

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 884**

51 Int. Cl.:

C07F 9/6509 (2006.01)

C07F 9/6558 (2006.01)

C07F 9/6561 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

C07F 9/572 (2006.01)

C07F 9/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.04.2004** **E 04759852 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2012** **EP 1620446**

54 Título: **Compuestos de ácido fosfónico que contienen piperazina como inhibidores de serina proteasas**

30 Prioridad:

16.04.2003 US 414782

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

04.04.2013

73 Titular/es:

**ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL CORP.
(100.0%)
U.S. ROUTE 202
RARITAN, NJ 08869-0602, US**

72 Inventor/es:

**GRECO, MICHAEL N.;
ALMOND, HAROLD R.;
POWELL, EUGENE;
DE GARAVILLA, LAWRENCE y
NILSEN, CHRISTOPHER NORMAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 399 884 T3

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

DESCRIPCIÓN

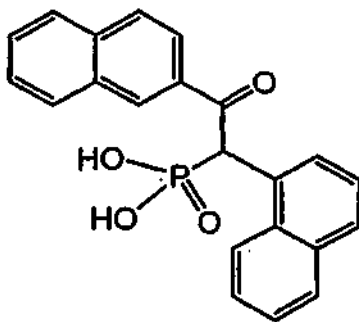
Compuestos de ácido fosfónico que contienen piperazina como inhibidores de serina proteasas

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a determinados compuestos nuevos, a los procedimientos para la preparación de los compuestos, a las composiciones, a los productos intermedios y a los derivados de los mismos y para el tratamiento de trastornos inflamatorios y mediados por la serina proteasa. De forma más particular, los compuestos de ácido fosfónico de la presente invención son inhibidores de la serina proteasa útiles para el tratamiento de trastornos inflamatorios y mediados por la serina proteasa.

Antecedentes de la invención

- 10 Las serina proteasas representan una amplia clase de endopeptidasas que están implicadas en procesos fisiológicos tales como coagulación de la sangre, activación del complemento, fagocitosis y renovación del tejido celular dañado. Por ejemplo, la catepsina G (cat G) es una serina proteasa de tipo quimotripsina que se localiza en los gránulos azurófilos de los leucocitos polimorfonucleares. Junto con otras serina proteasas tales como la elastasa de neutrófilos humanos y la proteasa 3, cat G funciona degradando las proteínas durante las respuestas inflamatorias.
- 15 Se cree que Cat G degrada la elastina humana durante la inflamación pulmonar crónica, un proceso que puede ser responsable en parte del asma, enfisema pulmonar, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), así como otras afecciones inflamatorias pulmonares. De manera similar, la quimasa humana (HC) es una serina proteasa de tipo quimotripsina sintetizada en los mastocitos. HC tiene una diversidad de funciones, incluyendo la degradación de las proteínas de la matriz extracelular, la escisión de la angiotensina I a angiotensina II y la
- 20 activación de las proteasas de la matriz y de las citoquinas. El control inadecuado por sus inhibidores naturales puede provocar que estas enzimas degraden los constituyentes saludables de la matriz extracelular, y por lo tanto participen en trastornos inflamatorios tales como asma, enfisema, bronquitis, psoriasis, rinitis alérgica, rinitis vírica, isquemia, artritis y lesión por reperfusión. De este modo, es probable que los inhibidores de molécula pequeña de cat G y de HC representen agentes terapéuticos útiles.
- 25 La Patente de los Estados Unidos de América N° 5.508.273 de Beers, y col. y Bioorganic & Med. Chem. Lett., 1995, 5, (16), 1801-1806 describen los compuestos de ácido fosfónico útiles en el tratamiento de enfermedades debilitantes de los huesos. En particular, se han descrito los derivados del ácido 1-naftilmetilfosfónico como inhibidores de la fosfatasa ácida osteoclástica de fórmula:

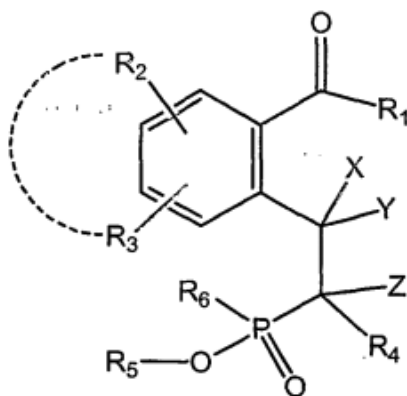


- 30 El documento de Patente US 4 704 382 A desvela fosfonatos de fenilpiperazina de uso en el tratamiento, la prevención o el alivio de enfermedades o afecciones cardiovasculares, que incluyen de forma específica la hipertensión aguda y crónica.

- En consecuencia, es un objeto de la presente invención proporcionar los compuestos de ácido fosfónico que son inhibidores de serina proteasa (en particular, los inhibidores de la catepsina G y de la quimasa) útiles para el
- 35 tratamiento de los trastornos inflamatorios y mediados por la serina proteasa. Otro objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de compuestos de ácido fosfónico o fosfínico, las composiciones, los productos intermedios y los derivados de los mismos. Es un objeto adicional de la invención proporcionar procedimientos para el tratamiento de trastornos inflamatorios y mediados por la serina proteasa.

Sumario de la invención

- 40 La presente invención se dirige a los compuestos de Fórmula (I):



Fórmula (I)

en la que

R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en un anillo heterociclilo (en la que el punto de unión para el anillo heterociclilo con R_1 es un átomo de nitrógeno del anillo) y $-N(R_7R_8)$; en la que el anillo heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en:

- a). alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, (halo) $_{1-3}$ e hidroxi;
- b). alcoxi C_{1-8} opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en carboxilo, (halo) $_{1-3}$ e hidroxi;
- c). arilo;
- d). heteroarilo;
- e). ciano;
- f). halógeno;
- g). hidroxi;
- h). nitro; y,
- i). heterociclilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo y arilo; y, opcionalmente condensado con el carbono de unión para formar un resto heterociclilo espiro;

y, en la que la porción arilo del sustituyentes a). e i)., la porción heterarilo del sustituyente a). y los sustituyentes c). arilo y d). heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, arilalquilo (C_{1-4}), ariloxi, heteroarilo, heteroarilalquilo (C_{1-4}), halógeno, hidroxi, nitro, (halo) $_{1-3}$ alquilo (C_{1-4}) y (halo) $_{1-3}$ alcoxi (C_{1-4});

R_7 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-8} y alqueno C_{2-8} ;

R_8 se selecciona entre el grupo que consiste en:

- aa). alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, amino (con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-8}), (halo) $_{1-3}$ e hidroxi;
- ab). cicloalquilo;
- ac). cicloalqueno; y,
- ad). heterociclilo (en la que el punto de unión a R_8 es un átomo de carbono del anillo);

en la que los sustituyentes ab). cicloalquilo, ac). cicloalqueno y ad). heterociclilo (en la que el heterociclilo ad). contiene al menos un átomo de nitrógeno del anillo) y las porciones cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo del sustituyente aa). están opcionalmente sustituidas con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en:

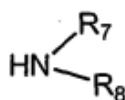
- ba). alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en amino (con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-8}), (halo) $_{1-3}$ e hidroxi;
- bb). alcoxi C_{1-8} opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en carboxilo, (halo) $_{1-3}$ e hidroxi;
- bc). carbonilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , arilo,

- arilalquilo (C₁₋₈), arilalquenilo (C₂₋₈), heteroarilo, heteroarilalquilo (C₁₋₈) y heteroarilalquenilo (C₂₋₈);
 bd). arilo;
 be). heteroarilo;
 5 bf). amino sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₈;
 bg). ciano;
 bh). halógeno;
 bi). hidroxilo;
 bj). nitro;
 10 bk). heterociclilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes oxo; y,
 bl). sulfonilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, arilo, arilalquilo (C₁₋₈), arilalquenilo (C₂₋₈), heteroarilo, heteroarilalquilo (C₁₋₈) y heteroarilalquenilo (C₂₋₈); en la que los sustituyentes bd). arilo, be). heteroarilo y bk). heterociclilo y las porciones arilo y heteroarilo del sustituyente bc). están opcionalmente sustituidas con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en amino (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₈), (halo)₁₋₃ e hidroxilo), alcoxi C₁₋₄ (opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en (halo)₁₋₃), amino (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄), halógeno, hidroxilo y nitro;
 15 y, a condición de que el sustituyente opcional unido al átomo de nitrógeno del anillo del heterociclilo ad). no esté seleccionado entre el grupo que consiste en bf). amino (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₈), bh). halógeno, bi). hidroxilo y bj). nitro;
 20 y, a condición de que el sustituyente opcional unido al átomo de nitrógeno del anillo del heterociclilo ad). no esté seleccionado entre el grupo que consiste en bf). amino (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₈), bh). halógeno, bi). hidroxilo y bj). nitro;
 25 y, a condición de que el sustituyente opcional unido al átomo de nitrógeno del anillo del heterociclilo ad). no esté seleccionado entre el grupo que consiste en bf). amino (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₈), bh). halógeno, bi). hidroxilo y bj). nitro;
 R₄ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en arilo y heteroarilo), arilo y heteroarilo; en la que arilo y heteroarilo y las porciones arilo y heteroarilo del alquilo sustituido están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, amino (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄), ciano, halógeno, hidroxilo y (halo)₁₋₃ alquilo (C₁₋₈);
 30 R₂ y R₃ están unidos a un anillo de benceno y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en
 ca). hidrógeno;
 cb). alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en amino (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄), (halo)₁₋₃ e hidroxilo;
 35 cc). alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en (halo)₁₋₃ e hidroxilo;
 cd). alquenilo C₂₋₄;
 40 ce). amino sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;
 cf). halógeno; y,
 cg). hidroxilo; opcionalmente, R₂ y R₃ juntos forman al menos un anillo condensado con el anillo de benceno; proporcionando de ese modo un sistema de anillo múltiple; en la que el sistema de anillo múltiple se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo condensado con benzo C₉-C₁₄, cicloalquenilo condensado con benzo C₉-C₁₄, arilo condensado con benzo C₉-C₁₄, heterociclilo condensado con benzo y heteroarilo condensado con benzo; y, en la que el sistema de anillo múltiple puede estar opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en
 45 da). alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en amino (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄), (halo)₁₋₃ e hidroxilo;
 50 db). alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en (halo)₁₋₃ e hidroxilo;
 dc). amino sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;
 55 dd). halógeno;
 de). hidroxilo; y,
 df). nitro;
 R₅ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₈ (opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en amino (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄), (halo)₁₋₃ e hidroxilo) y arilo (opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados

- independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈ y halógeno);
- R₆ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, arilalquilo (C₁₋₈), alcoxi C₁₋₈, arilalcoxi (C₁₋₈), alquenilo C₂₋₈, alquenilo C₂₋₈, arilalquenilo (C₂₋₈), arilalquenilo (C₂₋₈), arilo, arilo e hidroxi;
- X e Y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈ (opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, amino (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₈), (halo)₁₋₃ e hidroxi), alcoxi C₁₋₈ (opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en arilo, (halo)₁₋₃ e hidroxi), alquenilo C₂₋₈, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, arilo, heteroarilo e hidroxi; opcionalmente, X e Y están condensados junto con el carbono de unión para formar un resto cicloalquilo o heterociclilo espiro; y, opcionalmente, Y no está presente; en la que X es un sustituyente unido por un doble enlace seleccionado entre el grupo que consiste en O, S, imino, alquilimino (C₁₋₄) e hidroxiimino; y,
- Z se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace, hidrógeno y alquilo C₁₋₈; si Z es un enlace (en la que Z forma un doble enlace con el carbono de unión con X), entonces Y no está presente y X es un sustituyente unido por un enlace sencillo seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, arilo, arilalcoxi (C₁₋₄) e hidroxi,

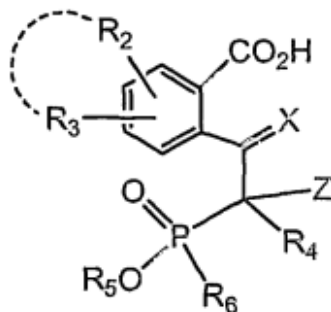
y los isómeros, los racematos, los enantiómeros, los diastereómeros y las sales de los mismos.

Las realizaciones de la presente invención incluyen un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I) que comprende el acoplamiento en las condiciones adecuadas de un primer compuesto de Fórmula (A):

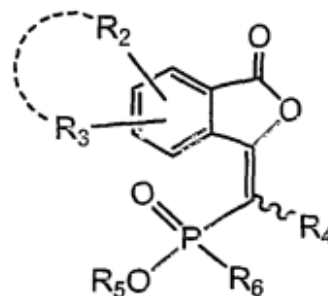


Fórmula (A)

con un segundo compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en la Fórmula (B) y en la Fórmula (C):

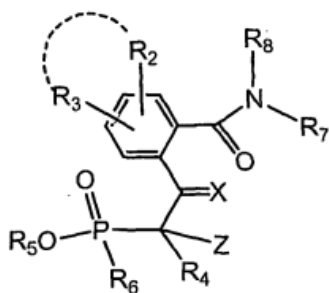


Fórmula (B)

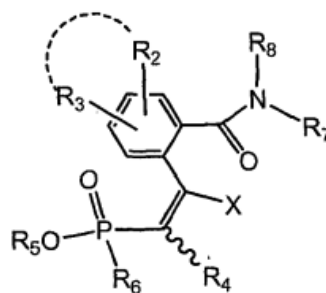


Fórmula (C)

para producir un tercer compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en la Fórmula (D) y en la Fórmula (E):



Fórmula (D)



Fórmula (E)

en las que

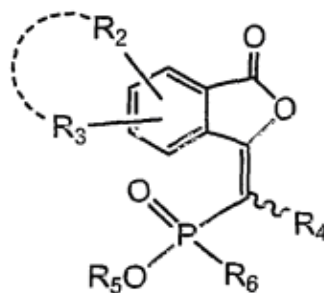
- R₇ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈ y alqueno C₂₋₈;
R₈ se selecciona entre el grupo que consiste en:
- 5 aa). alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, amino (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₈), (halo)₁₋₃ e hidroxilo;
ab). cicloalquilo;
ac). cicloalqueno; y,
ad). heterociclilo (en el que el punto de unión con R₈ es un átomo del anillo de carbono);
- 10 en las que los sustituyentes ab). cicloalquilo, ac). cicloalqueno y ad). heterociclilo (en las que heterociclilo ad). contiene al menos un átomo del anillo de nitrógeno) y las porciones cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo del sustituyente aa). están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en:
- 15 ba). alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en amino (con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₈), (halo)₁₋₃ e hidroxilo;
bb). alcoxi C₁₋₈ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en carboxilo, (halo)₁₋₃ e hidroxilo;
bc). carbonilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, arilo, arilalquilo (C₁₋₈), arilalqueno (C₂₋₈), heteroarilo, heteroarilalquilo (C₁₋₈) y heteroarilalqueno (C₂₋₈);
bd). arilo;
be). heteroarilo;
bf). amino sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₈;
- 20 bg). ciano;
bh). halógeno;
bi). hidroxilo;
bj). nitrilo;
bk). heterociclilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes oxo; y,
- 25 bl). sulfonilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, arilo, arilalquilo (C₁₋₈), arilalqueno (C₂₋₈), heteroarilo, heteroarilalquilo (C₁₋₈) y heteroarilalqueno (C₂₋₈);
- 30 en las que los sustituyentes bd). arilo, be). heteroarilo y bk). heterociclilo y las porciones arilo y heteroarilo del sustituyente bc). están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₈), (halo)₁₋₃ e hidroxilo, alcoxi C₁₋₄ (opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en (halo)₁₋₃), amino (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄), halógeno, hidroxilo y nitrilo;
- 35 y, a condición de que el sustituyente opcional unido al átomo del anillo de nitrógeno del ad). heterociclilo no esté seleccionado entre el grupo que consiste en bf). amino (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₈), bh). halógeno, bi). hidroxilo y bj). nitrilo;
- 40 R₄ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en arilo y heteroarilo), arilo y heteroarilo; en las que arilo y heteroarilo y las porciones arilo y heteroarilo del alquilo sustituido están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, amino (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄), ciano, halógeno, hidroxilo y (halo)₁₋₃ alquilo (C₁₋₈);
- 45 R₂ y R₃ están unidos a un anillo de benceno y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en
- 50 ca). hidrógeno;
cb). alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en amino (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄), (halo)₁₋₃ e hidroxilo;
cc). alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en (halo)₁₋₃ e hidroxilo;
cd). alqueno C₂₋₄;
- 55 ce). amino sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;
- 60 cf). halógeno; y,
cg). hidroxilo; opcionalmente, R₂ y R₃ juntos forman al menos un anillo condensado con el anillo de benceno;

proporcionando de este modo un sistema de anillo múltiple; en las que el sistema de anillo múltiple se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo condensado con benzo C₉-C₁₄, cicloalquenilo condensado con benzo C₉-C₁₄, arilo condensado con benzo C₉-C₁₄, heterociclilo condensado con benzo y heteroarilo condensado con benzo; y, en las que el sistema de anillo múltiple puede estar opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: da). alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en amino (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄), (halo)₁₋₃ e hidroxi; db). alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en (halo)₁₋₃ e hidroxi; dc). amino sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄; dd). halógeno; de). hidroxi; y, df). nitro;

R₅ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₈ (opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en amino (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄), (halo)₁₋₃ e hidroxi) y arilo (opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈ y halógeno);
 R₆ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, arilalquilo (C₁₋₈), alcoxi C₁₋₈, arilalcoxi (C₁₋₈), alquenilo C₂₋₈, alqueniloxi C₂₋₈, arilalquenilo (C₂₋₈), arilalqueniloxi (C₂₋₈), arilo, ariloxi e hidroxi;
 X se selecciona entre el grupo que consiste en O, S, imino, alquilimino (C₁₋₄) e hidroxiimino; y,
 Z se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace, hidrógeno y alquilo C₁₋₈; si Z es un enlace (en la que Z forma un doble enlace con el carbono de unión con X), entonces X se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi C₁₋₈, alqueniloxi C₂₋₈, ariloxi, arilalcoxi (C₁₋₄) e hidroxi,

y los isómeros, los racematos, los enantiómeros, los diastereómeros y las sales de los mismos.

Las realizaciones de la presente invención incluyen un compuesto de Fórmula (C):



Fórmula (C)

en la que

R₂ y R₃ están unidos a un anillo de benceno y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

ca). hidrógeno;
 cb). alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en amino (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄), (halo)₁₋₃ e hidroxi;
 cc). alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en (halo)₁₋₃ e hidroxi;
 cd). alquenilo C₂₋₄;
 ce). amino sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;
 cf). halógeno; y,
 cg). hidroxi;

opcionalmente, R₂ y R₃ juntos forman al menos un anillo condensado con el anillo de benceno; proporcionando de este modo un sistema de anillo múltiple; en el que el sistema de anillo múltiple se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo condensado con benzo C₉-C₁₄, cicloalquenilo condensado con benzo C₉-C₁₄, arilo condensado con benzo C₉-C₁₄, heterociclilo condensado con benzo y

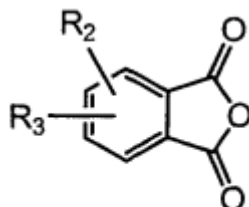
heteroarilo condensado con benzo; y, en la que el sistema de anillo múltiple puede estar opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en

da). alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en amino (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4}), (halo) $_{1-3}$ e hidroxí;
db). alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en (halo) $_{1-3}$ e hidroxí;
dc). amino sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;
dd). halógeno;
de). hidroxí; y,
df). nitro;

R_4 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4} (opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en arilo y heteroarilo), arilo y heteroarilo; en el que arilo y heteroarilo y las porciones arilo y heteroarilo del alquilo sustituido están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , amino (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4}), ciano, halógeno, hidroxí y (halo) $_{1-3}$ alquilo (C_{1-8});
 R_5 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-8} (opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en amino (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4}), (halo) $_{1-3}$ e hidroxí) y arilo (opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} y halógeno); y,
 R_6 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , arilalquilo (C_{1-8}), alcoxi C_{1-8} , arilalcoxi (C_{1-8}), alquenilo C_{2-8} , alqueniloxi C_{2-8} , arilalquenilo (C_{2-8}), arilalqueniloxi (C_{2-8}), arilo, ariloxi e hidroxí.

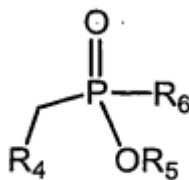
Las realizaciones de la presente invención incluyen un procedimiento para la producción de una benzolactona de Fórmula (C) que comprende

a) la reacción de un anhídrido de Fórmula (F):



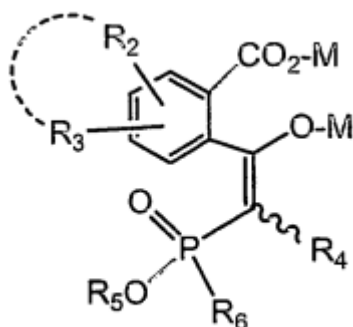
Fórmula (F)

con un compuesto de Fórmula (G):



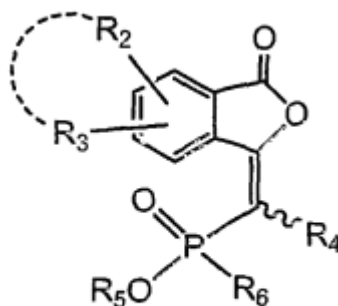
Fórmula (G)

en las condiciones adecuadas en presencia de un metal alcalino (M) para proporcionar un compuesto de Fórmula (H):



Fórmula (H)

b) y, la reacción del compuesto de Fórmula (H) en las condiciones adecuadas para formar la benzolactona de Fórmula (C):



Fórmula (C)

5 en la que

R₂ y R₃ están unidos a un anillo de benceno y están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en

ca). hidrógeno;

10 cb). alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en amino (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄), (halo)₁₋₃ e hidrox;

cc). alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en (halo)₁₋₃ e hidrox;

cd). alquenilo C₂₋₄;

15 ce). amino sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

cf). halógeno; y,

cg). hidrox;

20 opcionalmente, R₂ y R₃ juntos forman al menos un anillo condensado con el anillo de benceno; proporcionando de este modo un sistema de anillo múltiple; en la que el sistema de anillo múltiple se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo condensado con benzo C₉-C₁₄, cicloalquenilo condensado con benzo C₉-C₁₄, arilo condensado con benzo C₉-C₁₄, heterociclilo condensado con benzo y heteroarilo condensado con benzo; y, en la que el sistema de anillo múltiple puede estar opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en

25 da). alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en amino (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄), (halo)₁₋₃ e hidrox;

db). alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en (halo)₁₋₃ e hidrox;

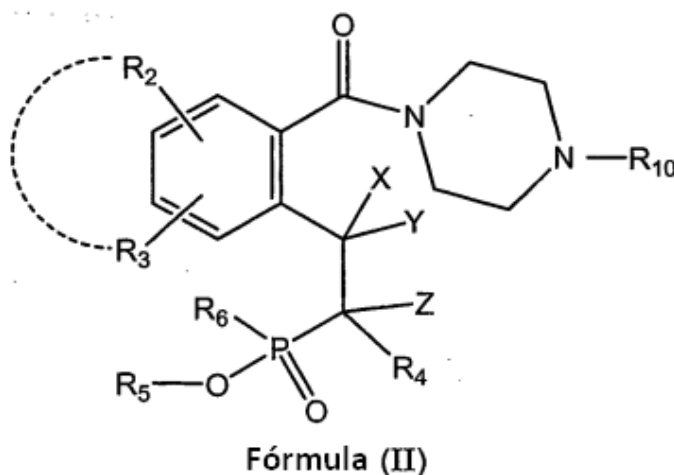
30 dc). amino sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

dd). halógeno;

de). hidroxi; y,
df). nitro;

- R₄ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en arilo y heteroarilo), arilo y heteroarilo; en la que arilo y heteroarilo y las porciones arilo y heteroarilo del alquilo sustituido están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, amino (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄), ciano, halógeno, hidroxi y (halo)₁₋₃ alquilo (C₁₋₈);
- R₅ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₈ (opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en amino (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄), (halo)₁₋₃ e hidroxi) y arilo (opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈ y halógeno); y
- R₆ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, arilalquilo (C₁₋₈), alcoxi C₁₋₈, arilalcoxi (C₁₋₈), alquenilo C₂₋₈, alquenilo C₂₋₈, arilalquenilo (C₂₋₈), arilalquenilo C₂₋₈, arilo, ariloxi e hidroxi.

