad cardíaca isquémica, la apoplejía y las venas varicosas.

La presente invención también describe un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para su uso en terapia.

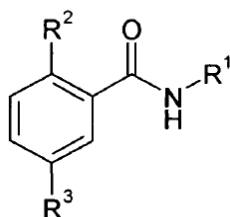
40 En otro aspecto, la invención describe el uso de un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se ha definido anteriormente en el presente documento en la fabricación de un medicamento para su uso en terapia.

La invención describe adicionalmente un procedimiento para tratar la osteoartritis que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se ha definido anteriormente en el presente documento.

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

50 La invención también describe un procedimiento para tratar una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias (por ejemplo el asma o la EPOC) que comprende administrar a un paciente, preferentemente un ser humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se ha definido anteriormente.

La presente invención se refiere también a un compuesto de la fórmula:



- en la que  $R^1$  es alquilo( $C_1-C_6$ ) opcionalmente sustituido con uno o dos radicales seleccionados independientemente de entre hidroxilo, halo,  $-CN$ , alquilo( $C_1-C_6$ ),  $HO$ -alquilo( $C_1-C_6$ ),  $NH_2(C=O)$ -, alquilo( $C_1-C_6$ )- $NH(C=O)$ -, [alquilo( $C_1-C_6$ )] $_2N(C=O)$ -, oxo y alcoxi( $C_1-C_6$ );
- 5 en la que dicho  $R^1$  alquilo( $C_1-C_6$ ) también pueden estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre alquilo( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo( $C_3-C_{10}$ ), arilo( $C_6-C_{10}$ ) y heteroarilo( $C_1-C_{10}$ ); en la que dicho grupo cicloalquilo( $C_3-C_{10}$ ) es distinto de adamantilo; en la que dichos alquilo( $C_1-C_6$ ) y cicloalquilo( $C_3-C_{10}$ ) pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo; en la que dicho heteroarilo( $C_1-C_{10}$ ) está seleccionado de entre furanilo, tiofenilo, benzotiofenilo, benzofuranilo y cromanilo; en la que cada uno de dichos grupos alquilo( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo( $C_3-C_{10}$ ), arilo( $C_6-C_{10}$ ) y heteroarilo( $C_1-C_{10}$ ) también pueden ser opcionalmente sustituidos por uno a tres radicales seleccionados independientemente de entre hidroxilo, halógeno,  $-CN$ , alquilo( $C_1-C_6$ ),  $HO$ -alquilo( $C_1-C_6$ ),  $NH_2(C=O)$ -, alquilo( $C_1-C_6$ )- $NH(C=O)$ -, [alquilo( $C_1-C_6$ )] $_2N(C=O)$ -, alcoxi( $C_1-C_6$ ), arilo( $C_6-C_{10}$ ) y cicloalquilo( $C_3-C_{10}$ ); en la que dichos radicales cicloalquilo( $C_3-C_{10}$ ) y arilo( $C_6-C_{10}$ ) son opcionalmente sustituidos por uno a tres restos seleccionados independientemente de entre halógeno,  $-CN$ , alquilo( $C_1-C_6$ ), y alcoxi( $C_1-C_6$ );
- 15  $R^2$  es halógeno,  $-CN$  o alquilo( $C_1-C_6$ ); en la que dicho alquilo( $C_1-C_6$ ) es opcionalmente sustituido por uno a tres radicales seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, amino,  $-CN$ , alquilo( $C_1-C_6$ ), alcoxi( $C_1-C_6$ ),  $-CF_3$ ,  $CF_3O$ -,  $NH_2$ , alquilo( $C_1-C_6$ )- $NH$ -, [alquilo( $C_1-C_6$ )] $_2N$ -, alquilo( $C_1-C_6$ )- $S$ -, alquilo( $C_1-C_6$ )-( $S=O$ )-, alquilo( $C_1-C_6$ )-( $SO_2$ )-, alquilo( $C_1-C_6$ )- $O(C=O)$ -, formilo, alquilo( $C_1-C_6$ )-( $C=O$ )-, y cicloalquilo( $C_3-C_6$ );
- 20  $R^3$  es un heterociclilo( $C_1-C_{10}$ ) o heteroarilo( $C_1-C_{10}$ ) ligado a carbono opcionalmente sustituido; en la que dichos sustituyentes opcionales pueden estar en cualquier átomo de carbono de dicho alquilo heterociclilo( $C_1-C_{10}$ ) o heteroarilo( $C_1-C_{10}$ ) susceptibles de sustitución con uno a tres  $R^4$  por anillo; en la que dichos sustituyentes opcionales pueden estar en cualquier átomo de nitrógeno de dicho heterociclilo( $C_1-C_{10}$ ) o heteroarilo( $C_1-C_{10}$ ) susceptibles de sustitución con uno a dos  $R^5$  por anillo;
- 25 cada  $R^4$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en: halógeno,  $-CN$ , ( $R^6$ ) $_n$  alquilo( $C_1-C_6$ ), ( $R^6$ ) $_n$ -cicloalquilo( $C_3-C_{10}$ ), ( $R^6$ ) $_n$ -heterociclilo( $C_1-C_{10}$ ), ( $R^6$ ) $_n$ -arilo( $C_6-C_{10}$ ), ( $R^6$ ) $_n$ -heteroarilo( $C_1-C_{10}$ ), hidroxilo, ( $R^6$ ) $_n$  alcoxi( $C_1-C_6$ ), ( $R^6$ ) $_n$ -alquilo( $C_1-C_6$ )-( $C=O$ ) $O$ -,  $NH_2$ , ( $R^6$ ) $_n$ -alquilo( $C_1-C_6$ )- $NH$ -, [( $R^6$ ) $_n$ -( $C_1-C_6$ )alkyl]- $N$ -, ( $R^6$ ) $_n$ -arilo( $C_6-C_{10}$ )- $NH$ -, ( $R^6$ ) $_n$ -alquilo( $C_1-C_6$ )-( $C=O$ ) $NH$ -, ( $R^6$ ) $_n$ -alquilo( $C_1-C_6$ )- $SO_2$ - $NH$ -, ( $R^6$ ) $_n$ -alquilo( $C_1-C_6$ )-( $C=O$ )-,  $H_2N(C=O)$ -, ( $R^6$ ) $_n$ -alquilo( $C_1-C_6$ )- $NH(C=O)$ -, [( $R^6$ ) $_n$ -alquilo( $C_1-C_6$ )] $_2N(C=O)$ -, ( $R^6$ ) $_n$ -alquilo( $C_1-C_6$ )- $O(C=O)$ -, ( $R^6$ ) $_n$ -cicloalquilo( $C_3-C_{10}$ )-( $C=O$ )-, ( $R^6$ ) $_n$ -heterociclilo( $C_1-C_{10}$ )-( $C=O$ )-, ( $R^6$ ) $_n$ -arilo( $C_6-C_{10}$ )-( $C=O$ )-, ( $R^6$ ) $_n$ -heteroarilo( $C_1-C_{10}$ )-( $C=O$ )-, ( $R^6$ ) $_n$ -alquilo( $C_1-C_6$ )- $SO_2$ -, ( $R^6$ ) $_n$ -arilo( $C_6-C_{10}$ )- $SO_2$ -, ( $R^6$ ) $_n$ -heteroarilo( $C_1-C_{10}$ )- $SO_2$ -,  $H_2N-SO_2$ -, ( $R^6$ ) $_n$ -alquilo( $C_1-C_6$ )- $NH-SO_2$ -, y [( $R^6$ ) $_n$ -alquilo( $C_1-C_6$ )] $_2N-SO_2$ ;
- 30 en la que dos radicales cualesquiera  $R^4$  en un átomo de carbono de dicho heterociclilo( $C_1-C_{10}$ ) se pueden tomar conjuntamente para formar un grupo oxo o un grupo espiro-carbocíclico ( $C_3-C_6$ ) o heterocíclico( $C_1-C_6$ );
- 35 cada  $R^5$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en: ( $R^8$ ) $_m$ -alquilo( $C_1-C_6$ ), ( $R^8$ ) $_m$ -heterociclilo( $C_1-C_{10}$ ), ( $R^8$ ) $_m$ -heteroarilo( $C_1-C_{10}$ ), ( $R^8$ ) $_m$ -alquilo( $C_1-C_6$ )-( $C=O$ )-,  $H_2N(C=O)$ -, ( $R^8$ ) $_m$ -alquilo( $C_1-C_6$ )- $NH(C=O)$ -, [( $R^8$ ) $_m$ -alquilo( $C_1-C_6$ )] $_2N(C=O)$ -, ( $R^8$ ) $_m$ -alquilo( $C_1-C_6$ )- $O(C=O)$ -, ( $R^8$ ) $_m$ -cicloalquilo( $C_3-C_{10}$ )-( $C=O$ )-, ( $R^8$ ) $_m$ -heterociclilo( $C_1-C_{10}$ )-( $C=O$ )-, ( $R^8$ ) $_m$ -arilo( $C_6-C_{10}$ )-( $C=O$ )-, ( $R^8$ ) $_m$ -heteroarilo( $C_1-C_{10}$ )-( $C=O$ )-, y ( $R^8$ ) $_m$ -alquilo( $C_1-C_6$ )- $SO_2$ ;
- 40 en la que cada uno de dichos  $R^6$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno,  $-CN$ , ( $R^7$ ) $_p$ -cicloalquilo( $C_3-C_{10}$ ), ( $R^7$ ) $_p$ -heterociclilo( $C_1-C_{10}$ ), ( $R^7$ ) $_p$ -arilo( $C_6-C_{10}$ ), ( $R^7$ ) $_p$ -heteroarilo( $C_1-C_{10}$ ), hidroxilo, alcoxi( $C_1-C_6$ ), ( $R^7$ ) $_p$ -fenoxi, alquilo( $C_1-C_6$ )-( $C=O$ ) $O$ -,  $NH_2$ , ( $R^7$ ) $_p$ -alquilo( $C_1-C_6$ )- $NH$ -, [( $R^7$ ) $_p$ -alquilo( $C_1-C_6$ )] $_2N$ -, ( $R^7$ ) $_p$ -arilo( $C_6-C_{10}$ )- $NH$ -, alquilo( $C_1-C_6$ )- $SO_2$ - $NH$ -, alquilo( $C_1-C_6$ )-( $C=O$ )-,  $H_2N(C=O)$ -, alquilo( $C_1-C_6$ )- $NH(C=O)$ -, [alquilo( $C_1-C_6$ )] $_2N(C=O)$ -, alquilo( $C_1-C_6$ )- $O(C=O)$ -, ( $R^7$ ) $_p$ -cicloalquilo( $C_3-C_{10}$ )-( $C=O$ )-, ( $R^7$ ) $_p$ -heterociclilo( $C_1-C_{10}$ )-( $C=O$ )-, ( $R^7$ ) $_p$ -arilo( $C_6-C_{10}$ )-( $C=O$ )-, ( $R^7$ ) $_p$ -heteroarilo( $C_1-C_{10}$ )-( $C=O$ )-, alquilo( $C_1-C_6$ )- $SO_2$ -, ( $R^7$ ) $_p$ -arilo( $C_6-C_{10}$ )- $SO_2$ -, ( $R^7$ ) $_p$ -heteroarilo( $C_1-C_{10}$ )- $SO_2$ -,  $H_2N-SO_2$ -, alquilo( $C_1-C_6$ )- $NHSO_2$ -, y [alquilo( $C_1-C_6$ )] $_2N-SO_2$ ;
- 45 en la que cada uno de dichos  $R^7$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno,  $CF_3$ ,  $-CN$ , alquilo( $C_1-C_6$ ), heterociclilo( $C_1-C_{10}$ ), heteroarilo( $C_1-C_{10}$ ), hidroxilo, alcoxi( $C_1-C_6$ ), alquilo( $C_1-C_6$ )- $O(C=O)$ -, alquilo( $C_1-C_6$ )- $SO_2$ - $NH$ -, alquilo( $C_1-C_6$ )- $SO_2$ -, arilo( $C_6-C_{10}$ )- $SO_2$ -, heteroarilo( $C_1-C_{10}$ )- $SO_2$ -,  $H_2N-SO_2$ -, alquilo( $C_1-C_6$ )- $NH-SO_2$ -, y [alquilo( $C_1-C_6$ )] $_2N-SO_2$ ;
- 50 en la que cada uno de dichos  $R^8$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno,  $-CN$ , ( $R^9$ ) $_t$ -arilo( $C_6-C_{10}$ ), hidroxilo, alcoxi( $C_1-C_6$ ), alquilo( $C_1-C_6$ )-( $C=O$ ) $O$ -,  $H_2N(C=O)$  $O$ -, alquilo( $C_1-C_6$ )- $NH(C=O)$  $O$ -, (alquilo( $C_1-C_6$ )) $_2N(C=O)$  $O$ -,  $NH_2$ , alquilo( $C_1-C_6$ )- $NH$ -, [alquilo( $C_1-C_6$ )] $_2N$ -, alquilo( $C_1-C_6$ )-( $C=O$ ) $NH$ -, alquilo( $C_1-C_6$ )- $NH(C=O)$  $NH$ -, alquilo( $C_1-C_6$ )- $SO_2$ - $NH$ -, ( $R^9$ ) $_t$ -cicloalquilo( $C_3-C_{10}$ )- $NH(C=O)$ -, ( $R^9$ ) $_t$ -heterociclilo( $C_1-C_{10}$ )- $NH(C=O)$ -, ( $R^9$ ) $_t$ -arilo( $C_6-C_{10}$ )- $NH(C=O)$ -, ( $R^9$ ) $_t$ -heteroarilo( $C_1-C_{10}$ )- $NH(C=O)$ -, alquilo( $C_1-C_6$ )-( $C=O$ ) $NH$ -, alquilo( $C_1-C_6$ )-( $C=O$ )-,  $H_2N(C=O)$ -, alquilo( $C_1-C_6$ )- $NH(C=O)$ -, [alquilo( $C_1-C_6$ )] $_2N(C=O)$ -, alquilo( $C_1-C_6$ )- $O(C=O)$ -, ( $R^9$ ) $_t$ -cicloalquilo( $C_3-C_{10}$ )-( $C=O$ )-, ( $R^9$ ) $_t$ -heterociclilo( $C_1-C_{10}$ )-( $C=O$ )-,

(R<sup>9</sup>)<sub>t</sub>-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-(C=O)-, (R<sup>9</sup>)<sub>t</sub>-heteroarilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-(C=O)-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>-, (R<sup>9</sup>)<sub>t</sub>-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-SO<sub>2</sub>-, (R<sup>9</sup>)<sub>t</sub>-heteroarilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-SO<sub>2</sub>-, H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-SO<sub>2</sub>-, y [(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilhN-SO<sub>2</sub>-;

en la que cada uno de dichos R<sup>9</sup> está seleccionado independientemente del grupo que consiste en: hidrogeno, halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CN, hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(C=O)O-, NH<sub>2</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-, [alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>2</sub>-N-, (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-(C=O)NH-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(C=O)-, H<sub>2</sub>N(C=O)-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH(C=O)- y [alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>2</sub>-N-(C=O)-;

en la que cada uno de m, n, p, y t son independientemente un número entero de cero a tres;

en la que el peso molecular de dicho compuesto de fórmula I es inferior a 700 UMA, preferentemente inferior a 550 UMA;

o los solvatos o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El término "tratamiento", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a revertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o afección a la que se aplica tal término, o uno o más síntomas de tal trastorno o afección. El término "tratamiento", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere al acto de tratar, de la manera en que se acaba de definir "tratar".

La presente invención también describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se ha definido anteriormente en el presente documento, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención describe adicionalmente un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de la invención que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se ha definido anteriormente en el presente documento, con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Para los usos terapéuticos anteriormente mencionados, la dosis administrada variará, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. La dosis diaria del compuesto de fórmula (I)/sal/solvato (principio activo) puede estar en el intervalo comprendido entre 1 mg y 1 gramo, preferentemente entre 1 mg y 250 mg, más preferentemente entre 10 mg y 100 mg.

La presente invención también abarca composiciones de liberación sostenida.

La presente invención se refiere también a procedimientos para preparar los compuestos de fórmula I y los compuestos intermedios utilizados en tales procedimientos.

Una forma de realización de los procedimientos de la invención se refiere a la preparación de compuestos de fórmula I, que se pueden llevar a cabo mediante uno o más de los procedimientos sintéticos descritos en los Esquemas I-VIII, que se detallan más adelante. La presente invención también proporciona procedimientos y compuestos intermedios útiles en la síntesis de compuestos de fórmula (I), e identificados en los Esquemas I-VIII que se presentan más adelante.

Un experto habitual en la técnica entenderá que los compuestos de la invención resultan útiles en el tratamiento de una diversidad de enfermedades. Un experto habitual en la técnica también entenderá que cuando se utilizan los compuestos de la invención en el tratamiento de una enfermedad específica, los compuestos de la invención se pueden combinar con diversos agentes terapéuticos existentes utilizados para esa enfermedad.

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

La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de la biosíntesis de leucotrienos, un inhibidor de 5-lipoxigenasa (5-LO) o un antagonista de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP) seleccionados del grupo que consiste en: zileuton; ABT-761; fenleuton; tepoxalina; Abbott-79175; Abbott-85761, N-(5-sustituido)-tiofeno-2-alquilsulfonamidas; 2,6-di-*terc*-butilfenol hidrazonas; metoxitetrahidropiranos tales como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; compuestos de 2-cianoaftaleno sustituidos con piridinilo tales como L-739,010; compuestos de 2-cianoquinolina tales como L-746,530; compuestos de indol y quinolina tales como MK-591, MK-886, y BAY x 1005.

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

La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de PDE4 que incluye inhibidores de la isoforma PDE4D.

5 La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención junto con antagonistas del receptor antihistamínico H<sub>1</sub> que incluyen cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, astemizol, azelastina y clorfeniramina.

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

10 La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención junto con un agente simpaticomimético vasoconstrictor agonista de los adrenoceptores  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ , que incluye propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropranolamina, pseudoefedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina, y clorhidrato de etilnorepinefrina.

La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención junto con agentes anticolinérgicos que incluyen bromuro de ipratropio; bromuro de tiotropio; bromuro de oxitropio; pirenzepina; y telenzepina.

15 La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención junto con un agonistas de los adrenoceptores  $\beta_1$  a  $\beta_4$  que incluyen metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, y pirbuterol; o metilxantinas que incluyen teofilina y aminofilina; cromoglicato sódico; o antagonista de receptores muscarínicos (M1, M2, y M3).

20 La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención junto con un mimético del factor de crecimiento insulinoide tipo I (FCI-1).

La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención junto con un glucocorticoide inhalado con efectos secundarios sistémicos reducidos, que incluye prednisona, prednisolona, flunisolida, acetónido de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona y furoato de mometasona.

25 La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención junto con (a) inhibidores de triptasa; (b) antagonistas del factor activador de plaquetas (FAP); (c) inhibidores de la enzima convertidora de interleucina (ECI); (d) inhibidores de IMPDH; (e) inhibidores de moléculas de adhesión incluyendo antagonistas de VLA-4; (f) catepsinas; (g) inhibidores de MAP quinasas; (h) inhibidores de la glucosa-6 fosfato deshidrogenasa; (i) antagonistas de los receptores de quinina B<sub>1</sub> y B<sub>2</sub>; (j) agentes antigotosos, por ejemplo, colchicina; (k) inhibidores de la xantina oxidasa, por ejemplo, alopurinol; (l) agentes uricosúricos, por ejemplo, probenecid, sulfipirazona y benzobromarona; (m) secretagogos de la hormona del crecimiento; (n) factor de crecimiento transformante (FCT $\beta$ ); (o) factor de crecimiento derivado de plaquetas (FCDP); (p) factor de crecimiento de fibroblastos, por ejemplo, factor básico de crecimiento de fibroblastos (FBCF); (q) factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (FEC-GM); (r) crema de capsaicina; (s) antagonistas de los receptores de taquiquinina NK<sub>1</sub> y NK<sub>3</sub> seleccionados del grupo que consiste en: NKP-608C; SB-233412 (talnetant) y D-4418; y (t) inhibidores de elastasa seleccionados del grupo que consiste en: UT-77 y ZD-0892.

30 La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de metaloproteasas de matriz (MPM), es decir, las estromelisin, las colagenasas y las gelatinasas, así como agrecanasa, especialmente colagenasa-1 (MPM-1), colagenasa-2 (MPM-8), colagenasa-3 (MPM-13), estromelisina-1 (MPM-3), estromelisina-2 (MPM-10), y estromelisina-3 (MPM-11).

35 Los compuestos de la invención también se pueden utilizar en combinación con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento de la osteoartritis. Los agentes adecuados para ser utilizados en combinación incluyen agentes antiinflamatorios no esteroides (en lo sucesivo AINE) tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, apazona, pirazolonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina, inhibidores de COX-2 tales como celecoxib, valdecoxib, rofecoxib y etoricoxib, analgésicos y terapias intraarticulares tales como corticosteroides y ácidos hialurónicos tales como hialgan y sinvisc.

