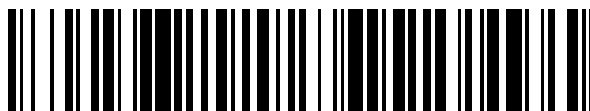


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 410**

51 Int. Cl.:

C07D 213/75	(2006.01) A61K 31/443	(2006.01)
C07D 239/42	(2006.01) A61K 31/4436	(2006.01)
C07D 471/04	(2006.01) A61K 31/505	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01) A61P 1/00	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01) A61P 9/00	(2006.01)
C07D 409/12	(2006.01)	
C07D 493/04	(2006.01)	
A61K 31/437	(2006.01)	
A61K 31/4409	(2006.01)	
A61K 31/4433	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.03.2011** **E 11712789 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2013** **EP 2542528**

54 Título: **Amidas heterocíclicas como inhibidores de la ROCK**

30 Prioridad:

10.11.2010 GB 201018996
02.03.2010 GB 201003395

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.10.2013

73 Titular/es:

AMAKEM NV (100.0%)
Life Sciences Incubator, Agoralaan A bis
3590 Diepenbeek, BE

72 Inventor/es:

LEYSEN, DIRK;
DEFERT, OLIVIER;
KAVAL, NADZEYA;
BLOM, PETRA y
BOLAND, SANDRO

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 426 410 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**Campo de la Invención**

5

La presente invención se refiere a nuevos inhibidores de quinasa, más específicamente, inhibidores de la ROCK; a composiciones, en particular composiciones farmacéuticas, que comprenden dichos inhibidores, y a los usos de esos inhibidores en el tratamiento y la profilaxis de enfermedades. En particular, la presente invención se refiere a nuevos inhibidores de la ROCK, a composiciones, en particular composiciones farmacéuticas, que comprenden dichos inhibidores, y a los usos de esos inhibidores en el tratamiento y la profilaxis de enfermedades.

10

Antecedentes de la Invención

15

La proteína-quinasa de serina/treonina ROCK consiste en los humanos de dos isoformas: ROCK I y ROCK II. ROCK I es codificada en el cromosoma 18, mientras que ROCK II, también denominada Rho-quinasa, está localizada en el cromosoma 12. Ambas comparten una homología general de 65 por ciento, al mismo tiempo que son 95 por ciento homólogas en sus dominios de quinasa. A pesar de su similitud de secuencia, difieren en sus distribuciones en el tejido. Los máximos niveles de expresión para ROCK I se observan en el corazón, los pulmones y los tejidos esqueléticos; mientras que ROCK II es expresada principalmente en el cerebro.

20

Datos recientes indican que estas dos isoformas son parcialmente redundantes en su función; estando ROCK I más involucrada en eventos inmunológicos y ROCK II en la función de los músculos lisos. El término ROCK se refiere a ROCK I (también conocido como ROCK- β , p160ROCK o Rho-quinasa β) y ROCK II (también conocido como ROCK- α o Rho-quinasa- α).

25

Se ha demostrado que la actividad de ROCK se incrementa mediante GTPasa RhoA, que es un miembro de las proteínas Rho (homólogo de Ras) que se unen a GTP. El estado activo unido a GTP de RhoA interactúa con el dominio de unión Rho (RBD) de ROCK, que se localiza en una espira carboxilo-terminal autoinhibidora. Por unión, las interacciones entre el dominio regulador negativo de ROCK y el dominio de quinasa, se interrumpen. El proceso permite que la quinasa adquiera una conformación abierta, en la que es totalmente activa. La conformación abierta también es inducida por la unión de activadores lípidos, tales como el ácido araquidónico, al dominio PH en el dominio carboxilo-terminal de la quinasa. Se ha descrito otro mecanismo de activación durante la apoptosis, e involucra la apertura del extremo carboxilo mediante caspasa-3 y -2 (o granzima B) para ROCK I y II, respectivamente.

30

ROCK tiene un papel importante en varias funciones celulares, tales como la contracción de los músculos lisos, la organización citoesquelética de la actina, la activación de las plaquetas, la regulación descendente de la adhesión, migración, proliferación y sobrevivencia de células de fosfatasa de miosina, respuestas inducidas por trombina de las células del músculo liso aórtico, hipertrofia de cardiomiocitos, contracción del músculo liso bronquial, contracción del músculo liso y reorganización citoesquelética de células no musculares; activación de los canales aniónicos regulados en volumen, retracción de neuritos, cicatrización de heridas, transformación de células y expresión de genes. ROCK actúa también en varias trayectorias de señales que están implicadas en la auto-inmunidad y en la inflamación. Se ha demostrado que ROCK tiene participación en la activación de NF- κ B, una molécula crítica que conduce a la producción de TNF y otras citoquinas inflamatorias. Se informa que los inhibidores de ROCK actúan contra la producción de TNF- α y de IL-6 en los macrófagos THP-1 estimulados por lipopolisacárido (LPS). Por lo tanto, los inhibidores de ROCK proveen una terapia útil para tratar enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias, así como la tensión oxidante.

35

40

45

En conclusión, ROCK es un punto de control principal en la función de las células del músculo liso y un componente de las señales claves implicadas en los procesos inflamatorios en diversas células inflamatorias, así como en la fibrosis y la remodelación de muchos órganos enfermos. Hay indicaciones claras de que ROCK está involucrado en la patogénesis de muchas enfermedades, incluyendo asma, COPD y glaucoma. Además, se ha implicado a ROCK en varias enfermedades y trastornos, incluyendo males de los ojos, enfermedades de las vías respiratorias, enfermedades cardiovasculares y vasculares, enfermedades inflamatorias, trastornos neurológicos y del sistema nervioso central; enfermedades proliferantes, enfermedades renales, disfunción sexual, enfermedades de la sangre, enfermedades de los huesos, diabetes, hiperplasia prostática benigna, rechazo de trasplantes, enfermedades hepáticas, lupus eritematoso sistémico, espasmos, hipertensión, enfermedades obstructoras crónicas de la vejiga, nacimiento prematuro, infección, alergia, obesidad, enfermedades pancreáticas y SIDA.

50

55

ROCK parece ser un blanco seguro, según se ejemplifica por modelos de esbozo y una gran cantidad de estudios académicos. Estos datos de ratones KO, en combinación con estudios de vigilancia posteriores al mercadeo con Fasudil, un inhibidor de ROCK moderadamente potente, usado para el tratamiento de vasoespasmos después de hemorragia subaracnoidea, indican que la ROCK es un blanco auténtico e importante para el fármaco.

Los inhibidores de ROCK serían útiles como agentes terapéuticos para el tratamiento de trastornos implicados en la trayectoria de ROCK. Consecuentemente, hay gran necesidad de desarrollar inhibidores de ROCK que sean útiles para tratar diversas enfermedades o condiciones asociadas con la activación de ROCK, particularmente dados los tratamientos inadecuados de que se dispone en la actualidad para la mayoría de estos trastornos. Algunos ejemplos no restrictivos son: glaucoma, asma y COPD.

El glaucoma, un grupo de enfermedades que pueden provocar la pérdida de visión y la ceguera debido al daño al nervio óptico, es provocado por una presión intraocular incrementada. Es la causa común de ceguera en adultos, principalmente una enfermedad crónica que requiere de control de por vida después del diagnóstico. Hay necesidad de un tratamiento mejorado ya que la terapia actual únicamente controla, pero no cura la enfermedad, y además sufre de irritación y efectos colaterales locales y sistémicos. Además, serían sumamente preferidos los efectos positivos adicionales, como los componentes anti-inflamatorios y regeneradores de nervios de los inhibidores de la ROCK. Los inhibidores de ROCK de referencia, tales como Y-27632 provocan cambios en la forma de las células y disminuyen las fibras de tensión, las adhesiones focales y la fosforilación de MLC en células TM humanas cultivadas; relajan el enmallado trabecular humano *in vitro*; relajan las células endoteliales del canal de Schlemm en humanos *in vitro*, y cuando se aplican tópicamente a animales, dan un incremento importante en el flujo de salida trabecular, lo que da por resultado una fuerte disminución de la presión intraocular.

El asma alérgica es un trastorno crónico inflamatorio de las vías respiratorias, que es el resultado de respuestas inmunológicas mal adaptativas, a proteínas ambientales ubicuas, en personas genéticamente susceptibles. Pese a las terapias razonablemente satisfactorias, aumenta la prevalencia ya que estas terapias no curan; todavía hay exacerbaciones y un número creciente de carentes de respuesta. Se requiere de nuevos tratamientos efectivos, que no dependan de los esteroides, que golpeen a todos los componentes de la enfermedad.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD, por las siglas de su nombre en inglés: *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*) representa un grupo de enfermedades caracterizadas por la limitación irreversible del flujo de aire, asociada con una respuesta inflamatoria anormal, bronco constricción y remodelación y destrucción del tejido de los pulmones. Es una de las principales causas de muerte en todo el mundo, con prevalencia que se incrementa sostenidamente. Hay necesidad urgente de enfoques terapéuticos novedosos, ya que el régimen actual es inadecuado. Hasta ahora solamente se usan bronquodilatadores, puesto que los glucocorticoides tienen efecto limitado o ningún efecto. Los inhibidores de ROCK de referencia, tales como las preparaciones bronquiales de aislado humano relajante Y-27632, inhiben los incrementos en la resistencia de las vías respiratorias en animales anestesiados, potencian los efectos relajantes de los β -agonistas *in vitro* e *in vivo* y dan bronquodilatación rápida, al ser inhalados. Además, los inhibidores de ROCK bloquean las contracciones del músculo liso traqueal, inducidas por H_2O_2 , el marcador clínico para las tensiones oxidantes.

En relación con la inflamación de las vías respiratorias, los inhibidores de ROCK contrarrestan el incremento en la permeabilidad trans-endoteliana, mediada por agentes inflamatorios; mantienen la integridad de la barrera endoteliana; inhiben el flujo de entrada de eosinófilos después del desavío con ovoalbúmina *in vivo*; protegen contra la formación de edema pulmonar y la migración de neutrófilos; suprimen la HR de las vías respiratorias a la metacolina y la serotonina en ratones alérgicos y bloquean la liberación de TNF inducida por LPS. Con respecto a la fibrosis y la remodelación de las vías respiratorias, los inhibidores de ROCK bloquean la migración inducida de células de músculo liso de vías respiratorias. Se obtuvieron evidencias *in vitro* del papel que juega ROCK en la remodelación de las vías respiratorias, en una línea de células de carcinoma de pulmón humano, en células de músculo liso traqueal bovino y en músculo liso de vías respiratorias humanas. Se generó una prueba *in vivo* para un papel de ROCK en la fibrosis en general, con ratones que exhibían fibrosis del miocardio atenuada en respuesta a la omisión o ausencia parcial de ROCK. La atenuación de la fibrosis del miocardio mediante Y-27632 en respuesta al infarto al miocardio y mediante fasudil en el caso de falla cardíaca congestiva en un modelo de rata hipertensa crónica, aporta indicaciones adicionales de la importancia de ROCK en la remodelación. Finalmente, los inhibidores de ROCK aumentan la pérdida apoptótica de células en las células del músculo liso.

La respuesta sexual humana, tanto en hombres como en mujeres, es el resultado del juego entre factores fisiológicos, psicológicos y hormonales. Sin embargo, un aspecto común de la respuesta sexual

en hombres y en mujeres, es la respuesta vasoactiva, que da por resultado el congestionamiento de sangre en los tejidos sexuales de los órganos genitales, como resultado del relajamiento del músculo liso vascular, en respuesta al estímulo sexual. Así, la presión sanguínea y el flujo de sangre dentro del pene y del clítoris aumentan cuando se relajan los músculos lisos de la vasculatura pudenda. Este flujo arterial de llegada provoca el agrandamiento de los cuerpos cavernosos del pene o del clítoris, y da por resultado la erección.

La impotencia (disfunción eréctil en el hombre) por lo general se define como la incapacidad para obtener y mantener una erección suficiente para el desempeño sexual satisfactorio y las relaciones sexuales. La impotencia puede deberse a trastornos psicológicos, a anomalías neurológicas o a otras alteraciones fisiológicas, incluyendo deficiencias hormonales, o a una combinación de causas. En los Estados Unidos se estima que la impotencia masculina afecta al 40 por ciento de los hombres en edad de los 40, aumentando con la edad hasta alrededor del 50 por ciento a los 50 años, y es hasta de 67 por ciento a la edad de 70. Se estima que hasta 30 millones de hombres pueden sufrir de impotencia en los Estados Unidos.

Las mujeres también pueden tener disfunción sexual, que aumenta con la edad, y que está asociada con el inicio de la menopausia y con el riesgo incrementado de trastornos vasculares. Así, de manera similar a los hombres, la excitación sexual en las mujeres va acompañada, por lo menos en parte, por un flujo incrementado de sangre, que congestiona el clítoris. El flujo de sangre a la vagina también aumenta la lubricación vaginal. De esa manera, la disfunción sexual femenina puede ser el resultado de la imposibilidad de obtener o mantener la congestión del clítoris y/o la lubricación vaginal durante todo el período de actividad sexual.

En la actualidad, la mayoría de los vasodilatadores usados para tratar la disfunción eréctil, han usado las trayectorias de transducción de señal de blanco o destino que reducen el ion calcio, lo que es necesario para iniciar la actividad contráctil en el músculo liso vascular. Sin embargo, desde un punto de vista fisiológico, el inicio de la vasoconstricción es un evento muy agudo que dura únicamente de segundos a unos cuantos minutos. Se mantiene el tejido eréctil en estado flácido mediante vasoconstricción de larga duración, a través de una trayectoria de transducción de señal que es independiente del calcio. Una trayectoria de señal que mantiene la vasoconstricción independiente del calcio es la trayectoria de RhoA/Rho-quinasa. Consecuentemente, los inhibidores de ROCK son útiles para tratar la disfunción eréctil. Así, en un aspecto, la presente invención comprende un método para tratar la disfunción sexual masculina o femenina, que comprende la administración tópica, a un individuo que lo necesite, de una composición que comprende un compuesto que atenúa la actividad de Rho-quinasa en un órgano sujeto a estimulación sexual, y un portador aceptable para uso farmacéutico.