Las realizaciones de la presente invención incluyen los compuestos de Fórmula (II):



en la que

R₁₀ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- sulfonilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, arilo, arilalquilo (C₁₋₈), arilalquenilo (C₂₋₈), cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, heteroarilalquilo (C₁₋₈) y heteroarilalquenilo (C₂₋₈);
 - carbonilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, arilo, arilalquilo (C₁₋₈), arilalquenilo (C₂₋₈), cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, heteroarilalquilo (C₁₋₈), heteroarilalquenilo (C₂₋₈), -OR₁₁ y amino (con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, arilo, arilalquilo C₁₋₈, arilcarbonilo, arilalquil C₁₋₈ carbonilo y heteroarilalquilo C₁₋₈);
 - alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, (halo)₁₋₃, hidroxi, -C(O)R₁₂ y amino (con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, arilalquilo C₁₋₈, arilcarbonilo, arilalquil C₁₋₈ carbonilo y heteroarilalquilo C₁₋₈);
 - arilo;
 - heteroarilo;
 - cicloalquilo
 - cicloalquenilo ; y,
 - heterociclilo
- en la que la porción heterociclo, cicloalquilo, cicloalquenilo de a)., b)., y c)., el cicloalquilo f)., el cicloalquenilo g)., y el heterociclilo h). están opcionalmente sustituidos con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en:

- oxo
- carbonilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, arilo, arilalquilo (C₁₋₈), arilalquenilo (C₂₋₈), cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, heteroarilalquilo (C₁₋₈), heteroarilalquenilo (C₂₋₈) y amino (con dos sustituyentes seleccionados

- independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, arilalquilo C₁₋₈, arilcarbonilo, arilalquil C₁₋₈ carbonilo y heteroarilalquilo C₁₋₈);
 ec). alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que
 5 consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, arilalquilo C₁₋₈, arilcarbonilo, arilalquil C₁₋₈ carbonilo y heteroarilalquilo C₁₋₈), arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, (halo)₁₋₃, e hidroxí;
 ed). arilo ; y
 ef). (halo)₁₋₃
- en la que la porción arilo de los sustituyentes a)., b)., c)., ec). y ed)., la porción heteroarilo de los
 10 sustituyentes a)., b)., c). y ec). y los sustituyentes d). arilo y e). heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en
- fa). alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado
 entre el grupo que consiste en arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, (halo)₁₋₃, hidroxí, -
 15 C(O)R₁₂ y amino (con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, arilalquilo C₁₋₈, arilcarbonilo, arilalquil C₁₋₈ carbonilo y heteroarilalquilo C₁₋₈);
 fb). alquenilo C₂₋₄ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente
 seleccionado entre el grupo que consiste en amino (con dos sustituyentes seleccionados
 independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₈), (halo)₁₋₃ e hidroxí;
 20 fc). alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado
 entre el grupo que consiste en (halo)₁₋₃ e hidroxí;
 fd). cicloalquilo,
 fe). heterociclilo,
 ff). arilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el
 grupo que consiste en alquilo C₁₋₈ y halógeno;
 25 fg). heteroarilo,
 fh). hidroxí;
 fi). hidroxí;
 fj). nitro; y
 fk). (halo)₁₋₃;
- en la que la porción arilo del arilalquilo C₁₋₈, arilcarbonilo, arilalquil C₁₋₈ carbonilo de fa). está opcionalmente
 30 sustituida con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo
 C₁₋₄ (opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que
 consiste en amino (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste
 en hidrógeno y alquilo C₁₋₈), (halo)₁₋₃ e hidroxí), alcoxi C₁₋₄ (opcionalmente sustituido en un átomo de carbono
 35 terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en (halo)₁₋₃), amino (sustituido con dos
 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄), halógeno,
 hidroxí y nitro.

Breve descripción de los dibujos

- La Figura 1 muestra el porcentaje de cambio en la resistencia pulmonar específica (SR_L) desde la línea
 40 basal para el Compuesto **2** en comparación con un control en un modelo de asma espontáneo inducido por
 el antígeno *ascaris suum* en ovejas durante un periodo de tiempo de 8 horas.
- La Figura 2 muestra el cambio en la dosis de carbacol acumulativa necesaria para aumentar la SR_L en un
 45 400 % (PC 400) desde un valor de la línea basal (BSL) medido a las 24 horas después de la dosificación
 del Compuesto **2** en el modelo de asma espontáneo inducido por el antígeno *ascaris suum* en ovejas en
 comparación con una estimulación 24 horas después del periodo de dosificación con carbacol (Post
 Antígeno).

Descripción detallada de invención

Las realizaciones de la presente invención incluyen los compuestos en los que R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en un anillo heterociclilo (en el que el punto de unión con el anillo heterociclilo en R_1 es un átomo de nitrógeno del anillo) y $-N(R_7R_8)$; en el que el anillo heterociclilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en a). arilalquilo (C_{1-4}), c). arilo, d). heteroarilo y i). heterociclilo (opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo y arilo; y, opcionalmente condensado con el carbono de unión para formar un resto heterociclilo espiro); y, en el que la porción arilo del sustituyente a). e i). y del sustituyente c). arilo está opcionalmente sustituida con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , arilo, heteroarilo, halógeno, hidroxilo, (halo) $_{1-3}$ alquilo (C_{1-4}) y (halo) $_{1-3}$ alcoxi (C_{1-4}); y, todas las demás variables que se han definido previamente.

Preferentemente, R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en un anillo heterociclilo (en el que el punto de unión con el anillo heterociclilo en R_1 es un átomo de nitrógeno del anillo) y $-N(R_7R_8)$; en el que el anillo heterociclilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en a). arilalquilo (C_{1-4}), c). arilo, d). heteroarilo y i). heterociclilo (opcionalmente sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo y arilo; y, opcionalmente condensado con el carbono de unión para formar un resto heterociclilo espiro); y, en el que la porción arilo del sustituyente a). e i). y del sustituyente c). arilo está opcionalmente sustituida con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi C_{1-4} y arilo; y, todas las demás variables que se han definido previamente.

Más preferentemente, R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo y $-N(R_7R_8)$; en el que el punto de unión con pirrolidinilo y piperidinilo es un átomo de nitrógeno de anillo; y, en el que pirrolidinilo y piperidinilo están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en a). feniletilo, c). fenilo (opcionalmente sustituido con metoxi), d). benzotiazolilo e i). imidazolidinilo (opcionalmente sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo y fenilo; y, opcionalmente condensado con el carbono de unión para formar un resto espiro); y, todas las demás variables que se han definido previamente.

Más preferentemente, R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo y $-N(R_7R_8)$; en el que el punto de unión con pirrolidinilo y piperidinilo es un átomo de nitrógeno del anillo en una posición; y, en el que pirrolidinilo y piperidinilo están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en a). feniletilo, c). fenilo (opcionalmente sustituido con metoxi), d). benzotiazolilo e i). imidazolidinilo (opcionalmente sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo y fenilo; y, opcionalmente condensado con el carbono de unión para formar un resto espiro); y, todas las demás variables que se han definido previamente.

Las realizaciones preferentes de la presente invención incluyen los compuestos en los que R_7 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} y alquenilo C_{2-4} .

Más preferentemente, R_7 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} .

Más preferentemente, R_7 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

Las realizaciones de la presente invención incluyen los compuestos en los que R_8 se selecciona entre el grupo que consiste en:

- aa). alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, (halo) $_{1-3}$ e hidroxilo;
- ab). cicloalquilo;
- ac). cicloalquenilo; y,
- ad). heterociclilo (en el que el punto de unión con R_8 es un átomo de carbono del anillo); en el que los sustituyentes ab). cicloalquilo, ac). cicloalquenilo y ad). heterociclilo (en el que ad). heterociclilo contiene al menos un átomo de nitrógeno del anillo) y la porción cicloalquilo del sustituyente aa). están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en:
- ba). alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en amino (con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-8}), (halo) $_{1-3}$ e hidroxilo;
- bb). alcoxi C_{1-8} ;
- bc). carbonilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , arilo, arilalquilo (C_{1-8}), arilalquenilo (C_{2-8}), heteroarilo, heteroarilalquilo (C_{1-8}) y heteroarilalquenilo (C_{2-8});
- bd). arilo;
- be). heteroarilo;
- bf). amino sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-8} ;

bh). halógeno;
 bi). hidroxi;
 bk). heterociclilo; y,
 bl). sulfonilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, arilo,
 5 arilalquilo (C₁₋₈), arilalquenilo (C₂₋₈), heteroarilo, heteroarilalquilo (C₁₋₈) y heteroarilalquenilo (C₂₋₈);
 en el que los sustituyentes bd). arilo, be). heteroarilo y bk). heterociclilo y las porciones arilo y heteroarilo
 del sustituyente bc). están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados
 10 independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido en un átomo de
 carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en (halo)₁₋₃), alcoxi C₁₋₄,
 amina (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en
 hidrógeno y alquilo C₁₋₄), halógeno e hidroxi;
 y, a condición de que el sustituyente opcional unido al átomo de nitrógeno del anillo heterociclilo ad). no
 esté seleccionado entre el grupo que consiste en bf). amina (sustituido con dos sustituyentes seleccionados
 15 independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₈), bh). halógeno, bi). hidroxi y
 bj). nitro.

Preferentemente, R₈ se selecciona entre el grupo que consiste en aa). cicloalquilalquilo (C₁₋₄), ab). cicloalquilo, ac).
 cicloalquenilo y ad). heterociclilo (en el que el punto de unión con el heterociclilo ad). en R₈ es un átomo de carbono
 del anillo; y, el heterociclilo ad). contiene un único átomo de nitrógeno del anillo); en el que los sustituyentes ab).
 cicloalquilo, ac). cicloalquenilo y ad). heterociclilo y la porción cicloalquilo del sustituyente aa). están opcionalmente
 20 sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en ba).
 alquilo C₁₋₄, bc). carbonilo (sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄,
 arilo, arilalquilo (C₁₋₄) y arilalquenilo (C₂₋₄)) y bd). arilo; en el que el sustituyente arilo bd). y las porciones arilo del
 sustituyente bc). están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente
 entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)amino, halógeno, hidroxi y (halo)₁₋₃ alquilo (C₁₋₄).

Más preferentemente, R₈ se selecciona entre el grupo que consiste en aa). adamant-1-ilmetilo, ab). ciclopentilo, ab).
 ciclohexilo, ac). ciclohexenilo, ad). pirrolidinilo y ad). piperidinilo (en el que el punto de unión de pirrolidinilo y
 piperidinilo con R₈ es un átomo de carbono del anillo); en el que ab). ciclohexilo, ac). ciclohexenilo, ad). pirrolidinilo y
 ad). piperidinilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente
 25 entre el grupo que consiste en ba). alquilo C₁₋₄, bc). carbonilo (sustituido con un sustituyente seleccionado entre el
 grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, arilo, arilalquilo (C₁₋₄) y arilalquenilo (C₂₋₄)) y bd). arilo; en el que sustituyente arilo
 bd). y las porciones arilo del sustituyente bc). están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes
 30 seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)amino,
 halógeno, hidroxi y (halo)₁₋₃ alquilo (C₁₋₄).

Más preferentemente, R₈ se selecciona entre el grupo que consiste en aa). adamant-1-ilmetilo, ab). ciclopentilo, ab).
 ciclohexilo, ac). ciclohexenilo, ad). pirrolidinilo y ad). piperidinilo (en el que el punto de unión de pirrolidinilo y
 piperidinilo con R₈ es un átomo de carbono del anillo); en el que ab). ciclohexilo, ac). ciclohexenilo, ad). pirrolidinilo y
 ad). piperidinilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente
 35 entre el grupo que consiste en ba). metilo, ba). *t*-butilo, bc). metilcarbonilo, bc). *i*-propilcarbonilo, bc). fenilcarbonilo,
 bc). naftalenilcarbonilo, bc). fenetilcarbonilo, bc). fenetenilcarbonilo y bd). fenilo; y, en el que el sustituyente bd).
 fenilo y las porciones fenilo y naftalenilo del sustituyente bc). están opcionalmente sustituidos con uno o dos
 40 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo, metoxi, *N,N*-dimetilamino,
 flúor, bromo, hidroxi y trifluorometilo.

Las realizaciones de la presente invención incluyen los compuestos en los que R₂ y R₃ están unidos al anillo de
 benceno (que se muestra en la Fórmula I) en átomos de carbono adyacentes. Las realizaciones preferentes de la
 45 presente invención incluyen los compuestos en los que R₂ y R₃ están seleccionados independientemente entre el
 grupo que consiste en ca). hidrógeno, cb). alquilo C₁₋₄, cc). alcoxi C₁₋₄, cd). alquenilo C₂₋₄, ce). amina (sustituido con
 dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄), cf).
 halógeno y cg). hidroxi; opcionalmente R₂ y R₃ juntos forman al menos un anillo condensado con el anillo de
 benceno; proporcionando de este modo un sistema de anillo múltiple; en el que el sistema de anillo múltiple se
 50 selecciona entre el grupo que consiste en naftaleno y antraceno; y, en el que el sistema de anillo múltiple puede
 estar opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que
 consiste en da). alquilo C₁₋₄, db). alcoxi C₁₋₄, dc). amina (sustituido con dos sustituyentes seleccionados
 independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄), dd). halógeno y de). hidroxi.

Más preferentemente, R₂ y R₃ están unidos al anillo de benceno en átomos de carbono adyacentes y están
 55 seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en ca). hidrógeno, cb). alquilo C₁₋₄, cd). alquenilo C₂₋₄,
 cf). halógeno y cg). hidroxi; opcionalmente, R₂ y R₃ juntos forman al menos un anillo condensado con el anillo de
 benceno; proporcionando de este modo un sistema de anillo múltiple; en el que el sistema de anillo múltiple es
 naftaleno; y, en el que el sistema de anillo múltiple puede estar opcionalmente sustituido con uno a cuatro
 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en da). alquilo C₁₋₄, db). alcoxi C₁₋₄, dc).
 60 amina (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno
 y alquilo C₁₋₄), dd). halógeno y de). hidroxi.

Más preferentemente, el sistema de anillo múltiple es un naftaleno no sustituido.

Las realizaciones de la presente invención incluyen los compuestos en los que R_4 se selecciona entre el grupo que consiste en arilo y heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , amino (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4}), ciano, halógeno, hidroxilo y (halo)₁₋₃ alquilo (C_{1-8}).

Preferentemente, R_4 se selecciona entre el grupo que consiste en arilo y heteroarilo (en el que heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , amino (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4}), ciano, halógeno, hidroxilo y (halo)₁₋₃ alquilo (C_{1-8})).

Más preferentemente, R_4 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, naftalenilo y benzotienilo (en el que benzotienilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes halógeno).

Aún más preferentemente, R_4 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, naftalenilo y benzotienilo (en el que benzotienilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente cloro).

Las realizaciones de la presente invención incluyen los compuestos en los que R_5 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} (opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en amino (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4}), (halo)₁₋₃ e hidroxilo).

Preferentemente, R_5 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} .

Más preferentemente, R_5 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

Aún más preferentemente, R_5 es hidrógeno.

Las realizaciones preferentes de la presente invención incluyen los compuestos en los que R_6 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , arilalquilo (C_{1-4}), alcoxi C_{1-4} , arilalcoxi (C_{1-4}), alquenilo C_{2-4} , alqueniloxi C_{2-4} , arilalquenilo (C_{2-4}), arilalqueniloxi (C_{2-4}), arilo, ariloxi e hidroxilo.

Más preferentemente, R_6 se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, metoxi, feniloxi e hidroxilo.

Aún más preferentemente, R_6 se selecciona entre el grupo que consiste en metilo e hidroxilo.

Las realizaciones preferentes de la presente invención incluyen los compuestos en los que Y no está presente y X es un sustituyente unido mediante un doble enlace seleccionado entre el grupo que consiste en O, S, imino, alquilimino (C_{1-4}) e hidroxilimino.

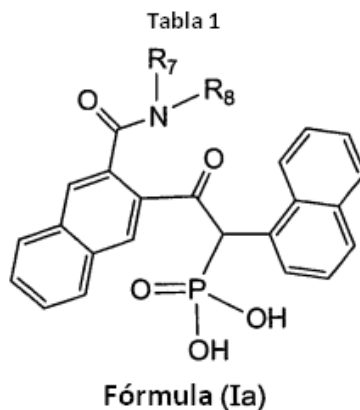
Más preferentemente, Y no está presente y X es un sustituyente unido mediante un doble enlace seleccionado entre el grupo que consiste en O, imino e hidroxilimino.

Aún más preferentemente, Y no está presente y X está unido O mediante un doble enlace.

Las realizaciones preferentes de la presente invención incluyen los compuestos en los que Z está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} .

Más preferentemente, Z es hidrógeno.

Las realizaciones de la presente invención incluyen los compuestos de Fórmula (Ia) que se muestran en la Tabla 1.



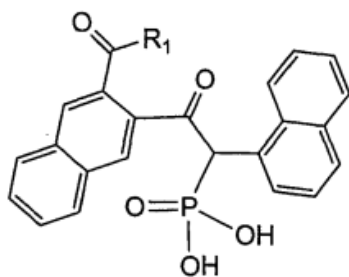
en la que

R₅, R₇ y R₈ están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en:

Cpd	R ₇	R ₈
1	CH ₃	4-fenilciclohexilo
2	CH ₃	1-(2-naftalenilcarbonil)-4-piperidinilo
3	CH ₃	1-[(6-metoxi-2-naftalenil)carbonil]-3-pirrolidinilo
4	CH ₃	1-[(6-bromo-2-naftalenil)carbonil]-4-piperidinilo
5	CH ₃	1-[3-(4-fluorofenil)-1-oxo-2-propenil]-3-pirrolidinilo
6	CH ₃	1-[1-oxo-3-fenil-2-propenil]-4-piperidinilo
9	CH ₃	1-[3-(4-metilfenil)-1-oxo-2-propenil]-4-piperidinilo
10	CH ₃	1-[1-oxo-3-[4-(trifluorometil)fenil]-2-propenil]-4-piperidinilo
13	CH ₃	1-[3-[4-(dimetilamino)fenil]-1-oxo-2-propenil]-4-piperidinilo
15	CH ₃	1-benzoil-4-piperidinilo
17	CH ₃	Ciclohexilo
18	CH ₃	1-[1-oxo-3-[4-(trifluorometil)fenil]propil]-4-piperidinilo
20	CH ₃	1-(2-metil-1-oxopropil)-4-piperidinilo
21	CH ₃	Ciclopentilo
22	CH ₃	4-(1,1-dimetiletil)ciclohexilo
24	CH ₃	1-[(6-hidroxi-2-naftalenil)carbonil]-4-piperidinilo
26	CH ₃	1-acetil-4-piperidinilo
27	CH ₃	4-metilciclohexilo
28	CH ₃	adamant-1-ilmetilo
29	CH ₃	4-fenil-3-ciclohexen-1-il
Y,		
30	H	1-(2-naftalenilcarbonil)-4-piperidinilo

5 y los racematos, los enantiómeros, los diastereómeros y las sales de los mismos.

Las realizaciones de la presente invención incluyen los compuestos de Fórmula (Ib) que se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

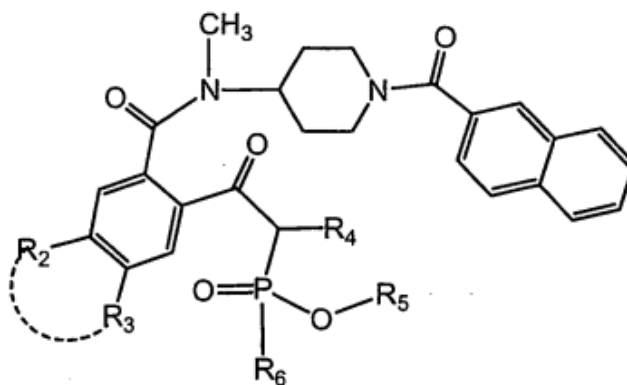
Fórmula (Ib)

en la que
 R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en:

Cpd	R ₁
7	4-fenil-1-piperidinilo
8	4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-ilo
12	4-(4-metoxifenil)-1-piperidinilo
14	4-(3-metoxifenilo-1-piperidinilo
16	4-(2-benzotiazolil)-1-piperidinilo
19	3-fenil-1-pirrolidinilo
y,	
25	3-(2-feniletil)-1-pirrolidinilo

y los racematos, los enantiómeros, los diastereómeros y las sales de los mismos.

- 5 Las realizaciones de la presente invención incluyen los compuestos de Fórmula (Ic) que se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Fórmula (Ic)

en la que R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en:

Cpd	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
11	tomados en conjunto para formar fenilo		fenilo	H	OH
23	tomados en conjunto para formar fenilo		1-naftalenilo	CH ₃	OH
31	H	H	1-naftalenilo	H	OH
32	tomados en conjunto para formar fenilo		1-naftalenilo	H	CH ₃
Y,					
33	tomados en conjunto para formar fenilo		5-cloro-benzo[b]tien-3-ilo	H	OH

y los racematos, enantiómeros, diastereómeros y sales de los mismos.

En las realizaciones para la Fórmula (II), las realizaciones preferentes de R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son como se ha descrito previamente.