40 Los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar en combinación con agentes anticancerígenos tales como endostatina y angiostatina o fármacos citotóxicos tales como adriamicina, daunomicina, cis-platino, etopósido, taxol, taxotere e inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de VEGF, inhibidores de COX-2 y antimetabolitos tales como agentes antineoplásicos metotrexato, especialmente fármacos antimitóticos que incluyen los alcaloides de la vinca tales como vinblastina y vincristina.

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

55



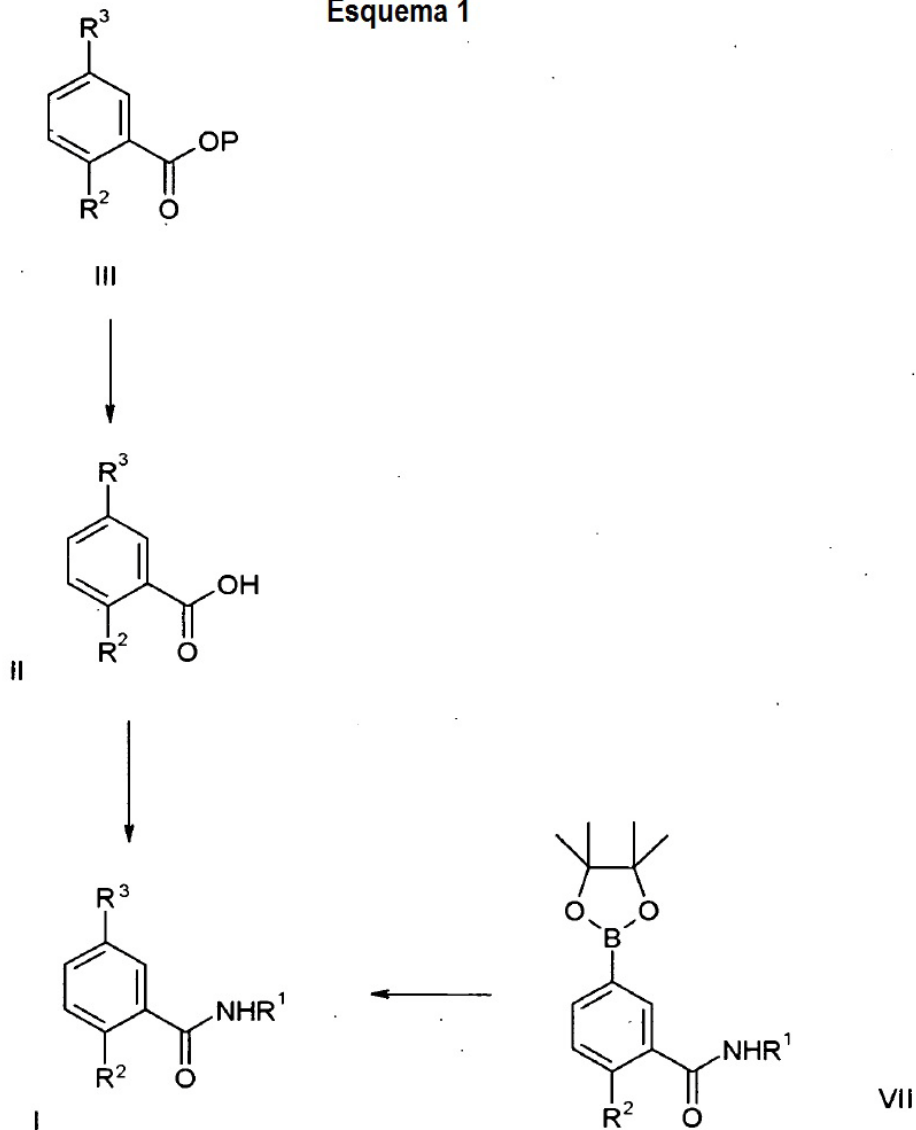
Los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar en combinación con agentes cardiovasculares tales como bloqueantes del canal de calcio, agentes hipolipemiantes tales como estatinas, fibratos, betabloqueantes, inhibidores de ACE, antagonistas del receptor de angiotensina 2 e inhibidores de la agregación plaquetaria.

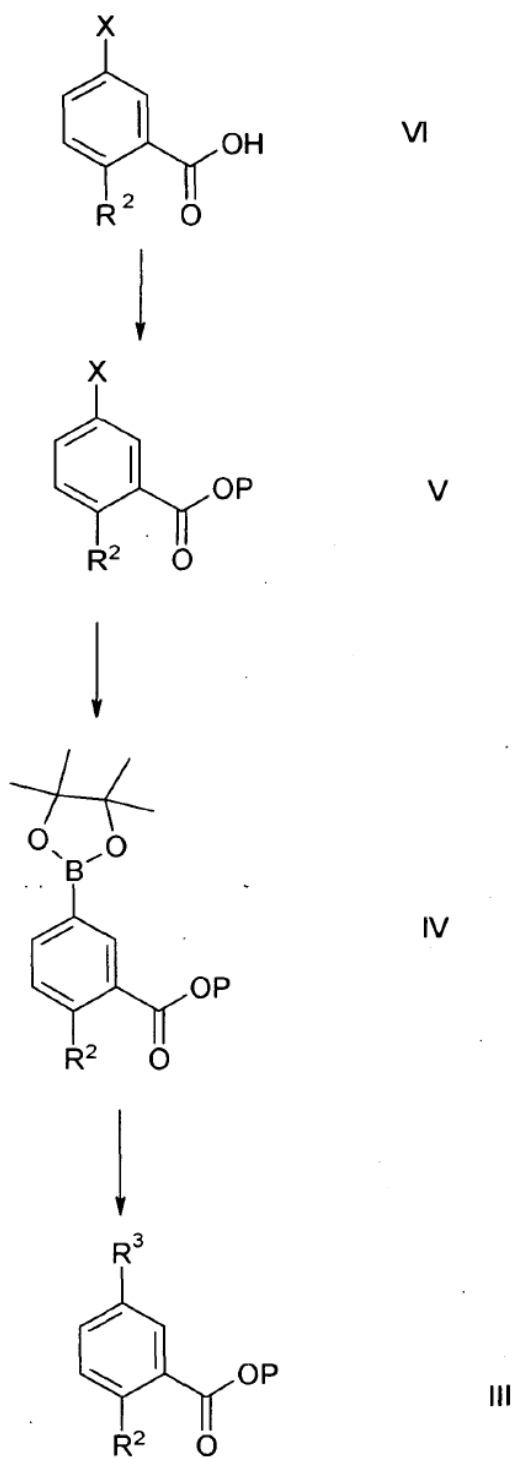
- 5 Los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar en combinación con agentes del SNC tales como antidepresivos (tales como sertralina), fármacos contra el Parkinson (tales como deprenilo, L-dopa, Requip, Mirapex, inhibidores de MAOB tales como selegina y rasagilina, inhibidores de comP tales como Tasmarr, inhibidores de A-2, inhibidores de la recaptación de dopamina, antagonistas de nmDA, agonistas de nicotina, agonistas de dopamina e inhibidores de la óxido nítrico sintasa neuronal), y fármacos contra el Alzheimer tales como donepezil, tacrina, inhibidores de COX-2, propentofina o metrifonato.
- 10 Los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar en combinación con agentes para la osteoporosis tales como roloxifeno, droloxifeno, lasofoxifeno o fosomax y agentes inmunosupresores tales como FK-506, rapamicina, ciclosporina, azatioprina y metotrexato.

**Descripción detallada de la invención**

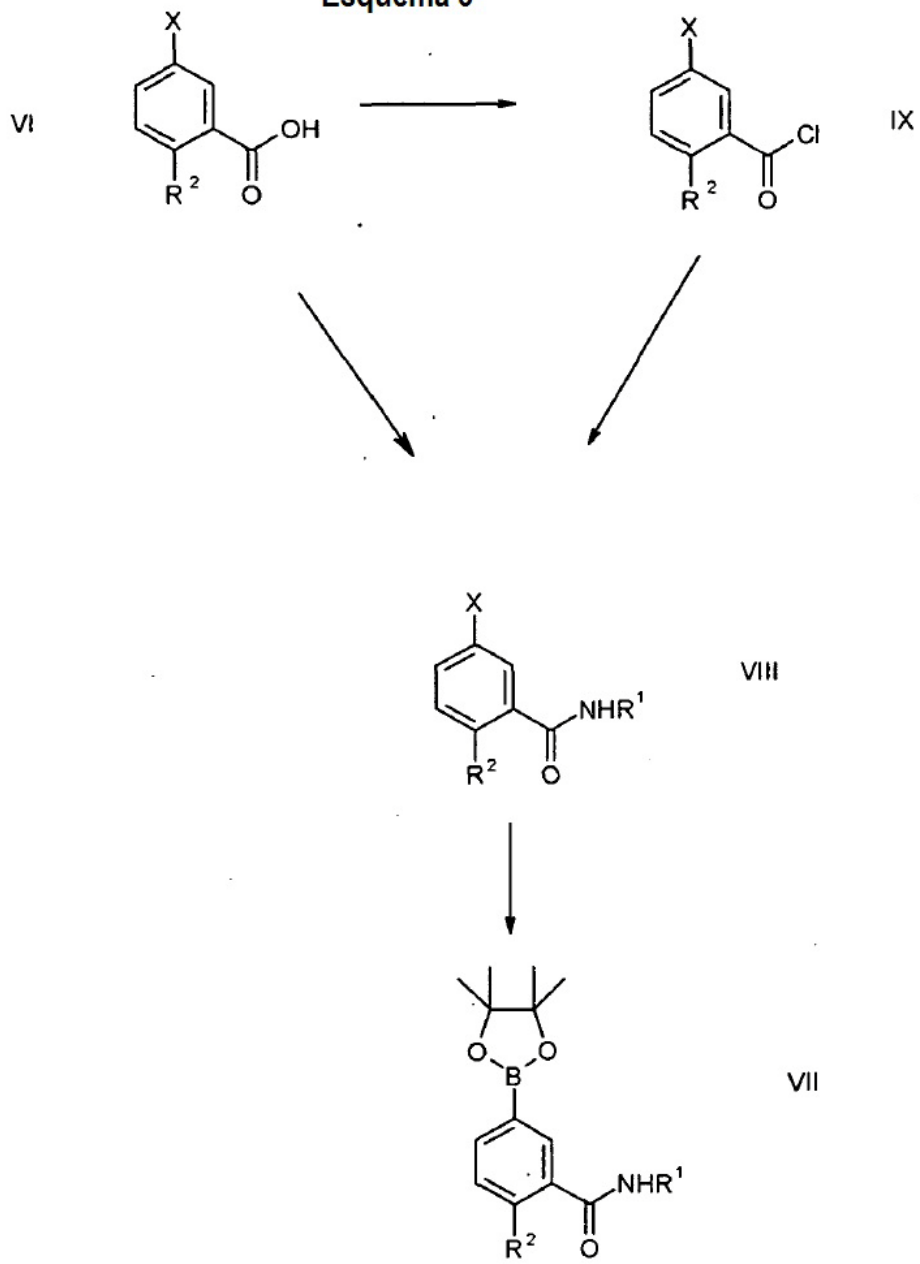
- 15 Se pueden preparar compuestos de la fórmula I de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción y análisis. A menos que se indique lo contrario  $R^1$  a  $R^9$  en los esquemas de reacción y análisis que siguen se definen como se ha indicado anteriormente.

**Esquema 1**

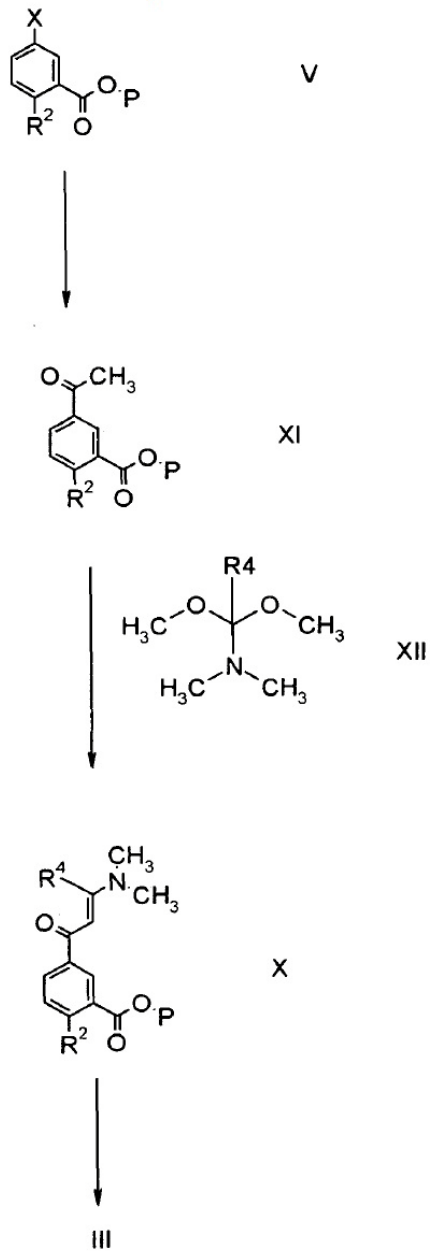




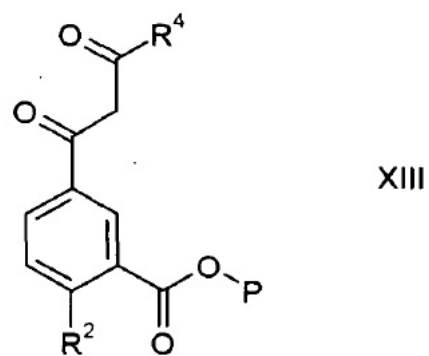
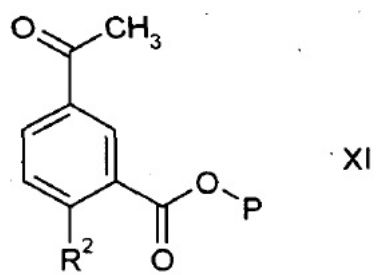
Esquema 3