Se conocen varias clases diferentes de inhibidores de la ROCK. El foco actual es la oncología y las aplicaciones cardiovasculares. Hasta ahora, el potencial terapéutico sobresaliente de los inhibidores de la ROCK solamente había sido explorado en grado limitado. La razón es el hecho de que la ROCK es un regulador bioquímico tan potente y ampliamente distribuido, que la inhibición sistémica de la ROCK conduce a efectos biológicos fuertes que se considera que son efectos colaterales para el tratamiento de la mayoría de las enfermedades. En realidad, el uso médico de los inhibidores de la ROCK para tratar enfermedades con un fuerte componente inflamatorio, está impedido por el papel pivotal de la ROCK en la regulación de la fase tónica de la contracción de las células del músculo liso. Los inhibidores de ROCK disponibles sistémicamente inducen una disminución notoria en la presión sanguínea. Por lo tanto, se requiere con urgencia de inhibidores de ROCK con diferentes propiedades.

Para el tratamiento específico de trastornos regulando la función del músculo liso y/o los procesos inflamatorios y/o la remodelación, es sumamente conveniente suministrar un inhibidor de ROCK al órgano de blanco o destino y evitar que cantidades importantes de estos fármacos entren en otros órganos. Por lo tanto, es de desear la aplicación local o tópica. Típicamente, la administración tópica de fármacos ha sido aplicada al tratamiento de trastornos de las vías respiratorias, de los ojos, a la disfunción sexual y a los trastornos cutáneos. Además, la inyección / infiltración locales en tejidos enfermos extiende adicionalmente el uso médico potencial de los inhibidores de ROCK aplicados localmente. Dado que se cumplen ciertos criterios, estas aplicaciones locales permiten que se alcance una concentración elevada de fármaco en el tejido de blanco o destino. Además, la incorporación de los inhibidores de ROCK en implantes y prótesis elásticas (stents) puede expandir adicionalmente la aplicación médica hacia el tratamiento local de enfermedades cardiovasculares (CV), tales como aterosclerosis, enfermedades de las coronarias y fallas cardíacas.

Pese al hecho de que se prefiere la aplicación local directa en la práctica médica, hay preocupaciones con respecto a los niveles de fármaco alcanzados en la circulación sistémica. Por ejemplo, el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias mediante el suministro local por medio de inhalación, por ejemplo, tiene el riesgo de una exposición sistémica, debido a las cantidades grandes que entran en el tracto gastrointestinal (GI) y/o a la absorción sistémica a través de los pulmones. Para el tratamiento de

enfermedades de los ojos mediante suministro local, también entran cantidades importantes en el tracto gastrointestinal (GI) y/o en la circulación sistémica debido a la baja permeabilidad de la córnea, a la baja capacidad para fluidos, al drenado eficiente y a la presencia de vasos sanguíneos en los párpados. También para aplicaciones dérmicas, las inyecciones locales y los dispositivos médicos implantables, hay un riesgo severo de fugas hacia la circulación sistémica. Por lo tanto, además de la aplicación local, de preferencia los compuestos deben tener propiedades adicionales que eviten la exposición sistémica importante.

Los fármacos blandos son compuestos biológicamente activos que se inactivan una vez que entran en la circulación sistémica. Esa inactivación puede lograrse en el hígado, pero la inactivación preferida debe ocurrir en la sangre. Estos compuestos, una vez aplicados localmente al tejido / órgano de destino, ejercen localmente su efecto deseado. Cuando se fugan fuera de ese tejido hacia la circulación sistémica, son inactivados muy rápidamente. Así pues, los fármacos blandos de selección son suficientemente estables en el tejido / órgano de destino para ejercer el efecto biológico deseado; pero se degradan rápidamente en la sangre a compuestos biológicamente inactivos. Además, es sumamente preferible que los fármacos blandos de selección tengan retención en su destino biológico. Esta propiedad limitará el número de aplicaciones diarias y es sumamente conveniente para reducir la carga total de fármaco y los metabolitos y, además, aumentará significativamente el cumplimiento del paciente.

En conclusión: sigue habiendo necesidad de diseñar y desarrollar inhibidores de ROCK blandos para el tratamiento de una escala amplia de estados de enfermedad. Los compuestos descritos aquí y sus composiciones aceptables para uso farmacéutico son útiles para tratar o bajar la severidad de una variedad de trastornos o condiciones asociados con la activación de la ROCK. Más específicamente, los compuestos de la invención de preferencia se usan en la prevención y/o el tratamiento de por lo menos una enfermedad o trastorno, en los que esté involucrada la ROCK, tales como las enfermedades conectadas con la función de las células del músculo liso, la inflamación, la fibrosis, la excesiva proliferación de células, la excesiva amilogénesis, la hiper-reactividad, la disfunción de barrera, la neurodegeneración y la remodelación. Por ejemplo: se pueden usar los compuestos de la invención en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades y trastornos tales como:

- enfermedades o trastornos oculares, incluyendo, pero sin limitación a ellos: retinopatía, neuropatía óptica, glaucoma y enfermedades degenerativas de la retina, tales como degeneración macular, retinitis pigmentosa y enfermedades inflamatorias del ojo.
- Enfermedades de las vías respiratorias, incluyendo, pero sin limitación a ellas: fibrosis pulmonar, enfisema, bronquitis crónica, asma, fibrosis, neumonía, fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), bronquitis y rinitis, y el síndrome de dificultad respiratoria.
- Enfermedades de garganta nariz y oído, incluyendo, pero sin limitación a ellas: problemas de senos, problemas de audición, dolor de muelas, tonsilitis, úlcera y rinitis.
- Enfermedades cutáneas, incluyendo, pero sin limitación a ellas: hiperqueratosis, paraqueratosis, hipergranulosis, acantosis, disqueratosis, espongiosis y ulceración.
- Enfermedades intestinales, incluyendo, pero sin limitación a ellas: enfermedad de intestino inflamable (IBD), colitis, gastroenteritis, íleon, ileítis, apendicitis y mal de Crohn.
- Enfermedades cardiovasculares y vasculares, incluyendo, pero sin limitación a ellas: hipertensión pulmonar y vasoconstricción pulmonar.
- Enfermedades inflamatorias, incluyendo, pero sin limitación a ellas: dermatitis de contacto, dermatitis atópica, psoriasis, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante, artritis psoriática, mal de intestino inflamable, mal de Crohn y colitis ulcerante.
- Trastornos neurológicos, incluyendo, pero sin limitación a ellos: dolor neuropático. Por lo tanto, los compuestos de la presente son adecuados para prevenir la neurodegeneración y estimular la neurogeneración en diversos trastornos neurológicos.
- Enfermedades proliferantes, tales como, pero sin limitación a ellos, cáncer de: mama, colon, intestino, piel, cabeza y cuello, nervios, útero, riñón, pulmón, ovarios, páncreas, próstata o glándula tiroideas; mal de Castleman, leucemia, sarcoma, linfoma, malignoma y melanoma.
- Enfermedades renales, incluyendo, pero sin limitación a ellas: fibrosis renal o disfunción renal.
- Disfunción sexual; se quiere incluir tanto la disfunción sexual masculina cuanto la femenina, provocadas por una respuesta vasoactiva defectuosa. También se pueden usar los inhibidores de ROCK blandos de la presente invención para tratar la disfunción sexual debida a una variedad de causas. Por ejemplo, en una modalidad, se pueden usar inhibidores de ROCK blandos para tratar la disfunción sexual asociada con hipogonadismo y, más en particular, cuando el hipogonadismo está asociado con niveles reducidos de hormonas andrógenas. En otra modalidad, se puede usar los inhibidores de ROCK blandos para tratar la disfunción sexual asociada con una variedad de causas, incluyendo, pero sin limitación a ellas: mal de vejiga, hipertensión, diabetes o cirugía pélvica.

Además, se pueden usar los inhibidores de ROCK blandos para tratar la disfunción sexual asociada con el tratamiento usando ciertos fármacos, tales como los fármacos usados para tratar la hipertensión, la depresión o la ansiedad.

- 5
- Enfermedades de los huesos, incluyendo, pero sin limitación a ellas: osteoporosis y osteoartritis.
 - Además, se pueden usar los compuestos de la invención en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades y trastornos, tales como hiperplasia prostática benigna, rechazo de trasplantes, espasmos, enfermedad crónica de vejiga obstructiva y alergia.

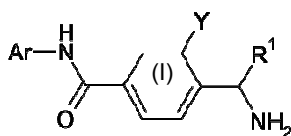
Sumario de la Invención

Se ha descubierto, sorprendentemente, que los compuestos descritos aquí actúan como inhibidores de ROCK, en particular, como inhibidores de ROCK blandos. En comparación con los inhibidores de ROCK conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, los descritos en WO 2007/042321, los compuestos de la presente invención difieren en que son convertidos muy rápidamente a compuestos funcionalmente inactivos, tal como, por ejemplo, mediante actividad de paraoxonasa 1 (PON1).

PON1 es una A-esterasa de la clase de suero, dependiente de CA^{2+} , que es sintetizada en el hígado y secretada en la sangre; donde se asocia exclusivamente con lipoproteínas de alta densidad (HDL). Adicionalmente, es capaz de dividir una subserie única de sustratos, que incluye: organofosfatos, ésteres arílicos, lactonas y carbonatos cíclicos. Por lo tanto, el sustituyente Y de los compuestos de la presente invención, representados en su generalidad por la fórmula I que viene después, son seleccionados para que comprendan un sustituyente seleccionado del grupo de los ésteres arílicos, las lactonas y los carbonatos cíclicos; más específicamente, de los ésteres arílicos y las lactonas.

A menos que el contexto lo exija de otra manera, se usan aquí los asteriscos para indicar el punto en el que está conectado un radical monovalente o bivalente a la estructura con la cual se relaciona y de la que forma parte el radical.

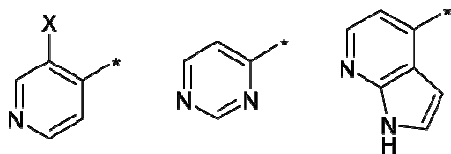
Vista desde un primer aspecto, la invención provee un compuesto de la fórmula I, o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato o solvato de él:



en la que:

R^1 está seleccionado del grupo que comprende hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

Ar está seleccionado del grupo que comprende:



donde X está seleccionado del grupo que comprende hidrógeno o halo;

Y es un arilo o heteroarilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^3R^4$, $-NR^5R^6$, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, -S-alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alqueno de 2 a 8 átomos de carbono;

donde los -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, -S-alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o -alqueno de 2 a 8 átomos de carbono están sustituidos, cada uno independientemente, con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de $C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^3R^4$, Het¹, -O-Het² y -S-Het³;

R^3 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, sustituido con O-Het² o -S-Het³, o alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de arilo,

- heteroarilo, cicloalqueno de 3 a 6 átomos de carbono, $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^7R^8$, Het^1 , $-O-Het^2$, $-S-Het^3$, $-alquil$ de 1 a 6 átomos de carbono- S - y $-alquil$ de 1 a 6 átomos de carbono- O -;
- donde los $-O$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-S$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalqueno de 3 a 6 átomos de carbono están sustituidos, cada uno de ellos independientemente, con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de $C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^3R^4$, Het^1 , $-O-Het^2$ y $-S-Het^3$;
- R^4 está seleccionado del grupo que consiste de alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, sustituido con $O-Het^2$ o $-S-Het^3$, o alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de arilo, heteroarilo, cicloalqueno de 3 a 6 átomos de carbono, $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^7R^8$, Het^1 , $-O-Het^2$, $-S-Het^3$, $-O$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y $-O$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- donde los $-O$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-S$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalqueno de 3 a 6 átomos de carbono están sustituidos, cada uno de ellos independientemente, con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de $C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^3R^4$, Het^1 , $-O-Het^2$ y $-S-Het^3$; o R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^9R^{10}$, Het^1 , $-O-Het^2$, $-S-Het^3$, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono- O -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alquil de 1 a 6 átomos de carbono- O -alqueno de 2 a 4 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono- O -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alquil de 1 a 6 átomos de carbono- O -alqueno de 2 a 4 átomos de carbono, está sustituido, cada uno de ellos independientemente, con 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo que consiste de arilo, heteroarilo, cicloalqueno de 3 a 6 átomos de carbono, $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^9R^{10}$, Het^1 , $-O-Het^2$, y $-S-Het^3$.
- R^5 y R^6 están seleccionados independientemente del grupo que consiste de: hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono- O -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono- S -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono- $C(=O)-$ o alqueno de 2 a 8 átomos de carbono- $C(=O)-$; donde por lo menos uno de R^5 y R^6 está seleccionado de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono- O -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono- S -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono- $C(=O)-$ o alqueno de 2 a 8 átomos de carbono- $C(=O)-$; y donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono- O -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono- S -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono- $C(=O)-$ o alqueno de 2 a 8 átomos de carbono- $C(=O)-$ está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de arilo, heteroarilo, cicloalqueno de 3 a 6 átomos de carbono, $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, Het^1 , $-O-Het^2$ y $-S-Het^3$.
- R^7 y R^8 están seleccionados independientemente del grupo que consiste de: hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de: arilo, heteroarilo, cicloalqueno de 3 a 6 átomos de carbono, $-C(=O)-OR^{21}$ y $-C(=O)-NH_2$.
- R^9 y R^{10} están seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de arilo, heteroarilo, cicloalqueno de 3 a 6 átomos de carbono, $-C(=O)-OR^{21}$ y $-C(=O)-NH_2$.
- R^{13} y R^{14} están seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono- O -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono- S -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alquil de 1 a 6 átomos de carbono- $C(=O)-$; y donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono- O -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono- S -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquil de 1 a 6 átomos de carbono- $C(=O)-O$ - está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de $C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, Het^1 , $-O-Het^2$, y $-S-Het^3$.
- R^{21} está seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, alqueno de 1 a 20 átomos de carbono, alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, sustituido opcionalmente; arilo sustituido opcionalmente, heterociclo sustituido opcionalmente y heteroarilo sustituido opcionalmente;
- donde el alquilo de 1 a 20 átomos de carbono está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o más sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de halo, ciano, hidroxilo, aril- O -, aril- S -, aril- $S(=O)_2$ -, aril- $C(=O)$ -, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, $-O-C(=O)$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono- O -, alquil de 1 a 6 átomos de carbono- S -, arilo,

heteroarilo, heterociclilo o de la fórmula:

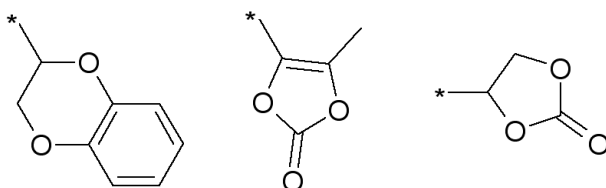
5

o:

R²¹. tomado junto con el oxicarbonilo y el "arilo o heteroarilo" al que está unido, forma un éster cíclico que comprende de 4 a 9 átomos de carbono en el anillo de éster cíclico;

R²² es alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o más sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de halo, hidroxilo, amino, ciano y mono- o di(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono) amino.