Preferentemente, R₁₀ se selecciona entre el grupo que consiste en

- 5 a). sulfonilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, arilo, arilalquilo (C₁₋₈), arilalquenilo (C₂₋₈), cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, heteroarilalquilo (C₁₋₈) y heteroarilalquenilo (C₂₋₈);
 b). carbonilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, arilo, arilalquilo (C₁₋₈), arilalquenilo (C₂₋₈), cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, heteroarilalquilo (C₁₋₈), heteroarilalquenilo (C₂₋₈), -OR₁₁ y amino (con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo
 10 que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, arilo, arilalquilo C₁₋₈, arilcarbonilo, arilalquil C₁₋₈ carbonilo y heteroarilalquilo C₁₋₈);
 c). alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, (halo)₁₋₃, hidroxilo, -C(O)R₁₂ y amino (con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, arilalquilo C₁₋₈, arilcarbonilo, arilalquil C₁₋₈ carbonilo y heteroarilalquilo C₁₋₈);
 15 d). arilo; y
 e). heteroarilo;
 en el que la porción heterociclo, cicloalquilo, cicloalquenilo de a)., b)., y c). está opcionalmente sustituida con uno o
 20 dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en:

- ea). oxo
 eb). carbonilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, arilo, arilalquilo (C₁₋₈), arilalquenilo (C₂₋₈), cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo heteroarilo, heteroarilalquilo (C₁₋₈), heteroarilalquenilo (C₂₋₈) y amino (con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el
 25 grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, arilalquilo C₁₋₈, arilcarbonilo, arilalquil C₁₋₈ carbonilo y heteroarilalquilo C₁₋₈);
 ec). alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en amino (con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, arilalquilo C₁₋₈, arilcarbonilo, arilalquil C₁₋₈ carbonilo y heteroarilalquilo C₁₋₈), arilo, cicloalquilo,
 30 cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, (halo)₁₋₃, e hidroxilo;
 ed). arilo ; y
 ef). (halo)₁₋₃

- en el que la porción arilo de los sustituyentes a)., b)., c)., ec). y ed)., la porción heteroarilo de los sustituyentes a)., b)., c). y ec). y los sustituyentes d). arilo y e). heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro
 35 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en
 fa). alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, (halo)₁₋₃, hidroxilo, -C(O)R₁₂ y amino (con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, arilalquilo C₁₋₈, arilcarbonilo, arilalquil C₁₋₈ carbonilo y heteroarilalquilo C₁₋₈);
 40 fb). alquenilo C₂₋₄ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en amino (con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₈), (halo)₁₋₃ e hidroxilo;
 fc). alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en (halo)₁₋₃ e hidroxilo;
 45 fd). cicloalquilo,
 fe). heterocicilo,
 ff). arilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈ y halógeno;
 fg). heteroarilo,
 50 fh). hidroxilo;
 fi). hidroxilo;
 fj). nitro; y
 fk). (halo)₁₋₃;

- en el que la porción arilo del arilalquilo C₁₋₈, arilcarbonilo, arilalquil C₁₋₈ carbonilo de fa). está opcionalmente
 55 sustituida con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en amino (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₈), (halo)₁₋₃ e hidroxilo), alcoxi C₁₋₄ (opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en (halo)₁₋₃), amino (sustituido con dos
 60 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄), halógeno, hidroxilo y nitro.

Preferentemente, R₁₁ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- aa). alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, amino (con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄), (halo)₁₋₃ e hidroxi;
- en el que las porciones cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo del sustituyente aa). están opcionalmente sustituidas con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en:
- ba). alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en amino (con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄), (halo)₁₋₃ e hidroxi;
- bb). alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en carboxilo, (halo)₁₋₃ e hidroxi;
- bc). carbonilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, arilo, arilalquilo (C₁₋₄), arilalquenilo (C₂₋₄), heteroarilo, heteroarilalquilo (C₁₋₄) y heteroarilalquenilo (C₂₋₄);
- bd). arilo;
- be). heteroarilo;
- bf). amino sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;
- bh). (halo)₁₋₃;
- bi). hidroxi; y
- bk). heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes oxo; y,

en el que los sustituyentes bd). arilo, be). heteroarilo y bk). heterociclilo y las porciones arilo y heteroarilo del sustituyente bc). están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en amino (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄), (halo)₁₋₃ e hidroxi), alcoxi C₁₋₄ (opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en (halo)₁₋₃), amino (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄), halógeno, hidroxi y nitro;

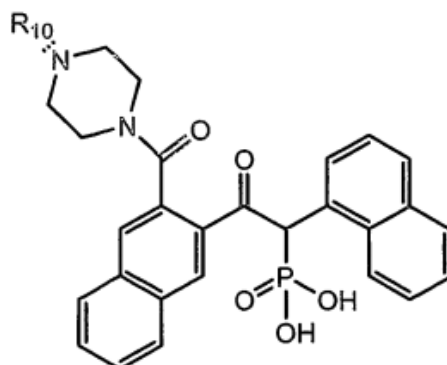
Preferentemente, R₁₂ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, arilo, arilalquilo (C₁₋₄), arilalquenilo (C₂₋₄), cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo heteroarilo, heteroarilalquilo (C₁₋₄), heteroarilalquenilo (C₂₋₄), -OR₁₁ y amino (con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilalquilo C₁₋₄, arilcarbonilo, arilalquil C₁₋₄ carbonilo y heteroarilalquilo C₁₋₄); en el que arilo y la porción heteroarilo de R₁₂ están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en:

- fa). alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, (halo)₁₋₃, hidroxi, -C(O)R₁₁ y amino (con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, arilalquilo C₁₋₄, arilcarbonilo, arilalquil C₁₋₄ carbonilo y heteroarilalquilo C₁₋₄);
- fb). alquenilo C₂₋₄ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en amino (con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄), (halo)₁₋₃ e hidroxi;
- fc). alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en (halo)₁₋₃ e hidroxi;
- fd). cicloalquilo,
- fe). heterociclilo,
- ff). arilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y halógeno;
- fg). heteroarilo,
- fh). (halo)₁₋₃;
- fi). hidroxi; y
- fj). nitro;

en el que la porción arilo del arilalquilo C₁₋₈, arilcarbonilo, arilalquil C₁₋₈ carbonilo de fa). está opcionalmente sustituida con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en amino (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₈), (halo)₁₋₃ e hidroxi), alcoxi C₁₋₄ (opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en (halo)₁₋₃), amino (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄), halógeno, hidroxi y nitro;

Las realizaciones de la presente invención incluyen los compuestos de Fórmula (IIa) que se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4



Cpd	R ₁₀
37	naftalen-2-il-acetilo
38	2-naftoilo
39	1-(4-hidroxifenilo)
40	1-(4-metoxifenilo)
41	N-[5-(sulfonil)-tiofen-2-ilmetil]-benzamida
42	6-cloro-5-sulfonil-imidazo[2,1-b]tiazol
43	Naftil-2-aminocarbonilo
44	1-(4-fluorofenilo)

y los racematos, los enantiómeros, los diastereómeros y las sales de los mismos.

Los compuestos de la presente invención también pueden estar presentes en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de la presente invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. La FDA aprobó las formas de sales farmacéuticamente aceptables (Ref. International J. Pharm. 1986, 33, 201-217; J. Pharm. Sci., 1977, 66(1), p1) que incluye las sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables.

Las sales ácidas/aniónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, y no se limitan a acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gliceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloreuro, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teocato, tosilato y trietyoduro. Los ácidos orgánicos o inorgánicos también incluyen, y no se limitan a, ácido yodhídrico, perclórico, sulfúrico, fosfórico, propiónico, glicólico, metanosulfónico, hidroxietanosulfónico, oxálico, 2-naftalenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclohexanosulfámico, sacarínico o ácido trifluoroacético.

Las sales básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, y no se limitan a aluminio, 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol (también conocido como tris(hidroximetil)aminometano, trometano o "TRIS"), amoniaco, benzatina, *t*-butilamina, calcio, gluconato cálcico, hidróxido cálcico, cloroprocaína, colina, bicarbonato de colina, cloruro de colina, ciclohexilamina, dietanolamina, etilendiamina, litio, LiOMe, L-lisina, magnesio, meglumina, NH₃, NH₄OH, N-metil-D-glucamina, piperidina, potasio, *t*-butóxido potásico, hidróxido potásico (acuoso), procaína, quinina, SEH, sodio, carbonato sódico, 2-etilhexanoato sódico, hidróxido sódico, trietanolamina (TEA) o cinc.

Los compuestos de la presente invención se pueden poner en contacto con un catión farmacéuticamente aceptable seleccionado entre el grupo que consiste en aluminio, 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol (también conocido como tris(hidroximetil)aminometano, trometano o "TRIS"), amoniaco, benzatina, *t*-butilamina, calcio, gluconato cálcico, hidróxido cálcico, cloroprocaína, colina, bicarbonato de colina, cloruro de colina, ciclohexilamina, dietanolamina, etilendiamina, litio, LiOMe, L-lisina, magnesio, meglumina, NH₃, NH₄OH, N-metil-D-glucamina, piperidina, potasio, *t*-butóxido potásico, hidróxido potásico (acuoso), procaína, quinina, SEH, sodio, carbonato sódico, 2-etilhexanoato sódico, hidróxido sódico, trietanolamina (TEA) y cinc para formar una sal.

Los cationes preferentes para su uso con los compuestos de la presente invención se seleccionan entre el grupo que

consiste en benzatina, *t*-butilamina, gluconato cálcico, hidróxido cálcico, bicarbonato de colina, cloruro de colina, ciclohexilamina, dietanolamina, etilendiamina, LiOMe, L-lisina, NH₃, NH₄OH, N-metil-D-glucamina, piperidina, *t*-butóxido potásico, hidróxido potásico (acuoso), procaína, quinina, carbonato sódico, 2-etilhexanoato sódico, hidróxido sódico, trietanolamina y trometano.

- 5 Más preferentemente, los cationes para su uso con los compuestos de la presente invención se seleccionan entre el grupo que consiste en *t*-butilamina, NH₄OH y trometano.

Más preferentemente, el catión para uso con los compuestos de la presente invención es trometano.

- La presente invención incluye dentro de su alcance los profármacos de los compuestos de la presente invención. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos, los cuales se pueden convertir fácilmente *in vivo* en un compuesto activo. De este modo, en los procedimientos de tratamiento de la presente invención, el término "administración" incluirá el tratamiento de los diversos trastornos que se han descrito con el compuesto que se ha desvelado específicamente o con un compuesto profármaco que obviamente estaría incluido dentro del alcance de la presente invención aunque no se desvele de forma específica, que incluye, pero no se limita a los ésteres de difenilfosfonato o de difenilfosfinato de determinados compuestos de la presente invención. Los procedimientos convencionales para la selección y la preparación de los derivados adecuados de los profármacos se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier.

- Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden tener al menos un centro quiral y de ese modo pueden existir en forma de enantiómeros. Además, los compuestos de la presente invención también pueden tener dos o más centros quirales y de ese modo también pueden existir en forma de diastereómeros. Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención dan lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Por consiguiente, los compuestos se pueden preparar en forma de una mezcla racémica o, mediante síntesis enantioespecífica o resolución, en forma de los enantiómeros individuales. Los compuestos se pueden resolver, por ejemplo, a partir de una mezcla racémica en sus componentes racematos mediante técnicas estándar tales como la formación de pares diastereoméricos mediante la formación de sal con una base ópticamente activa, seguido de cristalización fraccionada y regeneración de los compuestos de la presente invención. La mezcla racémica también se puede resolver por formación de los ésteres o las amidas diastereoméricos, seguido de separación cromatográfica y retirada del auxiliar quiral. De forma alternativa, los compuestos se pueden resolver usando una columna para HPLC quiral. Se debe apreciar que todos estos isómeros y las mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención en los que Z forma un doble enlace con el carbono de unión con X, Y no está presente y X es hidroxilo pueden tener al menos una forma tautomérica ceto-enol y pueden existir de este modo en equilibrio en forma de sus isómeros geométricos. Se debe entender que estos isómeros y las mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

- 35 Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto se puede conseguir por medio de grupos protectores convencionales, tales como los que se han descrito en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y en T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores se pueden retirar en una etapa posterior conveniente usando los procedimientos conocidos en la técnica.

Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos pueden existir en forma de polimorfos y como tales se pretenden incluir en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y dichos solvatos también se pretenden incluir dentro del alcance de la presente invención.

- 45 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, "alquilo", si se usa sólo o como parte de un grupo sustituyente, se refiere a cadenas de carbono lineales o ramificadas que tienen de 1 a 8 átomos de carbono o cualquier número dentro de este intervalo. El término "alcoxi" se refiere a un grupo sustituyente -O-alquilo, en el que alquilo es como se ha definido anteriormente. De forma análoga, los términos "alquenilo" y "alquinilo" se refieren a cadenas de carbono lineales o ramificadas que tienen de 2 a 8 átomos de carbono o cualquier número dentro de este intervalo, en el que una cadena alquenilo tiene al menos un doble enlace en la cadena y una cadena alquinilo que tiene al menos un triple enlace en la cadena. Una cadena alquilo y alcoxi puede estar sustituida en un átomo de carbono terminal o, cuando actúa como un grupo de enlace, dentro de la cadena de carbono.

- El término "cicloalquilo" se refiere a anillos de hidrocarburo saturados o parcialmente insaturados, monocíclicos o policíclicos de 3 a 20 miembros de átomos de carbono (preferentemente de 3 a 12 miembros de átomos de carbono). Adicionalmente, un anillo cicloalquilo puede estar opcionalmente condensado con uno o más anillos cicloalquilo. Los ejemplos de tales anillos incluyen, y no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o adamantilo.

El término "cicloalquenilo" se refiere a anillos de hidrocarburo no aromático monocíclico o policíclico, parcialmente

insaturado, de 3 a 20 miembros de átomos de carbono (preferentemente de 3 a 12 miembros de átomos de carbono). Típicamente, un anillo de 3 a 5 miembros contiene un doble enlace y un anillo de 6 a 9 miembros contiene dobles enlaces múltiples. Adicionalmente, un anillo cicloalqueno puede estar opcionalmente condensado con uno o más anillos cicloalquilo o anillos cicloalqueno. Los ejemplos de dichos anillos incluyen, y no se limitan a, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, o ciclohepteno.

El término "heterociclilo" se refiere a un anillo cíclico no aromático de 5 a 8 miembros en el que de 1 a 4 miembros son nitrógeno o un anillo cíclico no aromático de 5 a 8 miembros en el que uno o dos miembros son nitrógeno y un miembro es oxígeno o azufre; en el que, opcionalmente, el anillo contiene uno o dos enlaces insaturados. Como alternativa, el anillo heterociclilo puede estar condensado con un anillo de benceno (heterociclilo condensado con benzo), un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros (que contiene uno de O, S o N y, opcionalmente, un nitrógeno adicional), un anillo cicloalquilo o cicloalqueno de 5 a 7 miembros, un anillo heterociclilo de 5 a 7 miembros (de la misma definición anterior pero sin la opción de un anillo condensado adicional) o condensado con el carbono de unión de un anillo cicloalquilo, cicloalqueno o heterociclilo para formar un resto espiro. Para los compuestos actuales de la presente invención, los miembros del anillo de átomos de carbono que forman el anillo heterociclilo están totalmente saturados. Otros compuestos de la presente invención pueden tener un anillo heterociclilo parcialmente saturado. Además, el heterociclilo puede estar unido por puente para formar anillos bicíclicos. Los anillos heterociclilo preferentes parcialmente saturados pueden tener de uno a dos dobles enlaces. Tales compuestos no se consideran como totalmente aromáticos y no se mencionan como compuestos heteroarilo. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, y no se limitan a, pirrolinilo (incluyendo 2H-pirrol, 2-pirrolinilo ó 3-pirrolinilo), pirrolidinilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y piperazinilo. En la presente invención, cuando R₁ se selecciona entre heterociclilo, el término "heterociclilo" se refiere a un anillo cíclico no aromático de 5 a 8 miembros en el que de 1 a 4 miembros son nitrógeno; en el que, el punto de unión del anillo heterociclilo con R₁ es un miembro del anillo de nitrógeno; y, en el que opcionalmente el anillo contiene uno o dos (para anillos de 5 y 6 miembros) o dos (para anillos de 6, 7 y 8 miembros) enlaces insaturados.

El término "arilo" se refiere a un anillo monocíclico aromático, insaturado de 6 miembros de carbono o a un anillo policíclico aromático, insaturado de 10 a 20 miembros de carbono. Adicionalmente, un anillo arilo puede estar opcionalmente condensado con uno o más anillos de benceno (arilo condensado con benzo), anillos cicloalquilo (por ejemplo cicloalquilo condensado con benzo) o anillos cicloalqueno (por ejemplo cicloalqueno condensado con benzo) en el que, para los fines de las presentes definiciones, los anillos cicloalquilo y los anillos cicloalqueno pueden estar condensados con un anillo de benceno adicional (para proporcionar sistemas anulares múltiples condensados tales como fluoreno). Los ejemplos de tales anillos arilo incluyen, y no se limitan a, fenilo, naftalenilo, fluorenilo, indenilo o antraceno.

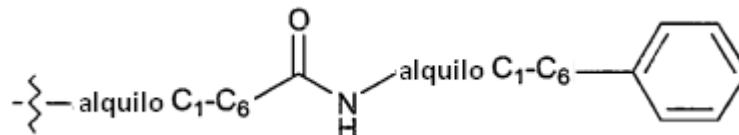
El término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático de 5 ó 6 miembros en el que el anillo consta de átomos de carbono y tiene al menos un miembro heteroátomo. Los heteroátomos adecuados incluyen nitrógeno, oxígeno o azufre. En el caso de los anillos de 5 miembros, el anillo heteroarilo contiene un miembro de nitrógeno, oxígeno o azufre y, además, puede contener hasta dos nitrógenos adicionales. En el caso de los anillos de 6 miembros, el anillo heteroarilo puede contener de uno a tres átomos de nitrógeno. Para el caso en el que el anillo de 6 miembros tiene tres nitrógenos, como mucho dos átomos de nitrógeno son adyacentes. Opcionalmente, el anillo heteroarilo está condensado con un anillo de benceno (heteroarilo condensado con benzo), un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros (que contiene uno de O, S o N y, opcionalmente, un nitrógeno adicional), un anillo alicíclico de 5 a 7 miembros o un anillo heterociclo de 5 a 7 miembros (como se ha definido anteriormente pero sin la opción de un anillo condensado adicional). Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, y no se limitan a, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo; los grupos heteroarilo condensado incluyen indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzofurilo, benzotienilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, quinolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo o quinazolinilo.

El término "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo). De forma análoga, el término "arilalcoxi" indica un grupo alcoxi sustituido con un grupo arilo (por ejemplo, benciloxi).

Como se usa en el presente documento, el término "carboxilo" se refiere al grupo de enlace -C(O)O- o (cuando se usa en consecuencia) al sustituyente -COOH; el término "imino" se refiere al sustituyente HN=.

Siempre que el término "alquilo" o "arilo" o cualquiera de sus raíces de prefijo aparecen en un nombre de un sustituyente (por ejemplo, arilalquilo, alquilamino) se deberá interpretar como que incluye aquellas limitaciones dadas anteriormente para "alquilo" y "arilo." Los números de átomos de carbono designados (por ejemplo, C₁-C₆) se referirán independientemente al número de átomos de carbono en un resto alquilo o a la porción alquilo de un sustituyente mayor en el que el alquilo aparece en forma de su raíz de prefijo. Sin embargo, para una claridad en los términos "cicloalquilo condensado con benzo C₉-C₁₄", "cicloalqueno condensado con benzo C₉-C₁₄", "arilo condensado con benzo C₉-C₁₄"; C₉-C₁₄ se refiere al número de átomos de carbono tanto en el anillo de benceno (6) como el número de átomos en el anillo condensado con el anillo de benceno, pero no incluye los átomos de carbono que se pueden colgar de estos sistemas anulares múltiples. La cantidad de sustituyentes unidos a un resto "opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes" está limitada a la cantidad de valencias abiertas en el resto disponibles para su sustitución.

En general, con las reglas de nomenclatura estándar usadas a lo largo de la presente de divulgación, la porción terminal de la cadena lateral designada se describe en primer lugar seguido del grupo funcional adyacente al punto de unión. De este modo, por ejemplo, un sustituyente "fenilalquil C₁-C₆ amidoalquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo de fórmula:



Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en una ubicación particular en una molécula sea independiente de sus definiciones en cualquier otro lugar de esa molécula. Se entiende que los sustituyentes y los patrones de sustitución en los compuestos de la presente invención los puede seleccionar cualquier experto habitual en la materia para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que se puedan sintetizar fácilmente mediante técnicas conocidas en la técnica así como aquellos procedimientos que se exponen en el presente documento.

Una composición ilustrativa de la presente invención es la que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquiera de los compuestos que se han descrito anteriormente. También es ilustrativa de la presente invención una composición preparada mezclando cualquiera de los compuestos que se han descrito anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Una ilustración adicional de la presente invención es un procedimiento para la elaboración de una composición que comprende la mezcla de cualquiera de los compuestos que se han descrito anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La presente invención también proporciona las composiciones que comprenden uno o más compuestos de la presente invención en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores útiles de la serina proteasa (en particular, inhibidores de la cathepsina G y quimasa) útiles para el tratamiento de trastornos inflamatorios y mediados por la serina proteasa. Algunos de estos trastornos incluyen, los trastornos inflamatorios y mediados por la serina proteasa que incluyen, y no se limitan a, afecciones inflamatorias pulmonares, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, asma, enfisema pulmonar, bronquitis, psoriasis, rinitis alérgica, rinitis vírica, isquemia, artritis, glomerulonefritis, formación de adherencias postoperatorias y lesión por reperfusión. Estos compuestos serían útiles en el tratamiento de los estados de enfermedad causados por la angiotensina II que incluyen pero no se limitan a hipertensión, infarto de miocardio por hipercardia, arteriosclerosis, retinopatía diabética y no diabética, reestenosis vascular y similares. Adicionalmente, estos compuestos se pueden usar para la modulación inmune. La utilidad de los compuestos para el tratamiento de trastornos inflamatorios y mediados por la serina proteasa se puede determinar de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el presente documento.

Una realización de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento de trastornos inflamatorios y mediados por la serina proteasa en un sujeto con necesidad del mismo que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o de las composiciones que se han descrito anteriormente. También está incluido en la presente invención el uso de un compuesto de Fórmula (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno inflamatorio o mediado por la serina proteasa en un sujeto con la necesidad del mismo. El término "tratamiento" como se usa en el presente documento se refiere a un procedimiento para la mejora, detención, retraso o alivio de un trastorno inflamatorio o mediado por la serina proteasa en el sujeto necesidad del mismo. Todos estos procedimientos de tratamiento tienen por objeto estar dentro del alcance de la presente invención.

De acuerdo con los procedimientos de la presente invención, los componentes individuales de las composiciones que se han descrito en el presente documento también se pueden administrar de forma separada en diferentes momentos durante el curso de la terapia o de forma simultánea en formas de combinación divididas o únicas. Se entiende por lo tanto que la presente invención incluye todos los regímenes de tratamiento simultáneo o alternativo y el término "administración" se debe interpretar en consecuencia.