Esquema 4

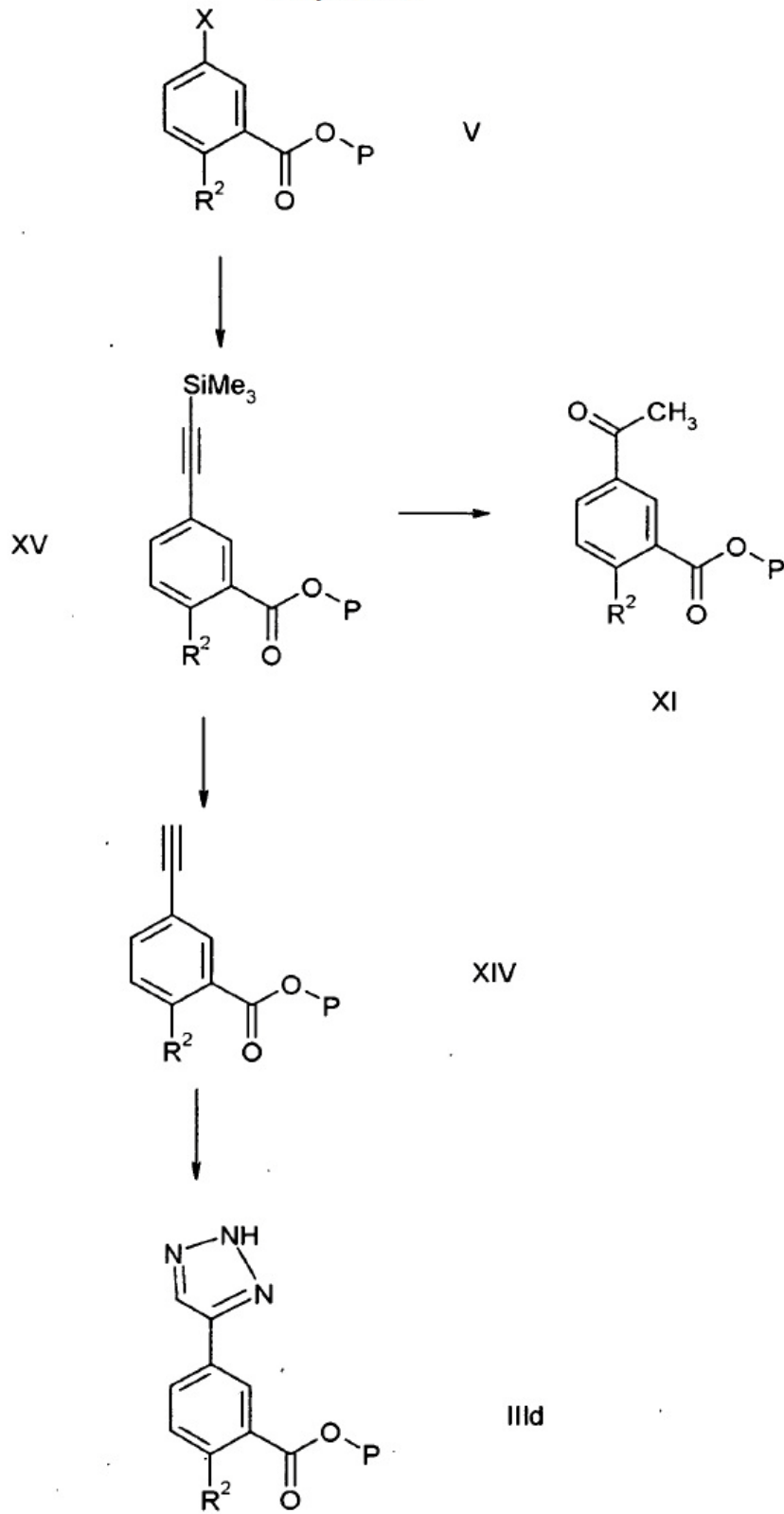


Esquema 5

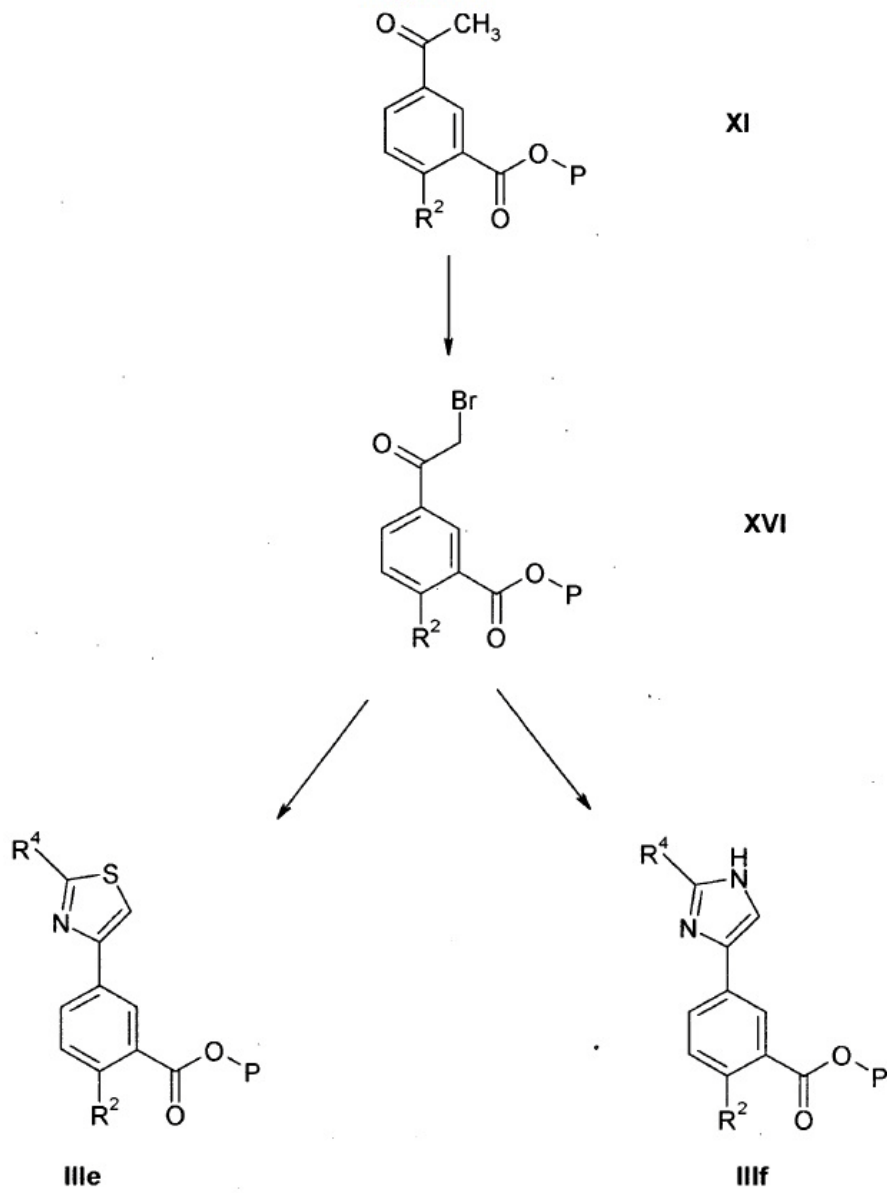


III

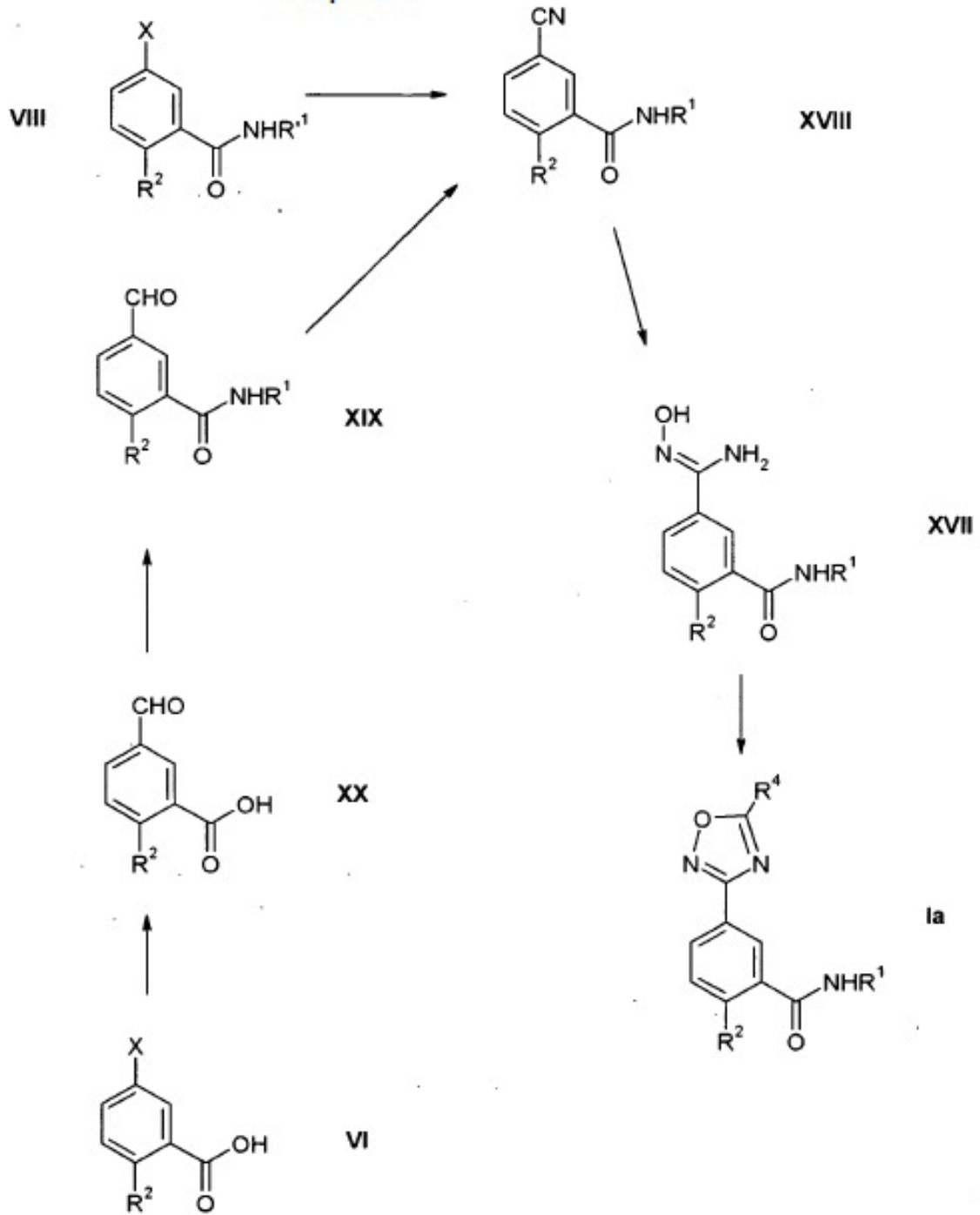
Esquema 6



Esquema 7

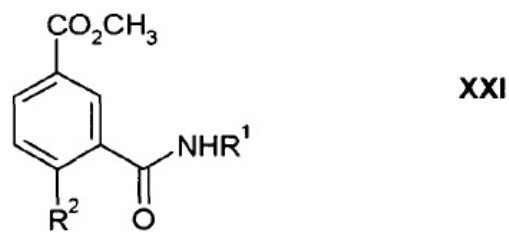
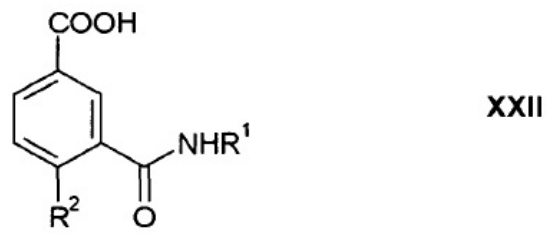
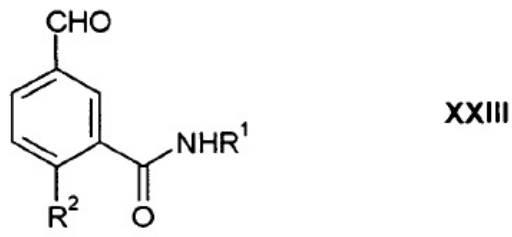


Esquema 8

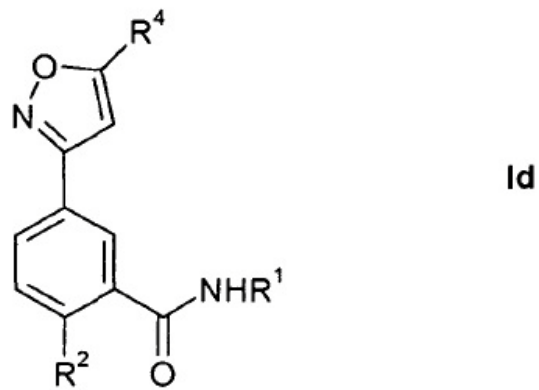
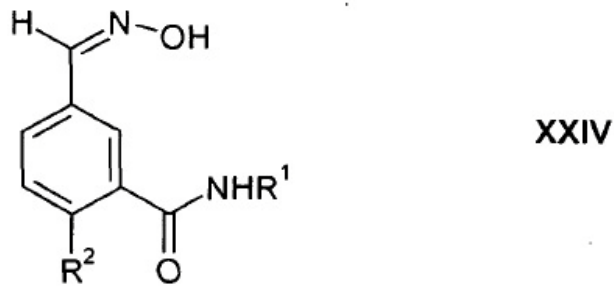
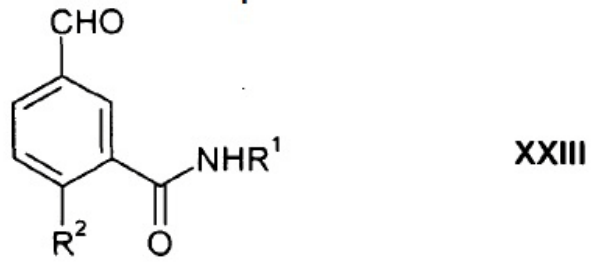




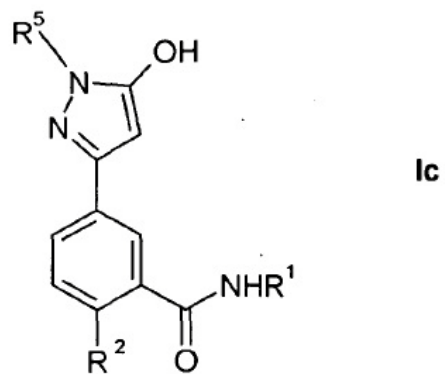
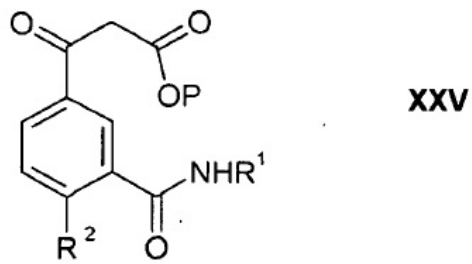
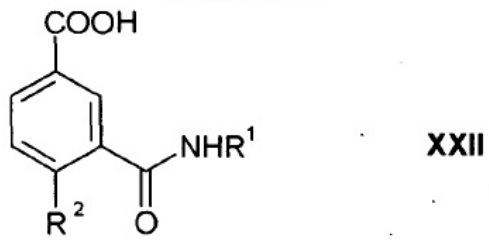
Esquema 9



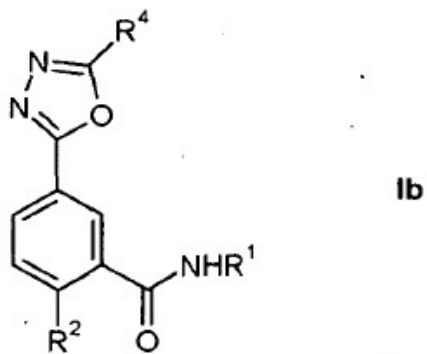
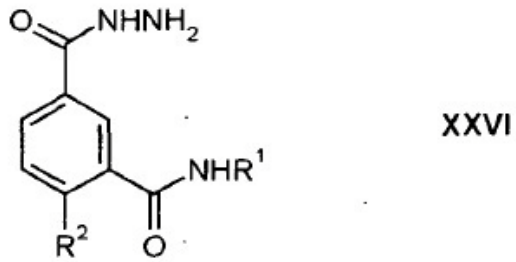
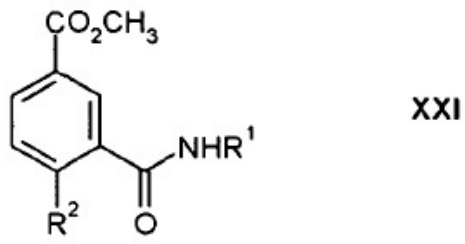
Esquema 10



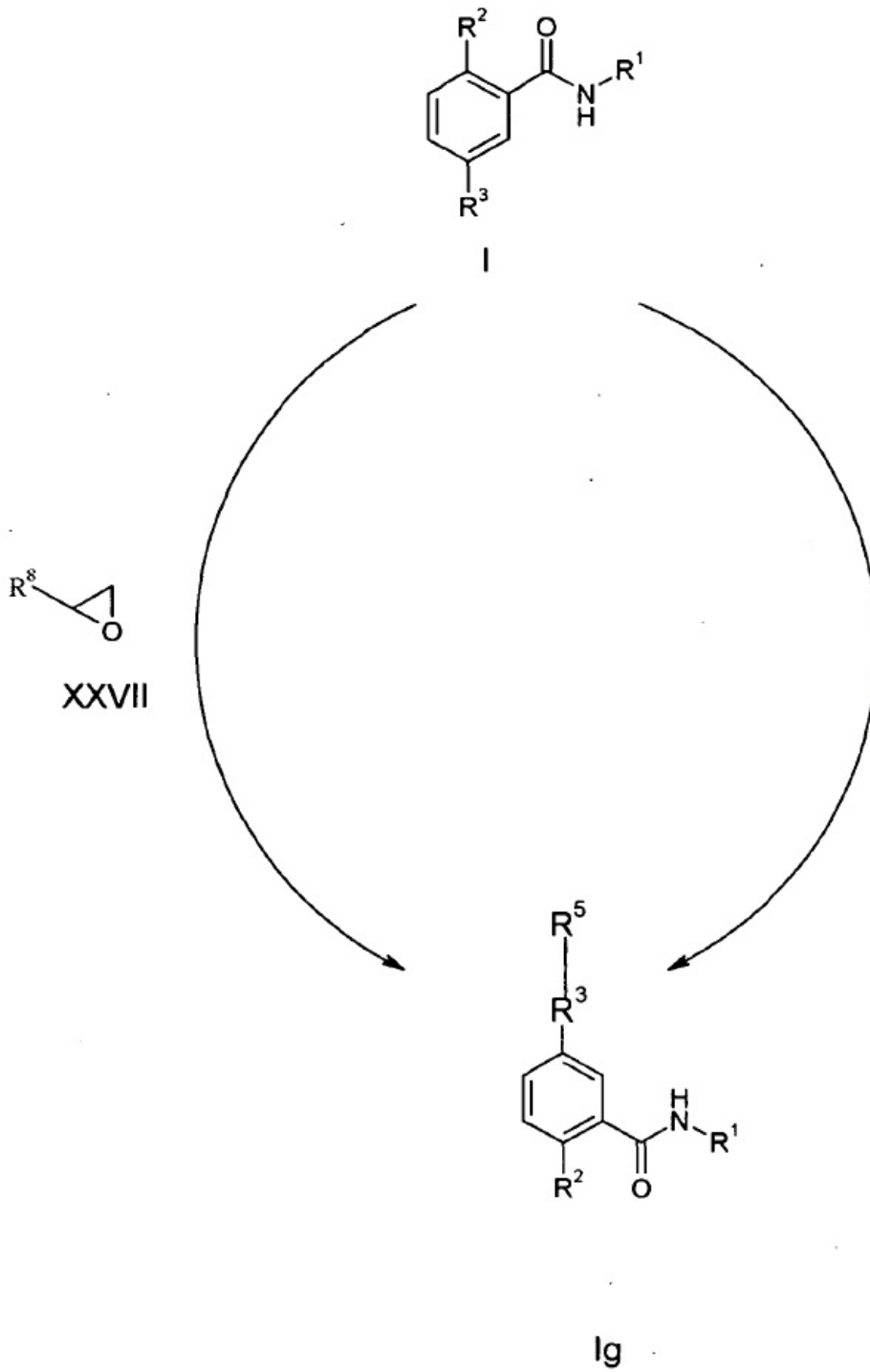
Esquema 11



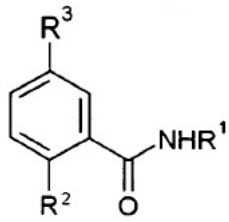
Esquema 12



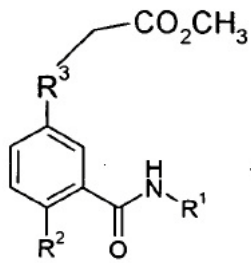
Esquema 13



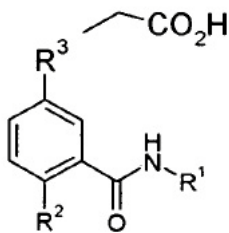
Esquema 14



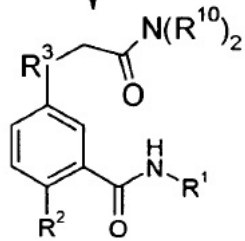
I



lh

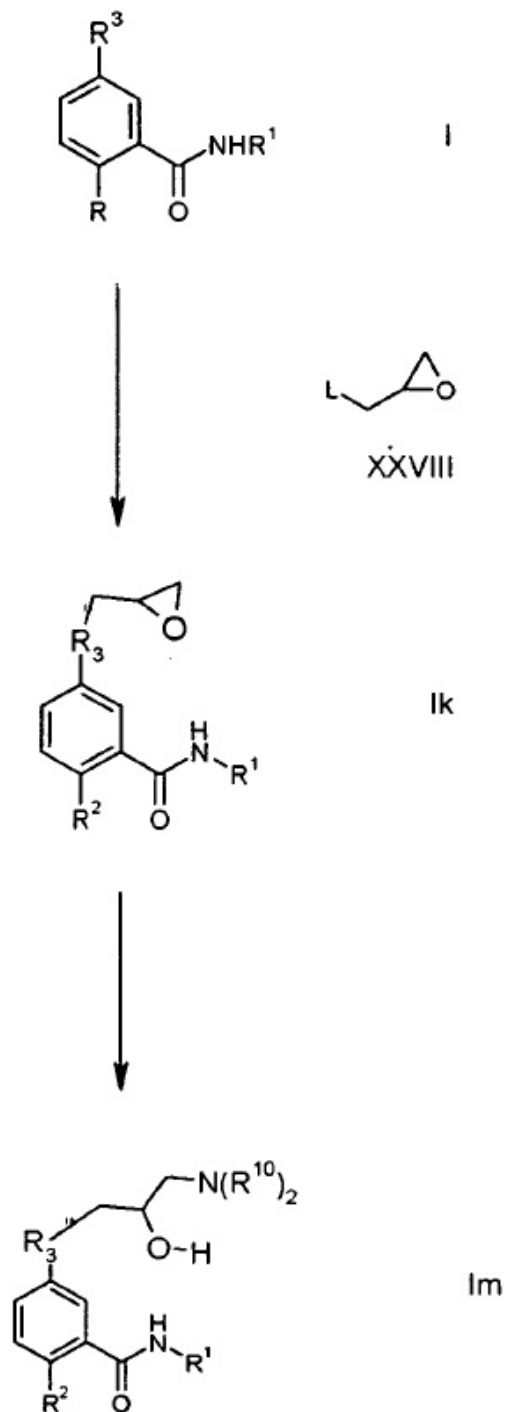


li



lj

## Esquema 15



El esquema 1 se refiere a la preparación de compuestos de la fórmula I. Se pueden preparar compuestos de la fórmula I a partir de compuestos de fórmula II por reacción con una amina de la fórmula H<sub>2</sub>N-R<sup>1</sup>, en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDCI), diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) y una base tal como dimetilaminopiridina (DMAP) o trietilamina en un disolvente aprótico, tal como cloruro de metileno, dimetilformamida o dimetilsulfóxido, preferentemente 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida y dimetilaminopiridina en dimetilformamida. La reacción anteriormente

mencionada se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente 22°C a aproximadamente 60°C, durante un período de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 20 horas, preferentemente aproximadamente 22°C durante aproximadamente 18 horas.

5 Se pueden preparar compuestos de la fórmula **II** haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula **III**, en la que P es un grupo protector, con una base, tal como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de litio, en un disolvente tal como metanol, etanol, 2-propanol, tetrahidrofurano, dioxano con agua añadida. Las condiciones preferentes incluyen hidróxido potásico y metanol. La reacción anteriormente mencionada se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente 22°C a aproximadamente 60°C, durante un período de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 20 horas, preferentemente aproximadamente 22°C durante aproximadamente 18 horas.

10 Como alternativa, también se puede preparar un compuesto de la fórmula **I** a partir de un compuesto de la fórmula **VII** por reacción con un compuesto de fórmula  $R^3-X$ , en la que X es un grupo saliente adecuado, en presencia de un catalizador de paladio, y una base en un disolvente aprótico. Los grupos salientes adecuados incluyen cloro, bromo, yodo, triflato, tosilato o mesilato. Los catalizadores de paladio adecuados incluyen 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) dicloruro diclorometano, o tetraquis trifenilfosfina paladio (0). Las bases adecuadas incluyen carbonato potásico, carbonato de cesio, trietilamina, hidróxido sódico acuoso o hidróxido potásico acuoso. Los disolventes adecuados incluyen metileno dimetilformamida. Las condiciones preferentes son 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) dicloruro diclorometano, carbonato sódico acuoso y dimetilformamida. La reacción anteriormente mencionada se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente 22°C a aproximadamente 100°C, durante un período de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas, preferentemente a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 12 horas.

Se pueden generar compuestos de fórmula **III** de acuerdo con los procedimientos del Esquema 2 y 4 a 7. Se pueden generar compuestos de fórmula **VII** de acuerdo con los procedimientos del Esquema 3.

25 El Esquema 2 se refiere a la preparación de compuestos de fórmula **III**, que son compuestos intermedios en el Esquema 1 para la preparación de los compuestos de fórmula **I**. En relación al Esquema 2, se pueden preparar compuestos de fórmula **III** haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula **IV** con un compuesto de fórmula  $R^3-X$ , en la que x es un grupo saliente adecuado, en presencia de un catalizador de paladio y una base en un disolvente aprótico. Los grupos salientes adecuados incluyen cloro, bromo o yodo, preferentemente yodo. Los catalizadores de paladio adecuados incluyen 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) dicloruro diclorometano, o tetraquis trifenilfosfina paladio (0). Las bases adecuadas incluyen acetato potásico, carbonato potásico, carbonato de cesio, trietilamina, hidróxido sódico acuoso o hidróxido potásico acuoso. Los disolventes adecuados incluyen cloruro de metileno y dimetilformamida. Las condiciones preferentes incluyen 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) dicloruro diclorometano, carbonato sódico acuoso y dimetilformamida. La reacción anteriormente mencionada se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente 22°C a aproximadamente 60°C, durante un período de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 20 horas; preferentemente aproximadamente 80°C durante aproximadamente 18 horas.