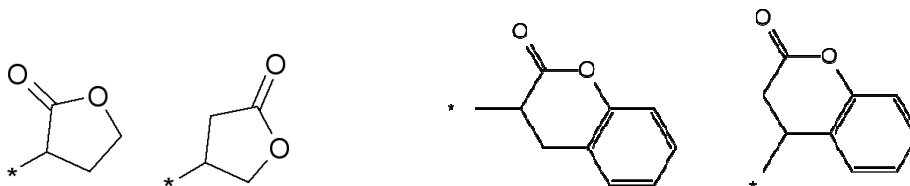
10



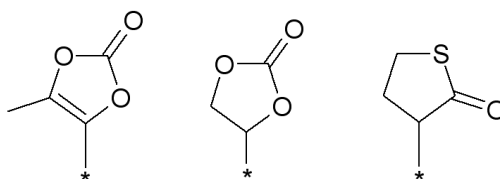
15

Het¹, Het² y Het³ están seleccionados independientemente del grupo que comprende:

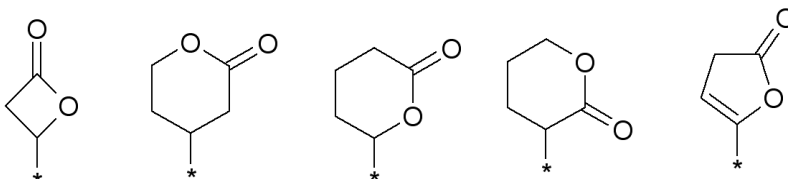
20



25



30



35

40

Vista desde otro aspecto, la invención provee el uso de un compuesto de la invención, o de una composición que comprende dicho compuesto, para inhibir la actividad de por lo menos una quinasa, *in vitro* o *in vivo*.

Vista desde otro aspecto, la invención provee el uso de un compuesto de la invención o de una composición que comprende dicho compuesto, para inhibir la actividad de por lo menos una ROCK quinasa, por ejemplo, las isoformas ROCKII y/o ROCKI.

45

Vista desde otro aspecto, la invención provee una composición farmacéutica y/o veterinaria que comprende un compuesto de la invención.

Vista desde otro aspecto más, la invención provee un compuesto de la invención para uso en medicina humana o veterinaria.

50

Vista desde otro aspecto adicional, la invención provee el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de por lo menos una enfermedad y/o un trastorno, seleccionados del grupo que comprende: enfermedades de los ojos,

enfermedades de las vías respiratorias, enfermedades cardiovasculares y vasculares, enfermedades inflamatorias, trastornos neurológicos y del sistema nervioso central, enfermedades proliferantes, enfermedades renales, disfunción sexual, enfermedades de la sangre, enfermedades de los huesos, diabetes, hiperplasia prostática benigna, rechazo de trasplantes, enfermedades hepáticas, lupus eritematoso sistémico, espasmos, hipertensión, enfermedad crónica obstructiva de la vejiga, nacimiento prematuro, infección, alergia, obesidad, enfermedad pancreática y SIDA.

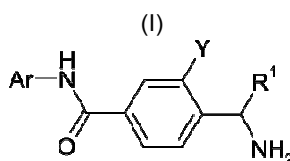
Descripción Detallada de la Invención

Se describirá ahora adicionalmente la presente invención. En los siguientes párrafos se definen con mayor detalle diferentes aspectos de la invención. Cada aspecto así definido puede ser combinado con cualquier otro aspecto o cualesquiera otros aspectos, a menos que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier aspecto indicado como preferido o ventajoso puede ser combinado con cualquier otro aspecto o cualesquiera otros aspectos indicados como preferidos o ventajosos.

A menos que el contexto exija lo contrario, los asteriscos son usados aquí para indicar el punto en el que un radical monovalente o bivalente ilustrado está conectado a la estructura con la que está relacionado, y de la que forma parte el radical.

Los centros asimétricos indefinidos (racémicos) que pueden estar presentes en los compuestos de la presente invención, están indicados de manera intercambiable mediante el dibujo de ligaduras onduladas o de una ligadura recta, a fin de visualizar el carácter estérico indefinido de la ligadura.

Como ya se mencionó aquí con anterioridad, en un primer aspecto la presente invención provee compuestos de la fórmula I:



en la que Y, R¹ y Ar son como se definió aquí con anterioridad, incluyendo sus formas estereoisoméricas, sus solvatos y sus sales de adición aceptables para uso farmacéutico.

Cuando se describen los compuestos de la invención, se deben considerar los términos usados de acuerdo con las siguientes definiciones, a menos que el contexto exija otra interpretación:

El término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un hidrocarburo totalmente saturado, de la fórmula C_xH_{2x+1} en la que x es un número mayor que o igual a 1. Por lo general, los grupos alquilo de esta invención comprenden de 1 a 20 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados, y pueden estar sustituidos, como se indica aquí. Cuando se usa un subíndice aquí después de un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que puede contener el grupo nombrado. Así, por ejemplo, C₁₋₄alquilo significa un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo son: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo y sus isómeros (por ejemplo, n-butilo, isobutilo y terbutilo); pentilo y sus isómeros; hexilo y sus isómeros; heptilo y sus isómeros; octilo y sus isómeros; nonilo y sus isómeros; decilo y sus isómeros. Alquilo de C₁-C₆ incluye todos los grupos alquilo lineales, ramificados o cíclicos que tienen entre 1 y 6 átomos de carbono y, por lo tanto, incluye: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo y sus isómeros (por ejemplo, n-butilo, isobutilo y terbutilo), pentilo y sus isómeros, hexilo y sus isómeros, ciclopentilo, 2-, 3- o 4-metilciclopentilo, ciclopentilmetileno y ciclohexilo.

El término "alquilo sustituido opcionalmente" se refiere a un grupo alquilo que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes (por ejemplo, de 1 a 4 sustituyentes, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, o 1 a 2 sustituyentes) en cualquier punto de unión disponible. Los ejemplos no restrictivos de dichos sustituyentes incluyen: halo, hidroxilo, carbonilo, nitro, amino, oxima, imino, azido, hidrazino, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, acilo, alquilamino, alcoxi, tiol, alquiltio, ácido carboxílico, acilamino, ésteres de alquilo, carbamato, tioamido, urea, sulfonamido, y otros similares.

El término "alqueno", cuando se usa aquí, y a menos que se indique de otra manera, significa radicales hidrocarburo de cadena recta, cíclicos o de cadena ramificada, que contienen por lo menos una doble ligadura de carbono a carbono. Los ejemplos de los radicales alqueno incluyen: etenilo, E- y Z-propenilo, isopropenilo, E- y Z-butenilo, E- y Z-isobutenilo, E- y Z-pentenilo, E- y Z-hexanilo, E,E-, E-Z-, Z-E-,

Z,Z-hexadienilo, y otros similares. Un alquenilo sustituido opcionalmente se refiere a un alquenilo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4), seleccionados de los que están definidos más arriba para el alquilo sustituido.

5 El término "alquinilo", cuando se usa aquí y a menos que se indique de otra manera, significa radicales hidrocarburo de cadena recta o de cadena ramificada, que contienen por lo menos una triple ligadura de carbono a carbono. Los ejemplos de los radicales alquinilo incluyen: etinilo, E- y Z-propinilo, isopropinilo, E- y Z-butinilo, E- y Z-isobutinilo, E- y Z-pentinilo, E,Z-hexinilo, y otros similares. Un alquinilo sustituido opcionalmente se refiere a un alquinilo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4), seleccionados de los definidos arriba para alquilo sustituido.

10 El término "cicloalquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, es un grupo alquilo cíclico; es decir, un grupo hidrocarburo monovalente, saturado o insaturado, que tiene una estructura de 1, 2 o 3 ciclos. El cicloalquilo incluye grupos hidrocarburo totalmente saturados o parcialmente saturados (que contienen 1 o 2 dobles ligaduras) que contienen 1 a 3 anillos, incluyendo grupos alquilo monocíclicos, bicíclicos o policíclicos. Los grupos cicloalquilo pueden comprender tres o más átomos de carbono en el anillo y, por lo general, de acuerdo con esta invención, comprenden de 3 a 15 átomos de carbono. Los anillos adicionales de los cicloalquilos de anillos múltiples pueden estar fundidos, conectados y/o unidos mediante uno o más átomos espiro. También se puede considerar que los grupos cicloalquilo son una subserie de los anillos homocíclicos discutidos más adelante. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación a ellos: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, adamantanilo, bicyclo(2.2.1)heptanilo y ciclodecilo, prefiriéndose particularmente: ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantanilo y bicyclo(2.2.1)heptanilo. Un "cicloalquilo sustituido opcionalmente" se refiere a un cicloalquilo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo, de 1 a 3 sustituyentes, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes), seleccionados de los que están definidos más atrás para el alquilo sustituido. Cuando se usa el sufijo "eno" conjuntamente con un grupo cíclico, en lo sucesivo también denominado "cicloalquileno", se pretende que esto signifique el grupo cíclico como se define aquí, que tiene dos ligaduras simples en los puntos de unión a otros grupos. Los grupos cicloalquileno de esta invención comprenden de preferencia el mismo número de átomos de carbono que sus contrapartes de radical cicloalquilo.

25 Cuando los grupos alquilo como se definen son divalentes, es decir, con dos ligaduras simples para unirse a otros dos grupos, se denominan grupos "alquileno". Los ejemplos no restrictivos de los grupos alquileno incluyen: metileno, etileno, metilmetileno, trimetileno, propileno, tetrametileno, etiltileno, 1,2-dimetiltileno, pentametileno y hexametileno. De manera similar, cuando los grupos alquenilo como se definieron antes y los grupos alquinilo como se definieron antes, respectivamente, son radicales divalentes que tienen ligaduras simples para unirse a otros dos grupos, se denominan "alquenileno" y "alquinileno", respectivamente.

35 Por lo general, los grupos alquileno de esta invención comprenden de preferencia el mismo número de átomos de carbono que sus contrapartes de alquilo. Cuando está presente un birradical alquileno o cicloalquileno, la conectividad a la estructura molecular de la que forma parte puede ser a través de un átomo de carbono común o de diferentes átomos de carbono; de preferencia, un átomo de carbono común. Para ilustrar esto aplicando la nomenclatura de asterisco de esta invención, un grupo alquileno de 3 átomos de carbono puede ser, por ejemplo: $^*\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2^*$, $^*\text{-CH}(\text{-CH}_2\text{CH}_3)^*^*$ ó $^*\text{-CH}_2\text{CH}(\text{-CH}_3)^*$. De igual manera, un grupo cicloalquileno de 3 átomos de carbono puede ser:



45

50 Cuando está presente un grupo cicloalquileno, de preferencia éste es un grupo cicloalquileno de $\text{C}_3\text{-C}_6$, más preferible, un cicloalquileno de 3 átomos de carbono (es decir un grupo ciclopropileno), donde su conectividad con la estructura de la que forma parte es a través de un átomo de carbono común. Los birradicales cicloalquileno y alquileno, en los compuestos de la invención pueden estar sustituidos, pero de preferencia no lo están.

55 Los términos "heterociclilo" o "heterociclo", cuando se usan aquí, por sí mismos o como parte de otro grupo, se refieren a grupos cíclicos no aromáticos, totalmente saturados o parcialmente saturados (por ejemplo, sistemas monocíclico de 3 a 13 miembros, bicíclico de 7 a 17 miembros o tricíclico de 10 a 20 miembros, o que contienen un total de 3 a 10 átomos de anillo), que tienen por lo menos un

heteroátomo en por lo menos un anillo que contiene átomos de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre; donde los heteroátomos de nitrógeno y de azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Se puede unir el grupo heterocíclico a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o del sistema anular, donde lo permita la valencia. Los anillos de los heterociclos de varios anillos pueden estar fundidos, conectados y/o unidos a través de uno o más átomos espiro. Un heterocíclico opcionalmente sustituido se refiere a un heterocíclico que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo, de 1 a 4 sustituyentes o, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4), seleccionados de los que se definieron para el arilo sustituido.