El término "sujeto" como se usa en el presente documento, se refiere a un animal (preferentemente, un mamífero; más preferentemente, un ser humano) que ha sido el objeto del tratamiento, observación o experimentación.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad del compuesto activo o del agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o médica en un sistema tisular, animal o humano, que está investigando un científico, veterinario, doctor en medicina, u otro clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o del trastorno que se está tratando.

Como se usa en el presente documento, el término "composición" pretende incluir un producto que comprenda los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, de forma directa o indirecta, a partir de las combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Para preparar las composiciones de la presente invención, se mezclan íntimamente uno o más compuestos de Fórmula (I) o una sal de los mismos como principio activo con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas convencionales de composición farmacéutica, cuyo vehículo puede tomar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración (por ejemplo oral o parenteral). Los vehículos farmacéuticamente aceptables son bien conocidos en la técnica. Las descripciones de algunos de estos vehículos farmacéuticamente aceptables se pueden encontrar en *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, publicado por la Asociación Farmacéutica Americana y la Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña.

Los procedimientos para la formulación de composiciones se han descrito en numerosas publicaciones tales como *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Segunda Edición. Revisada y Ampliada, Volúmenes 1-3, editada por Lieberman y col; *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications*, Volúmenes 1-2, editada por Avis y col; y *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, Volúmenes 1-2, editada por Lieberman y col; publicada por Marcel Dekker, Inc.

En la preparación de una composición de la presente invención en forma de dosificación líquida para su administración oral, tópica, inhalación/insuflación y parenteral, se pueden emplear cualquiera de los medios o excipientes farmacéuticos habituales. De este modo, para las formas de dosificación líquida, tales como suspensiones (es decir coloides, emulsiones y dispersiones) y soluciones, se pueden emplear los vehículos y los aditivos adecuados que incluyen pero no se limitan a agentes humectantes, dispersantes, agentes para la floculación, espesantes, agentes para el control del pH (es decir tampones), agentes osmóticos, agentes colorantes, sabores, aromas, conservantes (es decir, para controlar el crecimiento microbiano, etc.) farmacéuticamente aceptables y un vehículo líquido. Para cada forma de dosificación líquida no se necesitarán todos los componentes que se han enumerado anteriormente.

En las preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, gránulos, cápsulas, comprimidos encapsulados, cápsulas de gel, píldoras y comprimidos (incluyendo cada uno formulaciones de liberación inmediata, de liberación controlada y de liberación sostenida), los vehículos y los aditivos adecuados incluyen pero no se limitan a diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, emolientes, agentes disgregantes y similares. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma de dosificación unitaria oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente los vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden estar recubiertos con azúcar, recubiertos con gelatina, recubiertos con una película o recubiertos de forma entérica mediante técnicas estándar.

Preferentemente estas composiciones se encuentran en formas de dosificación unitaria a partir de formas tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, pastillas para chupar, soluciones o suspensiones parenterales estériles, pulverizaciones en aerosoles o líquidas de dosis medida, gotas, ampollas, dispositivos de autoinyección o supositorios para su administración por las vías oral, intranasal, sublingual, intraocular, transdérmica, parenteral, rectal, vaginal, inhalación o insuflación. De forma alternativa, la composición se puede presentar en una forma adecuada para su administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal de decanoato, se puede adaptar para proporcionar una preparación de liberación prolongada para inyección intramuscular.

Para la preparación de composiciones sólidas tales como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, por ejemplo los ingredientes convencionales para la producción de comprimidos tales como diluyentes, aglutinantes, adhesivos, disgregantes, lubricantes, antiadherentes y emolientes. Los diluyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidón (es decir almidón de maíz, de trigo o de patata, los cuales se pueden hidrolizar), lactosa (granulada, liofilizada o anhidra), sacarosa, diluyentes basados en la sacarosa (azúcar glaseado; sacarosa más aproximadamente del 7 al 10 por ciento en peso de azúcar invertido; sacarosa más aproximadamente un 3 por ciento en peso de dextrinas modificadas; sacarosa más azúcar invertido, aproximadamente un 4 por ciento en peso de azúcar invertido, aproximadamente de un 0,1 a un 0,2 por ciento en peso de almidón de maíz y estearato de magnesio), dextrosa, inositol, manitol, sorbitol, celulosa microcristalina (es decir celulosa microcristalina AVICEL™ disponible en FMC Corp.), fosfato dicálcico, dihidrato de sulfato cálcico, trihidrato de lactato cálcico y similares: los aglutinantes y los adhesivos adecuados incluyen, pero no se limitan a goma arábiga, goma guar, goma de tragacanto, sacarosa, gelatina, glucosa, almidón, y compuestos celulósicos (es decir metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, y similares), aglutinantes solubles en agua o dispersables (es decir ácido algínico y las sales del mismo, silicato de magnesio y aluminio, hidroxietilcelulosa [es decir TYLOSE™ disponible en Hoechst Celanese], polietilenglicol, ácidos polisacáridos, bentonitas, polivinilpirrolidona, polimetacrilatos y almidón pregelatinizado) y similares. Los disgregantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidones (de maíz, patata, etc.), glicolatos sódicos de almidón, almidones pregelatinizados, arcillas (silicato de magnesio y de aluminio), celulosas (tales como carboximetilcelulosa sódica y celulosa microcristalina reticuladas), alginatos, almidones pregelatinizados (es decir almidón de maíz, etc.), gomas (es decir goma de agar, de guar, de algarroba, de karayá, de pectina, y de tragacanto), polivinilpirrolidona reticulada y similares. Los lubricantes y los antiadherentes adecuados incluyen, pero

no se limitan a, estearatos (magnesio, calcio y sodio), ácido esteárico, ceras de talco, stearowet, ácido bórico, cloruro sódico, DL-leucina, carbowax 4000, carbowax 6000, oleato sódico, benzoato sódico, acetato sódico, lauril sulfato sódico, lauril sulfato de magnesio y similares. Los emolientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, talco, almidón de maíz, sílice (es decir sílice CAB-O-SIL[™] disponible en Cabot, sílice SYLOID[™] disponible en W.R. Grace/Davison, y sílice AEROSIL[™] disponible en Degussa) y similares. Los edulcorantes y los agentes de sabor se pueden añadir a las formas de dosificación sólida que se pueden masticar para mejorar el sabor agradable de la forma de dosificación oral. Adicionalmente, los colorantes y los agentes de recubrimiento se pueden añadir o aplicar a la forma de dosificación sólida para facilitar la identificación del fármaco o con fines estéticos. Estos vehículos se formulan con el principio activo farmacéutico para proporcionar una dosis apropiada, exacta del principio activo farmacéutico con un perfil de liberación terapéutico.

Por lo general estos vehículos se mezclan con el principio activo farmacéutico para formar una composición de formulación previa sólida que contiene una mezcla homogénea del principio activo farmacéutico de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por lo general la formulación previa estará formada por uno a tres procedimientos comunes: (a) granulación por vía húmeda, (b) granulación por vía seca y (c) mezcla en seco. Cuando se hace referencia a estas composiciones de formulación previa como homogéneas, se refiere a que el principio activo se dispersa de forma uniforme por toda la composición de manera que la composición se pueda subdividir fácilmente en formas de dosificación igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de formulación previa sólida después se subdivide en formas de dosificación única del tipo que se ha descrito anteriormente que contiene de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg del principio activo de la presente invención. Los comprimidos o las píldoras que contienen las nuevas composiciones también se pueden formular en comprimidos o píldoras de múltiples capas para proporcionar productos de liberación sostenida o proporcionar productos de liberación dual. Por ejemplo, un comprimido o una píldora de liberación dual pueden comprender un componente de dosificación interna y un componente de dosificación externa, estando el último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes se pueden separar mediante una capa entérica, que sirve para soportar la disgregación en el estómago y permite que el componente interno pase de forma intacta al duodeno o que se retrase su liberación. Se pueden usar una diversidad de materiales tales como capas o recubrimientos entéricos, materiales que incluyen un número de materiales poliméricos tales como, goma laca, acetato de celulosa, ftalato acetato de celulosa, ftalato acetato de polivinilo, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, succinato acetato de hidroxipropil metil celulosa, copolímeros de metacrilato y acrilato de etilo y similares. Los comprimidos de liberación sostenida también se pueden elaborar por recubrimiento con una película o por granulación por vía húmeda usando sustancias ligeramente solubles o insolubles en solución (que para una granulación por vía húmeda actúa como agentes aglutinantes) o sólidos de bajo punto de fusión en una forma fundida (que en una granulación por vía húmeda pueden incorporar el principio activo). Estos materiales incluyen ceras de polímeros naturales y sintéticos, aceites hidrogenados, ácidos y alcoholes grasos (es decir cera de abejas, cera de carnauba, alcohol cetílico, alcohol cetilesteárico, y similares), ésteres de jabones metálicos de ácidos grasos, y otros materiales aceptables que se pueden usar para granular, recubrir, atrapar o de otro modo, limitar la solubilidad de un principio activo para conseguir un producto de liberación prolongada o sostenida.

Las formas líquidas en las que las nuevas composiciones de la presente invención se pueden incorporar para su administración por vía oral o por inyección incluyen, pero no se limitan a soluciones acuosas, jarabes con sabores adecuados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones condimentadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes de suspensión adecuados para la suspensiones acuosas, incluyen las gomas sintéticas y naturales tales como, goma arábica, de agar, de alginato (es decir alginato de propileno, alginato sódico y similares), de guar, de karayá, de algarroba, de pectina, de tragacanto, y de xantano, agentes celulósicos tales como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, y las combinaciones de los mismos, polímeros sintéticos tales como polivinil pirrolidona, carbómero (es decir carboxipolimetileno), y polietilenglicol; arcillas tales como bentonita, hectorita, atapulgita o sepiolita; y otros agentes de suspensión farmacéuticamente aceptables tales como lecitina, gelatina o similares. Los tensioactivos adecuados incluyen pero no se limitan docusato sódico, lauril sulfato sódico, polisorbato, octoxinol-9, nonoxinol-10, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, polioxámero 188, polioxámero 235 y las combinaciones de los mismos. Los agentes defloculantes o dispersantes incluyen lecitinas de calidad farmacéutica. Los agentes floculantes adecuados incluyen pero no se limitan a electrolitos neutros simples (es decir cloruro sódico, cloruro potásico, y similares), polímeros insolubles altamente cargados y especies polielectrolíticas, iones divalentes o trivalentes solubles en agua (es decir sales cálcicas, alumbres o sulfatos, citratos y fosfatos) que se pueden usar conjuntamente en las formulaciones en forma de tampones de pH y agentes floculantes. Los conservantes adecuados incluyen pero no se limitan a parabenos (es decir metilo, etilo, n-propilo y n-butilo), ácido sórbico, timerosal, sales de amonio cuaternario, alcohol bencílico, ácido benzoico, gluconato de clorhexidina, feniletanol y similares. Existen muchos vehículos líquidos que se pueden usar en las formas de dosificación farmacéutica líquidas, sin embargo, el vehículo líquido que se usa en una forma de dosificación particular debe ser compatible con el agente o los agentes de suspensión. Por ejemplo, los vehículos líquidos no polares tales como los ésteres grasos y los vehículos líquidos oleosos se usan mejor con los agentes de suspensión tales como tensioactivos inferiores de HLB (Equilibrio Hidrófilo-Lipófilo), hectorito de estearalconio, resinas insolubles en agua, polímeros formadores de películas insolubles en agua similares. Por el contrario, los líquidos polares tales como agua, alcoholes, polioles y glicoles se usan mejor con agentes de suspensión tales como tensioactivos superiores de HLB, silicatos de arcillas,

gomas, agentes celulósicos solubles en agua, polímeros solubles en agua y similares. Para la administración parenteral, son deseables las suspensiones y las soluciones estériles. Las formas líquidas útiles para su administración parenteral incluyen soluciones, emulsiones y suspensiones estériles. Las preparaciones isotónicas que contienen por lo general conservantes adecuados se emplean cuando es deseable la administración intravenosa.

Además, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una forma de dosificación intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados o mediante parches cutáneos transdérmicos, cuya composición es bien conocida por los expertos habituales en la materia. Para su administración en forma de un sistema de liberación transdérmica, la administración de una dosis terapéutica, por supuesto, será continua en vez de intermitente durante todo el régimen de dosificación.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en una forma adecuada para la terapia intranasal o de inhalación. Para dicha terapia, los compuestos de la presente invención se administran de forma conveniente en forma de una solución o una suspensión desde un depósito con bomba pulverizadora que se presiona o se bombea o en forma de un pulverizador de aerosol desde un depósito presurizado o un nebulizador (tal como, un inhalador de dosis medida, un inhalador de polvo seco u otros modos convencionales o no convencionales o dispositivos para la administración por inhalación) usando un propulsor adecuado (tal como, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, 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 medida. El depósito o el nebulizador presurizado pueden contener una solución o una suspensión del compuesto activo. Las cápsulas y los cartuchos (tales como los fabricados a partir de gelatina) para su uso en un inhalador o en un insuflador se pueden formular para contener una mezcla de polvo de un compuesto de la presente invención y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes, vesículas multilamelares y similares. Los liposomas se pueden formar a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearil amina, fosfatidilcolinas y similares.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar mediante el uso de anticuerpos monoclonales en forma de vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos de la presente invención también se pueden acoplar con polímeros solubles en forma de vehículos que son diana del fármaco. Tales polímeros pueden incluir, pero no se limitan a, polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxi-etilaspártamidafenol, o polietil enoxidopolilisina sustituido con restos palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, a homopolímeros y copolímeros (lo que significa polímeros que contienen dos o más unidades de repetición químicamente diferenciables) de lactida (que incluye ácido D-, L- láctico y meso lactida), glicolida (que incluye ácido glicólico), ϵ -caprolactona, p-dioxanona (1,4-dioxan-2-ona), carbonato de trimetileno (1,3-dioxan-2-ona), derivados de alquilo de carbonato de trimetileno, δ -valerolactona, β -butirolactona, γ -butirolactona, ϵ -decalactona, hidroxibutirato, hidroxivalerato, 1,4-dioxepan-2-ona (incluyendo su dímero 1,5,8,12-tetraoxaciclotetradecano-7,14-diona), 1,5-dioxepan-2-ona, 6,6-dimetil-9,4-dioxan-2-ona, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles y las mezclas de los mismos.

La cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o de una composición del mismo puede ser de aproximadamente 0,001 mg/Kg/dosis a aproximadamente 300 mg/Kg/dosis. Preferentemente, la cantidad terapéuticamente eficaz puede ser de aproximadamente 0,001 mg/Kg/dosis a aproximadamente 100 mg/Kg/dosis. Más preferentemente, la cantidad terapéuticamente eficaz puede ser de aproximadamente 0,001 mg/Kg/dosis a aproximadamente 50 mg/Kg/dosis. Más preferentemente, la cantidad terapéuticamente eficaz puede ser de aproximadamente 0,001 mg/Kg/dosis a aproximadamente 30 mg/Kg/dosis. Por lo tanto, la cantidad terapéuticamente eficaz del principio activo contenido por cada unidad de dosificación (por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadita y similares) como se ha descrito en el presente documento estará en el intervalo de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 21000 mg/día para un sujeto que tiene, por ejemplo, un peso medio de 70 Kg. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 y 500 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación para el sujeto a tratar.

Las dosificaciones óptimas a administrar se pueden determinar fácilmente por los expertos en la materia, y variarán con el compuesto usado en particular, el modo de administración, la intensidad de la preparación, y el avance de la patología de la enfermedad. Además, los factores asociados con el sujeto en particular que se está tratando, incluyendo la edad del sujeto, peso, dieta y tiempo de administración, dará como resultado la necesidad del ajuste de la dosis a un nivel terapéutico apropiado. De forma ventajosa, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una dosis diaria única o la dosificación diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

Los nombres representativos de la IUPAC para los compuestos de la presente invención se obtuvieron usando el programa de software de nomenclatura SOFTWARE™ Index Name Pro Version 4.5 de ACD/LABS proporcionado por Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Ontario, Canadá.

5 Las abreviaturas usadas en la presente memoria descriptiva, de forma particular en los Esquemas y en los Ejemplos, son como se indica a continuación:

Boc	=	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
BuLi	=	<i>n</i> -butillitio
Cpd	=	compuesto
DCC	=	diciclohexilcarbodiimida
h	=	hora/horas
HOBT	=	hidroxibenzotriazol
KH	=	hidruro potásico
Mel	=	yoduro de metilo
NT	=	no ensayado
ta/TA	=	temperatura ambiente
TFA	=	ácido trifluoroacético
TMSBr	=	bromotrimetilsilano

Procedimientos Sintéticos Generales

10 Los compuestos representativos de la presente invención se pueden sintetizar de acuerdo con los procedimientos sintéticos generales que se describen a continuación y que se ilustran de forma más particular en el esquema que se indica a continuación. Ya que el esquema es una ilustración, la presente invención no se debería interpretar como limitada por las reacciones y las condiciones químicas expresadas. La preparación de los diversos materiales de partida usados en los esquemas está dentro de los conocimientos de los expertos en la materia.

Esquema A

15 El Esquema A es ilustrativo de un procedimiento general para la preparación de los compuestos de la presente invención por adición de un anión fosfonato o fosfinato, preparado a partir de un Compuesto **A2** de fosfonato o fosfinato, y una base organometálica tal como *n*-butillitio, para dar un Compuesto **A1** anhidro en un disolvente tal como THF para producir un Compuesto **A3** de cetofosfonato o cetofosfinato, en el que Z es hidrógeno, Y no está presente y X es un sustituyente oxígeno unido mediante un doble enlace al carbono en la posición β a R₄.

20 Otros compuestos de la presente invención se pueden obtener a partir del Compuesto **A3** usando técnicas estándar de manipulación de cetonas en el que el carbono en la posición β se puede reducir a partir de la cetona a un compuesto de Fórmula (I) en la que tanto X como Y están presentes o en la que Z es un enlace. Los ejemplos de manipulaciones de cetona incluyen, pero no se limitan a, el uso de 1) reactivos organometálicos para formar grupos alcoxi; 2) hidroxil aminas para formar grupos imino; y, 3) reactivo de Lawesson para sustituir un grupo tio en lugar de la cetona (con los grupos protectores apropiados añadidos al grupo COOH que se ha mostrado).

25 El compuesto **A2**, en el que R₆ es como se ha definido previamente, se puede elaborar de acuerdo con los procedimientos conocidos, tales como los que se han descrito en Katritsky, y col., Org. Prep. Proced. Int., 1990, 22(2), 209-213; J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 9386-9387; y, Chem. Ber., 1963, 96, 3184-3194. En una realización de un procedimiento sintético general, el sustituyente R₅ del Compuesto **A4** es hidrógeno y el sustituyente R₆ es etoxi.

30 El compuesto **A2**, en el que R₄ es heteroarilo, se puede preparar a partir de materiales de partida disponibles en el mercado o a partir de heteroarilo sustituido con haloalquilo conocido (tal como 3-bromometil-5-Cl-benzotiofeno usado para preparar el Cpd **33**) usando técnicas conocidas por los expertos en la materia.

El compuesto **A3** se puede acoplar con la porción R₁ de Fórmula (I) usando reacciones de acoplamiento estándar. Por ejemplo, cuando R₁ es una mina secundaria en un anillo heterociclilo, el nitrógeno del anillo se puede acoplar con el Compuesto **A3**

35 (De forma similar a la reacción que se ha mostrado en el Esquema A, por ejemplo el anillo de nitrógeno en el Compuesto **A4** estaría acoplado con el Compuesto **A8**). Los grupos de bloqueo apropiados se pueden emplear para minimizar las reacciones secundarias indeseables. Las reacciones de acoplamiento análogo con el Compuesto **A3** se pueden llevar a cabo cuando R₁ es N(R₇R₈) para acoplar la amina sustituida con el ácido carboxílico del

Compuesto **A3**. En una realización de la presente invención, se proporciona la reacción de acoplamiento del Compuesto **A3** con R_1 cuando R_1 es $N(R_7R_8)$ y R_8 es un heterociclo para ilustrar adicionalmente la presente invención.

- 5 En el Esquema A, la reacción de un Compuesto **A4** de heterociclo sustituido con amino protegido de forma adecuada (en el que el grupo amino está sustituido con un átomo de hidrógeno para R_7 y un heterociclo ad) no sustituido para R_8) con un Compuesto **A5** de R_{8a} sustituido con Q (en el que Q es un grupo saliente adecuado (tal como, pero no limitado a, un átomo de halógeno) y R_{8a} es un sustituyente como se ha definido previamente en la lista ba).-bl)) para R_8 en un disolvente tal como DMF que contiene una base (tal como, pero no limitado a, trietilamina) proporcionó un Compuesto **A6** sustituido con R_{8b} .
- 10 En una realización de un procedimiento sintético general, la porción heterociclilo del Compuesto **A4** se sustituyó adicionalmente en un átomo de nitrógeno del anillo por reacción con un Compuesto **A5** de cloruro de ácido, en el que la porción Q era cloro y en el que la porción R_{8a} era el carbonilo bc). sustituido con un sustituyente R_{8b} seleccionado entre alquilo C_{1-8} , arilo, arilalquilo (C_{1-8}), arilalquenilo (C_{2-8}), heteroarilo, heteroarilalquilo (C_{1-8}) o heteroarilalquenilo (C_{2-8}). En una realización alternativa, la reacción se puede llevar a cabo por reacción con un
- 15 Compuesto **A5** de cloruro de ácido, en el que la porción Q es cloro y en el que la porción R_{8a} es el sulfonilo bl). sustituido con un sustituyente R_{8b} ; en el que R_{8b} es como se ha definido previamente.