40 Se pueden preparar compuestos de fórmula **IV** haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula **V**, en la que X es un grupo saliente adecuado, con bis(pinacolato)diboro en presencia de un catalizador de paladio y una base en un disolvente aprótico. Los grupos salientes adecuados incluyen bromo, yodo, cloro y triflato. Los catalizadores de paladio adecuados incluyen 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) dicloruro diclorometano o tetraquis trifenilfosfina paladio (0). Las bases adecuadas incluyen acetato potásico, carbonato potásico, carbonato de cesio, trietilamina, hidróxido sódico acuoso o hidróxido potásico acuoso. Los disolventes adecuados incluyen cloruro de metileno y dimetilformamida. Las condiciones preferentes incluyen 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) dicloruro diclorometano, acetato potásico y dimetilformamida.

45 Se puede preparar un compuesto de la fórmula **V** a partir de un compuesto de la fórmula **VI** por reacción con metanol en presencia de un ácido tal como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico gaseoso a una temperatura entre 22°C y de reflujo durante un periodo de 4 a 24 horas; preferentemente ácido clorhídrico gaseoso a 22°C durante 24 horas.

Los compuestos de fórmula **VI** están disponibles en el mercado o se pueden generar de acuerdo con los procedimientos bien conocidos para los expertos en la materia.

50 El Esquema 3 se refiere a la preparación de compuestos de la fórmula **VII**, que son compuestos intermedios para la preparación de compuestos de fórmula **I** en el Esquema 1. En relación al Esquema 3, se puede preparar un compuesto de fórmula **VII** haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula **VIII**, en la que X es un grupo saliente, con bis(pinacolato)diboro en presencia de un catalizador de paladio y una base en un disolvente aprótico. Los grupos salientes adecuados incluyen cloro, bromo, yodo o triflato, preferentemente bromo o yodo. Los catalizadores de paladio adecuados incluyen 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) dicloruro diclorometano o tetraquis trifenilfosfina paladio (0). Las bases adecuadas incluyen acetato potásico, carbonato potásico, carbonato de cesio, trietilamina, hidróxido sódico acuoso o hidróxido potásico acuoso. Los disolventes adecuados incluyen cloruro de metileno y dimetilformamida. Las condiciones preferentes incluyen 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) dicloruro diclorometano, acetato potásico y dimetilformamida.



Como alternativa, los compuestos de la fórmula **VIII** se pueden convertir directamente en compuestos de fórmula **I** por reacción con un borato de fórmula  $R^3-B(OH)_2$  en presencia de un catalizador de paladio y una base en un disolvente aprótico. Los catalizadores adecuados incluyen 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocenopaladio(II) dicloruro diclorometano, o tetraquistrifenilfosfina paladio (0); preferentemente tetraquistrifenilfosfina paladio (0). Las bases adecuadas incluyen acetato potásico, carbonato potásico, carbonato de cesio, trietilamina, hidróxido sódico acuoso, carbonato sódico acuoso, carbonato potásico acuoso o hidróxido potásico acuoso. Los disolventes adecuados incluyen cloruro de metileno, acetato de etilo, tolueno, dicloroetano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido. Las condiciones preferentes incluyen carbonato sódico acuoso en dimetilformamida. La reacción anteriormente mencionada se puede llevar a cabo a una temperatura de 22°C a 100°C, durante un período de 1 a 20 horas, preferentemente a 80°C durante 18 horas. Los boratos de la fórmula  $R^3-B(OH)_2$  se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula  $R^3-X$ , en la que X es un grupo saliente como se ha descrito anteriormente, con una base, y un borato de trialquilo de fórmula  $B(OR)_3$  en un disolvente aprótico. Las bases adecuadas incluyen n-butil-litio o cloruro de isopropilmagnesio; preferentemente cloruro de isopropilmagnesio. Los disolventes adecuados incluyen éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano; preferentemente tetrahidrofurano. La reacción anteriormente mencionada se puede llevar a cabo a una temperatura de -78°C a 22°C durante un período de 1 hora a 24 horas; preferentemente a 22°C durante 18 horas. El producto resultante se hidroliza utilizando ácido acuoso, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido cítrico o ácido perclórico; preferentemente ácido clorhídrico. La reacción de hidrólisis se puede llevar a cabo a una temperatura de 22°C a 100°C durante un período de 1 hora a 24 horas; preferentemente a 22°C durante 4 horas.

Se pueden preparar compuestos de la fórmula **VIII** a partir de compuestos de fórmula **VI** por reacción con un compuesto de fórmula  $R^1NH_2$ , en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDCI), dicitclohexilcarbodiimida (DCC), 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) y una base tal como dimetilaminopiridina (DMAP) o trietilamina en un disolvente aprótico, tal como cloruro de metileno, dimetilformamida o dimetilsulfóxido; preferentemente 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida y dimetilaminopiridina en dimetilformamida. La reacción anteriormente mencionada se puede llevar a cabo a una temperatura de 22°C a 60°C, durante un período de 1 hora a 20 horas, preferentemente a 22°C durante 18 horas.

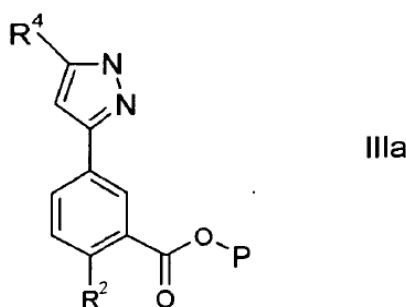
Se pueden preparar compuestos de la fórmula **VIII** también a partir de compuestos de la fórmula **IX** por reacción con un compuesto de fórmula  $R^1NH_2$ , en presencia de una base en un disolvente aprótico. Las bases adecuadas incluyen dimetilaminopiridina (DMAP), trietilamina, diisopropiletilamina, hidróxido sódico acuoso o hidróxido potásico acuoso. Los disolventes adecuados incluyen cloruro de metileno, acetato de etilo, dicloroetano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido, preferentemente diisopropiletilamina y dicloroetano. La reacción anteriormente mencionada se puede llevar a cabo a una temperatura de 22°C a 60°C, durante un período de 1 hora a 24 horas, preferentemente a 22°C durante 3 horas.

Se pueden preparar compuestos de la fórmula **IX** a partir de compuestos de la fórmula **VI** por reacción con un reactivo capaz de generar un cloruro de ácido, tal como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, en presencia o en ausencia de un disolvente aprótico polar, tal como acetato de etilo, cloruro de metileno o dicloroetano, a una temperatura de 22°C a 80°C, durante un período de 1 hora a 24 horas. Las condiciones preferentes incluyen cloruro de tionilo a 80°C durante 4 horas.

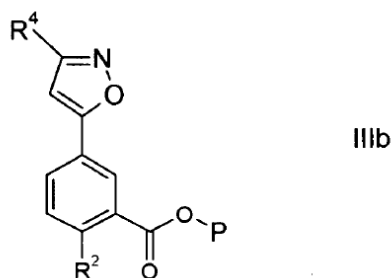
Se pueden preparar compuestos de fórmula **VI** mediante procedimientos bien conocidos para los expertos en la materia.

El Esquema 4 se refiere a una preparación alternativa de compuestos de la fórmula **III**, que son compuestos intermedios útiles para la preparación de compuestos de fórmula **I** en los Esquemas 1 y 2. En relación al Esquema 4, se puede preparar un compuesto de fórmula **III** haciendo reaccionar un compuesto de fórmula **X** con un reactivo de ciclación en un disolvente prótico, tal como metanol, etanol o isopropanol. La reacción anteriormente mencionada se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente 22°C a aproximadamente 100°C durante un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas; preferentemente en etanol a aproximadamente 22°C durante aproximadamente 16 horas.

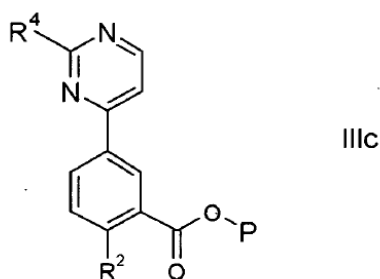
Cuando el reactivo de ciclación es una hidracina, el compuesto de fórmula **III** tiene la fórmula



Cuando el reactivo de ciclación es una hidroxilamina, el compuesto de fórmula III tiene la fórmula



Cuando el reactivo de ciclación es una amidina, el compuesto de fórmula III tiene la fórmula



5

Se puede preparar un compuesto de fórmula X haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula XI con un reactivo de la fórmula XII, en presencia o en ausencia de un disolvente, tal como etanol, metanol o tetrahidrofurano, a una temperatura de 22°C a 100°C; preferentemente en ausencia de disolvente a 90°C durante aproximadamente 4 horas.

- 10 Se pueden preparar compuestos de la fórmula XI a partir de compuestos de la fórmula V, en la que X es un grupo saliente adecuado, por reacción con anhídrido acético, un catalizador de paladio, cloruro de litio y una base en un disolvente aprótico. Los grupos salientes adecuados incluyen bromo, yodo, cloro o triflato; preferentemente yodo. Los catalizadores de paladio adecuados incluyen 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocenopaladio(II) dicloruro diclorometano, tetraquis trifenilfosfina paladio (0), o tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0); preferentemente, tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0). Las bases adecuadas incluyen dimetilaminopiridina (DMAP), trietilamina y diisopropiletilamina. Los disolventes adecuados incluyen cloruro de metileno, acetato de etilo, dicloroetano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido, preferentemente diisopropiletilamina y dimetilformamida. La reacción anteriormente mencionada se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente 22°C a aproximadamente 100°C, durante un período de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas, preferentemente a
- 20 aproximadamente 100°C durante aproximadamente 12 horas.

Se pueden preparar compuestos de fórmula V de acuerdo con los procedimientos del Esquema 2. Los compuestos de la fórmula XII están disponibles en el mercado o se pueden generar mediante procedimientos bien conocidos para los expertos en la materia.

- 25 El Esquema 5 se refiere a una preparación alternativa de compuestos de la fórmula III (es decir, IIIa, IIIb, y IIIc), que son compuestos intermedios útiles para la preparación de compuestos de fórmula I en los Esquemas 1 y 2. En relación al Esquema 5, se puede preparar un compuesto de fórmula III (es decir, IIIa, IIIb, y IIIc) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XIII con un reactivo de ciclación en un disolvente prótico, tal como metanol, etanol o isopropanol. Los reactivos de ciclación adecuados son como se ha descrito anteriormente en el Esquema 4 para la conversión de compuestos de fórmula X en compuestos de la fórmula IIIa, IIIb, y IIIc, respectivamente. La reacción
- 30 anteriormente mencionada se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente 22°C a aproximadamente 100°C durante un período de 1 hora a aproximadamente 24 horas; preferentemente en etanol a aproximadamente 22°C durante aproximadamente 16 horas.

- 35 Se pueden preparar compuestos de fórmula XIII haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XI con un compuesto de fórmula R<sup>4</sup>-(C=O)-X, en la que X es un grupo saliente, con una base en un disolvente aprótico. Los grupos salientes adecuados incluyen cloro, bromo o alcoxi, preferentemente cloro. Las bases adecuadas incluyen butóxido terciario potásico, dimetilaminopiridina (DMAP), trietilamina y diisopropiletilamina. Los disolventes adecuados incluyen éter etílico, tetrahidrofurano, tolueno o dimetilformamida; preferentemente tolueno. La reacción

anteriormente mencionada se puede llevar a cabo a una temperatura de 0°C a 80°C durante aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas, preferentemente de aproximadamente 0°C a aproximadamente 22°C durante aproximadamente 2 horas.

Se pueden preparar compuestos de fórmula **XI** de acuerdo con los procedimientos del Esquema 4.

- 5 El Esquema **6** se refiere a una preparación alternativa de compuestos de fórmula **IIId**, que son compuestos de fórmula **III**, en la que R<sup>3</sup> es triazolilo. Los compuestos de fórmula **IIId** son compuestos intermedios útiles en la preparación de compuestos de fórmula **I** en los Esquemas 1 y 2. En relación al Esquema 6, se puede preparar un compuesto de fórmula **IIId** haciendo reaccionar un compuesto de fórmula **XIV** con trimetilsilil azida en un disolvente prótico tal como metanol, etanol o alcohol n-butílico; preferentemente alcohol n-butílico. La reacción anteriormente mencionada se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente 22°C a aproximadamente 150°C, durante un período de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 144 horas, preferentemente a aproximadamente 125°C durante aproximadamente 120 horas.

- 15 Se puede preparar un compuesto de fórmula **XIV** haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula **XV** con un 96% a un 98% de ácido fórmico. La reacción anteriormente mencionada se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente 22°C a aproximadamente 120°C durante un período de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 120 horas; preferentemente con un 98% de ácido fórmico a aproximadamente 22°C durante aproximadamente 12 horas.

- 20 Se puede preparar un compuesto de fórmula **XV** haciendo reaccionar un compuesto de fórmula **V**, en la que X es un grupo saliente adecuado, con un acetileno de la fórmula (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si-C≡CH, y una base en presencia o en ausencia de un disolvente aprótico. Los grupos salientes adecuados incluyen bromo, yodo, cloro o triflato, preferentemente yodo. Las bases adecuadas incluyen trietilamina y diisopropilamina. Los disolventes adecuados incluyen cloruro de metileno, tetrahidrofurano, dimetilformamida o dioxano, preferentemente en ausencia de un disolvente. La reacción anteriormente mencionada se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente 22°C a aproximadamente 100°C, durante un período de 1 hora a 20 horas, preferentemente a 100°C durante 18 horas.

- 25 Los compuestos de la fórmula **XV** también se pueden utilizar en una preparación alternativa para formar compuestos de fórmula **XI**, que son compuestos intermedios para la preparación de compuestos de fórmula **III** en el Esquema 4. Los compuestos de fórmula **XV** se pueden hacer reaccionar con un 96% a un 98% de ácido fórmico para formar un compuesto de fórmula **XI**. La reacción anteriormente mencionada se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente 22°C a aproximadamente 120°C durante un período de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 120 horas, preferentemente con un 98% de ácido fórmico a aproximadamente 100°C durante aproximadamente 120 horas.

Se pueden preparar compuestos de la fórmula **V** de acuerdo con los procedimientos del Esquema 2.

- 35 El Esquema **7** se refiere a una preparación alternativa de compuestos de fórmulas **IIIf** y **IIIf**. Se pueden preparar compuestos de la fórmula **If** a partir de compuestos de fórmula **XVI** por reacción con un compuesto de la fórmula R<sup>4</sup>-(C=NH)-NH<sub>2</sub> en un disolvente aprótico tal como dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, dimetilformamida o tolueno, a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 100°C durante un período de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 18 horas. Las condiciones preferentes son tetrahidrofurano a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 1 hora.

- 40 Se pueden preparar compuestos de la fórmula **IIIf** a partir de compuestos de la fórmula **XVI** por reacción con un compuesto de la fórmula R<sup>4</sup>-(C=S)-NH<sub>2</sub> en un disolvente prótico o aprótico, tal como dimetilsulfóxido, etanol, tetrahidrofurano, dimetilformamida o tolueno, a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 100°C durante un período de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 18 horas. Las condiciones preferentes son etanol a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 0,5 horas.

- 45 Se pueden preparar compuestos de la fórmula **XVI** a partir de compuestos de la fórmula **XI** por reacción con bromo en diversas condiciones conocidas para los expertos en la materia (H.O. House, "Modern Synthetic Reactions", W.A. Benjamin, Inc., Menlo Park, California (1972), págs. 459-478).

Se pueden generar compuestos de fórmula **XI** mediante los procedimientos de los Esquemas 4 y 6.

- 50 El Esquema **8** se refiere a una preparación alternativa de compuestos de fórmula **Ia**. Se pueden preparar compuestos de la fórmula **Ia** a partir de compuestos de fórmula **XVII** por reacción con un compuesto de la fórmula R<sup>4</sup>-(C=O)Cl o (R<sup>4</sup>-(C=O))<sub>2</sub>O, en presencia o en ausencia de un disolvente aprótico tal como dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, dimetilformamida o cloruro de metileno, a una temperatura comprendida entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 150°C durante un período de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 18 horas. Las condiciones preferentes son puras a aproximadamente 120°C durante aproximadamente 2 horas.

- 55 Se pueden preparar compuestos de la fórmula **XVII** a partir de compuestos de la fórmula **XVIII** por reacción con hidroxilamina en un disolvente prótico, tal como metanol o etanol, a una temperatura comprendida entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 100°C durante un período de aproximadamente 1 hora a

aproximadamente 24 horas. Las condiciones preferentes son metanol a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 18 horas.

Se pueden preparar compuestos de fórmula **XVIII** a partir de compuestos de la fórmula **VIII** por reacción con un reactivo de cianuro en presencia o en ausencia de un catalizador de paladio en un disolvente aprótico a una temperatura comprendida entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 200°C durante un período de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas (Tetrahedron Letters 40 (1999) 8,193-8,195; 41 (2000) 3271-3273; 42 (2001) 6707-6710; 43 (2002) 387-389). Los reactivos de cianuro adecuados incluyen cianuro de cinc, cianuro de cobre, cianuro sódico y cianuro potásico. Los catalizadores de paladio adecuados incluyen 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) dicloruro diclorometano, o tetraquis trifenilfosfina paladio (0). Los disolventes adecuados incluyen dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidina y tolueno.

También se pueden preparar compuestos de la fórmula **XVIII** a partir de compuestos de la fórmula **XIX** por reacción con clorhidrato de hidroxilamina y derivados del mismo en las condiciones conocidas para los expertos en la materia (March, J. Advanced Organic Chemistry; John Wiley & Sons: Nueva York, 1985; págs. 806-807).

Se pueden preparar compuestos de la fórmula **XIX** a partir de compuestos de la fórmula **XX** por reacción con un reactivo de la fórmula  $\text{NH}_2\text{-R}^1$ , en presencia de un reactivo de acoplamiento y una base, tal como dimetilaminopiridina (DMAP) o trietilamina, en un disolvente aprótico. Los agentes de acoplamiento adecuados incluyen 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDCI), dicitclohexilcarbodiimida (DCC), 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), carbodiimida unida a polímero y 1-hidroxi benzotriazol. Los disolventes adecuados incluyen cloruro de metileno, dimetilformamida o dimetilsulfóxido. Las condiciones preferentes incluyen carbodiimida unida a polímero y 1-hidroxi benzotriazol en dimetilformamida. La reacción anteriormente mencionada se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente 22°C a aproximadamente 60°C, durante un período de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 20 horas, preferentemente aproximadamente 22°C durante aproximadamente 18 horas.

Se pueden preparar compuestos de la fórmula **XX** a partir de compuestos de la fórmula **VI** por reacción con una base, tal como metil-litio, n-butil-litio o *tert*-butil-litio, en un disolvente aprótico, tal como éter etílico, tetrahidrofurano o hexano, a una temperatura comprendida entre aproximadamente -80°C y aproximadamente 25°C durante un período de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 1 hora, seguido de reacción con dimetilformamida en el mismo recipiente durante un período de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 3 horas. Las condiciones preferentes son metil-litio (1 equivalente) seguido de *tert*-butil-litio (1 equivalente) en tetrahidrofurano a aproximadamente -78°C durante aproximadamente 10 minutos, seguido de reacción con dimetilformamida durante aproximadamente 30 minutos.

Los compuestos de la fórmula **VI** se conocen en el mercado o se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos bien conocidos para los expertos en la materia.

El Esquema **9** se refiere a la preparación de compuestos de las fórmulas **XXI** y **XXII**, que son compuestos intermedios en la preparación de compuestos de fórmula **I** en los Esquemas 10 a 12. En relación al Esquema 9, se puede preparar un compuesto de la fórmula **XXI** a partir de un compuesto de la fórmula **XXII** mediante diversos procedimientos conocidos para los expertos en la materia [R.C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations. A Guide to Functional Group Preparations", VCH Publishers, Inc., Nueva York, Nueva York (1989), págs. 966-972].

Se pueden preparar compuestos de la fórmula **XXII** a partir de compuestos de fórmula **XXIII** también mediante diversos procedimientos conocidos para los expertos en la materia (R.C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations. A Guide to Functional Group Preparations", VCH Publishers, Inc., Nueva York, Nueva York (1989), págs. 838-841).

Los compuestos de fórmula **XXIII** están disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante procedimientos bien conocidos para los expertos en la materia.

El Esquema **10** se refiere a una preparación alternativa de compuestos de la fórmula **Id**. Se pueden preparar compuestos de la fórmula **Id** a partir de compuestos de la fórmula **XXIV** por reacción con un reactivo de la fórmula  $\text{HC}\equiv\text{C-R}^4$ , hipoclorito sódico y una base, tal como trietilamina o una dietil-isopropil-amina, en un disolvente, tal como diclorometano o dicloroetano, a una temperatura comprendida entre 0°C y 60°C durante un período de 3 horas a 72 horas. Las condiciones preferentes son trietilamina, diclorometano, 22°C durante 20 horas.