Los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen: piperidinilo, azetidino, imidazolinilo, imidazolidinilo, isoxazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, piperidilo, succinimidilo, 3H-indolilo, isoindolinilo, cromenilo, isocromanilo, xantenilo, 2H-pirrolilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, 4H-quinolizino, 4H-carbazolilo, 2-oxopiperazinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, 2-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, piranilo, dihidro-2H-piranilo, 4H-piranilo, 3,4-dihidro-2H-piranilo, ftalazinilo, oxetanilo, trietanilo, 3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 2,5-dioximidazolidinilo, 2,2,4-piperidonilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, indolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisquinolinilo, tiomorfolinilo, sulfóxido de tiomorfolinilo, tiomorfolinil sulfona, 1,3-dioxolanilo, 1,4-oxatiano, 1,4-ditianilo, 1,3,5-trioxanilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H-1,5,2-ditiazinilo, 2H-oxocinilo, 1H-pirrolizino, tetrahidro-1,1-dioxotienilo, N-formilpiperazinilo y morfolinilo.

El término "arilo", cuando se usa aquí, se refiere a un grupo hidrocarbilo aromático, poliinsaturado, que tiene un solo anillo (es decir, fenilo) o múltiples anillos aromáticos fundidos entre sí (por ejemplo, naftaleno o antraceno) o enlazados covalentemente, que contienen típicamente de 6 a 10 átomos; donde por lo menos un anillo es aromático. El anillo aromático puede incluir opcionalmente de uno a tres anillos adicionales (ya sea cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo) fundidos a él. También se pretende que el arilo incluya los derivados parcialmente hidrogenados de los sistemas carbocíclicos enumerados aquí. Los ejemplos no restrictivos de arilo comprenden: fenilo, bifenililo, bifenilenilo, 5- o 6-tetralinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-azulenilo, 1- o 2-naftilo, 1-, 2- o 3-indenilo, 1-, 2- o 9-antrilo, 1-, 2-, 3-, 4- o 5-acenaftenilo, 3-, 4- o 5-acenaftenilo, 1-, 2-, 3-, 4- o 10-fenantrilo, 1- o 2-pentalenilo, 1-, 2-, 3- o 4-fluorenilo, 4- o 5-indanilo, 5-, 6-, 7-, u 8-tetrahidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, 1,4-dihidronaftilo, dibenzo[1,d]cicloheptenilo y 1-, 2-, 3-, 4- o 5-pirenilo.

El anillo arilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes. Un "arilo sustituido opcionalmente" se refiere a un arilo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4), en cualquier punto de unión disponible. Los ejemplos no restrictivos de dichos sustituyentes están seleccionados de: halógeno, hidroxilo, oxo, nitro, amino, hidrazina, aminocarbonilo, azido, ciano, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilalquilo, alquilamino, alcoxi, -SO₂-NH₂, arilo, heteroarilo, aralquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcocicarbonilo, alquilaminocarbonilo, heteroarilalquilo, alquilsulfonamida, heterociclilo, alquilcarbonilaminoalquilo, ariloxi, alquilcarbonilo, acilo, arilcarbonilo, aminocarbonilo, sulfóxido de alquilo, -SO₂R^a, alquiltio, carboxilo y otros similares, donde R^a es alquilo o cicloalquilo.

Cuando se reemplaza un átomo de carbono de un grupo arilo con un heteroátomo, el anillo resultante se denomina aquí un anillo de heteroarilo.

El término "heteroarilo", cuando se usa aquí por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a, pero no está limitado a ellos, anillos aromáticos de 5 a 12 átomos de carbono, o sistemas de anillos aromáticos que contienen de 1 a 3 anillos, que están fundidos entre sí o enlazados covalentemente, que contienen típicamente de 5 a 8 átomos; por lo menos uno de los cuales es aromático, en el que uno o más átomos de carbono en uno o más de estos anillos puede estar reemplazado por átomos de oxígeno, de nitrógeno o de azufre; donde los heteroátomos de nitrógeno y de azufre pueden estar oxidados opcionalmente, y donde los heteroátomos de nitrógeno pueden estar cuaternizados opcionalmente. Esos anillos pueden estar fundidos a un anillo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo. Los ejemplos no restrictivos de ese heteroarilo incluyen: pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, oxatriazolilo, tiatriazolilo, piridinilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, oxazinilo, dioxinilo, tiazinilo, triazinilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, tieno[3,2-b]furanilo, tieno[3,2-b]tiofenilo, tieno[2,3-d][1,3] tiazolilo, tieno[2,3-d]imidazolilo, tetrazolo[1,5-a]piridinilo, indolilo, indozinilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzopiranilo, 1(4H)-benzopiranilo, 1(2H)-benzopiranilo, 3,4-dihidro-1(2H)-benzopiranilo, 3,4-dihidro-1(2H)-benzopiranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, 1,3-benzoxazolilo, 1,2-bencisoxazolilo, 2,1-bencisoxazolilo, 1,3-benzotiazolilo, 1,2-benzoisotiazolilo, 2,1-benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, 1,2,3-benzoxadiazolilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, 1,2,3-benzotiadiazolilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, tienopiridinilo, purilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 6-oxo-piridazin-1(6H)-

ilo, 2-oxopiridin-1(2H)-ilo, 6-oxo-piridazin-1(6H)-ilo, 2-oxopiridin-1(2H)-ilo, 1,3-benzodioxolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 7-azaindolilo, 6-azaindolilo, 5-azaindolilo, 4-azaindolilo.

El término "pirrolilo" (también llamado azolilo), cuando se usa en la presente, incluye pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo y pirrol-3-ilo. El término "furanilo" (también llamado "furilo"), cuando se usa aquí, incluye furan-2-ilo y furan-3-ilo (llamados también furan-2-ilo y furan-3-ilo). El término "tiofenilo" (también llamado "tienilo", cuando se usa aquí, incluye: tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo (también llamados tien-2-ilo y tien-3-ilo). El término "pirazolilo" (llamado también 1H-pirazolilo y 1,2-diazolilo), cuando se usa aquí, incluye pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo y pirazol-5-ilo. El término "imidazolilo", cuando se usa aquí, incluye imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo e imidazol-5-ilo. El término "oxazolilo" (también llamado 1,3-oxazolilo), cuando se usa aquí, incluye: oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo y oxazol-5-ilo. El término "isoxazolilo" (también llamado 1,2-oxazolilo), cuando se usa aquí, incluye isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo e isoxazol-5-ilo. El término "tiazolilo" (también llamado 1,3-tiazolilo), cuando se usa aquí, incluye tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo y tiazol-5-ilo (llamados también 2-tiazolilo, 4-tiazolilo y 5-tiazolilo). El término "isotiazolilo" (también llamado 1,2-tiazolilo) cuando se usa aquí, incluye isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo e isotiazol-5-ilo. El término "triazolilo", cuando se usa aquí, incluye 1H-triazolilo y 4H-1,2,4-triazolilo; "1H-triazolilo" incluye 1H-1,2,3-triazol-1-ilo, 1H-1,2,3-triazol-4-ilo, 1H-1,2,3-triazol-5-ilo, 1H-1,2,4-triazol-1-ilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo y 1H-1,2,4-triazol-5-ilo. "4H-1,2,4-triazolilo" incluye 4H-1,2,4-triazol-4-ilo y 4H-1,2,4-triazol-3-ilo. El término "oxadiazolilo", cuando se usa aquí, incluye: 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,2,3-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,5-oxadiazol-3-ilo y 1,3,4-oxadiazol-2-ilo. El término "tiadiazolilo", cuando se usa aquí, incluye: 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo (también llamado furazan-3-ilo) y 1,3,4-tiadiazol-2-ilo. El término "tetrazolilo", cuando se usa aquí, incluye 1H-tetrazol-1-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, 2H-tetrazol-2-ilo y 2H-tetrazol-5-ilo. El término "oxatriazolilo", cuando se usa aquí, incluye 1,2,3,4-oxatriazol-5-ilo y 1,2,3,5-oxatriazol-4-ilo. El término "tiatriazolilo", cuando se usa aquí, incluye 1,2,3,4-tiatriazol-5-ilo y 1,2,3,5-tiatriazol-4-ilo. El término "piridinilo" (también llamado "piridilo"), cuando se usa aquí, incluye: piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo (llamados también 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo). El término "pirimidilo", cuando se usa aquí, incluye: pirimid-2-ilo, pirimid-4-ilo, pirimid-5-ilo y pirimid-6-ilo). El término "pirazinilo", cuando se usa aquí, incluye pirazin-2-ilo y pirazin-3-ilo.

El término "piridazinilo", cuando se usa aquí, incluye piridazin-3-ilo y piridazin-4-ilo. El término "oxazinilo" (también llamado "1,4-oxazinilo"), cuando se usa aquí, incluye 1,4-oxazin-4-ilo y 1,4-oxazin-5-ilo. El término "dioxinilo" (también llamado "1,4-dioxinilo"), cuando se usa aquí, incluye 1,4-dioxin-2-ilo y 1,4-dioxin-3-ilo. El término "tiazinilo" (también llamado "1,4-tiazinilo"), cuando se usa aquí, incluye 1,4-tiazin-2-ilo, 1,4-tiazin-3-ilo, 1,4-tiazin-4-ilo, 1,4-tiazin-5-ilo y 1,4-tiazin-6-ilo. El término "triazinilo", cuando se usa aquí, incluye 1,3,5-triazin-2-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo, 1,2,4-triazin-5-ilo, 1,2,4-triazin-6-ilo, 1,2,3-triazin-4-ilo y 1,2,3-triazin-5-ilo. El término "imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo", cuando se usa aquí, incluye imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-ilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-3-ilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-ilo e imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilo. El término "tieno[3,2-b]furanilo", cuando se usa aquí, incluye tieno[3,2-b]furan-2-ilo, tieno[3,2-b]furan-3-ilo, tieno[3,2-b]furan-4-ilo y tieno[3,2-b]furan-5-ilo. El término "tieno[3,2-b]tiofenilo", cuando se usa aquí, incluye tieno[3,2-b]tien-2-ilo, tieno[3,2-b]tien-3-ilo, tieno[3,2-b]tien-5-ilo y tieno[3,2-b]tien-6-ilo. El término "tieno[2,3-d][1,3]tiazolilo", cuando se usa aquí, incluye tieno[2,3-d][1,3]tiazol-2-ilo, tieno[2,3-d][1,3]tiazol-5-ilo y tieno[2,3-d][1,3]tiazol-6-ilo. El término "tieno[2,3-d]imidazolilo", cuando se usa aquí, incluye tieno[2,3-d]imidazol-2-ilo, tieno[2,3-d]imidazol-4-ilo y tieno[2,3-d]imidazol-5-ilo. El término "tetrazolo[1,5-a]piridinilo", cuando se usa aquí, incluye tetrazolo[1,5-a]piridin-5-ilo, tetrazolo[1,5-a]piridin-6-ilo, tetrazolo[1,5-a]piridin-7-ilo y tetrazolo[1,5-a]piridin-8-ilo. El término "indolilo", cuando se usa aquí, incluye: indol-1-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-4-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo e indol-7-ilo. El término "indolizinilo", cuando se usa aquí, incluye indolizin-1-ilo, indolizin-2-ilo, indolizin-3-ilo, indolizin-5-ilo, indolizin-6-ilo, indolizin-7-ilo e indolizin-8-ilo. El término "isoindolilo", cuando se usa aquí, incluye: isoindol-1-ilo, isoindol-2-ilo, isoindol-3-ilo, isoindol-4-ilo, isoindol-5-ilo, isoindol-6-ilo e isoindol-7-ilo. El término "benzofuranilo" (llamado también benzo[b]furanilo), cuando se usa aquí, incluye benzofuran-2-ilo, benzofuran-3-ilo, benzofuran-4-ilo, benzofuran-5-ilo, benzofuran-6-ilo y benzofuran-7-ilo. El término "isobenzofuranilo" (llamado también benzo[c]furanilo), cuando se usa aquí, incluye isobenzofuran-1-ilo, isobenzofuran-3-ilo, isobenzofuran-4-ilo, isobenzofuran-5-ilo, isobenzofuran-6-ilo e isobenzofuran-7-ilo. El término "benzotiofenilo" (también llamado benzo[b]tienilo), cuando se usa aquí, incluye 2-benzo[b]tiofenilo, 3-benzo[b]tiofenilo, 4-benzo[b]tiofenilo, 5-benzo[b]tiofenilo, 6-benzo[b]tiofenilo y 7-benzo[b]tiofenilo (llamados también benzotien-2-ilo, benzotien-3-ilo, benzotien-4-ilo, benzotien-5-ilo, benzotien-6-ilo y benzotien-7-ilo). El término "isobenzotiofenilo" (también llamado benzo[c]tienilo), cuando se usa aquí, incluye isobenzotien-1-ilo, isobenzotien-3-ilo, isobenzotien-4-ilo, isobenzotien-5-ilo, isobenzotien-6-ilo e isobenzotien-7-ilo. El término "indazolilo" (también llamado 1H-indazolilo o 2-azaindolilo), cuando se usa aquí, incluye 1H-indazol-1-ilo, 1H-indazol-3-ilo, 1H-indazol-4-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 1H-indazol-7-ilo, 2H-indazol-2-ilo, 2H-indazol-3-ilo, 2H-indazol-4-ilo, 2H-indazol-5-ilo, 2H-indazol-6-ilo y 2H-indazol-7-ilo.