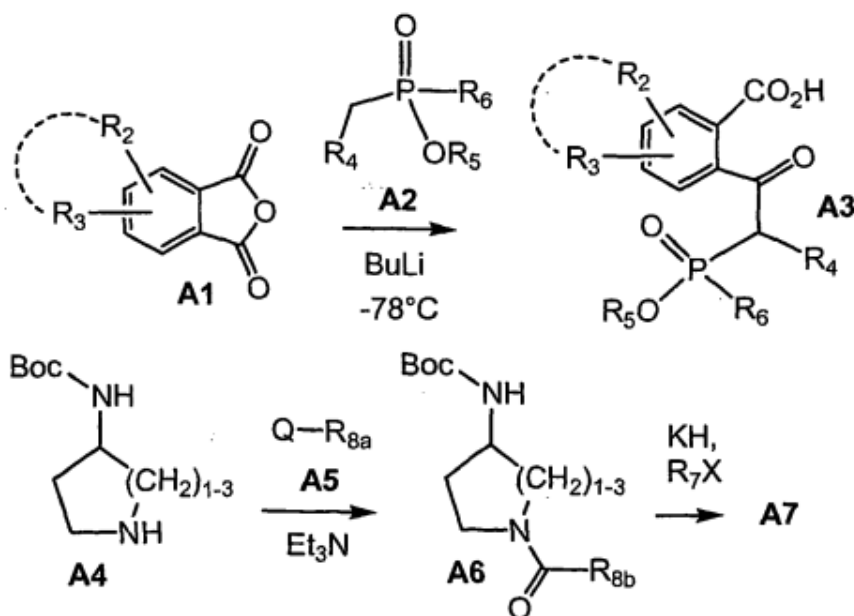
El tratamiento del Compuesto **A6** con una base tal como hidruro potásico seguido del tratamiento con un agente de alquilación R_7X tal como yodometano en un disolvente tal como THF produjo el Compuesto **A7**. El Compuesto **A8** de amina se puede obtener a partir del Compuesto **A7** por eliminación del grupo protector Boc después del tratamiento

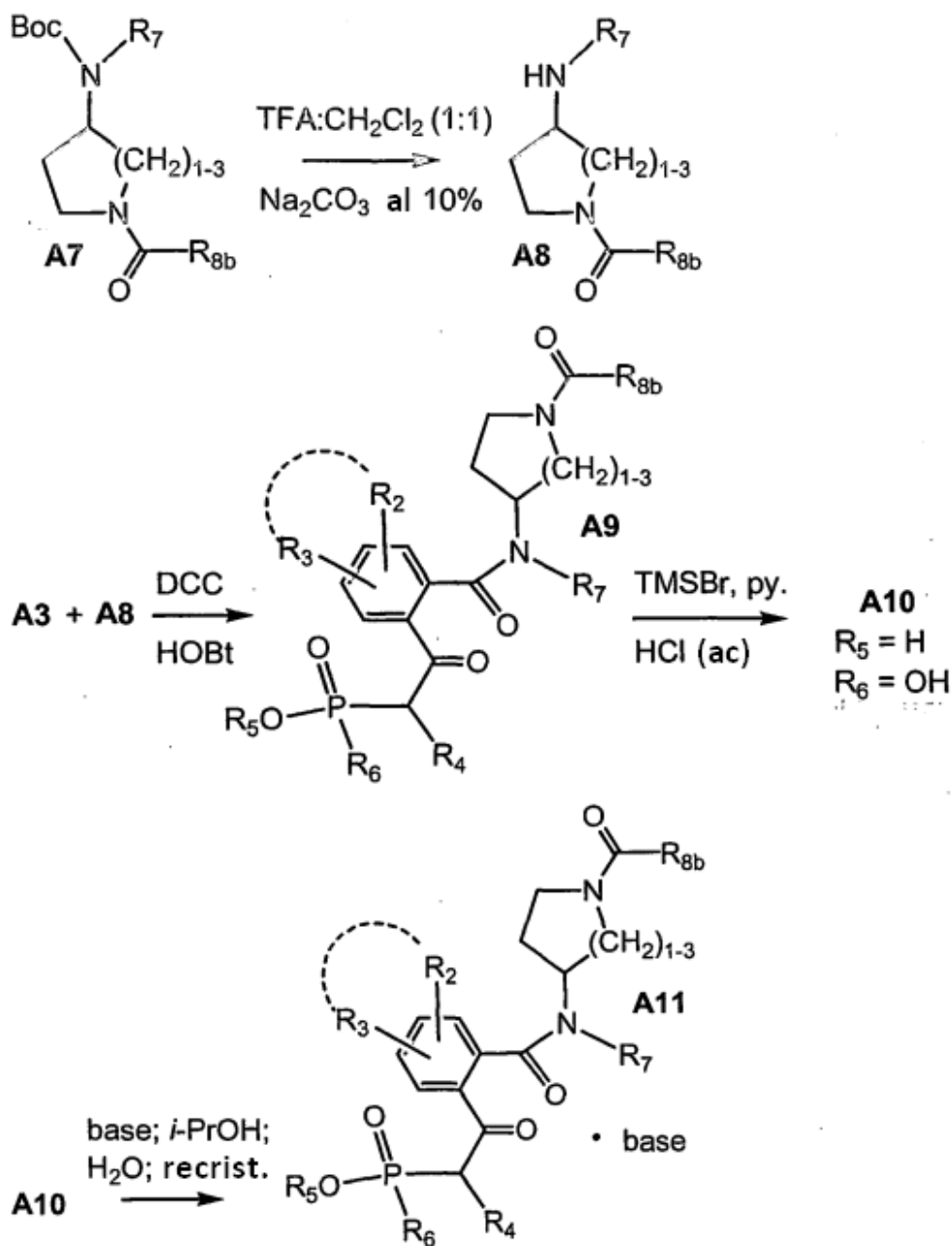
20 con un ácido tal como TFA en un disolvente tal como CH_2Cl_2 . La base libre del Compuesto **A8** se obtiene después del tratamiento con una base tal como Na_2CO_3 acuoso.

El Compuesto **A9** se puede preparar mediante el procedimiento de acoplamiento estándar entre el Compuesto **A3** y el Compuesto **A8** usando reactivos de rutina tales como DCC y HOBT en un disolvente tal como CH_3CN . La desalquilación del Compuesto **A9** con un reactivo tal como bromotrimetilsilano en un disolvente tal como piridina,

25 seguido del tratamiento con HCl diluido produjo el Compuesto **A10** (en el que en una realización de un procedimiento sintético general, el grupo etilo R_5 y el grupo etoxi R_6 se sustituyeron con hidrógeno). Una sal del Compuesto **A10** tal como un compuesto Compuesto **A11** diana se puede preparar por tratamiento del Compuesto **A10** con una amina monobásica o dibásica tal como tris(hidroximetil)aminometano en un sistema de disolvente tal como i-PrOH y agua.

Esquema A





Esquema B

El Esquema B es ilustrativo de un procedimiento sintético general alternativo para la preparación de los compuestos de la presente invención por adición de un Compuesto **A2** (en una realización de un procedimiento alternativo general, el sustituyente R₅ del Compuesto **A2** es etilo y el sustituyente R₆ es etoxi) y R["]M (en el que R["]M representa un reactivo organometálico tal como LiHMDS (hexametildisilazida de litio), tetrametilpiperidida de litio o NaHMDS (hexametildisilazida sódica)) a un Compuesto **A1** anhidrido.

La reacción se inactiva posteriormente con HCl 6 N hasta un pH entre 4 y 6 para producir un Compuesto **B1** de enol, en el que para un compuesto de Fórmula (I), Z es un enlace, Y no está presente y X es un sustituyente oxígeno unido por un enlace sencillo al carbono en la posición β a R₄. Otros compuestos de la presente invención se pueden obtener a partir del Compuesto **B1** usando manipulación estándar de cetonas en el que el doble enlace del enol se puede reducir a la cetona; en el que para un compuesto de Fórmula (I), Y no está presente y X es un sustituyente oxígeno unido por un doble enlace al carbono en la posición β . Un reactivo de acoplamiento (tal como, pero no limitado a, cloroformatos (tal como, pero no limitado a, cloroformato de isobutilo), cloruro cianúrico, cloruro de metanosulfonilo, o clorofosfato de dietilo) se puede emplear después para el cierre del anillo para formar un Compuesto **B2** intermedio de lactona sustituida en presencia de una base tal como, pero no limitada a, Et₃N.

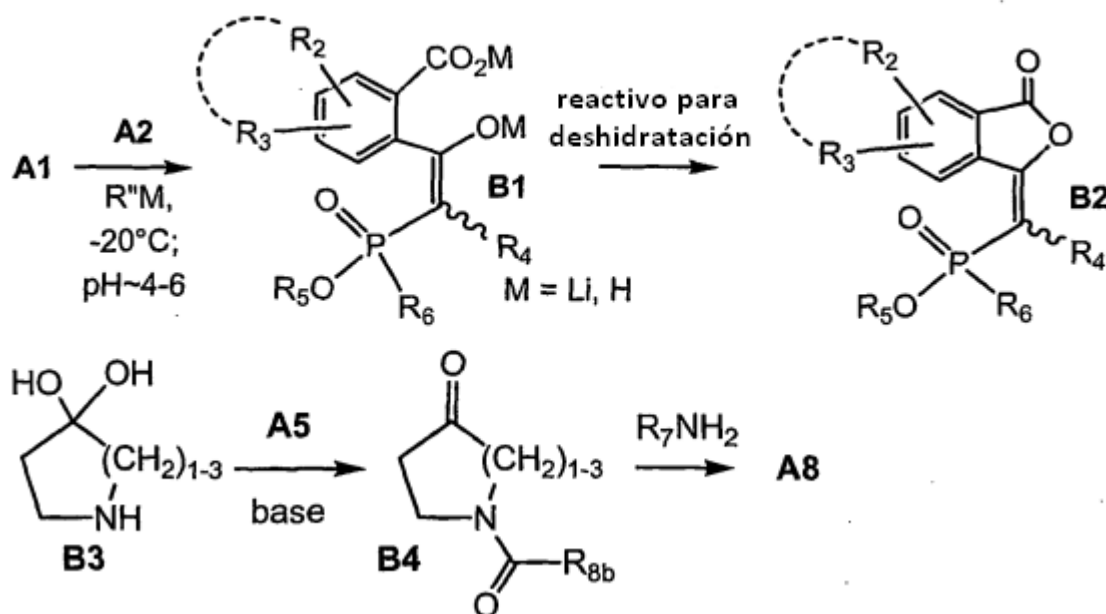
La reacción de un Compuesto **B3** de heterociclo sustituido con dihidroxi (u otras cetonas y otras cetonas protegidas) con un Compuesto **A5** con R_{8a} sustituido con Q en un disolvente (tal como, pero no limitado a, CH_2Cl_2 , THF o las mezclas de los mismos) que contiene una base (tal como, pero no limitado a, bicarbonato sódico, carbonato potásico) proporcionando un Compuesto **B4** sustituido con R_{8b} .

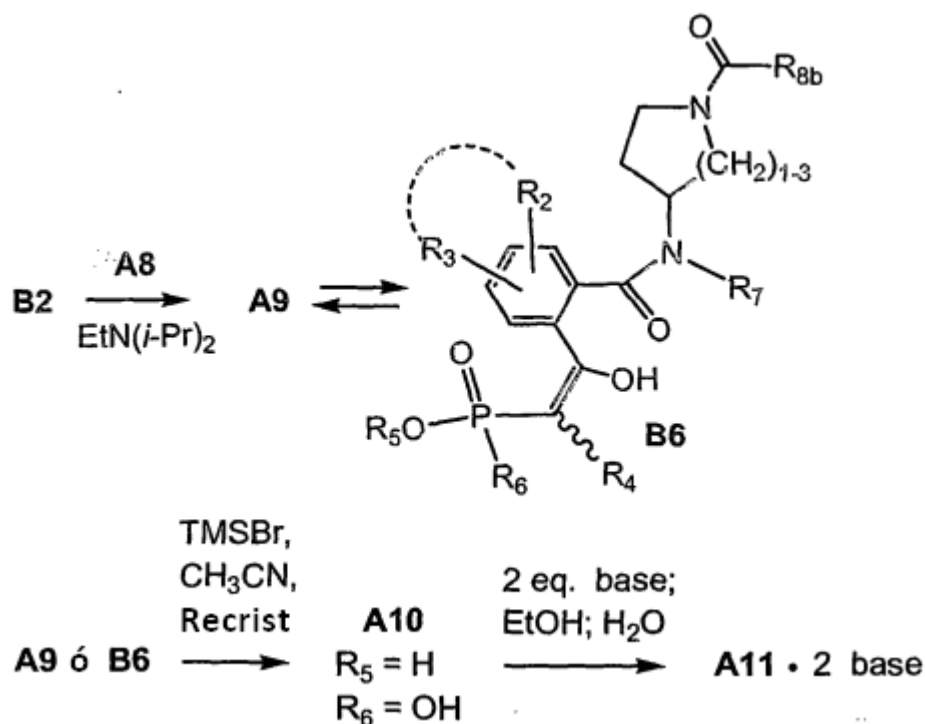
- 5 El Compuesto **B4** se trató con R_7NH_2 en un disolvente (tal como, pero no limitado a, CH_2Cl_2 , THF o las mezclas de los mismos) y después se sometió a aminación reductora o a hidrogenación usando un agente reductor hidruro (tal como, pero no limitado a, $NaBH(OAc)_3$, o hidrogenación con catalizador de Pd, Pt o Ni). La base libre del Compuesto **A8** se obtuvo después de la inactivación de la reacción con una base tal como Na_2CO_3 acuoso.

- 10 El Compuesto **A9** (en equilibrio tautomérico con el Compuesto **B6**) se preparó abriendo el Compuesto **B2** intermedio de anillo de lactona de 5 miembros con el Compuesto **A8** (o con el Compuesto **B5**, una sal del Compuesto **A8**) en presencia de DIEA (diisopropiletilamina) en un disolvente (tal como, pero no limitado a, acetona o MEK (metil etil cetona)).

- 15 La desalquilación de la mezcla de equilibrio del Compuesto **A9**-Compuesto **B6** con un reactivo (tal como, pero no limitado a, TMSBr (bromotrimetilsilano) o TMSI) en un disolvente (tal como, pero no limitado a, CH_3CN o piridina), seguido de recristalización produjo el Compuesto **A10** (en el que el grupo etilo R_5 está sustituido con hidrógeno y el grupo etoxi R_6 está sustituido con hidroxilo). Una sal del Compuesto **A10** tal como el Compuesto **A11** (y los tautómeros del mismo) se preparó por tratamiento del Compuesto **A10** con una diamina tal como tris(hidroximetil)aminometano en un sistema de disolvente tal como una mezcla de EtOH y agua.

Esquema B

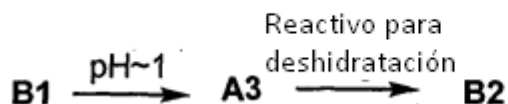




Esquema C

El Esquema C es ilustrativo de un procedimiento alternativo para la preparación de un Compuesto **B2** intermedio, en el que el Compuesto **B1** de enol se protona con el Compuesto **A3** de cetona ácida libre ajustando el pH hasta aproximadamente pH 1, seguido de deshidratación intramolecular para proporcionar el Compuesto **B2** intermedio de lactona diana.

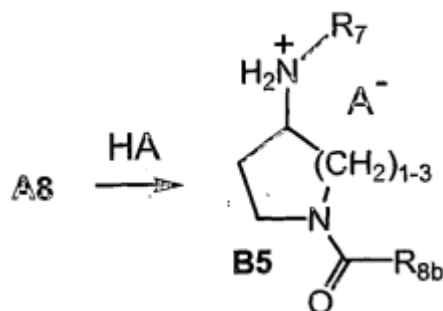
Esquema C



Esquema D

El Esquema D es ilustrativo de un procedimiento para la preparación de un compuesto **B5** de adición ácida en el que el Compuesto **A8** se hace reaccionar con un ácido HA (tal como, pero no limitado a, HCl, HBr o ácido p-toluenosulfónico) para proporcionar el Compuesto **B5** diana que se puede desplazar en lugar del Compuesto **A8** en la reacción con el Compuesto **B2**.

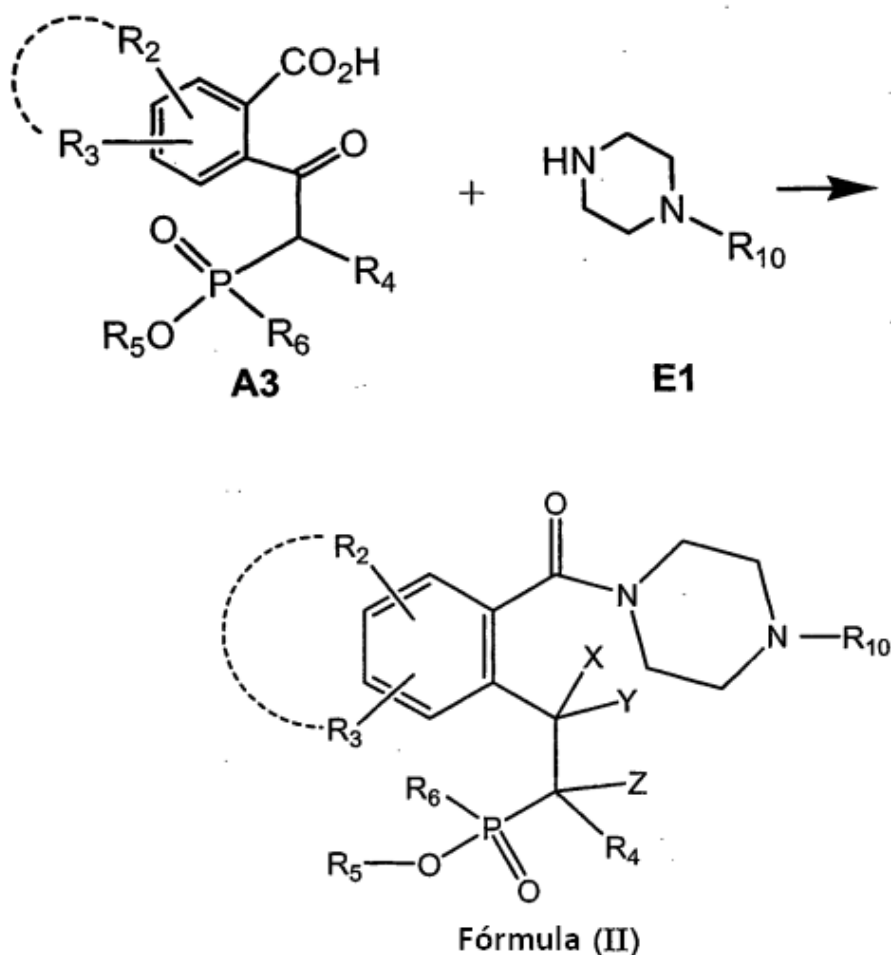
Esquema D



Esquema E

El Esquema E es ilustrativo de un procedimiento para la preparación de los compuestos de Fórmula (11).

El Compuesto **A3** se puede hacer reaccionar con un compuesto **E1** en condiciones apropiadas para acoplar los compuestos mediante un enlace amida. Por ejemplo se puede formar una sal a partir de **E1** y reaccionar con **A3** para formar una sal de amonio del ácido carboxílico que se puede deshidratar para formar un enlace amida.

Esquema E

El Compuesto E1 se puede preparar a partir de materiales de partida disponibles en el mercado o conocidos usando técnicas conocidas por los expertos en la materia.

Ejemplos Sintéticos Específicos

- 10 Los compuestos específicos que son representativos de la presente invención se prepararon mediante los ejemplos y las secuencias de reacción siguientes; los ejemplos y los diagramas que representan las secuencias de la reacción se ofrecen a modo de ilustración, para ayudar a la comprensión de la presente invención y no se deberían considerar como limitantes en ningún modo de la presente invención que se ha expuesto en las reivindicaciones que
- 15 posteriores para producir los compuestos adicionales de la presente invención. Estas reacciones se pueden optimizar adicionalmente para aumentar los rendimientos. Alguien experto en la materia sabría cómo aumentar tales rendimientos a través de variaciones de rutina en los tiempos de reacción, temperaturas, disolventes y/o reactivos.

- 20 Todos los productos químicos se obtuvieron a partir de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C se registraron en un espectrómetro Bruker AC 300B (300 MHz de protones) o en un Bruker AM-400 (400 MHz de protones) con Me_4Si como patrón interno (s = singlete, d = duplete, t = triplete, a = ancho). Los APCI-MS y ES-MS se registraron en un espectrómetro de masas VG Platform II.

Ejemplo 1

Ácido [2-[3-[[metil[1-(2-naftalenilcarbonil)-4-piperidinil]amino]carbonil]-2-naftalenil]-1-(1-naftalenil)-2-oxoetil]-fosfónico (Compuesto **2**)

5 A una solución de *n*-BuLi 2,5 M en hexanos (40 ml, 0,1 mol) en 70 ml de THF a -78 °C se añadió gota a gota una solución de fosfonato de 1-naftildietilo (Compuesto **1A**, 28 g, 0,1 mol) en 60 ml de THF durante 30 min. Después de agitar durante un periodo adicional de 30 min, se añadió a la mezcla anhídrido 2,3-naftalenodicarboxílico (Compuesto **1B**, 20 g, 0,1 mol) en porciones mediante un embudo de adición de sólidos durante 20 min. Después de completar la adición, se permitió que la suspensión alcanzara gradualmente 0 °C mientras que se mantuvo durante otra 1,5 h. Se añadió exceso de NH₄Cl (saturado, ac.), y la mezcla se filtró a través de una capa de Celite 545. El filtrado se extrajo con 200 ml de EtOAc y las fases se separaron. La fase orgánica se concentró (sin secado) a presión reducida a *ta* y el residuo se trituró 4 X con éter en ebullición. El residuo se trató con 200 ml de EtOAc y se ajustó a un pH 3 con HCl 2 N (ac.) con agitación vigorosa. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó una vez con H₂O, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para producir 24 g de Compuesto **1C** en forma de un polvo de color blanco: MS (ES) MH⁺ = 477; HPLC: 3,68 min.

15 A una solución del Compuesto **1D** (4 g, 20 mmol) que contenía 3,1 ml de trietilamina (22 mmol) en 45 ml de DMF se añadió el Compuesto **1E** (3,8 g, 20 mmol). Después de agitar durante una noche, la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en CH₂Cl₂ y se lavó secuencialmente con H₂O, Na₂CO₃ (al 10%, ac.), H₂O, KHSO₄ (1 N, ac.) y H₂O. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), y se concentró para producir 6,0 g del Compuesto **1F** en forma de una espuma: MS (ES) MH⁺ = 355.