Se pueden preparar compuestos de la fórmula **XXIV** a partir de compuestos de la fórmula **XXIII** por reacción con hidroxilamina o clorhidrato de hidroxilamina en las condiciones conocidas para los expertos en la materia (March, J. Advanced Organic Chemistry; John Wiley & Sons: Nueva York, 1985; págs. 805-806).

El Esquema **11** se refiere a una preparación alternativa de compuestos de la fórmula **Ic**. Se pueden preparar compuestos de la fórmula **Ic** a partir de compuestos de la fórmula **XXV** por reacción con un reactivo de la fórmula  $\text{NE}_2\text{NHR}^5$  en presencia o en ausencia de un disolvente tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano o dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre 22°C y 150°C durante un período de 1 hora a 24 horas. Las condiciones preferentes son etanol, 80°C durante 12 horas.

Se pueden preparar compuestos de la fórmula **XXV** a partir de compuestos de la fórmula **XXII** por reacción con carbonildiimidazol en un disolvente que incluye, pero no se limita a, tetrahidrofurano, éter y diclorometano a una temperatura comprendida entre 0°C y 60°C durante un período de 1 hora a 24 horas, seguido de reacción con la sal magnésica del malonato de monometilo a una temperatura comprendida entre 0°C y 60°C durante un período de 1 hora a 24 horas. Las condiciones preferentes son carbonildiimidazol en tetrahidrofurano a 22°C durante 6 horas, seguido de reacción con la sal magnésica del malonato de monometilo a 22°C durante 12 horas (D. W. Brooks, L. D. Lu y S. Masamune *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* 18 (1979) p. 72).

El esquema **12** se refiere a una preparación alternativa de compuestos de fórmula **Ib**. Se pueden preparar compuestos de la fórmula **Ib** a partir de compuestos de la fórmula **XXVI** por reacción con un reactivo de la fórmula  $R^4C(-OR)_3$  en presencia o en ausencia de un disolvente, tal como dimetilacetamida, dimetilformamida o xileno, a una temperatura que varía entre 50°C y 200°C durante un período de 1 hora a 12 horas. Las condiciones preferentes son sin disolvente, 140°C durante 2 horas.

Se pueden preparar compuestos de la fórmula **XXVI** a partir de compuestos de la fórmula **XXI** por reacción con hidrazina o hidrato de hidrazina en presencia o en ausencia de un disolvente, tal como metanol o etanol, a una temperatura comprendida entre 50°C y 150°C durante un período de 1 hora a 24 horas. Las condiciones preferentes son sin disolvente, 120°C durante 2 horas.

El esquema **13** se refiere a una preparación alternativa de compuestos de la fórmula **Ig**. Los compuestos de la fórmula **Ig** se pueden preparar a partir de otros compuestos de fórmula **I** (en la que  $R^5$  es H) por reacción con un compuesto de la fórmula  $L-R^5$ , en presencia de una base, en la que L es un grupo saliente adecuado, tal como cloro, bromo, yodo, tosilato o mesilato. Las bases adecuadas incluyen trietilamina, 2-terc-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina (BEMP) soportada en polímero, carbonato de cesio, carbonato potásico, e hidruro sódico; resulta preferente carbonato de cesio. La reacción anteriormente mencionada se puede llevar a cabo a temperaturas comprendidas entre 0°C y 100°C en presencia de un disolvente polar, incluyendo, pero sin limitarse a, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, cantidades iguales de dimetilsulfóxido y acetona, o cantidades iguales de dimetilformamida y acetona, generalmente durante un período de 2 horas a 72 horas, en la que las condiciones preferentes son dimetilsulfóxido a 80°C durante 18 horas.

También se pueden preparar compuestos de la fórmula **Ig** a partir de otros compuestos de la fórmula **I** por reacción de un epóxido apropiadamente sustituido de la fórmula **XXVII** ya sea puro o en presencia de un disolvente polar incluyendo, pero sin limitarse a, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y tetrahidrofurano. La reacción anteriormente mencionada se puede llevar a cabo a temperaturas comprendidas entre 0°C y 100°C durante un período de 2 a 72 horas, en la que las condiciones preferentes son dimetilformamida a 60°C durante 16 horas.

El esquema **14** se refiere a preparaciones alternativas de compuestos de las fórmulas **Ih**, **Ii** y **Ij**. Se pueden preparar compuestos de la fórmula **Ij** a partir de compuestos de fórmula **Ii** por reacción con un compuesto de fórmula  $HN(R^{10})_2$ , en la que  $R^{10}$  es como se ha descrito anteriormente para los sustituyentes amida en  $R^8$ , en presencia de un reactivo de acoplamiento y una base, tal como dimetilaminopiridina (DMAP) o trietilamina, en un disolvente aprótico. Los agentes de acoplamiento adecuados incluyen 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDCI), dicitclohexilcarbodiimida (DCC), 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), carbodiimida unida a polímero y 1-hidroxi benzotriazol. Los disolventes adecuados incluyen cloruro de metileno, dimetilformamida o dimetilsulfóxido. Las condiciones preferentes incluyen carbodiimida unida a polímero y 1-hidroxi benzotriazol en dimetilformamida. La reacción anteriormente mencionada se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente 22°C a aproximadamente 60°C, durante un período de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 20 horas, preferentemente a aproximadamente 22°C durante aproximadamente 18 horas.

Se pueden preparar compuestos de la fórmula **Ii** haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula **Ih** y una base, tal como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de litio, en un disolvente, tal como metanol, etanol, 2-propanol, tetrahidrofurano, dioxano con agua añadida, preferentemente hidróxido potásico y metanol. La reacción anteriormente mencionada se puede llevar a cabo a una temperatura de 22°C a 60°C, durante un período de 1 hora a 20 horas, preferentemente a 22°C durante 18 horas.

Se pueden preparar compuestos de la fórmula **Ih** a partir de otros compuestos de fórmula **I** por reacción con un compuesto de la fórmula  $L-(CH_2)-CO_2P$  en presencia de una base, en la que L es un grupo saliente adecuado, tal como cloro, bromo, yodo, tosilato o mesilato; y P es un grupo protector adecuado tal como alquilo. Las bases adecuadas incluyen trietilamina, BEMP soportada en polímero, carbonato de cesio, carbonato potásico, e hidruro sódico; resulta preferente BEMP soportada en polímero. La reacción anteriormente mencionada se puede llevar a cabo a temperaturas comprendidas entre 0°C y 100°C en presencia de un disolvente polar; tal como acetonitrilo, diversas combinaciones de acetonitrilo y dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, cantidades iguales de dimetilsulfóxido y acetona, o cantidades iguales de dimetilformamida y acetona, generalmente durante un período de 2 horas a 72 horas, en la que las condiciones preferentes son una relación 3:2 de acetonitrilo y dimetilformamida a 22°C durante 4 horas.

El esquema **15** se refiere a la preparación de compuestos de las fórmulas **Ik** y **Im**. Se pueden preparar compuestos de la fórmula **Im** a partir de compuestos de fórmula **Ik** por reacción con un compuesto de fórmula  $HN(R^{10})_2$ , en la que

R<sup>10</sup> es como se ha descrito anteriormente para los sustituyentes amina en R<sup>8</sup>, ya sea puro o en presencia de un disolvente polar, incluyendo, pero sin limitarse a, alcohol metílico, alcohol etílico, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y tetrahidrofurano. La reacción anteriormente mencionada se puede llevar a cabo a temperaturas comprendidas entre 0°C y 100°C durante un período de 2 a 72 horas, en la que las condiciones preferentes son metanol a 65°C durante 16 horas.

Se pueden preparar compuestos de la fórmula **Ik** a partir de otros compuestos de fórmula **I** por reacción con un compuesto de la fórmula **XXVIII** en presencia de una base, en la que L es un grupo saliente adecuado, tal como cloro, bromo, yodo, tosilato, nosilato o mesilato. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, trietilamina, BEMP soportada en polímero, carbonato de cesio, carbonato potásico, e hidruro sódico; resulta preferente BEMP soportada en polímero. La reacción anteriormente mencionada se puede llevar a cabo a temperaturas comprendidas entre 0°C y 100°C en presencia de un disolvente polar, tal como acetonitrilo, diversas combinaciones de acetonitrilo y dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, cantidades iguales de dimetilsulfóxido y acetona, o cantidades iguales de dimetilformamida y acetona, generalmente durante un período de 2 horas a 72 horas, en la que las condiciones preferentes son una relación 3:2 de acetonitrilo y dimetilformamida a 80°C durante 8 horas.

La actividad de los compuestos de la invención para los diversos trastornos descritos anteriormente se puede determinar de acuerdo con uno o más de los siguientes ensayos. Todos los compuestos de la invención que se sometieron a ensayo tenían una CI<sub>50</sub> inferior a 10 µM en el ensayo *in vitro* que se describe más adelante.

Preferentemente, los compuestos de la invención tienen una CI<sub>50</sub> en los ensayos *in vitro* que se describen más adelante inferior a 100 molar, más preferentemente inferior a 50 molar, y lo más preferentemente inferior a 10 molar. Aún más, los compuestos de la invención tienen preferentemente una CI<sub>50</sub> en el intervalo comprendido entre 0,01 molar y 100 molar, más preferentemente entre 0,05 molar y 50 molar, y lo más preferentemente entre 0,10 molar y 10 molar.

#### Análisis farmacológico

Determinados compuestos tales como benzoil benzoil adenosín trifosfato (bbATP) son conocidos por ser agonistas del receptor P2X<sub>7</sub>, ocasionando la formación de poros en la membrana plasmática (Drug Development Research (1996), 37(3), p. 126). Por consiguiente, cuando se activa el receptor utilizando bbATP en presencia de bromuro de etidio (una sonda de ADN fluorescente), se observa un aumento en la fluorescencia del bromuro de etidio unido al ADN intracelular. Como alternativa, se puede sustituir el colorante de propidio YOPRO-1 por bromuro de etidio para detectar la captación del colorante. Se puede utilizar el aumento de la fluorescencia como una medida de la activación del receptor P2X<sub>7</sub> y por lo tanto para cuantificar el efecto de un compuesto sobre el receptor P2X<sub>7</sub>.

De esta manera, los compuestos de la invención se pueden someter a ensayo para determinar la actividad del antagonista en el receptor P2X<sub>7</sub>. Se llenaron placas de microtitulación de fondo plano de 96 pocillos con 250 µl de solución de ensayo que comprendía 200 µl de una suspensión de células THP-1 (2,5 x 10<sup>6</sup> células/ml, más preferentemente preestimuladas como se describe en la bibliografía con una combinación de LPS y FNT para estimular la expresión del receptor) que contenía bromuro de etidio 10<sup>-4</sup> M, 25 µl de una solución tampón con alto contenido en potasio y bajo contenido en sodio (Hepes 10 mM, KCl 150 mM, D-glucosa 5 mM y SFV al 1,0% a pH 7,5) que contenía bbATP 10<sup>-5</sup> M, y 25 µl de la solución tampón con alto contenido en potasio que contenía compuesto de ensayo 3 x 10<sup>-5</sup> M (más preferentemente 5 x 10<sup>-4</sup> M, más preferentemente 1 x 10<sup>-4</sup> M, más preferentemente 1 x 10<sup>-3</sup> M). La placa se cubre con una lámina de plástico y se incuba a 37°C durante una hora. A continuación, se lee la placa en un lector de placas fluorescentes Perkin-Elmer, excitación 520 nm, emisión 595 nm, anchos de ranura: Ex 15 nm, Em 20 nm. Para fines comparativos, se pueden utilizar bbATP (un agonista del receptor P2X<sub>7</sub>) y piridoxal-5-fosfato (un antagonista del receptor P2X<sub>7</sub>) por separado en el ensayo como testigos. A partir de las lecturas obtenidas, se puede calcular una cifra pCI<sub>50</sub> para cada compuesto de ensayo, siendo esta cifra el logaritmo negativo de la concentración necesaria del compuesto de ensayo para reducir la actividad del agonista de bbATP en un 50%.

De la misma manera, los compuestos de la invención se pueden someter a ensayo para determinar la actividad del antagonista en el receptor P2X<sub>7</sub> utilizando como indicador la citocina IL-1β. Se fracciona sangre recogida de voluntarios normales en presencia de heparina utilizando un medio de separación de linfocitos obtenido de Organon Technica (Westchester, PA). Se recoge la región del gradiente resultante que contiene células mononucleares en banda, se diluye con 10 ml de medio de mantenimiento (RPMI 1640, SFV al 5%, Hepes 25 mM, pH 7,2, penicilina/estreptomycin al 1%), y se recogen las células por centrifugación. Se suspendió el sedimento celular resultante en 10 ml de medio de mantenimiento y llevó a cabo un recuento de células. En un experimento promedio, se siembran 2 x 10<sup>5</sup> células mononucleares en cada pocillo de las placas de 96 pocillos en un volumen total de 0,1 ml. Se deja que los monocitos se adhieran durante 2 horas, después de lo cual se descartan los sobrenadantes y las células fijadas se lavan dos veces y a continuación se incuban en medio de mantenimiento durante toda la noche a 37°C en un entorno de CO<sub>2</sub> al 5%.

Los monocitos cultivados se pueden activar con 10 ng/ml de LPS (*E. coli* serotipo 055:B5; Sigma Chemicals, St. Louis, MO). Tras una incubación de 2 horas, se elimina el medio de activación, se lavan las células dos veces con 0,1 ml de medio de Chase (RPMI 1640, SFV al 1%, Hepes 20 mM, NaHCO<sub>3</sub> 5 mM, pH 6,9) y, a continuación se

añaden 0,1 ml de medio de Chase que contiene un agente de ensayo y se incuba la placa durante 30 minutos; se puede evaluar cada concentración de agente de ensayo en pocillos por triplicado. A continuación se introduce ATP (de una solución madre 100 mM, pH 7) para conseguir una concentración final de 2 mM y se incuba la placa a 37°C durante 3 horas adicionales. Los medios se recogieron y se clarificaron por centrifugación, y se determinó su contenido en IL-1 $\beta$  mediante ELISA (R&D Systems, Minneapolis, MN).

Las composiciones de la presente invención se pueden formular de una manera convencional utilizando uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. De esta manera, los compuestos activos de la invención se pueden formular para la administración oral, bucal, intranasal, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea), tópica o rectal o en forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de, por ejemplo, comprimidos o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato cálcico), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato de almidón sódico); o humectantes (por ejemplo, lauril sulfato sódico). Los comprimidos se pueden recubrir mediante procedimientos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para la administración oral pueden estar en forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones o se pueden presentar como un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas se pueden preparar por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa o grasas comestibles hidrogenadas), agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos o alcohol etílico) y conservantes (por ejemplo, metil o propil p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico).

Para la administración bucal, la composición puede estar en forma de comprimidos o pastillas para chupar formuladas de manera convencional.

Los compuestos de fórmula I también se pueden formular para una liberación sostenida de acuerdo con procedimientos bien conocidos para los expertos habituales en la técnica. Se pueden encontrar ejemplos de tales formulaciones en las patentes de Estados Unidos 3.538.214, 4.060.598, 4.173.626, 3.119.742, y 3.492.397, que se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

Los compuestos activos de la invención se pueden formular para la administración parenteral por inyección, incluyendo el uso de técnicas de cateterización convencionales o la infusión. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, en ampollas o en envases multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden estar en formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizadores y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo para su reconstitución, antes de su uso, con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril apirógena.

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

Para la administración intranasal o la administración por inhalación, los compuestos activos de la invención se suministran convenientemente en forma de solución, formulación en polvo seco o suspensión desde un envase pulverizador con bomba que es apretado o bombeado por el paciente o como una presentación en pulverizador de aerosol de un recipiente presurizado o un nebulizador, utilizando un propelente adecuado, por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, heptafluoroalcanos, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para administrar una cantidad dosificada. El recipiente presurizado o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo. Se pueden formular cápsulas y cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina) para su uso en un inhalador o insuflador que contengan una mezcla en polvo de un compuesto de la invención y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

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

El compuesto de fórmula (I) y los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo se pueden utilizar por sí mismos, pero generalmente se administrarán en forma de una composición farmacéutica en la que el compuesto de fórmula (I)/sal/solvato (principio activo) está en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferentemente del 0,05% al 99% p (porcentaje en peso), más preferentemente del 0,10 al 70% p, del principio activo, y, del 1% al 99,95% p, más preferentemente del 30% al 99,90% p, de un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, basándose todos los porcentajes en peso en la composición total.

Las formulaciones en aerosol para el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente en el ser humano adulto medio se disponen preferentemente de manera que cada dosis medida o "descarga" de aerosol contenga de 20 µg a 1.000 µg del compuesto de la invención. La dosis diaria global con un aerosol estará dentro del intervalo comprendido entre 100 µg y 10 mg. La administración puede realizarse varias veces al día, por ejemplo 2, 3, 4 u 8 veces, proporcionando por ejemplo, 1, 2 ó 3 dosis cada vez.

Las formulaciones de combinación en aerosol para el tratamiento de las afecciones anteriormente mencionadas (por ejemplo, síndrome de distrés respiratorio del adulto) en el ser humano adulto medio se disponen preferentemente de manera que cada dosis medida o "descarga" de aerosol contenga de aproximadamente 1 µg a 1.000 µg del compuesto de la invención. La dosis diaria global con un aerosol estará dentro del intervalo comprendido entre 100 µg y 10 mg. La administración puede realizarse varias veces al día, por ejemplo 2, 3, 4 u 8 veces, proporcionando por ejemplo, 1, 2 ó 3 dosis cada vez.

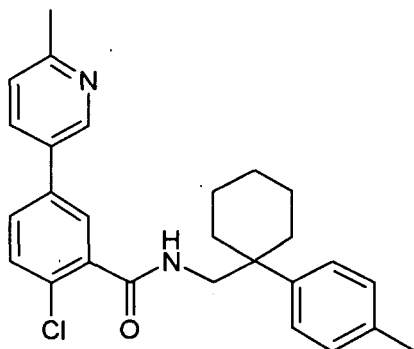
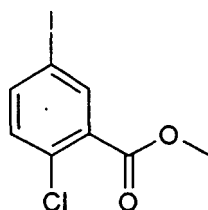
Las formulaciones en aerosol para el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente (por ejemplo, síndrome de distrés respiratorio del adulto) en el ser humano adulto medio se disponen preferentemente de manera que cada dosis medida o "descarga" de aerosol contenga de aproximadamente 20 µg a 1.000 µg del compuesto de la invención. La dosis diaria global con un aerosol estará dentro del intervalo comprendido entre 100 µg y 10 mg del inhibidor del receptor de P2X<sub>7</sub>. La administración puede realizarse varias veces al día, por ejemplo 2, 3, 4 u 8 veces, proporcionando por ejemplo, 1, 2 ó 3 dosis cada vez.

La presente invención también abarca composiciones farmacéuticas que contienen y procedimientos para tratar o prevenir que comprenden la administración de profármacos de compuestos de la fórmula I. Los compuestos de fórmula I que tienen grupos amino, amido, hidroxilo o carboxílicos libres se pueden convertir en profármacos. Los profármacos incluyen compuestos en los que un resto de aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) restos de aminoácidos que están unidos covalentemente a través de enlaces peptídicos a grupos amino, hidroxilo o ácido carboxílico libres de compuestos de fórmula I. Los restos de aminoácidos incluyen los 20 aminoácidos naturales comúnmente designados por símbolos de tres letras y también incluyen, 4-hidroxi prolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona. Los profármacos también incluyen compuestos en los que los carbonatos, carbamatos, amidas y ésteres de alquilo están unidos covalentemente a los sustituyentes anteriormente indicados de fórmula I a través de la cadena lateral del carbono del carbonilo del profármaco.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de la presente invención. La presente invención no está limitada en su ámbito por las formas de realización específicas descritas en el presente documento. De hecho, se pondrán de manifiesto para los expertos en la materia diversas modificaciones de la invención además de las descritas en el presente documento, a partir de la descripción precedente y las figuras adjuntas. Tales modificaciones pretenden pertenecer al ámbito de las reivindicaciones adjuntas. Todas las patentes, solicitudes, publicaciones, procedimientos de ensayo, bibliografía y otros materiales citados en el presente documento se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad. Los puntos de fusión están sin corregir. Los datos de RMN se presentan en partes por millón (d) y están referidos a la señal de estabilización del deuterio del disolvente de la muestra (deuteriocloroformo a menos que se especifique lo contrario). Los datos espectrales de masas se obtuvieron utilizando un espectrómetro de masas Micromass ZMD APCI equipado con un cromatógrafo de líquidos de alto rendimiento en gradiente Gilson. Para el análisis se utilizaron los siguientes disolventes y gradientes. Disolvente A; agua al 98%/acetonitrilo al 2%/ácido fórmico al 0,01% y disolvente B; acetonitrilo que contenía ácido fórmico al 0,005%. Por lo general, se llevó a cabo un gradiente durante un periodo de aproximadamente 4 minutos comenzando en un 95% de disolvente A y finalizando con un 100% de disolvente B. A continuación, se obtuvo el espectro de masas del componente de elución principal en modo iónico positivo o negativo, explorando un intervalo de peso molecular de 165 UMA a 1.100 UMA. Se midieron las rotaciones específicas a temperatura ambiente utilizando la línea D del sodio (589 nm). Se utilizaron reactivos comerciales sin purificación adicional. THF se refiere a tetrahidrofurano. DMF se refiere a N,N-dimetilformamida. Cromatografía se refiere a una cromatografía en columna llevada a cabo utilizando de 32 a 63 mm de gel de sílice y ejecutada en condiciones de presión de nitrógeno (cromatografía ultrarrápida). Temperatura ambiente se refiere a 20-25°C. Todas las reacciones no acuosas se llevaron a cabo en una atmósfera de nitrógeno por comodidad y para maximizar los rendimientos. Concentración a presión reducida se refiere a que se utilizó un evaporador rotatorio.