El término “bencimidazolilo”, cuando se usa aquí, incluye: bencimidazol-1-ilo, bencimidazol-2-ilo, bencimidazol-4-ilo, bencimidazol-5-ilo, bencimidazol-5-ilo y bencimidazol-7-ilo. El término “1,3-benzoxazolilo”, cuando se usa aquí, incluye 1,3-benzoxazol-2-ilo, 1,3-benzoxazol-4-ilo, 1,3-benzoxazol-5-ilo, 1,3-benzoxazol-6-ilo y 1,3-benzoxazol-7-ilo. El término “1,2-bencisoxazolilo”, cuando se usa aquí, incluye: 1,2-bencisoxazol-3-ilo, 1,2-bencisoxazol-4-ilo, 1,2-bencisoxazol-5-ilo, 1,2-bencisoxazol-6-ilo y 1,2-bencisoxazol-7-ilo. El término “2,1-bencisoxazolilo”, cuando se usa aquí, incluye: 2,1-bencisoxazol-3-ilo, 2,1-bencisoxazol-4-ilo, 2,1-bencisoxazol-5-ilo, 2,1-bencisoxazol-6-ilo y 2,1-bencisoxazol-7-ilo. El término “1,3-benzotiazolilo”, cuando se usa aquí, incluye: 1,3-benzotiazol-2-ilo, 1,3-benzotiazol-4-ilo, 1,3-benzotiazol-5-ilo, 1,3-benzotiazol-6-ilo y 1,3-benzotiazol-7-ilo. El término “1,2-benzisotiazolilo”, cuando se usa aquí, incluye: 1,2-benzisotiazol-3-ilo, 1,2-benzisotiazol-4-ilo, 1,2-benzisotiazol-5-ilo, 1,2-benzisotiazol-6-ilo y 1,2-benzisotiazol-7-ilo. El término “2,1-benzisotiazolilo”, cuando se usa aquí, incluye: 2,1-benzisotiazol-3-ilo, 2,1-benzisotiazol-4-ilo, 2,1-benzisotiazol-5-ilo, 2,1-benzisotiazol-6-ilo y 2,1-benzisotiazol-7-ilo. El término “benzotriazolilo”, cuando se usa aquí, incluye benzotriazol-1-ilo, benzotriazol-4-ilo, benzotriazol-5-ilo, benzotriazol-6-ilo y benzotriazol-7-ilo. El término “1,2,3-benzoxadiazolilo”, cuando se usa aquí, incluye: 1,2,3-benzoxadiazol-4-ilo, 1,2,3-benzoxadiazol-5-ilo, 1,2,3-benzoxadiazol-6-ilo y 1,2,3-benzoxadiazol-7-ilo. El término “2,1,3-benzoxadiazolilo”, cuando se usa aquí, incluye 2,1,3-benzoxadiazol-4-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-6-ilo y 2,1,3-benzoxadiazol-7-ilo. El término “1,2,3-benzotiadiazolilo”, cuando se usa aquí, incluye: 1,2,3-benzotiadiazol-4-ilo, 1,2,3-benzotiadiazol-5-ilo, 1,2,3-benzotiadiazol-6-ilo y 1,2,3-benzotiadiazol-7-ilo.

El término “2,1,3-benzotiadiazolilo”, cuando se usa aquí, incluye 2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-5-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-6-ilo y 2,1,3-benzotiadiazol-7-ilo. El término “tienopiridinilo”, cuando se usa aquí, incluye tieno[2,3-b]piridinilo, tieno[2,3-c]piridinilo, tieno[3,2-c]piridinilo y tieno[3,2-b]piridinilo. El término “purinilo”, cuando se usa aquí, incluye: purin-2-ilo, purin-6-ilo, purin-7-ilo y purin-8-ilo. El término “imidazo[1,2-a]piridinilo”, cuando se usa aquí, incluye imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-4-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-6-ilo e imidazo[1,2-a]piridin-7-ilo. El término “1,3-benzodioxolilo”, cuando se usa aquí, incluye 1,3-benzodioxol-4-ilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,3-benzodioxol-6-ilo y 1,3-benzodioxol-7-ilo. El término “quinolinilo”, cuando se usa aquí, incluye quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo y quinolin-8-ilo. El término “isoquinolinilo”, cuando se usa aquí, incluye isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-3-ilo, isoquinolin-4-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoquinolin-6-ilo, isoquinolin-7-ilo e isoquinolin-8-ilo. El término “cinnolinilo”, cuando se usa aquí, incluye cinnolin-3-ilo, cinnolin-4-ilo, cinnolin-5-ilo, cinnolin-6-ilo, cinnolin-7-ilo y cinnolin-8-ilo. El término “quinazolinilo”, cuando se usa aquí, incluye quinazolin-2-ilo, quinazolin-4-ilo, quinazolin-5-ilo, quinazolin-6-ilo, quinazolin-7-ilo y quinazolin-8-ilo. El término “quinoxalinilo”, cuando se usa aquí, incluye: quinoxalin-2-ilo, quinoxalin-5-ilo y quinoxalin-6-ilo. El término “7-azaindolilo”, cuando se usa aquí, se refiere a 1H-pirrol[2,3-b]piridinilo e incluye 7-azaindol-1-ilo, 7-azaindol-2-ilo, 7-azaindol-3-ilo, 7-azaindol-4-ilo, 7-azaindol-5-ilo, 7-azaindol-6-ilo. El término “6-azaindolilo”, cuando se usa aquí, se refiere a 1H-pirrol[2,3-c]piridinilo e incluye: 6-azaindol-1-ilo, 6-azaindol-2-ilo, 6-azaindol-3-ilo, 6-azaindol-4-ilo, 6-azaindol-5-ilo, 6-azaindol-7-ilo. El término “5-azaindolilo”, cuando se usa aquí, se refiere a 1H-pirrol[3,2-c]piridinilo e incluye 5-azaindol-1-ilo, 5-azaindol-2-ilo, 5-azaindol-3-ilo, 5-azaindol-4-ilo, 5-azaindol-6-ilo, 5-azaindol-7-ilo. El término “4-azaindolilo”, cuando se usa aquí, se refiere a 1H-pirrol[3,2-b]piridinilo e incluye: 4-azaindol-1-ilo, 4-azaindol-2-ilo, 4-azaindol-3-ilo, 4-azaindol-5-ilo, 4-azaindol-6-ilo, 4-azaindol-7-ilo.

Por ejemplo, los ejemplos no restrictivos de heteroarilo pueden ser: 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 1,2,3-triazol-1-, -4- o 5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3-, -4- o 5-ilo, 1H-tetrazol-1- o 5-ilo, 2H-tetrazol-2- o 5-ilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o 5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o 5-ilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o 5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o 5-ilo, 1,2,5-tiadiazol-3- o 4-ilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1- o 5-tetrazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 3- o 4-piridazinilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-2H-tiopiraniilo, 2-, 3- o 4-4H-tiopiraniilo, 4-azaindol-1-, 2-, 3-, 5- o 7-ilo, 5-azaindol-1-, o 2-, 3-, 4-, 6- o 7-ilo, 6-azaindol-1-, 2-, 3-, 4-, 5- o 7-ilo, 7-azaindol-1-, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-ilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzofurilo, 1-, 3-, 4- o 5-isobenzofurilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotienilo, 1-, 3-, 4- o 5-isobenzotienilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 2- o 3-pirazinilo, 1,4-oxazin-2- o 3-ilo, 1,4-dioxin-2- o 3-ilo, 1,4-tiazin-2- o 3-ilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazin-2-, -4- o 6-ilo, tieno[2,3-b]furan-2-, -3-, -4- o 5-ilo, bencimidazol-1-ilo, -2-ilo, -4-ilo, -5-ilo, -6-ilo o 7-ilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisotiazolilo, 1,3-benzotiazol-2-ilo, -4-ilo, -5-ilo, -6-ilo o 7-ilo, 1,3-benzodioxol-4-ilo, -5-ilo, -6-ilo o 7-ilo, benzotriazol-1-ilo, -4-ilo, -5-ilo, -6-ilo o 7-ilo, 1-, 2-tiantrenilo, 3-, 4- o 5-isobenzofuranilo, 1-, 2-, 3-, 4- o 9-xantenilo, 1-, 2-, 3- o 4-fenoxantinilo, 2-, 3-pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-indolizínilo, 2-, 3-, 4- o 5-isoindolilo, 1H-indazol-1-ilo, -3-ilo, -4-ilo, -5-ilo, -6-ilo o 7-ilo, 2H-indazol-2-ilo, -3-ilo, -4-ilo, -5-ilo, -6-ilo o 7-ilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-4-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-6-ilo o imidazo[1,2-a]piridin-7-ilo, tetrazolo[1,5-a]piridin-5-ilo,

- 5 tetrazolo[1,5-a]piridin-6-ilo, tetrazolo[1,5-a]piridin-7-ilo o tetrazolo[1,5-a]piridin-8-ilo, 2-, 6-, 7- u 8-purinilo, 4-, 5- o 6-ftalazinilo, 2-, 3- o 4-naftiridinilo, 2-, 5- o 6-quinoxalino, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-quinazolinilo, 1-, 2-, 3- o 4-quinolizino, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinil(quinolilo), 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolino, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolinil(isoquinolilo), 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinnolinilo, 2-, 4-, 6- o 7-pteridinilo, 1-, 2-, 3-, 4- o 9-carbazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-carbolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-fenantridinilo, 1-, 2-, 3- o 4-acridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-perimidinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-(1,7)fenantrolinilo, 1- o 2-fenazinilo, 1-, 2-, 3-, 4- o 10-fenotiazinilo, 3- o 4-furazanilo, 1-, 2-, 3-, 4- o 10-fenoxazinilo, o sus derivados adicionalmente sustituidos.
- 10 Un "heteroarilo sustituido opcionalmente" se refiere a un heteroarilo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo, de 1 a 4 sustituyentes, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4), seleccionados de los que se definieron más atrás para el arilo sustituido.
- El término "oxo", cuando se usa aquí, se refiere al grupo =O.
- 15 El término "alcoxi" o "alquiloxi", cuando se usan aquí, se refieren a un radical que tiene la fórmula $-OR^b$, donde R^b es alquilo. De preferencia, alcoxi es alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos no restrictivos de alcoxi adecuado incluyen: metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, butoxi secundario, butoxi terciario, pentiloxi y hexiloxi. Cuando el átomo de oxígeno en un grupo alcoxi está sustituido con azufre, el radical resultante se denomina tioalcoxi. "Haloalcoxi" es un grupo alcoxi en el cual uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo están sustituidos con halógeno. Los ejemplos no restrictivos de haloalcoxi adecuado incluyen:
- 20 fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, triclorometoxi, 2-bromoetoxi, pentafluoroetilo, 3,3,3-tricloropropoxi, 4,4,4-triclorobutoxi.
- El término "ariloxi", cuando se usa aquí, denota un grupo $-O$ -arilo, donde se define el arilo como arriba.
- 25 El término "arilcarbonilo" o "aróilo", cuando se usa aquí, denota un grupo $-C(O)$ -arilo, donde el arilo es como se definió más atrás.
- El término "cicloalquilalquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo que tiene uno de los grupos cicloalquilo mencionados antes, unido a una de las cadenas de alquilo mencionadas con anterioridad. Los ejemplos de tales radicales cicloalquilalquilo incluyen: ciclopropilmetilo, 30 ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, 1-ciclopentiletilo, 1-ciclohexiletilo, 2-ciclopentiletilo, 2-ciclohexiletilo, ciclobutilpropilo, ciclopentilpropilo, 3-ciclopentilbutilo, ciclohexilbutilo, y otros similares.
- El término "heterocicli-alquilo", por sí mismo o como parte de otros sustituyentes, se refiere a un grupo que tiene uno de los grupos heterocicli mencionados con anterioridad, unido a uno de los grupos mencionados anteriormente, es decir, a un grupo $-R^d-R^c$, donde R^d es alquileo o alquileo sustituido con un
- 35 grupo alquilo, y R^c es un grupo heterocicli.
- El término "carboxi" o "carboxilo" o "hidroxicarbonilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere al grupo $-CO_2H$. De esa manera, un carboxialquilo es un grupo alquilo como se definió más atrás, que tiene por lo menos un sustituyente que es $-CO_2H$.
- 40 El término "alcoxicarbonilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo carboxi enlazado a un radical alquilo, o sea, para formar $-C(=O)OR^e$, donde R^e es como se definió anteriormente para el alquilo.
- El término "alquilcarboniloxi", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a $-O-C(=O)R^e$, donde R^e es como se definió anteriormente para el alquilo.
- 45 El término "alquilcarbonilamino", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo de la fórmula $-NH(C=O)R$ o $-NR'(C=O)R$; donde R y R', cada uno independientemente, es alquilo o alquilo sustituido.
- El término "tiocarbonilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere al grupo $-C(=S)-$.
- 50 El término "alcoxi", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo que consiste de un átomo de oxígeno unido a un grupo alquilo recto o ramificado, sustituido opcionalmente, un grupo cicloalquilo, un grupo aralquilo o un grupo cicloalquilalquilo. Los ejemplos no restrictivos del grupo alcoxi adecuado incluyen: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, butoxi secundario, butoxi terciario, hexanoxi y otros similares.
- 55 El término "halo" o "halógeno", como grupo o como parte de un grupo, es genérico para flúor, cloro, bromo o yodo.
- El término "haloalquilo", solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo que tiene el significado que se definió con anterioridad, donde uno o más hidrógenos están reemplazados con un halógeno, como se define arriba. Los ejemplos no restrictivos de dichos radicales haloalquilo incluyen:

clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1,1-trifluoroetilo y otros similares.

El término "haloarilo", solo o en combinación, se refiere a un radical arilo que tiene el significado que se definió más atrás; donde uno o más hidrógenos están reemplazados con un halógeno como se definió antes.

5 El término "haloalcoxi", solo o en combinación, se refiere a un grupo de la fórmula -O-alquilo; donde el grupo alquilo está sustituido con 1, 2, o 3 átomos de halógeno. Por ejemplo, "haloalcoxi" incluye -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -O-CF₂, -CF₃, -O-CH₂-CF₃, -O-CH₂-CHF₂ y -O-CH₂-CH₂F.

10 Siempre que se use el término "sustituido" en la presente invención, se quiere que indique que uno o más hidrógenos en el átomo indicado en la expresión que usa "sustituido" sean reemplazados con una selección del grupo indicado, a condición de que la valencia normal del átomo indicado no se sobrepase, y que la sustitución dé por resultado un compuesto químicamente estable; es decir, un compuesto que sea suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento a un grado de pureza útil, a partir de una mezcla de reacción, y a la formulación a un agente terapéutico.