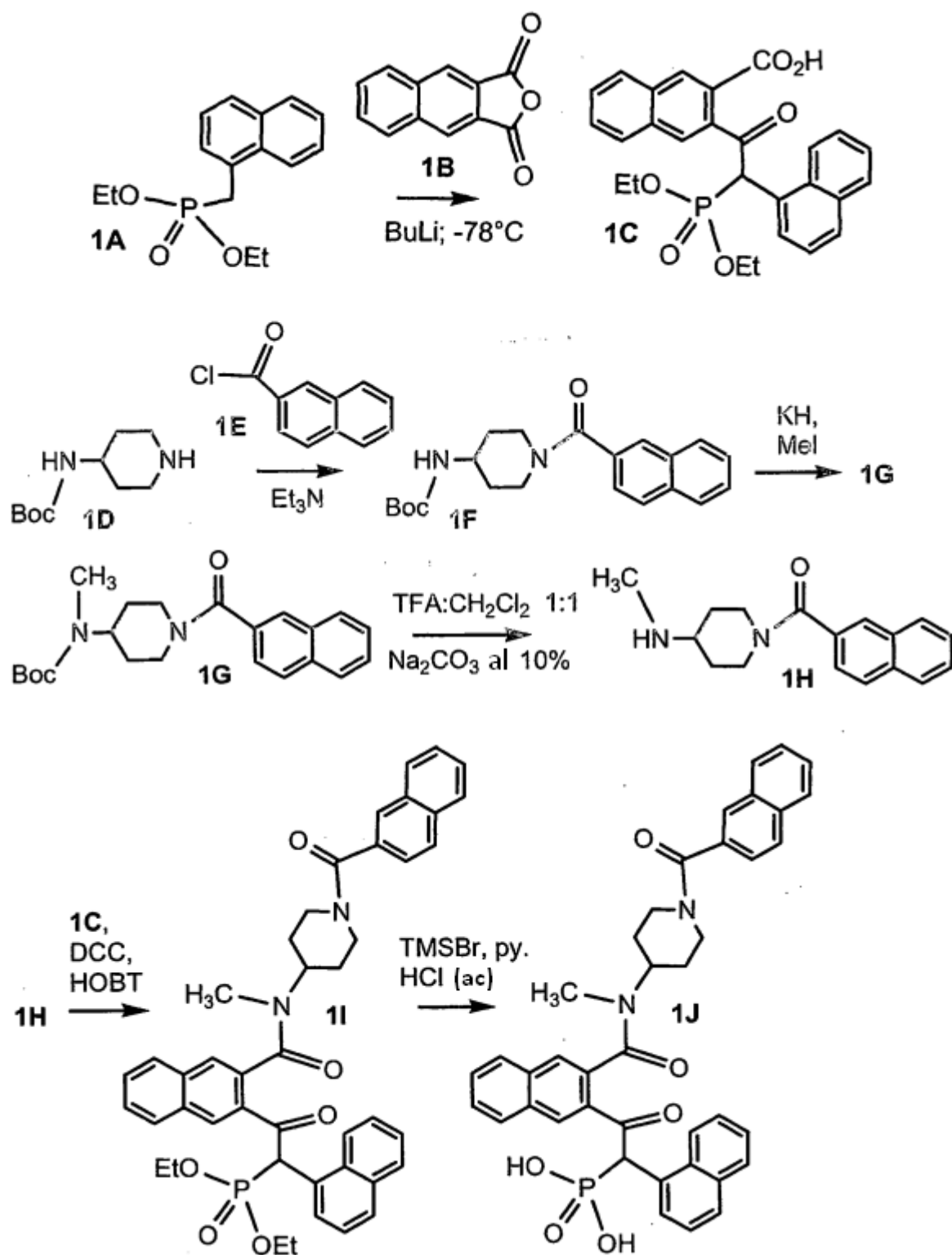
20 El hidruro potásico (2,3 g de una dispersión de aceite al 35%; 20 mmol) se lavó con hexanos, después se trató con 30 ml de THF y se enfrió a 0 °C. Se añadió a la suspensión gota a gota una solución del Compuesto **1F** (5,9 g, 16,8 mmol) en 15 ml de THF. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h, después se agitó durante un periodo adicional de 0,5 h a *ta*. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota yodometano (15,7 g, 100 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h y después se calentó a *ta* y se agitó durante un periodo adicional de 1,5 h. Se añadió lentamente un exceso de Na₂CO₃ al 10% (ac.) a 0 °C, y los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida. La fase acuosa se extrajo 3 veces con EtOAc y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para producir 6,1 g del Compuesto **1G** en forma de una espuma. T_r por HPLC = 3,76 min, 100 %; MS (ES) MH⁺ = 369.

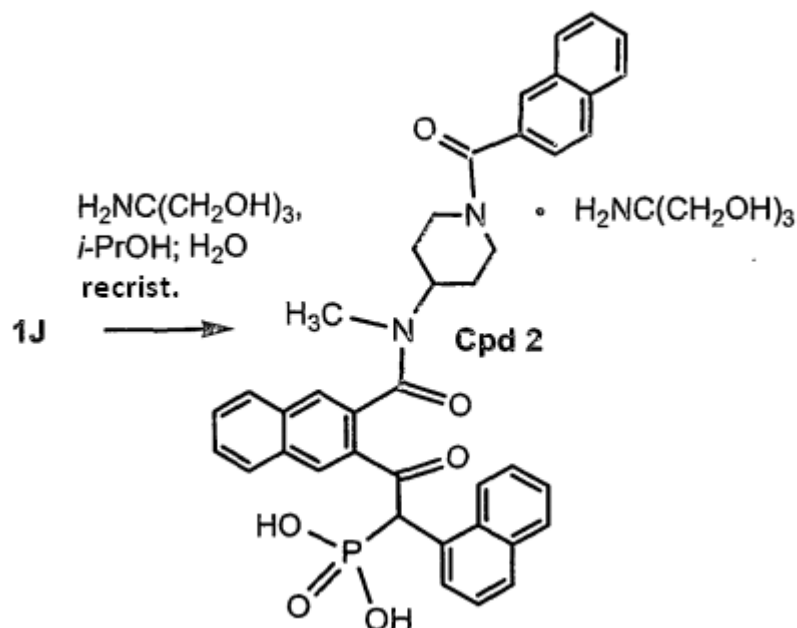
Una solución del Compuesto **1G** (6,1 g, 16,5 mmol) se disolvió en 15 ml de una solución 1:1 de TFA:CH₂Cl₂ y se agitó durante 1 h a *ta*. Los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida, y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se trató con exceso de Na₂CO₃ al 10% (ac.). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo 3 veces con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) se concentraron para producir 4,3 g del Compuesto **1H** en forma de un aceite viscoso. T_r por HPLC = 1,5 min, 100%; MS (ES) MH⁺ = 269.

Una solución del Compuesto **1C** (4,9 g, 10,3 mmol), Compuesto **1H** (3,3 g, 12,3 mmol) y HOBT (2,1 g, 15,4 mmol) en 100 ml de CH₃CN se trató con una solución de DCC (2,5 g, 12,3 mmol) en 7 ml de CH₃CN. Después de agitar durante 12 h, se añadieron 5 ml de DIPEA y la reacción se agitó durante un periodo adicional de 48 h. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice:CH₂Cl₂:MeOH decreciente de 98:1 a 95:5) para producir 6,9 g del Compuesto **1I**. T_r por HPLC = 4,3 min; MS (ES) MH⁺ = 727.

A una solución del Compuesto **1I** en 15 ml de piridina se añadieron 5 ml de bromotrimetilsilano. La mezcla se agitó durante 15 min, después se concentró a presión reducida. El residuo se trató con exceso de HCl 3 N (ac.), después se agitó durante 3 h. El precipitado de color blanco se recogió y se aclaró con agua, después se trituró con CH₃CN para producir 5,1 g del Compuesto **1J**. T_r por HPLC = 3,6 min; MS (ES) MH⁺ = 671. A una solución del Compuesto **1J** en 50 ml de CH₃CN se añadió una solución de tris(hidroximetil)aminometano (0,9 g, 7,7 mmol) en 7 ml de H₂O. La solución se filtró y el filtrado se liofilizó después de la concentración parcial para retirar la mayor parte del CH₃CN. El sólido resultante de color blanco se recrystalizó en *i*-PrOH para producir 5,5 g del Compuesto **2** en forma de un sólido de color blanquecino. HPLC: T_r = 3,6 min; 100%; MS (ES) MH⁺ = 671; Anal. Calculado para C₄₀H₃₅N₂O₆P•1,0 C₄H₁₁NO₃•1,0 *i*-PrOH•1,5 H₂O: C, 64,23; H, 6,54; N, 4,79; H₂O, 3,08, Encontrado: C, 63,93; H, 6,40; N, 4,85; H₂O, 2,74.

Para el Ejemplo 1, se llevó a cabo TLC usando placas de gel de sílice de Whatman de 250 µm. Se llevó a cabo TLC preparativa con placas GF de gel de sílice Analtech de 1000 µm. La cromatografía ultrarrápida en columna se llevó a cabo con gel de sílice en columna ultrarrápida (40-63 µm) y la cromatografía en columna se llevó a cabo con gel de sílice estándar. Las separaciones por HPLC se llevaron a cabo en tres Cartuchos PrepPak[®] de Waters (25 x 100 mm, Bondapak[®] C18, 15-20 µm, 125 Å) conectados en serie; la detección fue a 254 nm en un detector 486 UV de Waters. La HPLC analítica se llevó a cabo en una columna Supelcosil ABZ+PLUS (5 cm x 2,1 mm), con detección a 254 nm en un detector de Hewlett Packard 1100 UV. El microanálisis se llevó a cabo por Robertson Microlit Laboratories, Inc.





Siguiendo del procedimiento del Ejemplo 1 y sustituyendo los materiales de partida, los compuestos y los reactivos apropiados, también se prepararon los siguientes Compuestos 1 y 3-33 de la presente invención:

Cpd	Nombre	MS m/e (MH^+).
(1)	Ácido [2-[3-[[metil(4-fenilciclohexil)amino]carbonil]-2-naftalenil]-1-(1-naftalenil)-2-oxoetil]-fosfónico	592
(3)	Ácido [2-[3-[[[1-[(6-metoxi-2-naftalenil)carbonil]-3-pirrolidinil]metilamino]carbonil]-2-naftalenil]-1-(1-naftalenil)-2-oxoetil]-fosfónico	687
(4)	Ácido [2-[3-[[[1-[(6-bromo-2-naftalenil)carbonil]-4-piperidinil]metilamino]carbonil]-2-naftalenil]-1-(1-naftalenil)-2-oxoetil]-fosfónico	771 ($\text{M}^{+\text{Na}}$)
(5)	Ácido [2-[3-[[[1-[(2E)-3-(4-fluorofenil)-1-oxo-2-propenil]-3-pirrolidinil]metilamino]carbonil]-2-naftalenil]-1-(1-naftalenil)-2-oxoetil]-fosfónico	651
(6)	Ácido [2-[3-[[metil[1-[(2E)-1-oxo-3-fenil-2-propenil]-4-piperidinil]amino]carbonil]-2-naftalenil]-1-(1-naftalenil)-2-oxoetil]-fosfónico	647
(7)	Ácido [1-(1-naftalenil)-2-oxo-2-[3-[(4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-2-naftalenil] etil]-fosfónico	564
(8)	Ácido [1-(1-naftalenil)-2-oxo-2-[3-[(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4,5]dec-8-il)carbonil]-2-naftalenil]etil]-fosfónico	634
(9)	Ácido [2-[3-[[metil[1-[(2E)-3-(4-metilfenil)-1-oxo-2-propenil]-4-piperidinil]amino]carbonil]-2-naftalenil]-1-(1-naftalenil)-2-oxoetil]-fosfónico	661
(10)	Ácido [2-[3-[[metil[1-[(2E)-1-oxo-3-[4-(trifluorometil)fenil]-2-propenil]-4-piperidinil]amino]carbonil]-2-naftalenil]-1-(1-naftalenil)-2-oxoetil]-fosfónico	715
(11)	Ácido [2-[3-[[metil[1-(2-naftalenil)carbonil]-4-piperidinil]amino]carbonil]-2-naftalenil]-2-oxo-1-feniletil]-fosfónico	621
(12)	Ácido [2-[3-[[4-(4-metoxifenil)-1-piperidinil]carbonil]-2-naftalenil]-1-(1-naftalenil)-2-oxoetil]-fosfónico	594
(13)	Ácido [2-[3-[[[1-[(2E)-3-[4-(dimetilamino)fenil]-1-oxo-2-propenil]-4-piperidinil]metilamino]carbonil]-2-naftalenil]-1-(1-naftalenil)-2-oxoetil]-fosfónico	690

(continuación)		
Cpd	Nombre	MS m/e (MH ⁺).
(14)	Ácido [2-[3-[[4-(3-metoxifenil)-1-piperidinil]carbonil]-2-naftalenil]-1-(1-naftalenil)-2-oxoetil]-fosfónico	594
(15)	Ácido [2-[3-[[1-(benzoil-4-piperidinil)metilamino]carbonil]-2-naftalenil]-1-(1-naftalenil)-2-oxoetil]-fosfónico	621
(16)	Ácido [2-[3-[[4-(2-benzotiazolil)-1-piperidinil]carbonil]-2-naftalenil]-1-(1-naftalenil)-2-oxoetil]-fosfónico	621
(17)	Ácido [2-[3-[(ciclohexilmetilamino)carbonil]-2-naftalenil]-1-(1-naftalenil)-2-oxoetil]-fosfónico	516
(18)	Ácido [2-[3-[[metil[1-[1-oxo-3-[4-(trifluorometil)fenil]propil]-4-piperidinil]amino]carbonil]-2-naftalenil]-1-(1-naftalenil)-2-oxoetil]-fosfónico	717
(19)	Ácido [1-(1-naftalenil)-2-oxo-2-[3-[(3-fenil-1-pirrolidinil)carbonil]-2-naftalenil] etil]-fosfónico	550
(20)	Ácido [2-[3-[[metil[1-(2-metil-1-oxopropil)-4-piperidinil]amino]carbonil]-2-naftalenil]-1-(1-naftalenil)-2-oxoetil]-fosfónico	587
(21)	Ácido [2-[3-[(ciclopentilmetilamino)carbonil]-2-naftalenil]-1-(1-naftalenil)-2-oxoetil]-fosfónico	502
(22)	Ácido [2-[3-[[4-(1,1-dimetiletil)ciclohexil]metilamino]carbonil]-2-naftalenil]-1-(1-naftalenil)-2-oxoetil]-fosfónico	572
(23)	Éster metílico del ácido [2-[3-[[metil[1-(2-naftalenilcarbonil)-4-piperidinil]amino]carbonil]-2-naftalenil]-1-(1-naftalenil)-2-oxoetil]-fosfónico	685
(24)	Ácido [2-[3-[[1-[(6-hidroxi-2-naftalenil)carbonil]-4-piperidinil]metilamino]carbonil]-2-naftalenil]-1-(1-naftalenil)-2-oxoetil]-fosfónico	687
(25)	Ácido [1-(1-naftalenil)-2-oxo-2-[3-[[3-(2-feniletil)-1-pirrolidinil]carbonil]-2-naftalenil]etil]-fosfónico	578
(26)	Ácido [2-[3-[[1-(acetil-4-piperidinil)metilamino]carbonil]-2-naftalenil]-1-(1-naftalenil)-2-oxoetil]-fosfónico	559
(27)	Ácido [2-[3-[[metil(4-metilciclohexil)amino]carbonil]-2-naftalenil]-1-(1-naftalenil)-2-oxoetil]-fosfónico	530
(28)	Ácido [2-[1-[[metil(triciclo[3,3,1,1 ^{3,7}]dec-1-ilmetil)amino]carbonil]-2-naftalenil]-1-(1-naftalenil)-2-oxoetil]-fosfónico	582
(29)	Ácido [2-[3-[[metil(4-fenil-3-ciclohexen-1-il)amino]carbonil]-2-naftalenil]-1-(1-naftalenil)-2-oxoetil]-fosfónico	590
(30)	Ácido [1-(1-naftalenil)-2-[3-[[1-(2-naftalenilcarbonil)-4-piperidinil]amino]carbonil]-2-naftalenil]-2-oxoetil]-fosfónico	657
(31)	Ácido [2-[2-[[metil[1-(2-naftalenilcarbonil)-4-piperidinil]amino]carbonil]fenil]-1-(1-naftalenil)-2-oxoetil]-fosfónico	621
(32)	Ácido metil[2-[3-[[metil[1-(2-naftalenilcarbonil)-4-piperidinilamino]carbonil]-2-naftalenil]-1-(1-naftalenil)-2-oxoetil]-fosfónico	669
(33)	Ácido [1-(5-clorobenzo[b]tien-3-il)-2-(3-[[metil[1-(2-naftalenilcarbonil)-4-piperidinil]amino]carbonil]-2-naftalenil)-2-oxoetil]-fosfónico	712

Ejemplo 2

Procedimiento Alternativo de Síntesis del Compuesto 2

5 THF (tetrahidrofurano) (1081,0 ml) y el Compuesto **2B**, fosfonato de 1-naftildietilo, (223,0 g, 0,7612 mol) se combinaron en un matraz y se enfriaron a aproximadamente -20 °C usando un baño de refrigeración de hielo-metanol seco. Se añadió a la mezcla refrigerada una solución de LiHMDS 1 M (1597,0 ml, 1,597 mol) en THF mientras que se mantenía la temperatura a aproximadamente -20 °C. para formar una suspensión fina que se agitó durante un período adicional de 30 minutos. Un Compuesto **2A** de anhídrido 2,3-naftalinodicarboxílico (158,80 g, 0,7612 mol) se

10 añadió en porciones durante aproximadamente un período de 1 h mientras que se mantenía la temperatura de la mezcla a aproximadamente -20 °C. El embudo de adición y las paredes del matraz se aclararon con THF (100,0 ml), el

baño de refrigeración se retiró y la temperatura de la mezcla se elevó a aproximadamente 5 °C durante aproximadamente 1,5 h. Una vez que la reacción se completó (como se muestra por HPLC), el pH final de la mezcla se ajustó a aproximadamente pH 5 mediante la adición lenta de HCl 6 N (422 ml, 2,34 mol) mientras que la temperatura de la mezcla se mantuvo a aproximadamente 5 °C. La mezcla se agitó durante aproximadamente 30 min más a aproximadamente 5 °C para proporcionar un producto en bruto en forma de un sólido fino de color blanco. El producto en bruto se filtró usando un filtro de porcelana. El sólido húmedo se lavó después con agua (1000,0 ml), se dejó filtrar durante una noche, después se secó a 70 °C para proporcionar un Compuesto **2C** de sal de dilitio (365,1 g; rendimiento másico: 100,6 %). El Compuesto **2C** se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Se añadieron metanol (2500,0 ml) y agua (360,0 ml) a un matraz y se agitó. El Compuesto **2C** (365,1 g, 0,7612 mol) se añadió a la solución en agitación y el matraz se aclaró con metanol (100,0 ml) para formar una suspensión. La suspensión se agitó a TA durante 30 minutos y después se añadió HCl 12 N (80,0 ml, 0,960 mol) durante un periodo de 2 min mientras que la suspensión se convertía en una solución turbia. La solución se agitó a TA hasta que comenzó la cristalización, después se enfrió a aproximadamente 5 °C durante 1 h para proporcionar un producto en bruto en forma de un sólido granular de color blanco. El producto se filtró y se lavó con agua (500,0 ml), después se secó *al vacío* durante una noche a una temperatura de aproximadamente 50 °C para proporcionar el Compuesto **2D** (280 g; rendimiento másico: 77,3 %).

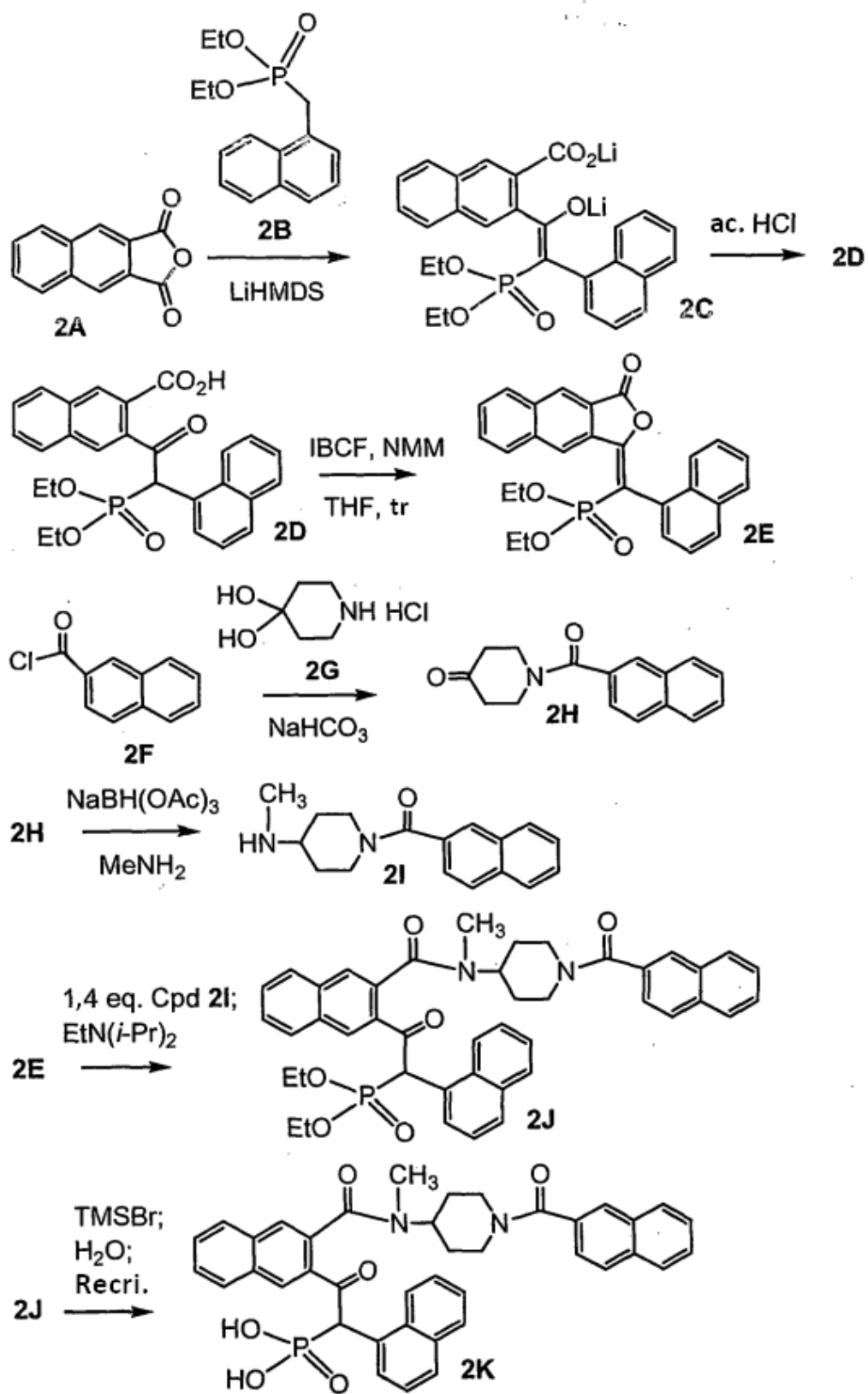
El Compuesto **2D** (199,8 g) y THF (2 l) se combinaron en un matraz, después se agitó y se enfrió a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 5 °C. Se añadió NMM (4-metilmorfolina) (51,5 ml) al matraz mientras que la temperatura de la mezcla se mantuvo a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 5 °C. La mezcla después se agitó durante un periodo adicional de 15 min o hasta que se obtuvo una solución. Se añadió IBCF (cloroformiato de isobutilo) (56 ml) en porciones mientras que la temperatura de la mezcla se mantuvo a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 15 °C. Cuando se completó la adición, la temperatura de la mezcla se calentó a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 25 °C, después se agitó durante 1 h. Una vez que se completó la reacción, las sales de NMM se filtraron, se lavaron con THF (150 ml) y se permitió su secado. El filtrado después se combinó con n-heptano (2,5 l) durante un periodo de aproximadamente 10 min y después se agitó a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 30-45 min. Se añadió n-heptano (1,5 l) adicional durante un periodo de aproximadamente 10 min. Después, la mezcla se enfrió a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 5 °C y se envejeció durante aproximadamente 1,5 h. La suspensión resultante se filtró y se lavó con n-heptano (250 ml), se permitió secar al aire durante un periodo de aproximadamente 30 min y después se secó *al vacío* durante una noche a una temperatura de aproximadamente 45 a aproximadamente 50 °C para proporcionar el Compuesto **2E** (165 g; rendimiento másico: 88,4 %).