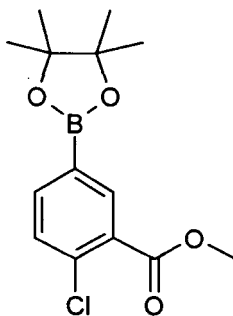
Un experto habitual en la técnica entenderá que en algunos casos se pueden requerir grupos protectores durante la preparación. Después de generar la molécula diana, se puede eliminar el grupo protector mediante procedimientos bien conocidos para los expertos habituales en la técnica, tales como los descritos en Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (3ª Ed., John Wiley & Sons 1999).



**Ejemplo 1****2-cloro-5-(6-metil-piridin-3-il)-N-(1-p-tolil-ciclohexilmetil)-benzamida****Éster metílico del ácido 2-cloro-5-yodo-benzoico**

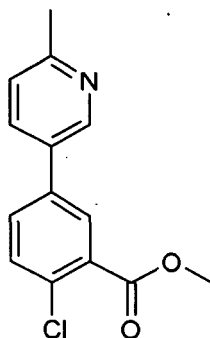
5

Se agitó una solución de ácido 2-cloro-5-yodo-benzoico (25,63 g, 90 mmol) en metanol (500 ml) saturado con gas HCl, a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se concentró al vacío, se diluyó con 1:1 de acetato de etilo/éter dietílico y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (25,0 g).

**Éster metílico del ácido 2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-benzoico**

15

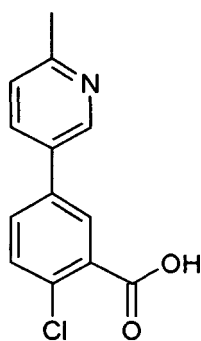
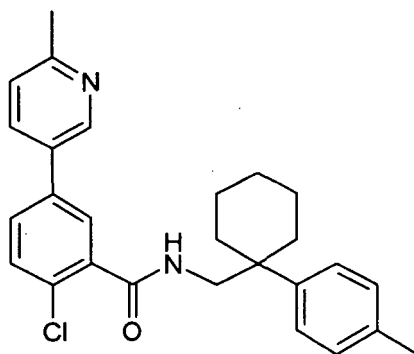
Se calentó una mezcla de éster metílico del ácido 2-cloro-5-yodo-benzoico (3,0 g, 10,17 mmol), bis(pinacolato)diborano (4,12 g, 16,27 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaldio (II) diclorometano (0,37 g, 0,46 mmol) y acetato potásico (4,48 g, 45,77 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml) a 90°C durante 7 horas, a continuación a temperatura ambiente durante 16 horas más. La mezcla se diluyó con acetato de etilo - éter dietílico 2:1 (250 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El resto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color oscuro (2,5 g)

**Éster metílico del ácido 2-cloro-5-(6-metil-piridin-3-il)-benzoico**

5 A una mezcla de ácido 2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico (628 mg, 2,12 mmol),  
 10 carbonato de cesio (1,38 g, 4,25 mmol), tetrakis(trifenilfosfina) paladio (62 mg, 0,08 mmol) y tamices moleculares  
 (2 g, 4Å) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió 2-cloro-5-metilpiridina (226 mg, 1,77 mmol). Se agitó la mezcla durante  
 unos minutos a temperatura ambiente y a continuación se calentó a 80°C durante 4 horas. Se añadió una cantidad  
 adicional de tetrakis (trifenilfosfina) paladio (120 mg, 0,10 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 80°C durante 16  
 horas. Se añadió una segunda cantidad de 2-cloro-5-metilpiridina (117 mg, 0,66 mmol). Se agitó la mezcla resultante  
 a 80°C durante 5 horas más. La mezcla se diluyó de reacción con acetonitrilo (30 ml) y se filtró a través de un lecho  
 de celite. Se concentró el filtrado al vacío y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente 5-100%  
 acetato de etilo - hexano) para proporcionar el compuesto del título (146 mg).

**Ácido 2-cloro-5-(6-metil-piridin-3-il)-benzoico**

15 Se agitó una solución de éster metílico del ácido 2-cloro-5-(6-metil-piridin-3-il)-benzoico (146 mg, 0,56 mmol) en  
 hidróxido potásico metanólico (2,24 ml, 1M), a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se acidificó (pH 3) con  
 HCl 1N y se concentró al vacío. El resto se agitó minuciosamente con metanol y se filtró. Se concentró el filtrado al  
 vacío para proporcionar el compuesto del título (170 mg).

**2-cloro-5-(6-metil-piridin-3-il)-N-(1-p-tolil-ciclohexilmetil)-benzamidá**

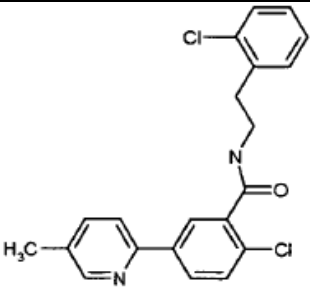
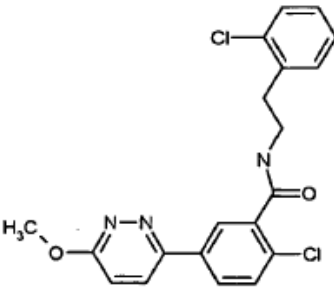
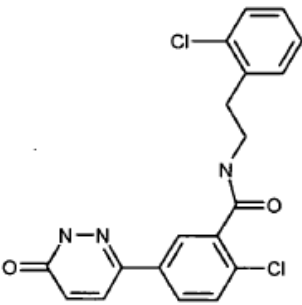
20 A una solución de ácido 2-cloro-5-(6-metil-piridin-3-il)-benzoico (73 mg, 0,29 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 ml)  
 se añadieron secuencialmente, agitando a temperatura ambiente durante 10 minutos después de cada adición,

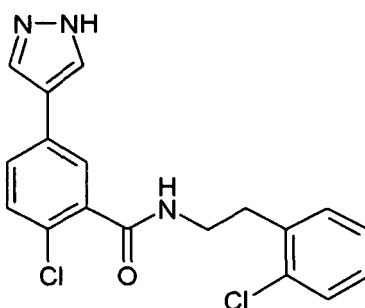
5 1-hidroxibenzotriazol (48 mg, 0,35 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (62 mg, 0,32 mmol), C-(1-p-tolilciclohexil)-metilamina (60 mg, 0,29 mmol) y trietilamina (31 mg, 0,31 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía en fase inversa para proporcionar el compuesto del título (35 mg). LCMS (m/z) 433,2 M+1.

Se pueden preparar los siguientes compuestos de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1:

EJEMPLOS	ESTRUCTURA	NOMBRE	LCMS (m/z) M+1
2		2-cloro-N-(1-hidroxi-3,3-dimetil-ciclohexilmetil)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida	387,6
3		2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida	373,5
4		2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(6-metoxi-piridazin-3-il)-benzamida	390,3
5		2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzamida	376,3
6		2-cloro-N-[2-(2-clorofenil)-etil]-5-[1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-il]-benzamida	480,5

(continuación)

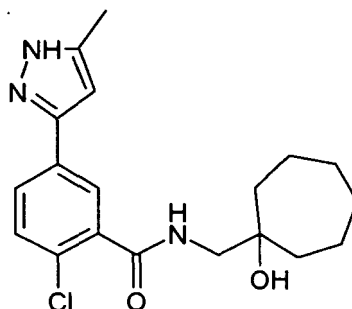
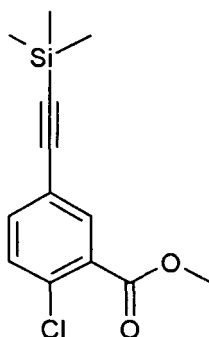
EJEMPLOS	ESTRUCTURA	NOMBRE	LCMS (m/z) M+1
7		2-cloro-N-[2-(2-clorofenil)-etil]-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida	385,3
8		2-cloro-N-[2-(2-clorofenil)-etil]-5-(6-metoxi-piridazin-3-il)-benzamida	402,2
9		2-cloro-N-[2-(2-clorofenil)-etil]-5-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzamida	389,4

**Ejemplo 10****2-cloro-N-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-5-(1H-pirazol-4-il)-benzamida**

5

A una solución de 2-cloro-N-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-5-[1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]-benzamida (20 mg, 0,042 mmol) en diclorometano (0,2 ml) se añadió ácido trifluoroacético (24 mg, 0,21 mmol) y anisol (45 mg, 0,42 mmol). Se agitó la mezcla a 110°C durante 16 horas. Se añadió una segunda cantidad de ácido trifluoroacético (0,2 ml) y anisol (45 µl) y se agitó la mezcla a 110°C durante 6 horas más. La mezcla se concentró al vacío a sequedad y se trituró con hexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja (17 mg). LCMS (m/z) 358,5 M+1.

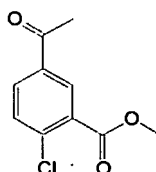
10

**Ejemplo 11****2-cloro-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-benzamida****Éster metílico del ácido 2-cloro-5-trimetilsilaniletinil-benzoico**

5

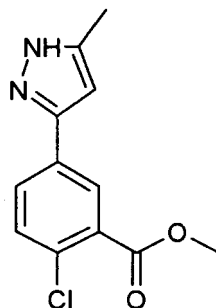
Se calentó a reflujo una mezcla de éster metílico del ácido 2-cloro-5-yodo-benzoico (3,5 g, 12 mmol), diclorobis(trifenilfosfino) paladio (II) (0,04 g, 0,06 mmol), trifenilfosfina (0,06 g, 0,24 mmol), yoduro de cobre (0,05 g, 0,24 mmol), (trimetilsilil) acetileno (1,9 g, 19,2 mmol) en trietilamina (40 ml), durante 12 horas. La mezcla se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y se lavó secuencialmente con ácido cítrico acuoso al 10%, agua y salmuera. La solución orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (3,14 g).

10

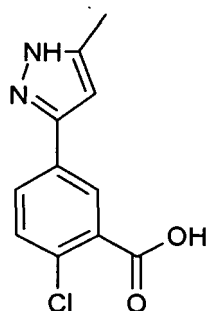
**Éster metílico del ácido 5-acetil-2-cloro-benzoico**

15

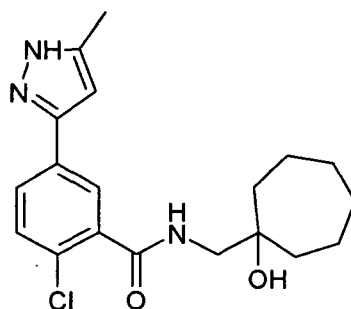
Se calentó a reflujo una mezcla de éster metílico del ácido 2-cloro-5-trimetilsilaniletinil-benzoico (3,2 g, 12 mmol) en ácido fórmico (50 ml), durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. Se diluyó el resto con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,4 g).

**Éster metílico del ácido 2-cloro-5-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-benzoico**

5 Se agitó una solución de éster metílico del ácido 5-acetil-2-cloro-benzoico (1,58 g, 7,5 mmol) y *N,N*-dimetilacetamida dimetilacetal en *N,N*-dimetilformamida y *N,N*-dimetilacetamida, a 90°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. Se diluyó el resto con etanol (18 ml) y tetrahidrofurano (2 ml). Se añadió hidrato de hidrazina (0,34 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío. El resto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente 0%-10% de metanol-acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (1,0 g).

**Ácido 2-cloro-5-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-benzoico**

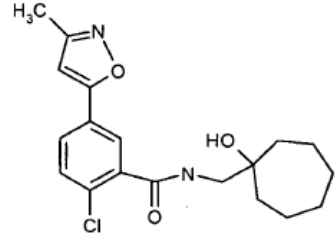
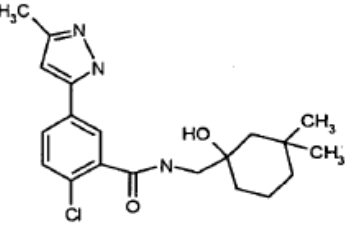
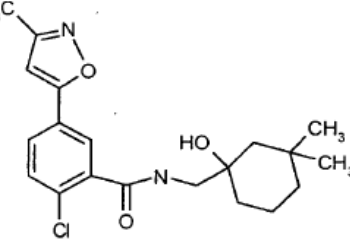
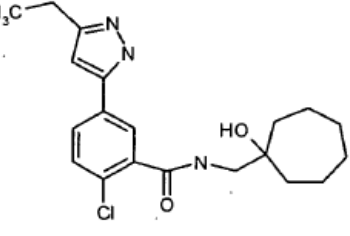
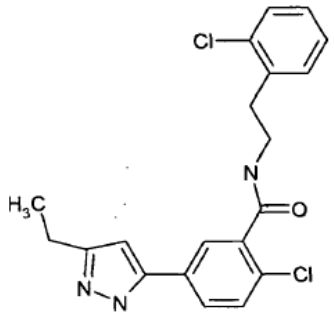
10 Se trató una solución de éster metílico del ácido 2-cloro-5-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-benzoico (4,5 g, 17,0 mmol) en metanol (20,0 ml) con hidróxido potásico (4,52 g, 80,0 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se acidificó a pH 4,0 con HCl concentrado. Se eliminó el HCl/metanol de la mezcla al vacío. Se agitó el resto a temperatura ambiente durante 2 horas y los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua, hexanos/éter 2:1 y se secaron para proporcionar el compuesto del título (2,2 g)

**2-cloro-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-benzamida**

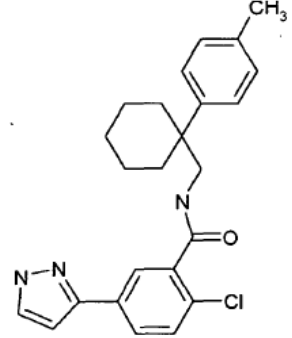
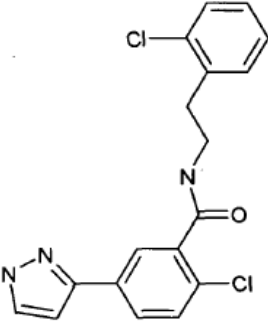
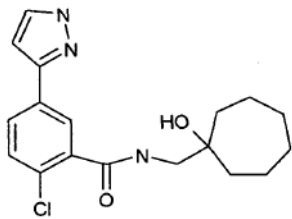
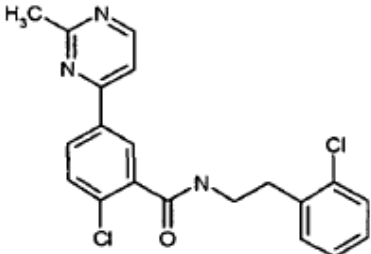
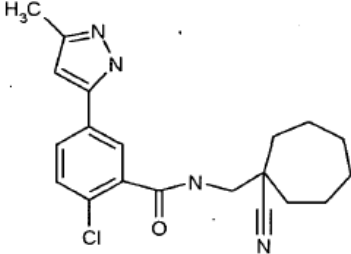
20 A una solución de ácido 2-cloro-5-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-benzoico (100 mg, 0,422 mmol) en DMF (10 ml) se añadió 1-hidroxibenzotriazol (85 mg, 0,63 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida soportada en poliestireno (1,24 g, 1,27 mmol) y clorhidrato de 1-aminometil-cicloheptanol (113,4 mg, 0,633 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos, a continuación, se añadió *N,N*-dimetilaminopiridina soportada en poliestireno (0,64 g, 0,93 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se filtró la mezcla a través de una frita de vidrio, y se lavó cuidadosamente el resto con metanol. Se concentró el filtrado a sequedad al vacío. El resto se purificó por cromatografía en fase inversa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (40 mg). LC/MS (m/z): 362,5 (M+1)

25

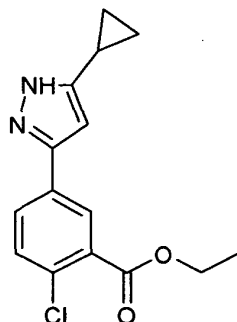
Se pueden generar los siguientes ejemplos de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo III:

EJEMPLOS	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS LCMS M/Z (M+1)
12		2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(3-metil-isoxazol-5-il)-benzamida	363,4
13		2-cloro-N-(1-hidroxi-3,3-dimetil-ciclohexilmetil)-5-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-benzamida	376,6
14		2-cloro-N-(1-hidroxi-3,3-dimetil-ciclohexilmetil)-5-(3-metil-isoxazol-5-il)-benzamida	377,5
15		2-cloro-5-(5-etil-2H-pirazol-3-il)-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida	377,5
16		2-cloro-N-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-5-(5-etil-2H-pirazol-3-il)-benzamida	388,4

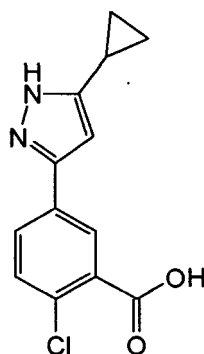
(continuación)

EJEMPLOS	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS LCMS M/Z (M+1)
17		2-cloro-5-(1H-pirazol-3-il)-N-(1-p-tolil-ciclohexilmetil)-benzamida	408,6
18		2-cloro-N-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-5-(1H-pirazol-3-il)-benzamida	360,5
19		2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(1H-pirazol-3-il)-benzamida	348,2
20		2-cloro-N-[2-(2-clorofenil)-etil]-5-(2-metil-pirimidin-4-il)-benzamida	389,3
21		2-cloro-N-(1-ciano-cicloheptilmetil)-5-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-benzamida	371,3

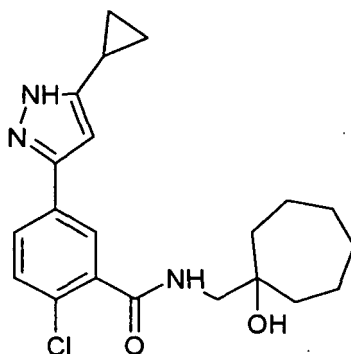


**Ejemplo 22****Éster etílico del ácido 2-cloro-5-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-benzoico**

- 5 A una solución de éster etílico del ácido 5-acetil-2-cloro-benzoico (0,45 g, 2 mmol) en tolueno (10 ml) a 0°C se añadió terc-butóxido potásico (2,0 ml, 2 mmol, THF 1M). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos, a continuación se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (2,0 ml, 2 mmol, tolueno 1M). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió ácido sulfónico unido a polímero (3 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, se filtró, y se concentró el filtrado al vacío. El resto se disolvió en etanol
- 10 (10 ml) y se agitó con hidracina (0,15 ml) a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se concentró al vacío, se agitó con ácido sulfónico unido a sílice durante 10 minutos, se filtró, se lavó con metanol y se eluyó con amoníaco metanólico (1,0 M). El resto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de hexano-acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (0,05 g).

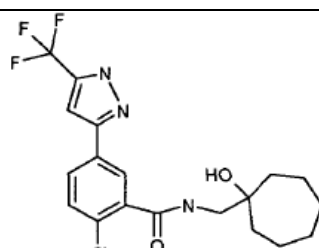
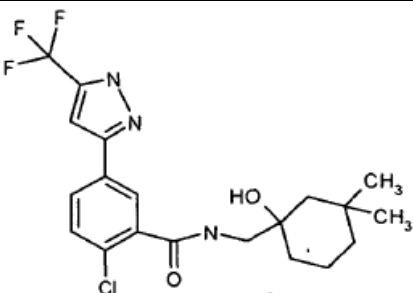
**Ácido 2-cloro-5-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-benzoico**

- 15 A una solución de éster etílico del ácido 2-cloro-5-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-benzoico (0,05 g, 0,17 mmol) en metanol (4 ml) se añadió KOH (0,12 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se acidificó con ácido cítrico acuoso al 10% y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,06 g).