15 Cuando los grupos pueden estar sustituidos opcionalmente, esos grupos pueden estar sustituidos una vez o más, y de preferencia, una vez, dos veces o tres veces. Los sustituyentes pueden ser seleccionados, por ejemplo, del grupo que comprende halógeno, hidroxilo, oxo, nitro, amido, carboxi, amino, ciano, haloalcoxi y haloalquilo.

20 Cuando se usan aquí, los términos como "alquilo, arilo o cicloalquilo, cada uno de ellos que está sustituido opcionalmente con" o "alquilo, arilo o cicloalquilo, sustituido opcionalmente con", se refiere al alquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente y cicloalquilo sustituido opcionalmente.

Como se describe aquí, algunos de los compuestos de la invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos, que sirven como un centro quiral, que puede conducir a diferentes formas ópticas (por ejemplo, enantiómeros o diastereoisómeros). La invención comprende todas esas formas ópticas en todas las configuraciones posibles, así como sus mezclas.

25 Más en general, a partir de lo anterior estará claro para las personas con experiencia en la materia que los compuestos de la invención pueden existir en la forma de diferentes isómeros y/o tautómeros, incluyendo, pero sin limitación, los isómeros geométricos, los isómeros de conformación, los isómeros E/Z, los isómeros estereoquímicos (o sea, los enantiómeros y los diastereoisómeros) y los isómeros que corresponden a la presencia de los mismos sustituyentes en diferentes posiciones de los anillos presentes en los compuestos de la invención. Todos esos isómeros, tautómeros posibles, y sus mezclas, están incluidos dentro del alcance de la invención.

30 Siempre que se usa en la presente invención el término "compuestos de la invención" o un término similar, se pretende que se incluyen los compuestos de la fórmula general I y cualquier subgrupo de ellos. Este término se refiere también a los compuestos que están ilustrados en las tablas 1 a 11, sus derivados, sus N-óxidos, sus sales, sus solvatos, sus hidratos, sus formas estereoisoméricas, sus mezclas racémicas, sus formas tautoméricas, sus isómeros ópticos, sus análogos, sus profármacos, sus ésteres y sus metabolitos, así como sus análogos de nitrógeno cuaternizado. Se pretende que las formas N-óxido de dichos compuestos comprendan los compuestos en los que uno o varios átomos de nitrógeno están oxidados al llamado N-óxido.

40 Como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones que la siguen, las formas en singular "un", "una", "el", "la", incluyen los referentes en plural, a menos que el contexto requiera claramente lo contrario. A manera de ejemplo, "un compuesto" significa un compuesto o más de un compuesto.

45 Los términos descritos en lo que antecede y otros usados en la memoria descriptiva son comprendidos bien por quienes tienen experiencia en la materia.

En otra modalidad, la presente invención provee compuestos de la fórmula I, en la que:

R¹ es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en particular, metilo;

Ar es como se definió aquí con anterioridad; y

50 Y es un arilo o heteroarilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de -C(=O)-OR²¹, -C(O)-XR²², -C(=O)NR³R⁴, -NR⁵R⁶, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alqueno de 2 a 8 átomos de carbono;

donde dichos O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, cada uno de ellos independientemente, está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de C(=O)-OR²¹, -C(=O)-SR²², -C(=O)-NR³R⁴, Het¹, -O-Het² y -S-Het³;

55 R³ está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de C(=O)-OR²¹, -C(=O)-SR²², -C(=O)-NR⁷R⁸, Het¹, -O-Het² y -S-Het³, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S- y alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-; en particular, R³ es hidrógeno.

R^4 está seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de los cuales está seleccionado independientemente del grupo que consiste de $C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^7R^8$, Het^1 , $-O-Het^2$ y $-S-Het^3$, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S- y alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-; en particular, R^4 está seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de los cuales está seleccionado independientemente del grupo que consiste de $C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^7R^8$, Het^1 , $-O-Het^2$ y $-S-Het^3$, o

R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de $C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^9R^{10}$, Het^1 , $-O-Het^2$ y $-S-Het^3$, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde el alquilo de 1 a 6 átomos de carbono está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de $C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^9R^{10}$, Het^1 , $-O-Het^2$ y $-S-Het^3$; en particular, R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^9R^{10}$, Het^1 o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, donde el alquilo de 1 a 6 átomos de carbono está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de $C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^9R^{10}$, Het^1 , $-O-Het^2$ y $-S-Het^3$, más en particular, R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de $C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^9R^{10}$, Het^1 , $-O-Het^2$ y $-S-Het^3$.

R^5 y R^6 están seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-C(=O)- o alqueno de 2 a 8 átomos de carbono-C(=O)-; donde por lo menos uno de R^5 y R^6 está seleccionado de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alquil de 1 a 6 átomos de carbono-C(=O)-, y donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alquil de 1 a 6 átomos de carbono-C(=O)- está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de $C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, Het^1 , $-O-Het^2$ y $-S-Het^3$; en particular, R^5 y R^6 están seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquil de 1 a 6 átomos de carbono-C(=O)-; donde por lo menos uno de R^5 y R^6 está seleccionado de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquil de 1 a 6 átomos de carbono-C(=O)-; y donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y alquil de 1 a 6 átomos de carbono-C(=O)- está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de $-C(=O)-OR^{21}$, $-Het^1$, $-O-Het^2$ y $-S-Het^3$; más en particular, R^5 y R^6 están seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquil de 1 a 6 átomos de carbono-C(=O)-; donde por lo menos uno de R^5 y R^6 está seleccionado de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquil de 1 a 6 átomos de carbono-C(=O)-, y donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquil de 1 a 6 átomos de carbono-C(=O)- está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de $-C(=O)-OR^{21}$, $-Het^1$, $-O-Het^2$ y $-S-Het^3$; todavía más en particular, R^5 y R^6 están seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde por lo menos uno de R^5 y R^6 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de los cuales está seleccionado independientemente del grupo que consiste de Het^1 , $-O-Het^2$ y $-S-Het^3$.

R^7 y R^8 están seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de arilo, heteroarilo, cicloalqueno de 3 a 6 átomos de carbono, $-C(=O)-OR^{21}$ y $-C(=O)-NH_2$; en particular, R^7 y R^8 están seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de $C(=O)-OR^{21}$ y $-C(=O)-NH_2$; más en particular, R^7 y R^8 están seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido con $-C(=O)-OR^{21}$.

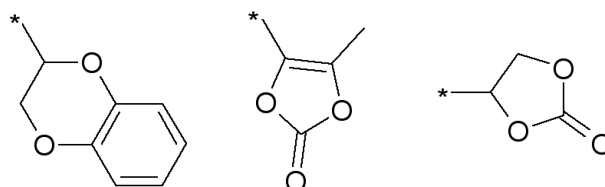
R^9 y R^{10} están seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes $-C(=O)-OR^{21}$.

R^{13} y R^{14} están seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquil de 1 a 6 átomos de carbono-C(=O)-, y

donde cada uno de los alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o alquil de 1 a 6 átomos de carbono-C(=O)- está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, Het¹, $-O-Het^2$ y $-S-Het^3$; en particular, R¹³ y R¹⁴ representan hidrógeno.

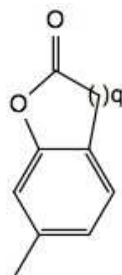
R²¹ está seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, alqueno de 1 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, sustituido opcionalmente; heterociclilo sustituido opcionalmente y arilo sustituido opcionalmente;

donde el alquilo de 1 a 20 átomos de carbono está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o más sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, hidroxilo, aril-O-, aril-S-, aril-S(=O)₂-, aril-C(=O)-, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$, O-C(=O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S-, arilo, heteroarilo, heterociclilo y cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, o de la fórmula:



o:

R²¹, tomado junto con el oxycarbonilo y el fenilo a los que está unido, forma un éster cíclico que consiste de:

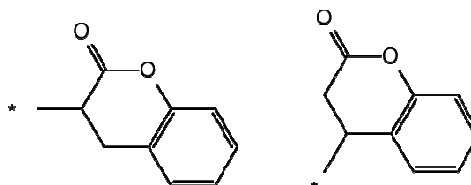
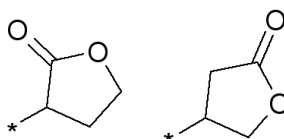


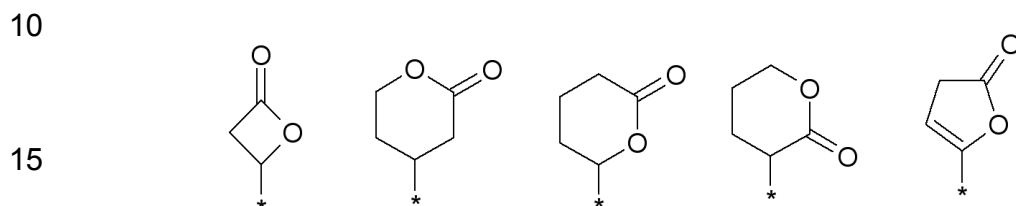
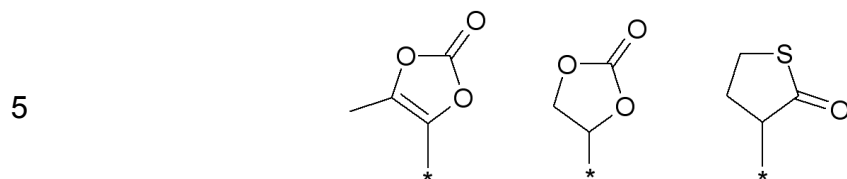
donde q es un entero de 1 a 6.

R²² es alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o más sustituyentes

halo;

Het¹, Het² o Het³ están seleccionados independientemente del grupo que comprende:





20 Otro grupo de compuestos interesantes de acuerdo con la presente invención son aquellos compuestos de la fórmula (I) en los que se aplican una o más de las siguientes restricciones:
 -Ar representa piridinilo, sustituido opcionalmente con halo; en particular, Ar representa piridinilo sustituido con flúor; en una modalidad adicional más, Ar representa

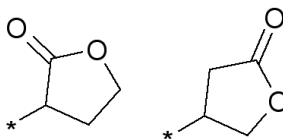


35 donde X es hidrógeno o halo, en particular, X es hidrógeno o flúor; más en particular, X es flúor;
 R^1 representa hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en particular, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, más en particular, metilo;
 Y es un arilo o heteroarilo, sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de $-C(=O)-NR^3R^4$, $-NR^5R^6$, $-O$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
 donde dichos $-O$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y $-alquilo$ de 1 a 6 átomos de carbono están sustituidos, cada uno de ellos independientemente, con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de $-C(=O)-NR^3R^4$, $-O-Het^2$ y $S-Het^3$; con una modalidad en particular donde Het^2 o Het^3 están seleccionados independientemente del grupo que comprende:



50 Y es un arilo o heteroarilo, sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^3R^4$, $-O$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
 donde el $-O$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o el alquilo de 1 a 6 átomos de carbono están sustituidos independientemente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de $-C(=O)-OR^{21}$ y Het^1 , con una modalidad en particular en la que:
 R^{21} está seleccionado de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o arilo; más en particular, se selecciona R^{21} de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o fenilo; y
 el Het^1 está seleccionado del grupo que comprende:

55



5

R^3 es hidrógeno;

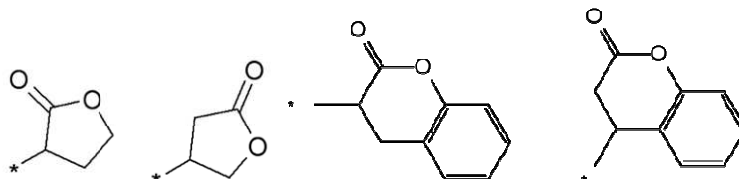
R^4 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido con un sustituyente seleccionado de $-O-Het^2$ o $-S-Het^3$;

10 R^4 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido con un sustituyente seleccionado de $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$ o Het^1 ; con una modalidad en particular en la que R^{21} es un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido con un sustituyente seleccionado de $C(=O)-OR^{21}$ o Het^1 ; con una modalidad más particular en la que R^{21} es un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono:

15 R^5 y R^6 están seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde por lo menos uno de R^5 y R^6 está seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y donde cada uno de los alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de $-C(=O)-OR^{21}$, Het^1 y $-S-Het^3$; con una modalidad particular en la que

20 R^{21} está seleccionado de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o arilo, más en particular, R^{21} es un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y Het^1 o Het^3 están seleccionados independientemente del grupo que comprende:

25



30

R^{21} está seleccionado de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente; más en particular, R^{21} está seleccionado de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, 3,4-dihidro-1(2H)-benzopirano, 3,4-dihidro-1(2H)-benzopirano o fenilo; donde el 3,4-dihidro-1(2H)-benzopirano y el 3,4-dihidro-1(2H)-benzopirano está sustituido con oxo;

35

Arilo representa fenilo;

Heteroarilo representa 3,4-dihidro-1(2H)-benzopirano, 3,4-dihidro-1(2H)-benzopirano o indolilo, en particular, indolilo;

40

Y es un arilo o heteroarilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^3R^4$, $-O$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

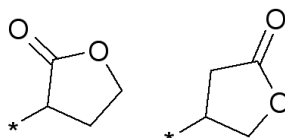
donde el $-O$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o el alquilo de 1 a 6 átomos de carbono están sustituidos cada uno de ellos independientemente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de $-C(=O)-OR^{21}$ y Het^1 ; con una modalidad particular en la que:

45

R^{21} está seleccionado de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o arilo; más en particular, R^{21} está seleccionado de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o fenilo;

dicho Het^1 está seleccionado del grupo que comprende:

50



55

y donde dichos $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^3R^4$, $-O$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, están en la posición meta o en la posición para con relación a la unión del arilo o el heteroarilo al resto de la molécula, tal como se representa en las fórmulas IIa a XXIIIa y IIb a XXIIIb, más adelante.