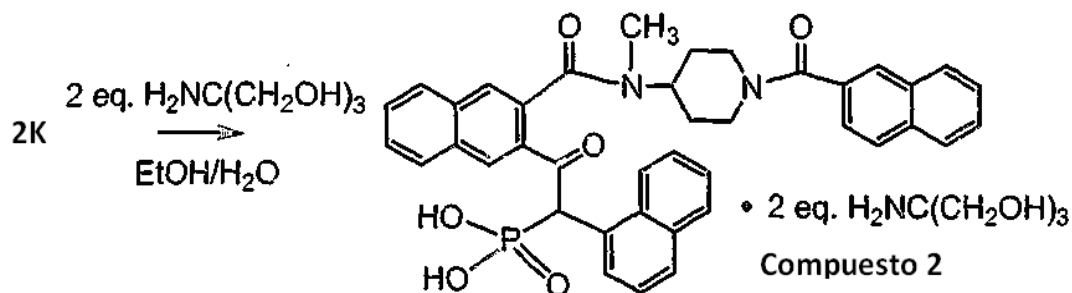
DCM (diclorometano) (600 ml) y un Compuesto **2F** de cloruro de 2-naftoilo, (189,0 g) se combinaron en un matraz y se agitó hasta su solubilización. El Compuesto **2G** de hidrato de hidrocloreto de 4-piperidona, (150 g) y NaHCO₃ (hidrogenocarbonato sódico) (260,0 g) se añadieron después mediante un embudo de adición. Se usó DCM (300 ml) para lavar el embudo y la mezcla resultante se agitó durante 18 h. Una vez completada la reacción (como se muestra por HPLC), se añadió agua (2,6 l) al matraz y la mezcla se agitó vigorosamente para disolver el NaHCO₃. Después de un periodo de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 minutos, se permitió la separación de las fases durante un periodo de aproximadamente 30 minutos. La fase acuosa se retiró. Se añadió de nuevo NaHCO₃ acuoso saturado (300 ml) y la mezcla se agitó durante un periodo de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 min. Se permitió la separación de las fases durante un periodo de aproximadamente 30 min y se retiró la fase acuosa. Se añadió agua (300 ml) y la mezcla se agitó suavemente durante un periodo de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 min. Se permitió la separación de las fases durante un periodo de aproximadamente 30 min y se retiró la fase orgánica (~960 ml) que contenía el Compuesto **2H** (concentración del Compuesto **2H** en DCM: 235,98 mg/ ml; masa calculada del Compuesto **2H** en DCM: 226,54 g; rendimiento másico calculado: 93,46 %).

El Compuesto **2H** (-50 g, ~265 mg/ml en DCM) y ácido acético (4,9 ml) se combinaron en un matraz y la mezcla se enfrió a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 5 °C. Se añadió MeNH₂ 2,0 M (metilamina) (296 ml) en THF en porciones mientras que se mantenía la mezcla a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 19 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante un periodo de aproximadamente 30 min. Después se añadió NaBH(OAc)₃ (triacetoxiborohidruro sódico) (51,4 g) en porciones mientras que se mantenía la solución a una temperatura de aproximadamente 19 °C a aproximadamente 27 °C. La mezcla se dejó reposar durante aproximadamente 40 min desde una temperatura aproximadamente ambiental a aproximadamente 27 °C. Una vez que se completó la reacción (como se muestra por HPLC), se añadió agua (500 ml) mientras que se mantenía la solución a una temperatura inferior a aproximadamente 30 °C. Se añadió después hidróxido sódico (115 ml; 5 % p/v en agua) a la mezcla para aumentar el pH de aproximadamente pH 10 a aproximadamente pH 11. La mezcla se agitó vigorosamente durante un periodo de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 min. Las fases se separaron y se retiró la fase acuosa. Se añadió agua (143 ml) y la mezcla se agitó durante un periodo de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 min. Las fases se separaron de nuevo y se retiró la fase orgánica que contenía el Compuesto **2I** (concentración del Compuesto **2I** en DCM: 0,229 mg/ml; masa calculada del Compuesto **2I** en DCM: 45,18 g; rendimiento másico: 85,3 %).

El Compuesto **2I** (150 ml, 0,069 mol) se puso en solución con CH₂Cl₂:THF (150 ml; 1:8) y se concentró hasta un aceite pegajoso *al vacío* mientras que se mantenía la mezcla a una temperatura de aproximadamente o inferior a 40 °C usando un baño de refrigeración. Se añadió 2-butanona (320 ml) en porciones al aceite espeso para transferir el

- aceite a otro matraz. La mezcla se agitó y se añadieron EtN(*i*-Pr)₂ (diisopropiletilamina) (11,0 ml, 0,063 mol) y el Compuesto **2E** (27,3 g, 0,057 mol). La mezcla se calentó a una temperatura de aproximadamente 65 °C durante un periodo de aproximadamente 6 a aproximadamente 7 h. Una vez que se completó la reacción (como se muestra por HPLC), la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se cristalizó durante un periodo de aproximadamente 72 a aproximadamente 96 h (el producto puede necesitar hasta 48 h para empezar a cristalizar, teniendo un tiempo de punto de turbidez de alrededor de 28 h). El producto se filtró y se lavó con acetona (2 X 10 ml) (cada lavado), después se secó *al vacío* durante una noche a una temperatura de aproximadamente 75 °C para proporcionar el Compuesto **2J** (31,4 g; rendimiento: 75,1 %) en forma de un polvo de color blanco.
- El Compuesto **2J** (10,0 g) y acetonitrilo (40 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadieron a un matraz para formar una suspensión. La suspensión se agitó durante un periodo de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 min, después se añadió bromotrimetilsilano (10 ml) mediante un embudo adicional durante un periodo de aproximadamente 10 a aproximadamente 15 min a TA. La solución se agitó durante al menos un periodo de tiempo de aproximadamente 1 h a ta. Una vez que se completó la reacción (como se muestra por HPLC), la mezcla se transfirió a un embudo de adición y después se añadió a agua (250 ml). La suspensión resultante se agitó vigorosamente durante la adición y la temperatura se mantuvo de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 25 °C. La suspensión se agitó adicionalmente durante un periodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5 h, después se filtró y se lavó con agua (2 X 15 ml). La torta húmeda resultante después se secó *al vacío* durante una noche a una temperatura de aproximadamente 40 °C para proporcionar un producto en bruto del Compuesto **2K** (10,2 g) en forma de un sólido de color blanco.
- El Compuesto **2K** (110,0 g, 0,127 mol) y metanol (550 ml) se añadieron a un matraz para formar una suspensión. La suspensión se agitó a TA durante un periodo de aproximadamente 55 a aproximadamente 60 min (la mezcla de recristalización dio una solución turbia en unos 5 minutos después de la adición de MeOH y gradualmente produjo una suspensión de color blanco después de aproximadamente 30 minutos). Se añadió una solución de acetona:agua (1100 ml; 4:1) y la suspensión se agitó a TA durante un periodo de aproximadamente 180 a aproximadamente 190 min para producir un sólido de color blanco. El sólido se filtró y se lavó con agua (3 X 350 ml), formando una torta húmeda que después se secó *al vacío* durante una noche a una temperatura de aproximadamente 30 a aproximadamente 35 °C para proporcionar un Compuesto **2K** recristalizado (82,3 g; rendimiento: 96,1 %) en forma de un sólido fino de color blanco.
- El Compuesto **2K** recristalizado (30,0 g, 0,0431 mol) y tris(hidroximetil)aminometano (13,07 g, 0,107 mol; un sólido cristalino de color blanco transparente) se combinaron en un matraz y se añadieron etanol (300 ml) y agua (30 ml). La solución se agitó para proporcionar una solución transparente después de un periodo de aproximadamente 15 min. Se formó una suspensión fina después de un periodo de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 h y se formó una suspensión espesa de color blanco después de un periodo de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 h (la mezcla puede necesitar siembra para potenciar la cristalización si no se forma una suspensión fina después de un periodo de aproximadamente 3 h). La suspensión se agitó a TA durante un periodo adicional de aproximadamente 4 h. La suspensión espesa se diluyó mediante la adición de etanol (180 ml), después se filtró y se lavó con etanol (120 ml), se permitió el secado al aire durante un periodo de aproximadamente 30 min y después se secó *al vacío* durante un periodo de tiempo de aproximadamente 24 a aproximadamente 67 h a una temperatura de aproximadamente 40 °C para proporcionar el Compuesto **2E** (38,6 g; rendimiento: 91,8 %) en forma de una sal de bis-trometano (relación de tris(hidroximetil)aminometano:Compuesto **2E**: 1,99:1).
- Para el ejemplo 2, se llevó a cabo HPLC analítica usando las columnas Phenomenex Luna (15 cm x 4,6 mm; 5 µ; la detección fue a 220 nm), Phenomenex Luna 5 µ C18(2) (4,6 mm x 250; la detección fue a 225 nm) y Synergi 4 µ MAX-RP 80A (15 cm x 4,6 mm; la detección fue a 225 nm). El microanálisis lo llevó a cabo Quantitative Technologies, Inc.

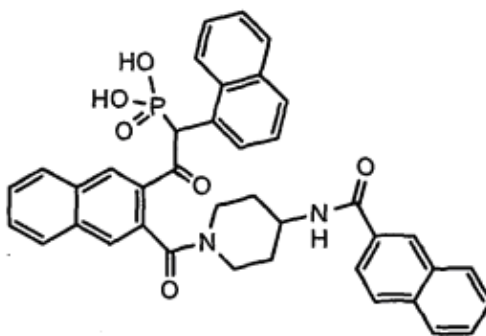




Ejemplo 3

Como una forma de realización específica de una composición oral, se formulan 100 mg del Compuesto 2 del Ejemplo 1 con la suficiente lactosa finamente dividida para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para rellenar una cápsula de gel duro de tamaño O.

Ejemplo 4



Ácido [2-{3-[[naphthaleno-2-carbonil]-amino]-piperidina-1-carbonil }naphthalen-2-il]-1-naphthalen-1-il-2-oxo-etil]fosfónico

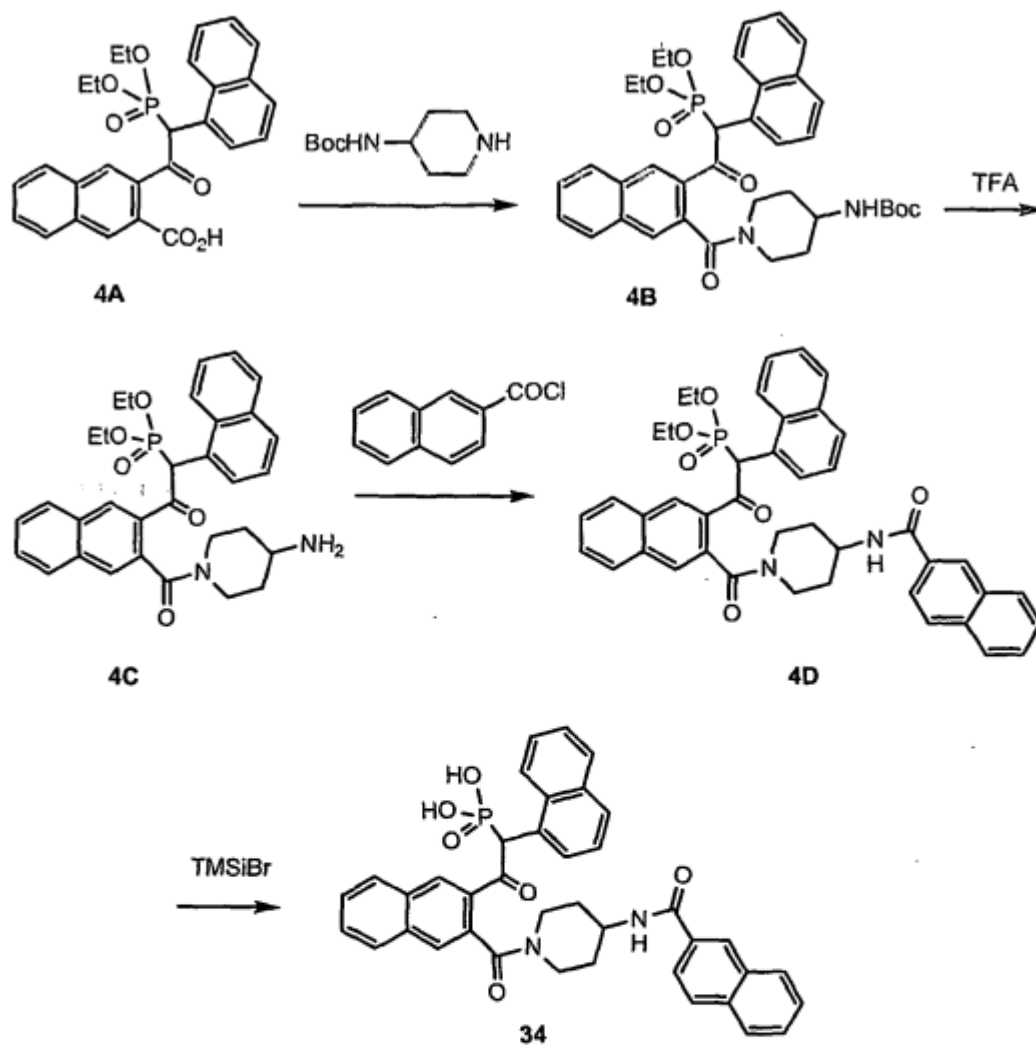
Compuesto 34

Una solución de **4A** (1,0 g, 2,1 mmol), 4-N-Boc-aminopiperidina (0,42 g, 2,2 mmol; Astatech Inc.) y HOBt (0,28 g, 2,1 mmol) en 5 ml de DMF se trató con una solución de DCC (0,43 g, 2,1 mmol) en 1 ml de DMF gota a gota. Después de agitar durante 24 h, la mezcla se filtró a través de dicalite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; $CH_3OH-CH_2Cl_2$ al 5 %) para producir 1 g de **4B** en forma de una espuma de color blanco, 72 %. MS (ES) m/z 731 (ion aducto de MH^+ con MeOH y CH_3CN).

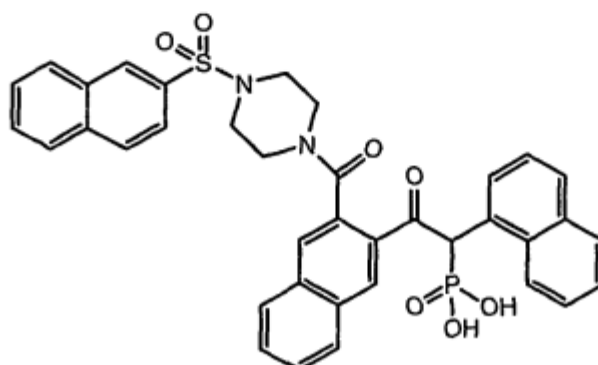
Una solución de TFA al 20 % en CH_2Cl_2 y **4B** (1 g, 1,5 mmol) se agitó durante 45 min, después se concentró en una corriente de N_2 . El residuo se trituró con éter para dar 0,80 g de C en forma de un polvo de color blanco (sal de TFA): MS (ES) m/z = 530 ($M-C_2H_5$)⁺.

A una mezcla de 0,40 g (0,59 mmol) de **4C** y 0,17 ml (1,2 mmol) de Et_3N en 30 ml de CH_2Cl_2 se añadió una solución de cloruro de 2-naftoilo (0,11 g, 0,60 mmol) en 1 ml de CH_2Cl_2 . La reacción se agitó durante 2 h, después se diluyó con agua y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó secuencialmente con H_2O , $NaHCO_3$ (saturado, ac.), $KHSO_4$ 1 N (ac.), y H_2O , después se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, $CH_3OH-CH_2Cl_2$ al 5 %) para producir 0,29 g (70 %) de **4D** en forma de un polvo de color blanco: MS (ES) m/z 713 (MH^+).

Una solución de 0,29 g (0,40 mmol) de **4D** en 2,5 ml de piridina se trató con 0,4 ml (3,3 mmol) de bromotrimetilsilano y la mezcla se agitó durante 2 h. Los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida, y el residuo sólido de color blanco se trató con 15 ml de HCl 1 N (ac.). La suspensión se agitó durante 2,5 h y el sólido de color blanco se recogió y se lavó con H_2O . El sólido se trituró con CH_3CN para producir 0,12 g del compuesto del título (46 %) en forma de un polvo de color blanco: MS (ES) m/z 657 (MH^+).



Ejemplo 5



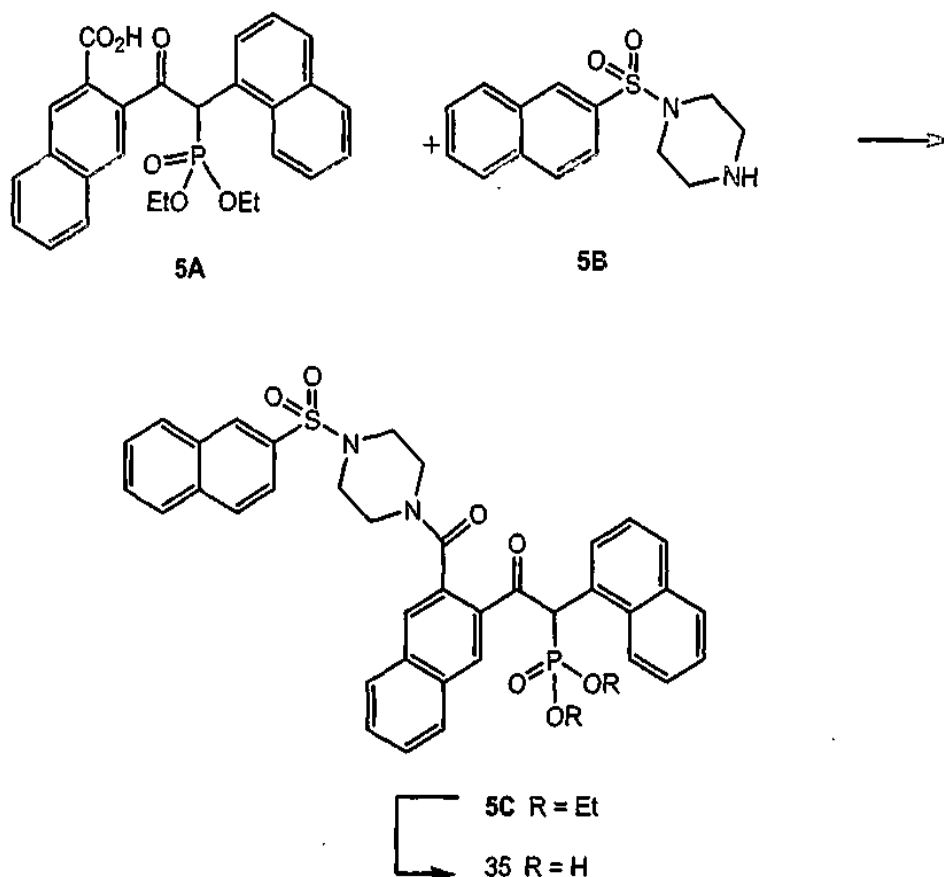
Ácido (2-{3-[4-(naftaleno-2-sulfonil)-piperazina-1-carbonil]-naftalen-2-il}-1-naftalen-1-il-2-oxo-etil)-fosfónico

Compuesto 35

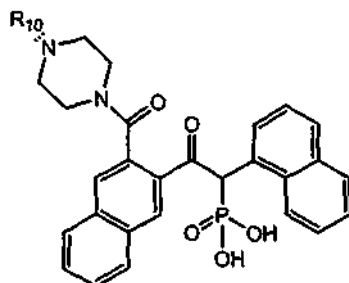
5 A una solución agitada de **5A** (0,55 g, 1,16 mmol), la sal del trifluoroacetato de **5B** (0,5 g, 1,16 mmol), trietilamina (1,28 mmol, 0,18 ml), y HOBT (0,24 g, 1,75 mmol) en 5 ml de acetonitrilo se añadió una solución de DCC en 2 ml de

acetonitrilo. (0,26 g, 1,28 mmol). La reacción se agitó durante 24 h, después se trató con 1 ml de DIPEA, y se agitó durante un periodo adicional de 5 h. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; CH₂Cl₂ al 100 % -> CH₂Cl₂-MeOH al 98 %) para producir 0,66 g de **5C** en forma de una espuma: MS (ES⁺) MH⁺ = 735.

- 5 A una solución agitada de **5C** (0,11 g, 0,75 mmol) en 1 ml de piridina se añadió 0,15 ml de bromotrimetilsilano. La reacción se agitó durante 1,5 h, después se concentró a presión reducida. El residuo se agitó con exceso de HCl 3 N durante 1 h, y el producto se recogió y se lavó secuencialmente con agua y éter. El producto se suspendió en acetonitrilo y se agitó durante 0,5 h a 0 °C, después se recogió para producir 0,067 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco: MS (ES⁺) MH⁺ = 679.



10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5 y sustituyendo los materiales de partida, los compuestos y los reactivos apropiados, también se prepararon los siguientes Compuestos de la presente invención:



Cpd	R ₁₀	MS m/e (MH ⁺).
37	naftalen-2-il-acetilo	657
38	2-naftoilo	641 (MH ⁺)

(continuación)		
Cpd	R10	MS m/e (MH+).
39	1-(4-hidroxifenilo)	581
40	1-(4-metoxifenilo)	595
41	N-[5-(sulfonil-tiofen-2-ilmetil)-benzamida	768
42	6-cloro-5-sulfonil-imidazo[2,1-b]tiazol	709
43	Naftil-2-aminocarbonilo	658
44	1-(4-fluorofenilo)	583

Ejemplos Experimentales Biológicos

La utilidad de los compuestos de la presente invención como inhibidor de la serina proteasa y, en particular, como un inhibidor de la catepsina G o de la quimasa útil para el tratamiento de los trastornos inflamatorios o mediados por la serina proteasa se puede determinar de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el presente documento.