**2-cloro-5-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida**

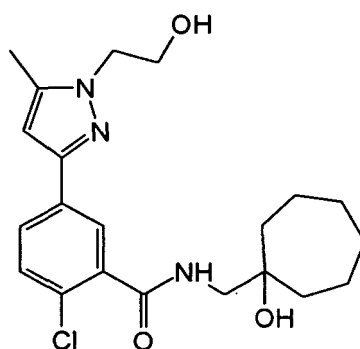
5 Se agitó una mezcla de ácido 2-cloro-5-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-benzoico (0,06 g, 0,23 mmol), 1-aminometil-cicloheptanol (0,082 g, 0,46 mmol), carbonildiimidazol soportado en poliestireno (0,37 g, 0,46 mmol), dimetilaminopiridina soportada en poliestireno (0,32 g, 0,46 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,06 g, 0,46 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml), a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió MP-carbonato (0,5 g) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado al vacío. El resto se purificó por cromatografía en fase inversa para proporcionar el compuesto del título (0,02 g). LCMS (m/z) 388,4 M+1.

Se pueden generar los siguientes ejemplos de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 22:

EJEMPLOS	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS LCMS M/Z (M+1)
23		2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-benzamida	416,5
24		2-cloro-N-(1-hidroxi-3,3-dimetil-ciclohexilmetil)-5-(5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-benzamida	430,6

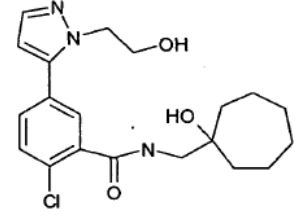
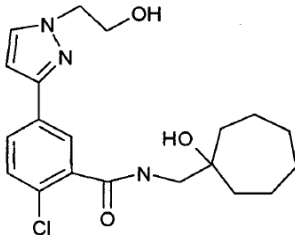
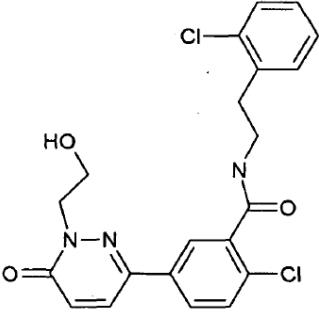
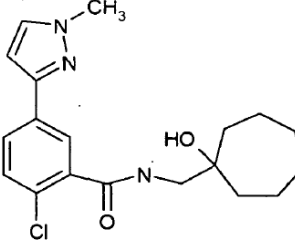
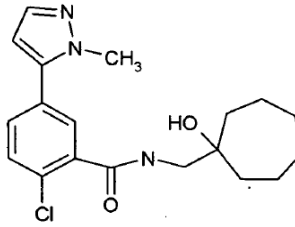
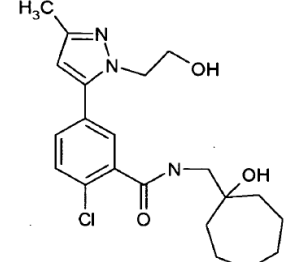
#### 10 Ejemplo 25

##### 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[1-(2-hidroxi-etil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-benzamida

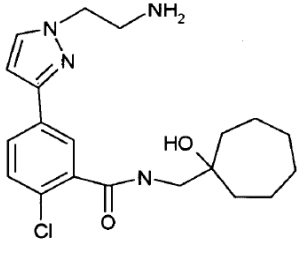
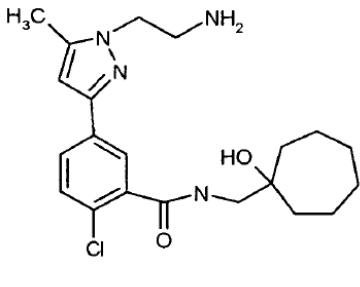
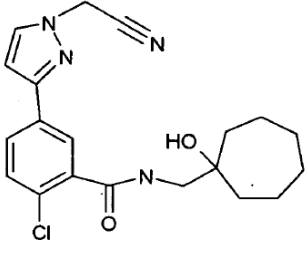
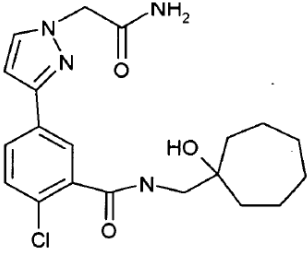
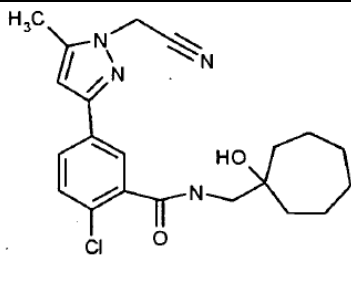


15 Se agitó una mezcla de 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-benzamida (5,0 g, 13,8 mmol) y carbonato de cesio (9,0 g, 27,7 mmol) en dimetilsulfóxido (50 ml), a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió bromoetanol (1,9 g, 15,2 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 80°C durante 12 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se diluyó con acetato de etilo (300 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El resto se trituroó con diclorometano-acetato de etilo-éter dietílico (1:1:1, 100 ml) y se lavó con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (3,3 g). LCMS (m/z) 406,1 M+1.

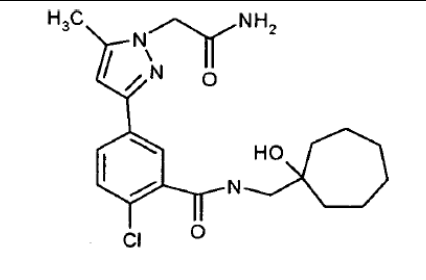
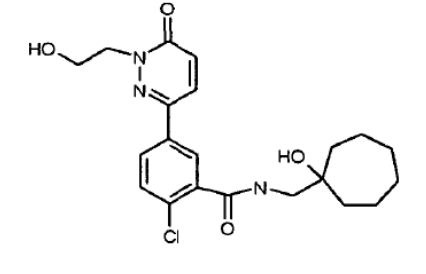
Se pueden generar los siguientes ejemplos de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 25:

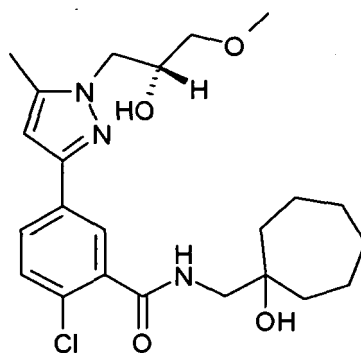
EJEMPLOS	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS LCMS M/Z (M+1)
26		2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[2-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-benzamida	392,5
27		2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-benzamida	392,5
28		2-cloro-N-[2-(2-clorofenil)-etil]-5-[1-(2-hidroxi-etil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]-benzamida	432,4
29		2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-benzamida	362,4
30		2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-benzamida	362,4
31		2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[2-(2-hidroxi-etil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-benzamida	407,3

(continuación)

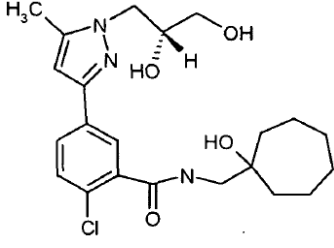
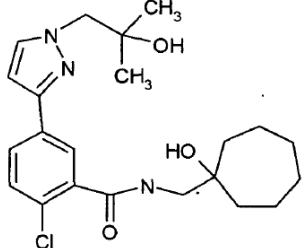
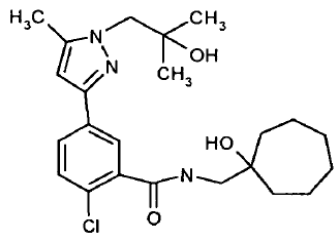
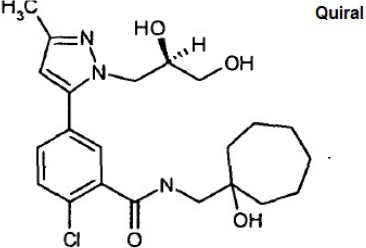
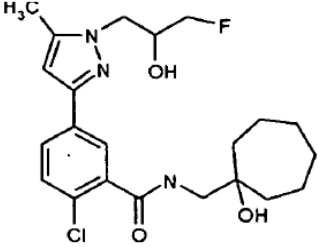
EJEMPLOS	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS LCMS M/Z (M+1)
32		5-[1-(2-amino-etil)-1H-pirazol-3-il]-2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida	391,4
33		5-[1-(2-amino-etil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida	405,4
34		2-cloro-5-(1-cianometil-1H-pirazol-3-il)-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida	387,5
35		5-(1-carbamoilmetil-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida	405,4
36		2-cloro-5-(1-cianometil-5-metil-1H-pirazol-3-il)-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida	401,5

(continuación)

EJEMPLOS	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS LCMS M/Z (M+1)
37		5-(1-carbamoylmethyl-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida	419,4
38		2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[1-(2-hidroxi-etil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-benzamida	420,5

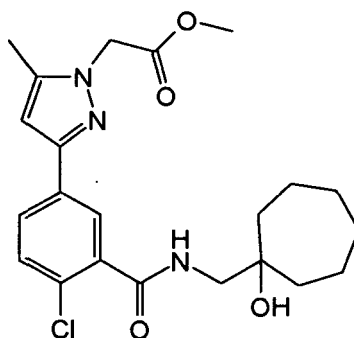
**Ejemplo 39****2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[1-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-benzamida**

- 5 Se agitó una mezcla de 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-benzamida (0,36 g, 1 mmol) y 2-metoximetil-oxirano (0,8 ml) en *N,N*-dimetilformamida (1,0 ml) a 90°C durante 12 horas. La mezcla se concentró al vacío. El resto se purificó por cromatografía en fase inversa, seguido de trituración (éter dietílico-diclorometano-acetato de etilo 1:1:1) para proporcionar el compuesto del título (0,08 g). LCMS (m/z) 450,1 M+1
- 10 Se pueden generar los siguientes ejemplos de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 39:

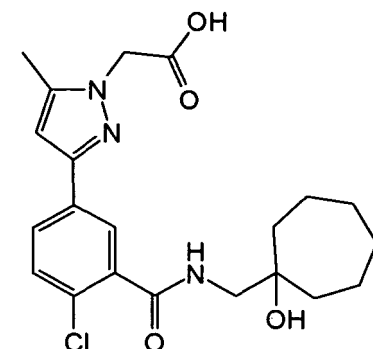
EJEMPLOS	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS LCMS M/Z (M+1)
40		2-cloro-5-[1-(2,3-dihidroxi-propil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida	436,2
41		2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-benzamida	420,6
42		2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-benzamida	434,4
43		2-cloro-5-[2-(2,3-dihidroxi-propil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida	436,6
44		5-[1-(3-amino-2-hidroxi-propil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida	435,5

(continuación)

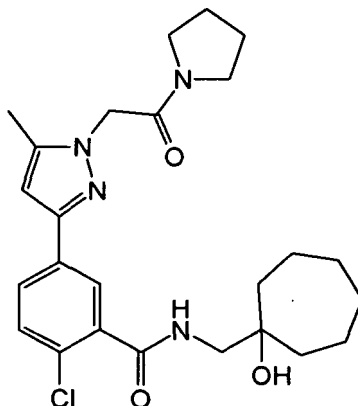
EJEMPLOS	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS LCMS M/Z (M+1)
45		2-cloro-5-[1-(2,3-dihidroxi-2-metil-propil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida	

**Ejemplo 46****Éster metílico del ácido (3-{4-cloro-3-[(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-carbamoi]-fenil}-5-metil-pirazol-1-il)-acético**

5 Se agitó una mezcla de 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-benzamida (1,08 g, 3 mmol), 2-*tert*-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,2,3-diazafosforina sobre poliestireno (2,0 g, 4,6 mmol) y éster metílico del ácido bromoacético (0,69 g, 4,5 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml), a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró y se lavó con diclorometano. Se concentró el filtrado al vacío. El resto se trituró con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (1,05 g). (Ácido 3-{4-cloro-3-[(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-carbamoi]-fenil}-5-metil-pirazol-1-il)-acético.



15 Se agitó una mezcla de éster metílico del ácido (3-{4-cloro-3-[(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-carbamoi]-fenil}-5-metil-pirazol-1-il)-acético (1,63 g, 3,76 mmol) e hidróxido potásico (1,12 g, 20 mmol) en metanol (25 ml) y agua (5 ml), a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se acidificó a pH 6 con ácido cítrico acuoso al 10% y se concentró al vacío. Se añadió HCl 1M hasta que la mezcla alcanzó pH 4. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se lavaron secuencialmente con agua, hexanos y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (1,1 g).

**2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[5-metil-1-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-il]-benzamida**

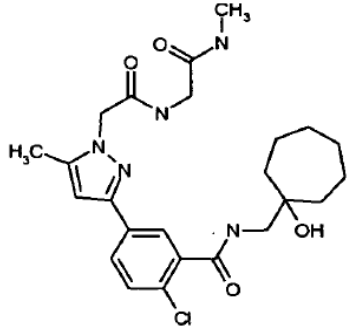
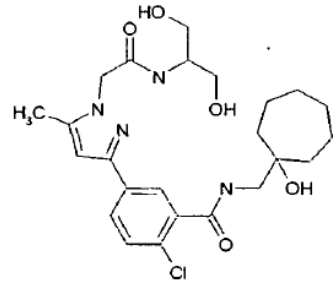
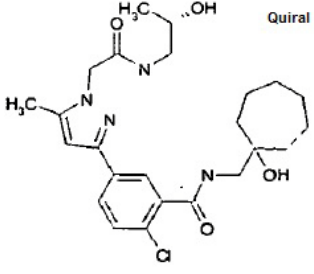
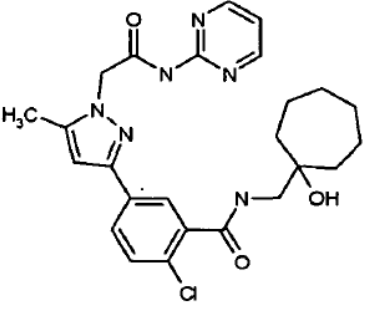
5 A una solución de ácido (3-[4-cloro-3-[(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-carbamoi]-fenil]-5-metil-pirazol-1-il)-acético (41,9 mg, 0,1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se añadió una solución de 1-hidroxibenzotriazol (20,25 mg, 0,15 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml) y carbonildiimidazol en poliestireno (294 mg, 0,3 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió pirrolidina (10,65 mg, 0,15 mmol) como solución en *N,N*-dimetilformamida (1,5 ml). Se añadió dimetilaminopiridina soportada en poliestireno (152 mg, 0,22 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió resina MP-carbonato (139 mg, 0,4 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se filtró, se lavó con metanol y se concentró al vacío. El resto se purificó por cromatografía en fase inversa para proporcionar el compuesto del título (22 mg). LCMS (m/z) 473,4 M+1.

Se pueden generar los siguientes ejemplos de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 47:

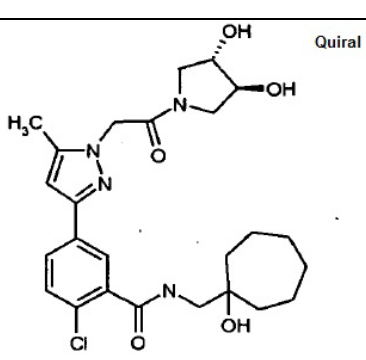
EJEMPLOS	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS LCMS M/Z (M+1)
47		2-cloro-5-{1-[(2-dimetilamino-etilcarbamoi)-metil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida	490,4
48		2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-{1-[(1-hidroxi-metil-propilcarbamoi)-metil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-benzamida	491,4

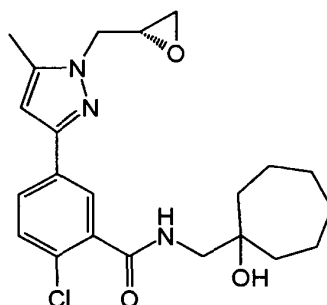


(continuación)

EJEMPLOS	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS LCMS M/Z (M+1)
49		2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-{5-metil-1-[(metilcarbamoilmetil-carbamoil)-metil]-1H-pirazol-3-il}-benzamida	490,4
50		2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-{1-[(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilcarbamoil)-metil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-benzamida	493,4
51		2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-{1-[(2-hidroxi-propilcarbamoil)-metil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-benzamida	477,4
52		2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[5-metil-1-(pirimidin-2-ilcarbamoilmetil)-1H-pirazol-3-il]-benzamida	497,5

(continuación)

EJEMPLOS	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS LCMS M/Z (M+1)
53		2-cloro-5-{1-[2-(3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida	505,3

**Ejemplo 54****2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(5-metil-1-oxiranilmetil-1H-pirazol-3-il)-benzamida**

5

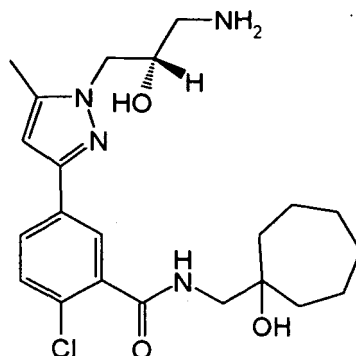
Se agitó una mezcla de 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-benzamida (3,95 g, 11 mmol), 2-*terc*-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,2,3-diazafosforina sobre poliestireno (10,0 g, 23 mmol) en acetonitrilo (60 ml) y *N,N*-dimetilformamida (20 ml), a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió 2R-(-)-glicidil 3-nitrobenzenosulfonato (3,0 g, 12,5 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 80°C durante 8 horas. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El resto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de diclorometano-acetato de etilo-metanol) para proporcionar el compuesto del título (2,5 g).

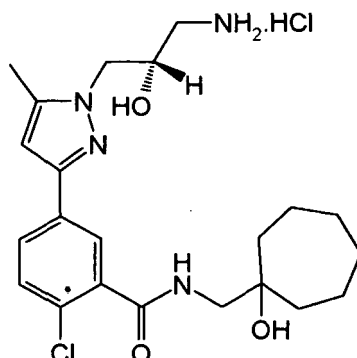
10

**5-[1-(3-amino-2-hidroxi-propil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida**

Se calentó una mezcla de 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(5-metil-1-oxiranilmetil-1H-pirazol-3-il)-benzamida (0,4 g, 0,96 mmol) en metanol amoníaco (20 ml, 7,0 N), a 67°C en un tubo sellado durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío, y el resto se trituró con éter dietílico-acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,12 g). LCMS (m/z) 435,3 M+1.

15



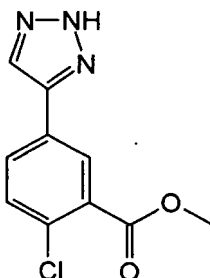
**Clorhidrato de 5-[1-(3-amino-2-hidroxi-propil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida**

5 A una solución de 5-[1-(3-amino-2-hidroxi-propil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida (1,05 g, 2,41 mmol) en diclorometano (10,0 ml) se añadió ácido clorhídrico en éter dietílico 2,0N (4,0 ml, 8,0 mmol). La mezcla se diluyó con éter (50 ml) y se agitó durante 15 minutos. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con éter y se secaron para proporcionar el compuesto del título (1,0 g): LCMS (m/z) 435,3 M+1.

Se pueden generar los siguientes ejemplos de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 55:

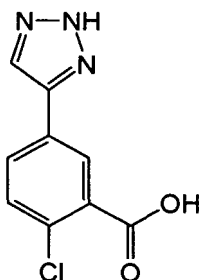
EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS LCMS M/Z
55		5-[2-(3-amino-2-hidroxi-propil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida	435,5

10

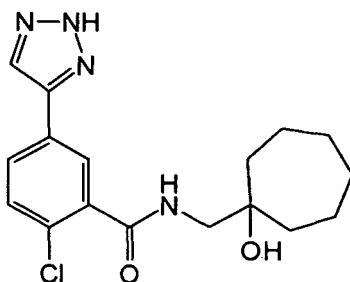
**Ejemplo 56****Éster metílico del ácido 2-cloro-5-(2H-[1,2,3]triazol-4-il)-benzoico**

15 Se calentó a reflujo una mezcla de éster metílico del ácido 2-cloro-5-etinil-benzoico (0,18 g, 0,92 mmol) y trimetilsilil azida (0,16 g, 1,39 mmol) en *n*-butanol durante 16 horas. Se añadió una segunda cantidad de trimetilsilil azida (0,16 g, 1,39 mmol) y se calentó a reflujo la mezcla durante 16 horas más. Se añadió una tercera cantidad de trimetilsilil azida (0,16 g, 1,39 mmol) y se calentó a reflujo la mezcla durante 16 horas más. Se añadió gel de sílice y se concentró al vacío la mezcla. El resto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (hexanos-acetato de etilo 2:1) para proporcionar el compuesto del título (0,095 g).

20

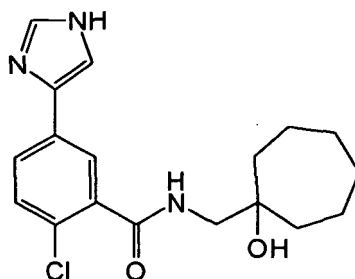
**Ácido 2-cloro-5-(2H-[1,2,3]triazol-4-il)-benzoico**

5 A una solución de éster metílico del ácido 2-cloro-5-(2H-[1,2,3]triazol-4-il)benzoico (0,095 g, 0,4 mmol) en metanol (2 ml) se añadió hidróxido potásico (0,25 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se diluyó con metanol y se acidificó con HCl (2 ml, 6M). La mezcla se concentró al vacío, se diluyó con agua y se sonicó. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,075 g).