En una modalidad particular, la presente invención provee compuestos de la fórmula I en los cuales el sustituyente Y en sus definiciones, o sea, como un sustituyente o como parte de un sustituyente, comprende por lo menos un grupo seleccionado de $C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, Het^1 , $-O-Het^2$ y $-S-Het^3$. En una modalidad más particular, la presente invención provee los compuestos de la fórmula I en los que los sustituyentes adicionales al sustituyente Y están en la posición meta o para con relación a la unión del arilo o del heteroarilo al resto de la molécula, y/o como se representa en las fórmulas IIa-XXIIIa y IIb-XXIIIb, más adelante.

En otra modalidad más, la presente invención provee compuestos de la fórmula I, como se define en cualquiera de las diferentes modalidades descritas aquí, condicionado a que, cuando Y representa un arilo o heteroarilo sustituido con un sustituyente seleccionado de $-C(=O)-OR^{21}$ o $-C(=O)-SR^{22}$, y donde R^{21} y R^{22} representan un alquilo de 1 a 20 átomos de carbono no sustituido, dichos $-C(=O)-OR^{21}$ o $-C(=O)-SR^{22}$ están en la posición meta o para con relación a la unión del arilo o del heteroarilo al resto de la molécula, y tal como se representa en las fórmulas IIa, IIb, IIIa y IIIb que vienen después.

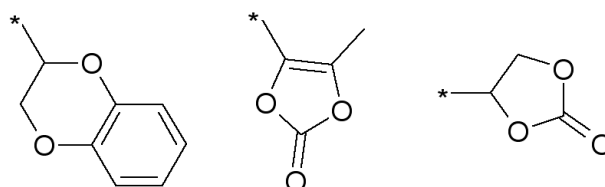
En una modalidad adicional, la presente invención provee compuestos de la fórmula I, en los que se aplican una o más de las siguientes restricciones:

Y es 2-oxo-2,3-dihidrobenzofuranilo o Y es un fenilo, indolilo o tiofenilo; estando sustituidos dichos fenilo, indolilo y tiofenilo con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^3R^4$, $-NR^5R^6$, $-O$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-alquilo$ de 1 a 6 átomos de carbono o $-alqueno$ de 2 a 8 átomos de carbono;

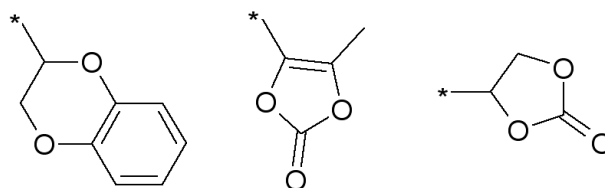
donde $-O$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o $-alqueno$ de 2 a 8 átomos de carbono está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^3R^4$, Het^1 , $-O-Het^2$ y $-S-Het^3$.

R^5 y R^6 están seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde por lo menos uno de R^5 y R^6 está seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y donde cada uno del alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de $-C(=O)-OR^{21}$, Het^1 y $-S-Het^3$.

R^{21} está seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente y heterociclilo sustituido opcionalmente; donde el alquilo de 1 a 20 átomos de carbono está sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de halo, ciano, hidroxilo, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$, $-O-C(=O)-alquilo$ de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S-, arilo, heteroarilo, heterociclilo y cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, o de la fórmula:



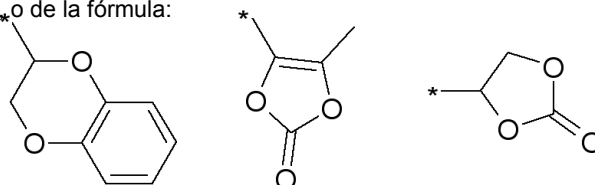
en particular, R^{21} está seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente y heterociclilo sustituido opcionalmente; donde el alquilo de 1 a 20 átomos de carbono está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de halo, ciano, hidroxilo, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$, $-O-C(=O)-alquilo$ de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S-, arilo, heteroarilo, heterociclilo y cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, o de la fórmula:



más en particular, R^{21} está seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono y arilo sustituido opcionalmente; donde el alquilo de 1 a 20 átomos de carbono está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de halo, $-O-C(=O)-$ alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o de la fórmula:

5

10



Cuando se usa aquí, heterociclilo está seleccionado del grupo que consiste de piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, 1,3-dioxanilo, 3-dioxolanilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, indolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo y hexahidrofuro[3,2-b]furanilo; en particular, piperidinilo, 1,3-dioxanilo, indolinilo, tetrahidropiranilo y tetrahidrofuranilo.

15

20

Cuando se usa aquí, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, sustituido opcionalmente, está seleccionado del grupo que consiste de: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, adamantanilo, biciclo(2.2.1)heptanilo y ciclodecilo; prefiriéndose particularmente: ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantanilo y biciclo(2.2.1)heptanilo; donde el cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o más sustituyentes, en particular, 1, 2 o 3; más en particular, 1 o 2; todavía más en particular, 1 sustituyente, seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, nitro, amino, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o $-SO_2-NH_2$.

25

30

35

Cuando se usa aquí, heterociclilo sustituido opcionalmente está seleccionado del grupo que consiste de: piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, 1,3-dioxanilo, 3-dioxolanilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, indolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo y hexahidrofuro[3,2-b]furanilo; en particular, piperidinilo, 1,3-dioxanilo, indolinilo, tetrahidropiranilo y tetrahidrofuranilo; donde el heterociclilo está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o más sustituyentes, en particular 1 sustituyente, seleccionado del grupo que consiste de halógeno, hidroxilo, oxo, nitro, amino, hidrazina, aminocarbonilo, azido, ciano, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilalquilo, alquilamino, alcoxi, $-SO_2-NH_2$, arilo, heteroarilo, aralquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, heteroarilalquilo, alquilsulfonamida, heterociclilo, alquilcarbonilaminoalquilo, ariloxi, alquilcarbonilo, acilo, arilcarbonilo, aminocarbonilo, sulfóxido de alquilo, $-SO_2R^a$, alquiltio, carboxilo y otros similares; donde R^a es alquilo o cicloalquilo; seleccionado de preferencia de halógeno, hidroxilo, oxo, nitro, amino, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o $-SO_2-NH_2$.

40

45

Cuando se usa aquí, arilo está seleccionado del grupo que consiste de: fenilo, naftilo, 1,4-dihidro naftilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo; donde el arilo está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, seleccionados de halógeno, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono; en particular: fenilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo; donde el arilo está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, seleccionados de halógeno, oxo, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono; más en particular, fenilo sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono.

50

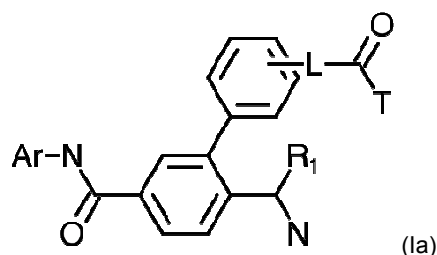
55

Cuando se usa aquí, heteroarilo está seleccionado del grupo que consiste de: furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, benzofuranilo, benzopiranilo, 1(4H)-benzopiranilo, 1(2H)-benzopiranilo, 3,4-dihidro-1(2H)-benzopiranilo y 2,3-dihidro-1(4H)-benzopiranilo; donde el heteroarilo está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados de: halógeno, oxo, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono; en particular: furanilo, tiofenilo, piridinilo, benzopiranilo, 1(2H)-benzopiranilo, 3,4-dihidro-1(2H)-benzopiranilo y 2,3-dihidro-1(4H)-benzopiranilo, donde el heteroarilo está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, seleccionados de halógeno, oxo o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Y es 2-oxo-2,3-dihidrobenzofuranilo o Y es un fenilo, indolilo o tiofenilo; estando sustituidos el fenilo, indolilo y tiofenilo con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^3R^4$, $-NR^5R^6$, $-O-$ alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alqueno de 2 a 8 átomos de carbono; dichos $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^3R^4$, $-NR^5R^6$, $-O-$ alquilo de 1 a 6 átomos

de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alqueno de 2 a 8 átomos de carbono están unidos en la posición meta o para de Y, con relación a la unión de Y al resto de la molécula; y donde el -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o el alqueno de 2 a 6 átomos de carbono está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^3R^4$, Het¹, -O-Het² y -S-Het³; condicionado a que, cuando Y es un fenilo, indolilo o tiofenilo, dichos fenilo, indolilo y tiofenilo estén sustituidos con $-C(=O)-OR^{21}$, o $-C(=O)-SR^{22}$, y donde dichos R²¹ y R²² representan un alquilo de 1 a 20 átomos de carbono no sustituido; dichos $-C(=O)-OR^{21}$, o $-C(=O)-SR^{22}$, están en la posición meta o para con relación a la unión del fenilo, indolilo o tiofenilo al resto de la molécula, y como se representa en las fórmulas IIa, IIb, IIIa y IIIb posteriores.

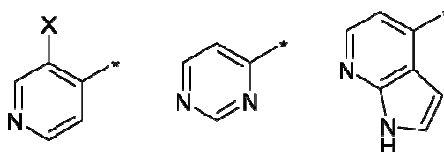
Un grupo interesante de compuestos está formado por aquellos compuestos de la presente invención, representados por la fórmula Ia:



en la que:

R¹ está seleccionado del grupo que comprende hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

Ar está seleccionado del grupo que comprende:



donde X está seleccionado del grupo que comprende hidrógeno o halo;

L es una ligadura directa, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o -O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

T es $-OR^{21}$ o $-NR^3R^4$;

R³ está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^7R^8$, Het¹, -O-Het², -S-Het³, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S- y alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-; en particular, R³ es hidrógeno;

R⁴ está seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de los cuales está seleccionado independientemente del grupo que consiste de: $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^7R^8$, Het¹, -O-Het², -S-Het³, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S- y alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-; más en particular, R⁴ está seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de los cuales está seleccionado independientemente del grupo que consiste de $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^7R^8$, Het¹, -O-Het², y -S-Het³, o:

R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de: $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^9R^{10}$, Het¹, -O-Het², -S-Het³, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde el alquilo de 1 a 6 átomos de carbono está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^9R^{10}$, Het¹, -O-Het², -S-Het³, en particular, R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^9R^{10}$, Het¹, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, donde el alquilo de 1 a 6 átomos de carbono está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de Het¹, -O-Het² y -S-Het³;

R⁷ y R⁸ están seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente

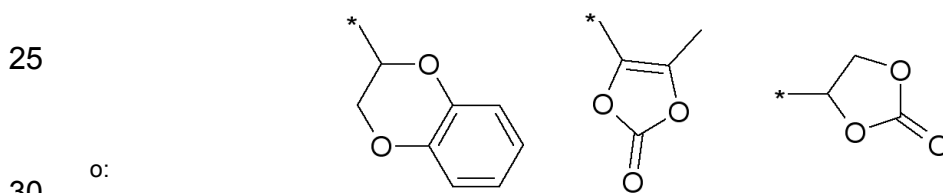
del grupo que consiste de arilo, heteroarilo, cicloalqueno de 3 a 6 átomos de carbono, $-C(=O)-OR^{21}$ y $-C(=O)-NH_2$; en particular, R^7 y R^8 están seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de $-C(=O)-OR^{21}$ y $-C(=O)-NH_2$;

5 R^9 y R^{10} están seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes $-C(=O)-OR^{21}$;

10 R^{13} y R^{14} están seleccionados independientemente del grupo que consiste de: hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquil de 1 a 6 átomos de carbono-C(=O)- y donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquil de 1 a 6 átomos de carbono-C(=O)- está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de $C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-Het^1$, $-O-Het^2$, $-S-Het^3$;

15 R^{21} está seleccionado del grupo que consiste de: alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, alqueno de 1 a 20 átomos de carbono, alquino de 1 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, sustituido opcionalmente, heterociclilo sustituido opcionalmente y arilo sustituido opcionalmente;

20 donde el alquilo de 1 a 20 átomos de carbono está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o más sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste de: halo, ciano, hidroxilo, aril-O-, aril-S-, aril-S(=O)₂-, aril-C(=O)-, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$, $-O-C(=O)-$ alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S-, arilo, heteroarilo, heterociclilo y cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, o de la fórmula:



R^{21} , tomado junto con el oxicarbonilo y el fenilo a los que está unido, forma un éster cíclico que consiste de:

35

40

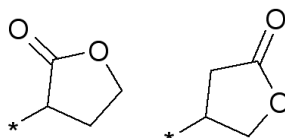
45

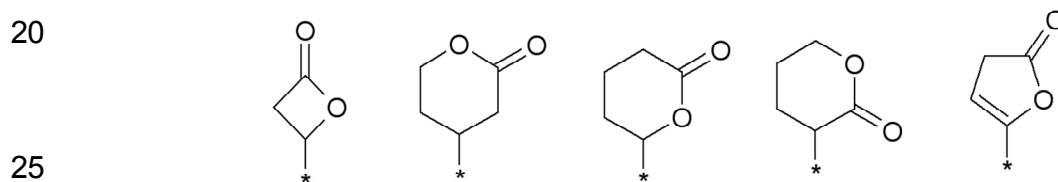
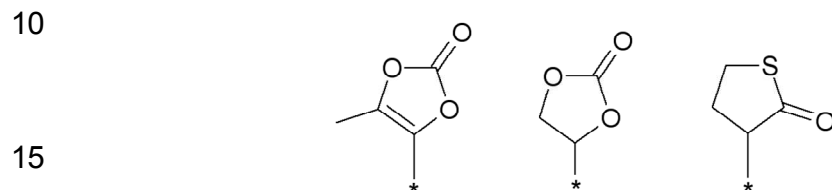
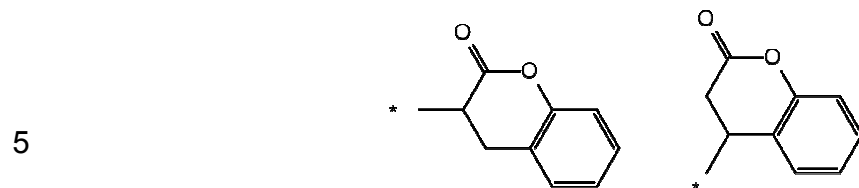
50

donde q es un entero de 1 a 6;