Ejemplo 1

Ensayos de Hidrólisis Catalizada por Enzimas - Catepsina G

Se midieron las velocidades de hidrólisis catalizadas por enzimas de forma espectrofotométrica usando catepsina G neutrófila humana (Athens Research and Technology) o quimasa de piel humana (Cortex Biochem), un sustrato cromogénico (Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-pNa) (Bachem) en tampón acuoso (Hepes 100 mM, NaCl 500 mM, pH 7,4 para cat G; Tris 450 mM, NaCl 1800 mM, pH 8,0 para la quimasa), y un lector de microplaca (Molecular Devices). Los experimentos de la CI_{50} se llevaron a cabo fijando las concentraciones de la enzima y del sustrato (enzima 70 nM, sustrato 5 mM para cat G, enzima 10 nM, sustrato para la quimasa 0,7 mM) y variando la concentración del inhibidor. Se controlaron los cambios en la absorbancia a 405 nM usando del programa de software Softmax (Molecular Devices), después de la adición de enzima, con y sin inhibidor presente a 37 °C durante 30 minutos. El porcentaje de inhibición se calculó comparando las pendientes de reacción iniciales de las muestras sin inhibidor con aquéllas con inhibidor. Los valores de la CI_{50} se determinaron usando un modelo logístico ajustado de cuatro parámetros. El término "NT" indica un compuesto que no se ensayó.

La Tabla 4 resume los resultados del ensayo para la inhibición de la catepsina G y de la quimasa para los compuestos de la presente invención:

Tabla 4

Cpd	CI_{50} (μ M) CatG	n	CI_{50} (μ M) Quimasa	n
1	0,083 $\pm$ 0,014	7	0,0053 $\pm$ 0,0019	8
2	0,081 $\pm$ 0,009	70	0,0067 $\pm$ 0,0018	70
3	0,068 $\pm$ 0,019	2	0,072 $\pm$ 0,008	3
4	0,090 $\pm$ 0,020	5	0,0039 $\pm$ 0,0001	4
5	0,072 $\pm$ 0,021	5	0,2 $\pm$ 0,4	6
6	0,067 $\pm$ 0,014	4	0,0035 $\pm$ 0,0015	2
7	0,210 $\pm$ 0,050	12	0,008 $\pm$ 0,022	1
8	0,130 $\pm$ 0,010	11	0,0074 $\pm$ 0,0022	8
9	0,053 $\pm$ 0,015	5	0,011 $\pm$ 0,003	2
10	0,053 $\pm$ 0,016	5	0,014 $\pm$ 0,006	5
11	4,9 $\pm$ 2,8	2	0,032	1
12	0,179 $\pm$ 0,038	10	0,0073 $\pm$ 0,0017	10
13	0,064 $\pm$ 0,008	3	0,004	1
14	0,230 $\pm$ 0,030	6	0,010 $\pm$ 0,001	9
15	0,075 $\pm$ 0,030	5	0,017 $\pm$ 0,005	3

(continuación)

Cpd	CI50 (μM) CatG	n	CI50 (μM) Quimasa	n
16	0,190 ± 0,020	7	0,0085 ± 0,0023	7
17	0,098 ± 0,026	4	0,0072 ± 0,0015	6
18	0,028 ± 0,006	3	0,0010	1
19	0,238 ± 0,030	8	0,022 ± 0,062	9
20	0,090 ± 0,023	5	0,004 ± 0,002	2
21	0,070 ± 0,020	5	0,0096 ± 0,0034	5
22	0,140 ± 0,040	18	0,009 ± 0,023	12
23	0,670	1	0,416	1
24	0,078 ± 0,015	7	0,0035 ± 0,0013	6
25	0,156 ± 0,028	7	0,0097 ± 0,0035	7
26	0,096 ± 0,018	3	0,015 ± 0,001	3
27	0,070 ± 0,010	4	0,0051 ± 0,0022	4
28	0,400 ± 0,090	11	0,036 ± 0,011	10
29	0,150 ± 0,030	13	0,0082 ± 0,0028	10
30	0,590 ± 0,040	2	0,0158 ± 0,0008	2
31	> 100,0	1	14,95 ± 0,67	2
32	0,86 ± 0,03	2	0,31	1
33	0,121 ± 0,007	2	0,001 ± 0,000	2
34	0,09 ± 0,04	3	0,007 ± 0,001	2
35	0,56 ± 0,18	3		
37	0,74 ± 0,29	3		
38	0,78 ± 0,22	2		
39	0,18 ± 0,05	2		
40	0,17 ± 0,05	2		
41	0,31	1		
42	0,14 ± 0,03	2		
43	0,95 ± 0,21	5		
44	0,52 ± 0,29	2		

Ejemplo 2*Efectos Antiasmáticos en un Modelo de Asma Ovino*

- 5 La eficacia del Compuesto **2** para el tratamiento del asma se evaluó en un modelo validado de respuesta asmática inducida por el antígeno *Ascaris suum* en ovejas conscientes (Abraham, W.M., Pharmacology of allergen-induced early and late airway responses and antigen-induced airway hyperresponsiveness in allergic sheep, *Pulmonary Pharmacology*, 1989, 2, 33-40).

Protocolo Experimental

- 10 Las curvas de respuesta de la dosis de la línea basal al carbacol en aerosol se obtuvieron 1-3 días antes de la estimulación con el antígeno. Se obtuvieron los valores de la línea basal de la resistencia pulmonar específica (SR_L) y después se suministró a las ovejas una cantidad especificada (mg) del compuesto de ensayo en forma de un aerosol inhalado en un momento específico antes de la estimulación con el antígeno. Se obtuvieron las medidas posteriores al suministro del fármaco de SR_L y entonces estimularon las ovejas con el antígeno *Ascaris suum*. Las medidas de SR_L se obtuvieron inmediatamente después de la estimulación, cada hora desde 1-6 h después de la estimulación y a la media hora desde 6½-8 h después de la estimulación. Se obtuvieron las medidas de SR_L 24 h después de la estimulación seguido de un periodo de estimulación posterior de 24 h con carbacol para medir la hipereactividad de las vías respiratorias.
- 15

El Compuesto 2 se administró en forma de un aerosol a 0,1 mg/Kg/dosis, dos veces al día (*BID*) durante tres días consecutivos, seguidos de una dosis en el día 4, 0.5 h antes de la estimulación con el antígeno. La estimulación con el antígeno *Ascaris suum* se produjo en el punto temporal cero.

- 5 La figura 1 muestra que la respuesta inicial de las vías respiratorias (0-2 h después de la estimulación con el antígeno) se redujo drásticamente y que la respuesta final de las vías respiratorias (6-8 h después de la estimulación con el antígeno) se bloqueó completamente (n = 4 ovejas/grupo).

La figura 2 muestra que la hipereactividad retardada de las vías respiratorias medida a las 24 h después de la estimulación con el antígeno como se midió usando la estimulación con carbacol también se bloqueó completamente.

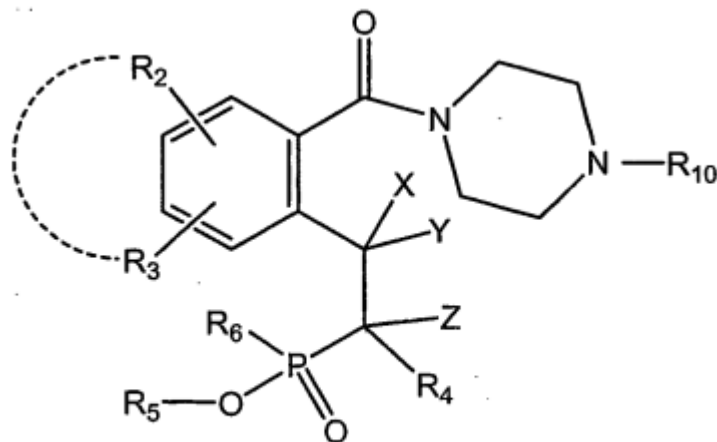
- 10 Además del bloqueo del aumento de la resistencia de las vías respiratorias, como se muestra en la Tabla 5, el Compuesto 2 también bloqueó el aumento de los números de células inflamatorias en el fluido de lavado bronco-alveolar (BAL) muestreado de estas ovejas.

Tabla 5

Grupo de Tratamiento/Tiempo	Recuento de Células BAL (x 1000/ml)			
Línea basal	Neutrófilos	Linfocitos	Eosinófilos	Macrófagos
Línea basal	22,04 ± 12,89	4,82 ± 1,74	6,29 ± 3,98	172,2 ± 20,8
8 h Después del Antígeno	24,55 ± 14,08	13,39 ± 5,44	61,58 ± 29,87	209,3 ± 44,7
24 h Después del Antígeno	111,7 ± 38,9	36,30 ± 15,68	168,4 ± 95,1	245,6 ± 20,4
Compuesto 2 (1,0 mg/kg x 4 días) (última dosis - 30 min antes de la estimulación con el antígeno)				
Línea basal	12,66 ± 2,07	3,15 ± 0,79	0,00	69,06 ± 1,97
8 h Después del Antígeno	3,17 ± 0,65	4,16 ± 1,10	0,37 ± 0,32	77,85 ± 2,36
24 h Después del Antígeno	3,86 ± 0,95	3,72 ± 0,77	0,04 ± 0,03	75,16 ± 2,71

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (II):



Fórmula (II)

en la que

5 R₁₀ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- a). sulfonilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, arilo, arilalquilo (C₁₋₈), arilalquenilo (C₂₋₈), cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, heteroarilalquilo (C₁₋₈) y heteroarilalquenilo (C₂₋₈);
- b). carbonilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, arilo, arilalquilo (C₁₋₈), arilalquenilo (C₂₋₈), cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, heteroarilalquilo (C₁₋₈), heteroarilalquenilo (C₂₋₈), -OR₁₁ y amino (con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, arilo, arilalquilo C₁₋₈, arilcarbonilo, arilalquil C₁₋₈ carbonilo y heteroarilalquilo C₁₋₈);
- c). alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, (halo)₁₋₃, hidroxilo, -C(O)R₁₂ y amino (con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, arilalquilo C₁₋₈, arilcarbonilo, arilalquil C₁₋₈ carbonilo y heteroarilalquilo C₁₋₈);
- d). arilo;
- e). heteroarilo;
- f). cicloalquilo
- g). cicloalquenilo; y,
- h). heterociclilo

en la que la porción heterociclo, cicloalquilo, cicloalquenilo de a)., b)., y c)., cicloalquilo f)., cicloalquenilo g)., y heterociclilo h). están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en:

- ea). oxo
- eb). carbonilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, arilo, arilalquilo (C₁₋₈), arilalquenilo (C₂₋₈), cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, heteroarilalquilo (C₁₋₈), heteroarilalquenilo (C₂₋₈) y amino (con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, arilalquilo C₁₋₈, arilcarbonilo, arilalquil C₁₋₈ carbonilo y heteroarilalquilo C₁₋₈);
- ec). alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en amino (con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, arilalquilo C₁₋₈, arilcarbonilo, arilalquilo C₁₋₈ carbonilo y heteroarilalquilo C₁₋₈), arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, (halo)₁₋₃, e hidroxilo;
- ed). arilo; y
- ef). (halo)₁₋₃

en la que la porción arilo de los sustituyentes a)., b)., c)., ec). y ed)., la porción heteroarilo de los sustituyentes a)., b)., c). y ec). y los sustituyentes d). arilo y e). heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en

- fa). alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente

seleccionado entre el grupo que consiste en arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, heteroarilo, (halo)₁₋₃, hidroxilo, -C(O)R₁₂ y amino (con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, arilalquilo C₁₋₈, arilcarbonilo, arilalquil C₁₋₈ carbonilo y heteroarilalquilo C₁₋₈);

fb). alqueno C₂₋₈ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en amino (con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₈), (halo)₁₋₃ e hidroxilo;

fc). alcoxi C₁₋₈ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en (halo)₁₋₃ e hidroxilo;

fd). cicloalquilo,

fe). heterociclilo,

ff). arilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈ y halógeno;

fg). heteroarilo,

fh). hidroxilo;

fi). nitrilo; y

fj). (halo)₁₋₃;

en la que la porción arilo del arilalquilo C₁₋₈, arilcarbonilo, arilalquil C₁₋₈ carbonilo de fa). está opcionalmente sustituida con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en amino (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₈), (halo)₁₋₃ e hidroxilo), alcoxi C₁₋₄ (opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en (halo)₁₋₃), amino (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄), halógeno, hidroxilo y nitrilo;

R₁₁ se selecciona entre el grupo que consiste en:

aa). alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, amino (con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄), (halo)₁₋₃ e hidroxilo;

en la que las porciones cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo del sustituyente aa). están opcionalmente sustituidas con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en:

ba). alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en amino (con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄), (halo)₁₋₃ e hidroxilo;

bb). alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en carboxilo, (halo)₁₋₃ e hidroxilo;

bc). carbonilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, arilo, arilalquilo (C₁₋₄), arilalqueno (C₂₋₄), heteroarilo, heteroarilalquilo (C₁₋₄) y heteroarilalqueno (C₂₋₄);

bd). arilo;

be). heteroarilo;

bf). amino sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

bg). ciano;

bh). (halo)₁₋₃;

bi). hidroxilo;

bj). nitrilo;

bk). heterociclilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes; y,

bl). sulfonilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, arilo, arilalquilo (C₁₋₄), arilalqueno (C₂₋₄), heteroarilo, heteroarilalquilo (C₁₋₄) y heteroarilalqueno (C₂₋₄);

en la que los sustituyentes bd). arilo, be). heteroarilo y bk). heterociclilo y las porciones arilo y heteroarilo del sustituyente bc). están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en amino (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄), (halo)₁₋₃ e hidroxilo), alcoxi C₁₋₄, (opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en (halo)₁₋₃), amino (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄), halógeno, hidroxilo y nitrilo;

R₁₂ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, arilo, arilalquilo (C₁₋₄), arilalquenilo (C₂₋₄), cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, heteroarilalquilo (C₁₋₄), heteroarilalquenilo (C₂₋₄), -OR₁₁ y amino (con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilalquilo C₁₋₄, arilcarbonilo, arilalquil C₁₋₄ carbonilo y heteroarilalquilo C₁₋₄);

5 en la que el arilo, la porción heteroarilo de R₁₂ están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en

fa). alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, (halo)₁₋₃, hidroxilo, -C(O)R₁₁ y amino (con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, arilalquilo C₁₋₄, arilcarbonilo, arilalquil C₁₋₄ carbonilo y heteroarilalquilo C₁₋₄);

fb). alquenilo C₂₋₄ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en amino (con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄), (halo)₁₋₃ e hidroxilo;

fc). alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en (halo)₁₋₃ e hidroxilo;

fd). cicloalquilo,

fe). heterociclilo,

ff). arilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y halógeno;

fg). heteroarilo,

fh). halógeno;

fi). hidroxilo;

fj). nitro; y

fk). (halo)₁₋₃;

30 en la que la porción arilo del arilalquilo C₁₋₈, arilcarbonilo, arilalquil C₁₋₈ carbonilo de fa). está opcionalmente sustituida con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en amino (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₈), (halo)₁₋₃ e hidroxilo), alcoxi C₁₋₄ (opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en (halo)₁₋₃), amino (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄), halógeno, hidroxilo y nitro;

35 R₄ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en arilo y heteroarilo), arilo y heteroarilo; en el que arilo y heteroarilo y las porciones arilo y heteroarilo del alquilo sustituido están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, amino (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄), ciano, halógeno, hidroxilo y (halo)₁₋₃ alquilo (C₁₋₈);

40 R₂ y R₃ están unidos a un anillo de benceno y seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en

ca). hidrógeno;

cb). alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en amino (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄), (halo)₁₋₃ e hidroxilo;

cc). alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en (halo)₁₋₃ e hidroxilo;

cd). alquenilo C₂₋₄;

ce). amino sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

cf). halógeno; y,

cg). hidroxilo;

55 opcionalmente, R₂ y R₃ juntos forman al menos un anillo condensado con el anillo de benceno; proporcionando de este modo un sistema de anillo múltiple; en el que el sistema de anillo múltiple se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo C_{9-C14} condensado con benzo, cicloalquenilo C_{9-C14} condensado con benzo, arilo C_{9-C14} condensado con benzo, heterociclilo condensado con benzo y heteroarilo condensado con benzo; y, en la que el sistema de anillo múltiple puede estar opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en

60 da). alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en amino (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄), (halo)₁₋₃ e hidroxilo;

- db). alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en (halo)₁₋₃ e hidroxio;
 dc). amino sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;
 dd). halógeno;
 de). hidroxio; y,
 df). nitro;

R₅ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₈ (opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en amino (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄), (halo)₁₋₃ e hidroxio) y arilo (opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈ y halógeno);

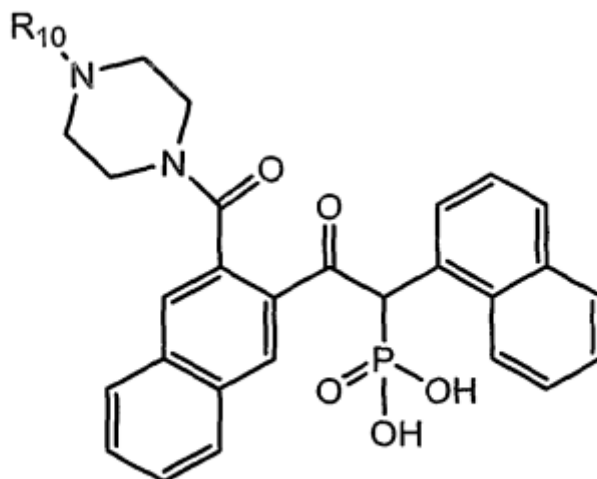
R₆ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, arilalquilo (C₁₋₈), alcoxi C₁₋₈, arilalcoxi (C₁₋₈), alquenilo C₂₋₈, alqueniloxi C₂₋₈, arilalquenilo (C₂₋₈), arilalqueniloxi (C₂₋₈), arilo, ariloxi e hidroxio;

X e Y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈ (opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, amino (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₈), (halo)₁₋₃ e hidroxio), alcoxi C₁₋₈ (opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en arilo, (halo)₁₋₃ e hidroxio), alqueniloxi C₂₋₈, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, ariloxi, heteroarilo e hidroxio; opcionalmente, X e Y están condensados con el carbono de unión para formar un resto cicloalquilo o heterociclilo espiro; y, opcionalmente, Y no está presente; en la que X es un sustituyente unido por un doble enlace seleccionado entre el grupo que consiste en O, S, imino, alquilimino (C₁₋₄) e hidroximino; y,

Z se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace, hidrógeno y alquilo C₁₋₈; si Z es un enlace (en el que Z forma un doble enlace con el carbono de la unión con X), entonces Y no está presente y X es un sustituyente unido por un enlace sencillo seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi C₁₋₈, alqueniloxi C₂₋₈, ariloxi, arilalcoxi (C₁₋₄) e hidroxio,

y los isómeros, los racematos, los enantiómeros, los diastereómeros y las sales de los mismos.

2. Un compuesto de Fórmula (IIa)



Fórmula IIa

en la que

R₁₀ se selecciona entre el grupo que consiste en:

a). sulfonilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, arilo, arilalquilo (C₁₋₈), arilalquenilo (C₂₋₈), cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, heteroarilalquilo (C₁₋₈) y heteroarilalquenilo (C₂₋₈);

b). carbonilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, arilo, arilalquilo (C₁₋₈), arilalquenilo (C₂₋₈), cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, heteroarilalquilo (C₁₋₈), heteroarilalquenilo (C₂₋₈), -OR₁₁ y amino (con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, arilo, arilalquilo C₁₋₈, arilcarbonilo, arilalquil C₁₋₈ carbonilo y

heteroarilalquilo C₁₋₈);

c). alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, (halo)₁₋₃, hidroxilo, -C(O)R₁₂ y amino (con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, arilalquilo C₁₋₈, arilcarbonilo, arilalquil C₁₋₈ carbonilo y heteroarilalquilo C₁₋₈);

d). arilo;

e). heteroarilo;

f). cicloalquilo

g). cicloalquenilo; y,

h). heterociclilo

en la que la porción heterociclo, cicloalquilo, cicloalquenilo de a)., b)., y c)., el cicloalquilo f)., cicloalquenilo g)., y heterociclilo h). están opcionalmente sustituidos con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en:

ea). oxo

eb). carbonilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, arilo, arilalquilo (C₁₋₈), arilalquenilo (C₂₋₈), cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, heteroarilalquilo (C₁₋₈), heteroarilalquenilo C₂₋₈) y amino (con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, arilalquilo C₁₋₈, arilcarbonilo, arilalquil C₁₋₈ carbonilo y heteroarilalquilo C₁₋₈);

ec). alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en amino (con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, arilalquilo C₁₋₈, arilcarbonilo, arilalquil C₁₋₈ carbonilo y heteroarilalquilo C₁₋₈), arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, (halo)₁₋₃, e hidroxilo;

ed). arilo; y

ef). (halo)₁₋₃

en la que la porción arilo de los sustituyentes a)., b)., c)., ec). y ed)., la porción heteroarilo de los sustituyentes a)., b)., c). y ec). y los sustituyentes d). arilo y e). heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en

fa). alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, (halo)₁₋₃, hidroxilo, -C(O)R₁₂ y amino (con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, arilalquilo C₁₋₈, arilcarbonilo, arilalquil C₁₋₈ carbonilo y heteroarilalquilo C₁₋₈);

fb). alquenilo C₂₋₄ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en amino (con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₈), (halo)₁₋₃ e hidroxilo;

fc). alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en (halo)₁₋₃ e hidroxilo;

fd). cicloalquilo,

fe). heterociclilo,

ff). arilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈ y halógeno;

fg). heteroarilo,

fh). hidroxilo;

fi). hidroxilo;

fj). nitrilo; y

fk). (halo)₁₋₃;

en la que la porción arilo del arilalquilo C₁₋₈, arilcarbonilo, arilalquil C₁₋₈ carbonilo de fa). está opcionalmente sustituida con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en amino (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₈), (halo)₁₋₃ e hidroxilo), alcoxi C₁₋₄ (opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en (halo)₁₋₃), amino (sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄), halógeno, hidroxilo y nitrilo.

3. El compuesto de la reivindicación 1 ó de la reivindicación 2 en el que R₁₀ es: 2-naftalen-sulfonilo; naftalen-2-il-acetilo; 2-naftoilo; 1-(4-hidroxifenilo); 1-(4-metoxifenilo); N-[5-(sulfonil)-tiofen-2-ilmetil]-benzamida; 6-cloro-5-sulfonil-imidazo[2,1-b]tiazol; naftil-2-aminocarbonilo; ó 1-(4-fluorofenilo).

4. Una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5. La composición de la reivindicación 4, que está adaptada para proporcionar una dosificación de 0,001 a 300 mg/kg/día.
6. Un procedimiento de preparación de una composición que comprende la mezcla de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5 7. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 ó una composición de la reivindicación 4 ó de la reivindicación 5 ó una composición producida por el procedimiento de la reivindicación 6 para su uso en terapia, tal como para su uso en el tratamiento de un trastorno inflamatorio o mediado por serina proteasa, por ejemplo una afección inflamatoria pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, enfisema pulmonar, bronquitis, psoriasis, rinitis alérgica, rinitis viral, isquemia, artritis, glomerulonefritis, formación de adherencias postoperatorias,
- 10 lesión por reperfusión, hipertensión, hipercardia, infarto de miocardio, arteriosclerosis, retinopatía o reestenosis vascular, en un paciente en necesidad del mismo.