**2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(2H-[1,2,3]triazol-4-il)-benzamida**

10 A una solución de ácido 2-cloro-5-(2H-[1,2,3]triazol-4-il)-benzoico (0,03 g, 0,136 mmol) en DMF (1,0 ml) se añadió 1-hidroxibenzotriazol (28 mg, 0,204 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida soportada en poliestireno (0,4 g, 0,4 mmol) y clorhidrato de 1-aminometil-cicloheptanol (0,036 g, 0,204 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos, a continuación, se añadió *N,N*-dimetilaminopiridina soportada en poliestireno (0,2 g, 0,29 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió MP-carbonato (200 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se filtró y se lavó con metanol. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en fase inversa para proporcionar el compuesto del título (22 mg). LCMS (m/z) 349,3 M+1.

15

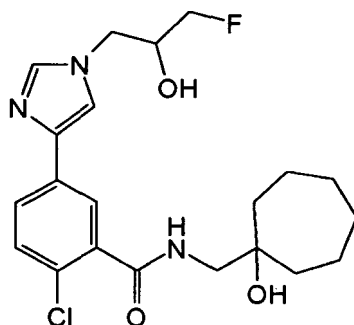
**Ejemplo 57****2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(1H-imidazol-4-il)-benzamida**

20 Se agitó una solución de 2-cloro-5-formil-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida (50 mg, 0,16 mmol) e hidróxido amónico (0,5 ml, 0,44 mmol) en THF (5 ml), a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadieron *p*-toluenosulfonilmetilisocianato (21 mg, 0,11 mmol) y piperazina (14 mg, 0,16 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 días. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El resto se disolvió en HCl (20 ml, 1M) y se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se saponificó hasta pH 12 con hidróxido sódico (6M) y se

25

extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (12 mg).

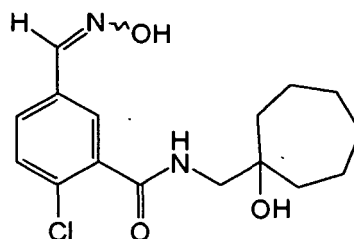
**2-cloro-5-[1-(3-fluoro-2-hidroxi-propil)-1H-imidazol-4-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida**



5 Se calentó una solución de 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(1H-imidazol-4-il)-benzamida (5 mg, 0,014 mmol) y 2-fluorometil-oxirano (0,06 ml, 0,086 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,2 ml), a 65°C en un tubo sellado durante 20 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (5,2 mg).

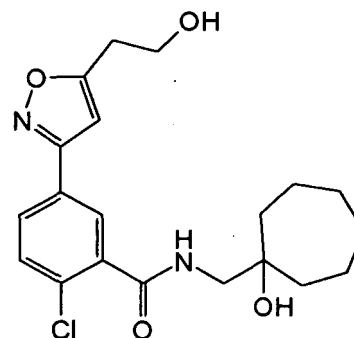
10 **Ejemplo 58**

**2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(hidroxiimino-metil)-benzamida**



15 Se agitó una solución de 2-cloro-5-formil-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida (290 mg, 0,94 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (78 mg, 1,13 mmol) y acetato sódico (223 mg, 2,72 mmol) en metanol (5 ml) y agua (5 ml), a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se adsorbieron sobre gel de sílice. El resto se purificó por cromatografía (acetato de etilo-hexano 1:1) para proporcionar el compuesto del título (140 mg).

**2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[5-(2-hidroxi-etil)-isoxazol-3-il]-benzamida**

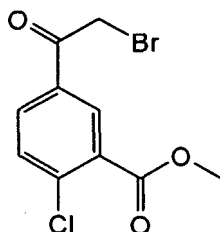


20 Se agitó una mezcla de 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(hidroxiiminometil)-benzamida (50 mg, 0,15 mmol), but-3-in-1-ol (27 mg, 0,38 mmol), hipoclorito sódico (1 ml, 4%) y trietilamina (2 gotas) en diclorometano (2 ml), a temperatura ambiente durante 5 días. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se

adsorbieron sobre gel de sílice. El resto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo – hexanos al 65%) para proporcionar el compuesto del título (13 mg).

### Ejemplo 59

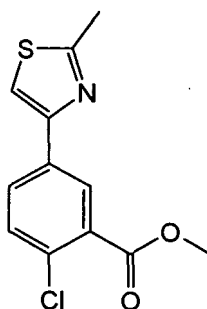
#### Éster metílico del ácido 5-(2-bromo-acetil)-2-cloro-benzoico



5

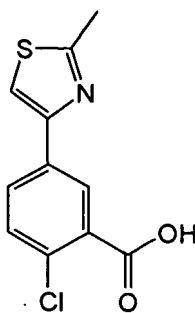
A una solución de éster metílico del ácido 5-acetil-2-cloro-benzoico (100 mg, 0,47 mmol) en ácido acético glacial (5 ml) se añadió bromo (0,05 ml, 0,94 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió ácido bromhídrico-ácido acético (2 gotas, 30%) y se agitó la mezcla durante 10 minutos. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (140 mg).

#### 10 Éster metílico del ácido 2-cloro-5-(2-metil-tiazol-4-il)-benzoico

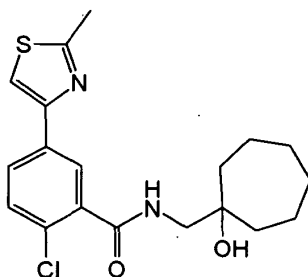


15 Se agitó una mezcla de éster metílico del ácido 5-(2-bromo-acetil)-2-cloro-benzoico (25 mg, 0,09 mmol) y tioacetamida (6,5 mg, 0,08 mmol) en etanol (2 ml), a 50°C durante 15 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El resto se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (10 mg).

#### Ácido 2-cloro-5-(2-metil-tiazol-4-il)-benzoico



20 Se agitó una mezcla de éster metílico del ácido 2-cloro-5-(2-metil-tiazol-4-il)-benzoico (10 mg, 0,04 mmol) e hidróxido sódico (80 µl, acuoso 1M, 0,08 mmol) en *tert*-butanol (1 ml), a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se concentró a sequedad al vacío, se disolvió en agua (5 ml), se acidificó a pH 6 (HCl 1M) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (7 mg).

**2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(2-metil-tiazol-4-il)-benzamida**

5 Se agitó una mezcla de ácido 2-cloro-5-(2-metil-tiazol-4-il)-benzoico (7 mg, 0,027 mmol), 1-aminometil-cicloheptanol (6 mg, 0,03 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (5 mg, 0,03 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (6 mg, 0,03 mmol) y trietilamina (5  $\mu$ l, 0,03 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml), a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido cítrico al 5%, agua, a continuación con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. El resto se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo-hexanos 1:1) para proporcionar el compuesto del título (3,4 mg).

**Ejemplo 60**

10 Los compuestos de los Ejemplos 1 a 59 se sometieron a ensayo para determinar la actividad del antagonista en el receptor P2X<sub>7</sub> utilizando como indicador la citocina IL-1 $\beta$ . Se recogió sangre de voluntarios normales en presencia de heparina y se fraccionó utilizando un medio de separación de linfocitos obtenido de Organon Technica (Westchester, PA). Se recogió la región del gradiente resultante que contenía células mononucleares en banda, se diluyó con 10 ml de medio de mantenimiento (RPMI 1640, SFV al 5%, Hepes 25 mM, pH 7,2, penicilina/estreptomicina al 1%), y se recogieron las células mononucleares mediante centrifugación. Se suspendió el sedimento celular resultante en 10 ml de medio de mantenimiento y llevó a cabo un recuento de células. Se sembraron aproximadamente, 2 x 10<sup>5</sup> células mononucleares en cada pocillo de unas placas de 96 pocillos en un volumen total de 0,1 ml. Se dejó que los monocitos se adhirieran durante 2 horas, después de lo cual los sobrenadantes se desecharon y las células adheridas se lavaron dos veces y a continuación se incubaron en medio de mantenimiento durante toda la noche a 37°C en un entorno de CO<sub>2</sub> al 5%.

15 Los monocitos cultivados se activaron con 10 ng/ml LPS (*E. coli* serotipo 055:B5; Sigma Chemicals, St. Louis, MO). Tras una incubación de 2 horas, se eliminó el medio de activación, se lavaron las células dos veces con 0,1 ml de medio de Chase (RPMI 1640, SFV al 1%, Hepes 20 mM, NaHCO<sub>3</sub> 5 mM, pH 6,9) y, a continuación se añadió 0,1 ml de medio de Chase que contenía un compuesto del Ejemplo 1 a 59 y se incubó la placa durante 30 minutos; se evaluó cada compuesto del Ejemplo 1 a 59 en pocillos por triplicado. A continuación se introdujo ATP (de una solución madre 100 mM, pH 7) para conseguir una concentración final de 2 mM y la placa se incubó a 37°C durante 3 horas más. Los medios se recogieron y se aclararon por centrifugación, y se determinó su contenido en IL-1 $\beta$  mediante ELISA (R&D Systems, Minneapolis, MN). La capacidad de un compuesto del Ejemplo 1 a 59 para inhibir el 50% de la estimulación de la liberación de IL-1 $\beta$  de los monocitos mediante ATP (es decir, la "Cl<sub>50</sub>") se indica en la

30 Tabla 1:

Tabla 1

Ejemplo	Cl <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	Ejemplo	Cl <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
1	0,029	31	0,07
2	0,011	32	0,038
3	0,117	33	0,011
4	0,28	34	0,193
5	0,93	35	0,121
6	1,4	36	0,051
7	1,66	37	0,018
8	0,525	38	0,245
9	1	39	0,008

# ES 2 396 565 T3

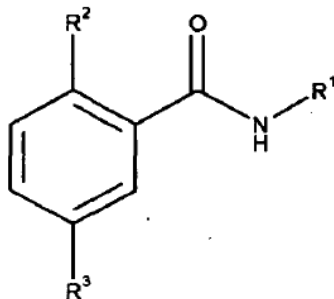
(continuación)

Ejemplo	CI50 ( $\mu\text{M}$ )	Ejemplo	CI50 ( $\mu\text{M}$ )
10	0,8	40	0,008
11	0,00867	41	0,030
12	0,24	42	0,008
13	0,008	43	0,13
14	0,081	44	0,0025
15	0,023	45	0,006
16	0,37	46	0,022
17	0,018	47	0,0035
18	0,545	48	0,0105
19	0,18	49	0,005
20	1	50	0,005
21	0,046	51	0,005
22	0,05	52	0,008
23	0,2	53	0,0155
24	1	54	0,005
25	0,004	55	0,365
26	0,373	56	0,48
27	0,031	57	>1
28	1	58	0,43
29	0,242	59	0,28
30	1		



## REIVINDICACIONES

## 1. Un compuesto de fórmula general I



- 5 en la que R<sup>1</sup> es un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o dos radicales seleccionados independientemente de entre hidroxilo, halo, -CN, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), HO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>(C=O)-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-(C=O)-, [alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>N-(C=O)-, oxo y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- 10 en la que dicho R<sup>1</sup> alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) también pueden estar opcionalmente sustituido: con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) y heteroarilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>); en la que dicho grupo cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) es distinto de adamantilo; en la que dichos alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo; en la que dicho heteroarilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) está seleccionado de entre furanilo, tiofenilo, benzotiofenilo, benzofuranilo y cromanilo; en la que cada uno de dichos grupos alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) y heteroarilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) también pueden ser opcionalmente sustituidos por uno a tres radicales seleccionados independientemente de entre hidroxilo, halo, -CN, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), HO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>(C=O)-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH(C=O)-, [alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>N-(C=O)-, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) y cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>); en la que dichos radicales cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) y arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) son opcionalmente sustituidos por uno a tres restos seleccionados independientemente de entre halo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CN y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- 15 R<sup>2</sup> es halo, -CN o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); en la que dicho alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) es opcionalmente sustituido por uno a tres radicales seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, amino, -CN, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>O-, NH<sub>2</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-, [alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>N-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(S=O)-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(SO<sub>2</sub>)-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-(C=O)-, formilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(C=O)-, y cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>);
- 20 R<sup>3</sup> es un heterociclilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) o heteroarilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) ligado a carbono opcionalmente sustituido; en la que dichos sustituyentes opcionales pueden estar en cualquier átomo de carbono de dicho heterociclilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) o heteroarilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) susceptibles de sustitución con uno a tres R<sup>4</sup> por anillo; en la que dichos sustituyentes opcionales pueden estar en cualquier átomo de nitrógeno de dicho heterociclilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) o heteroarilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) susceptibles de sustitución con uno a dos R<sup>5</sup> por anillo;
- 25 en la que cada R<sup>4</sup> está seleccionado independientemente del grupo que consiste en: halo, -CN, NH<sub>2</sub>, hidroxilo, H<sub>2</sub>N(C=O)-, -H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>, y sustituyentes R<sup>6</sup> opcionalmente sustituidos; en la que dichos sustituyentes R<sup>6</sup> opcionalmente sustituidos están seleccionados del grupo que consiste en: alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), heterociclilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(C=O)O-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-, [alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>N-, arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-NH-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(C=O)NH-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>-NH-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(C=O)-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-(C=O)-, [alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>N-(C=O)-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O(C=O)-, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-(C=O)-, heterociclilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-(C=O)-, arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-(C=O)-, heteroarilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-(C=O)-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo-SO<sub>2</sub>, heteroarilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-SO<sub>2</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-SO<sub>2</sub>, y [alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-;
- 30 en la que dos radicales cualesquiera R<sup>4</sup> en un átomo de carbono de dicho heterociclilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) se pueden tomar conjuntamente para formar un grupo oxo o un grupo espiro-carbocíclico(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o heterocíclico(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); en la que cada R<sup>5</sup> está seleccionado independientemente del grupo que consiste en: H<sub>2</sub>N(C=O)-, y los siguientes grupos R<sup>6</sup> opcionalmente sustituidos: alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(C=O)-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-(C=O)-, [alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>N-(C=O)-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O(C=O)-, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-(C=O)-, heterociclilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-(C=O)-, arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-(C=O)-, heteroarilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-(C=O)-, y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-SO<sub>2</sub>;
- 40 en la que cada uno de dichos sustituyentes R<sup>6</sup> opcionalmente sustituidos puede estar sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halo, NH<sub>2</sub>, -CN, hidroxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-SO<sub>2</sub>, y [alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>-NH-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(C=O)-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(C=O)O-, H<sub>2</sub>N(C=O)-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-(C=O)-, [alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>N-(C=O)-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O(C=O)-, y grupos R<sup>7</sup> opcionalmente sustituidos;
- 45 en la que cada uno de dichos grupos R<sup>7</sup> opcionalmente sustituido está seleccionado independientemente del grupo que consiste en:
- 50 cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), heterociclilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), fenoxi, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-, [alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>N-, arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-NH-, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-(C=O)-, heterociclilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-(C=O)-, arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-(C=O)-, heteroarilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-(C=O)-, arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-SO<sub>2</sub>, y heteroarilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-SO<sub>2</sub>;

en la que cada uno de dichos grupos R<sup>7</sup> opcionalmente sustituido puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halo, CF<sub>3</sub>, -CN, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O(C=O)-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>-NH-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>-, arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-SO<sub>2</sub>-, heteroarilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-SO<sub>2</sub>-, H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-SO<sub>2</sub>-, y [(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl]<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-;

en la que cada uno de dichos grupos R<sup>8</sup> opcionalmente sustituidos puede estar sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halo, -CN, hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(C=O)O-, H<sub>2</sub>N-(C=O)O-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-(C=O)O-, (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>N-(C=O)O-, NH alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-, [alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>2</sub>N-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(C=O)NH-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-(C=O)NH-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>-NH-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(C=O)NH-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(C=O)-, H<sub>2</sub>N(C=O)-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-(C=O)-, [alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>2</sub>N-(C=O)-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O(C=O)-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>-, H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-SO<sub>2</sub>-, y [alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>- y grupos R<sup>9</sup> opcionalmente sustituidos;

en la que cada uno de dichos grupos R<sup>9</sup> opcionalmente sustituidos está seleccionado independientemente del grupo que consiste en: arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-NH(C=O)-, heterociclilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-NH-(C=O)-, arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-NH-(C=O)-, heteroarilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-NH-(C=O)-, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-(C=O)-, heterociclilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-(C=O)-, arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-(C=O)-, heteroarilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-(C=O)-, arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-SO<sub>2</sub>-, heteroarilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-SO<sub>2</sub>-;

en la que cada uno de dichos grupos R<sup>9</sup> opcionalmente sustituidos puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CN, hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(C=O)O-, NH<sub>2</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-, [alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>2</sub>N-, (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-(C=O)NH-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(C=O)-, H<sub>2</sub>N(C=O)-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-(C=O)- y [alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>2</sub>N-(C=O)-;

en la que el peso molecular de dicho compuesto de fórmula I es inferior a 700 UMA; seleccionado del grupo que consiste en:

Éster metílico del ácido (3-{4-cloro-3-[(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-carbamoil]-fenil}-5-metil-pirazol-1-il)-acético;

2-cloro-5-(1-cianometil-1H-pirazol-3-il)-N-(1-hidroxicicloheptilmetil)-benzamida;

2-cloro-5-(1-cianometil-5-metil-1H-pirazol-3-il)-N-(1-hidroxicicloheptilmetil)-benzamida;

2-cloro-5-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N-(1-hidroxicicloheptilmetil)-benzamida;

2-cloro-5-(6-metil-piridin-3-il)-N-(1-p-tolil-ciclohexilmetil)-benzamida;

2-cloro-5-[1-(2,3-dihidroxi-2-metil-propil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;

2-cloro-5-[1-(3-fluoro-2-hidroxi-propil)-1H-imidazol-4-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;

2-cloro-5-[2-(2,3-dihidroxi-propil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;

2-cloro-N-(1-ciano-cicloheptilmetil)-5-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-benzamida;

2-cloro-N-(1-hidroxi-3,3-dimetil-ciclohexilmetil)-5-(3-metilisoxazol-5-il)-benzamida;

2-cloro-N-(1-hidroxi-3,3-dimetil-ciclohexilmetil)-5-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-benzamida;

2-cloro-N-(1-hidroxi-3,3-dimetil-ciclohexilmetil)-5-(5-metilpiridin-2-il)-benzamida;

2-cloro-N-(1-hidroxi-3,3-dimetil-ciclohexilmetil)-5-(5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-benzamida;

2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(1H-imidazol-4-il)-benzamida;

2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(1H-pirazol-3-il)-benzamida;

2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-benzamida;

2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(2H-[1,2,3]triazol-4-il)-benzamida;

2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-benzamida;

2-cloro-N-(1-hidroxi-3,3-dimetil-cicloheptilmetil)-5-(2-metil-tiazol-4-il)-benzamida;

2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(3-metil-isoxazol-5-il)-benzamida;

2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(5-metil-1-oxiranilmetil-1H-pirazol-3-il)-benzamida;

2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida;

2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-benzamida;

2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(6-metoxi-piridazin-3-il)-benzamida;

2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(hidroxiimino-metil)-benzamida;

2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-3-il]-benzamida;

2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-benzamida;

2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-benzamida;

2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[1-(2-hidroxi-etil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-benzamida;

2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[2-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-benzamida;

2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[2-(2-hidroxi-etil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-benzamida;

2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[5-(2-hidroxi-etil)-isoxazol-3-il]-benzamida;

2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[5-metil-1-(2-oxa-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-il]-benzamida;

2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[5-metil-1-(pirimidin-2-ilcarbamoilmetil)-1H-pirazol-3-il]-benzamida;

2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-{1-[(1-hidroximetilpropilcarbamoil)-metil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-benzamida;

2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-{1-[(2-hidroxipropilcarbamoil)-metil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-benzamida;

2-cloro-N-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-5-(1H-pirazol-3-il)-benzamida;

2-cloro-N-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-5-(1H-pirazol-4-il)-benzamida;

2-cloro-N-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-5-(2-metil-pirimidin-4-il)-benzamida;

2-cloro-N-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-5-(5-etil-2H-pirazol-3-il)-benzamida;

2-cloro-N-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-5-(6-metoxi-piridazina-3-il)-benzamida;

2-cloro-N-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-5-[1-(4-metoxi-benzil)-1H-pirazol-4-il]-benzamida;  
5-(1-carbamoilmetil-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-N-(1-hidroxicicloheptilmetil)-benzamida;  
5-(1-carbamoilmetil-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;  
5 Clorhidrato de 5-[1-(3-amino-2-hidroxi-propil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-  
benzamida; y  
5-[2-(3-amino-2-hidroxi-propil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide.

4. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1 para su uso en combinación con un agente farmacéuticamente activo adicional.