R^{22} es un alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o más sustituyentes halo; Het^1 , Het^2 y Het^3 están seleccionados independientemente del grupo que comprende:

55





30 En otra modalidad, la presente invención provee aquellos compuestos de la fórmula (Ia) en los que se aplican una o más de las siguientes restricciones:

Ar representa piridinilo, sustituido opcionalmente con halo; en particular, Ar representa piridinilo sustituido con flúor; en una modalidad adicional más, Ar representa:



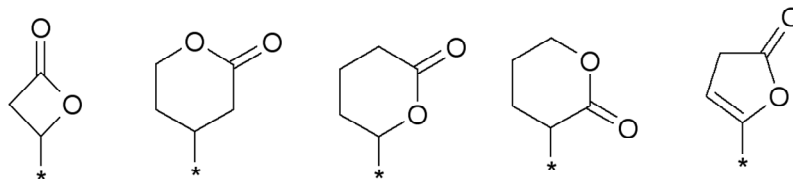
45 donde X es hidrógeno o halo; en particular, X es hidrógeno o flúor; más en particular, X es hidrógeno; R¹ representa hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en particular, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; más en particular, metilo;

R³ es hidrógeno;

50 R⁴ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido con un sustituyente seleccionado de -O-Het² o -S-Het³; en una modalidad particular, dichos Het² y Het³ están seleccionados del grupo que consiste de:



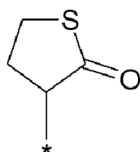
5



10

R^4 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido con un sustituyente seleccionado de $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^7R^8$ o Het^1 ; en particular, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con un sustituyente seleccionado de $-C(=O)-OR^{21}$ o Het^1 ; con una modalidad particular en la que R^{21} es un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y Het^1 es:

15



20

o:

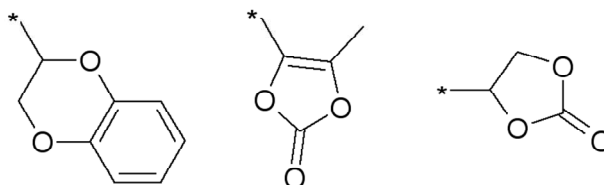
25

R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo sustituido con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde el alquilo de 1 a 6 átomos de carbono está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de los cuales está seleccionado independientemente del grupo que consiste de $-C(=O)-OR^{21}$ y $-C(=O)-NR^9R^{10}$;

30

R^{21} está seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente y heterociclilo sustituido opcionalmente; donde el alquilo de 1 a 20 átomos de carbono está sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de halo, ciano, hidroxilo, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$, $-O-C(=O)-$ alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S-, arilo, heterociclilo y cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, o de la fórmula:

35

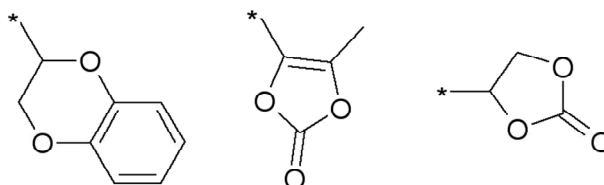


40

45

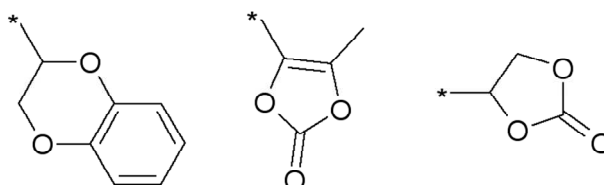
en particular, R^{21} está seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente y heterociclilo sustituido opcionalmente; donde el alquilo de 1 a 20 átomos de carbono está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de halo, ciano, hidroxilo, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$, $-O-C(=O)-$ alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S-, arilo, heterociclilo y cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, o de la fórmula:

50

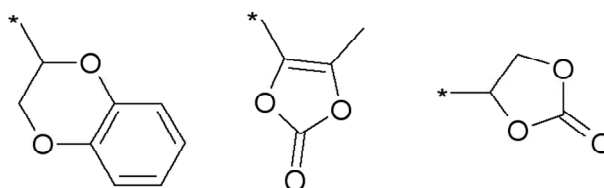


55

Más en particular, R^{21} está seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente y heterociclilo sustituido opcionalmente; donde el alquilo de 1 a 20 átomos de carbono está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de: halo, ciano, hidroxilo, $-O-C(=O)-$ alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono- $O-$, alquil de 1 a 6 átomos de carbono- $S-$, arilo, heterociclilo y cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, o de la fórmula:



todavía más en particular, R^{21} está seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono y arilo sustituido opcionalmente; donde el alquilo de 1 a 20 átomos de carbono está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de halo, $-O-C(=O)-$ alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o de la fórmula:



Cuando se usa aquí, heterociclilo está seleccionado del grupo que consiste de piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, 1,3-dioxanilo, 3-dioxolanilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, indolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo y hexahidrofuro[3,2-b]furanilo; en particular, piperidinilo, 1,3-dioxanilo, indolinilo, tetrahidropiranilo y tetrahidrofuranilo.

Cuando se usa aquí, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono sustituido opcionalmente está seleccionado del grupo que consiste de: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, adamantanilo, biciclo(2.2.1)heptanilo y ciclodecilo, siendo particularmente preferidos: ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantanilo y biciclo(2.2.1)heptanilo; donde el cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o más sustituyentes, en particular, 1, 2 o 3; más en particular, 1 o 2; todavía más en particular, 1 sustituyente, seleccionado de halógeno, hidroxilo, oxo, nitro, amino, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o $-SO_2-NH_2$.

Cuando se usa aquí, heterociclilo opcionalmente sustituido está seleccionado del grupo que consiste de: piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, 1,3-dioxanilo, 3-dioxolanilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, indolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo y hexahidrofuro[3,2-b]furanilo; en particular, piperidinilo, 1,3-dioxanilo, indolinilo, tetrahidropiranilo y tetrahidrofuranilo; donde el heterociclilo está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o más sustituyentes, en particular 1 sustituyente seleccionado del grupo que consiste de halógeno, hidroxilo, oxo, nitro, amino, hidrazina, aminocarbonilo, azido, ciano, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilalquilo, alquilamino, alcoxi, $-SO_2-NH_2$, arilo, heteroarilo, aralquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, heteroarilalquilo, alquilsulfonamida, heterociclilo, alquilcarbonil aminoalquilo, ariloxi, alquil-carbonilo, acilo, arilcarbonilo, aminocarbonilo, sulfóxido de alquilo, $-SO_2R^a$, alquiltio, carboxilo, y otros similares; donde R^a es alquilo o cicloalquilo; seleccionado de preferencia de halógeno, hidroxilo, oxo, nitro, amino, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o $-SO_2-NH_2$.

Cuando se usa aquí, arilo está seleccionado del grupo que consiste de fenilo, naftilo, 1,4-dihidro

naftilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo; donde el arilo está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, seleccionados

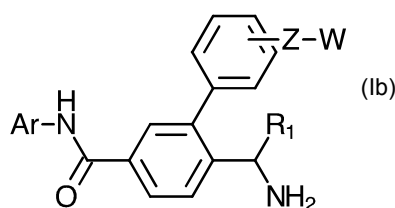
de halógeno, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono; en particular fenilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo; donde el arilo está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados de halógeno, oxo, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono; más en particular, el fenilo está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, seleccionados de halógeno, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono.

Cuando se usa aquí, heteroarilo está seleccionado del grupo que consiste de: furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, benzofuranilo, benzopirano, 1(4H)-benzopirano, 1(2H)-benzopirano, 3,4-dihidro-1(2H)-benzopirano y 2,3-dihidro-1(4H)-benzopirano; donde el heteroarilo está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados de halógeno, oxo, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono, en particular: furanilo, tiofenilo, piridinilo, benzopirano, 1(2H)-benzopirano, 3,4-dihidro-1(2H)-benzopirano y 2,3-dihidro-1(4H)-benzopirano; donde el heteroarilo está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, seleccionados de halógeno, oxo o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

-L está en la posición meta o en la posición para del anillo de fenilo con relación a la unión del anillo de fenilo al resto de la molécula, en analogía con el grupo $-\text{COOR}^{21}$ mostrado en las fórmulas Ia y Ib;

condicionado a que, cuando L es una ligadura directa y T es $-\text{O-R}^{21}$, y donde R^{21} es un alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, no sustituido, dicho $\text{L}-(\text{C}=\text{O})-\text{T}$ está unido en la posición meta o para del anillo de fenilo, con relación a la unión del anillo de fenilo al resto de la molécula, en analogía con el grupo $-\text{COOR}^{21}$ mostrado en las fórmulas Ia y Ib.

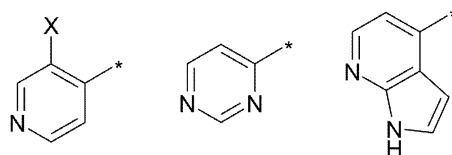
Un grupo interesante de compuestos es el formado por aquellos compuestos de la presente invención representados por la fórmula Ib:



en la que:

R^1 está seleccionado del grupo que comprende hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

Ar está seleccionado del grupo que comprende:



donde X está seleccionado del grupo que comprende hidrógeno o halo;

Z es un radical bivalente seleccionado del grupo que consiste de $-\text{O}-$, $-\text{NR}^5-$ y $-\text{NR}^5-\text{C}(=\text{O})-$;

W representa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido con un sustituyente seleccionado de $-\text{O}-\text{Het}^2$, $-\text{S}-\text{Het}^3$ o $\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{34}$; y

donde R^3 , R^4 , R^5 , Het^2 y Het^3 están definidos como para una de las modalidades antes mencionadas de los compuestos de la fórmula I o la dadas antes.

En una modalidad de la presente invención, los compuestos de la fórmula Ib están caracterizados además porque:

R^3 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^7R^8$, Het^1 , $-O-Het^2$, $-S-Het^3$, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S y alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-; en particular, R^3 es hidrógeno;

R^4 está seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^7R^8$, Het^1 , $-O-Het^2$, $-S-Het^3$, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S y alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-; más en particular, R^4 está seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^7R^8$, Het^1 , $-O-Het^2$ y $-S-Het^3$, o

R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de: $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^9R^{10}$, Het^1 , $-O-Het^2$, $-S-Het^3$, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, donde el alquilo de 1 a 6 átomos de carbono está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^9R^{10}$, Het^1 , $-O-Het^2$, $-S-Het^3$; en particular, R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^9R^{10}$, Het^1 , o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, donde el alquilo de 1 a 6 átomos de carbono está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de Het^1 , $-O-Het^2$ y $-S-Het^3$;

R^5 es hidrógeno;

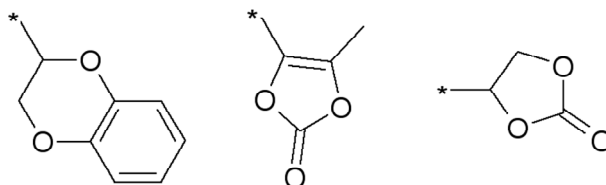
R^7 y R^8 están seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de: arilo, heteroarilo, cicloalqueno de 3 a 6 átomos de carbono, $-C(=O)-OR^{21}$ y $-C(=O)-NH_2$; en particular, R^7 y R^8 están seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de $-C(=O)-OR^{21}$ y $-C(=O)-NH_2$;

R^9 y R^{10} están seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes $-C(=O)-OR^{21}$;

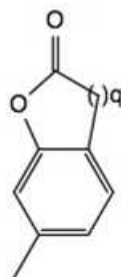
R^{13} y R^{14} están seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alquil de 1 a 6 átomos de carbono-C(=O)- está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-Het^1$, $-O-Het^2$ y $-S-Het^3$;

R^{21} está seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, alqueno de 1 a 20 átomos de carbono, alquino de 1 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, sustituido opcionalmente, heterociclilo sustituido opcionalmente y arilo sustituido opcionalmente;

donde el alquilo de 1 a 20 átomos de carbono está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o más sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, hidroxilo, aril-O-, aril-S-, aril-S(=O)₂-, aril-C(=O)-, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$, $-O-C(=O)-$ alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S-, arilo, heteroarilo, heterociclilo y cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, o de la fórmula:



o:
 R^{21} , tomado junto con el oxicarbonilo y el fenilo a los que está unido, forma un éster cíclico que consiste de:

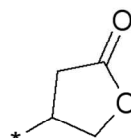
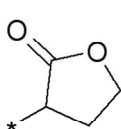


5

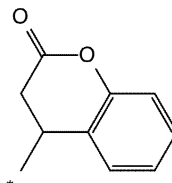
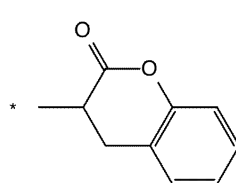
10

donde q es un entero de 1 a 6;
 R^{22} es alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o más sustituyentes
 halo;
 Het¹, Het² y Het³ están seleccionados independientemente del grupo que comprende:

15

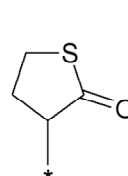
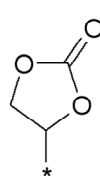
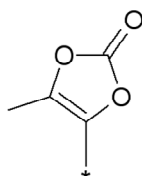


20



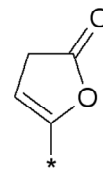
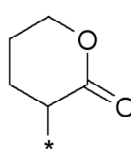
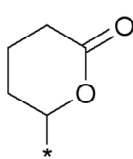
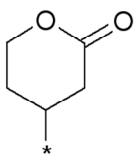
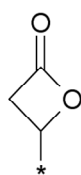
25

30



35

40



45

50

En otra modalidad, la presente invención provee aquellos compuestos de la fórmula (Ib) en los que se aplican una o más de las siguientes restricciones:

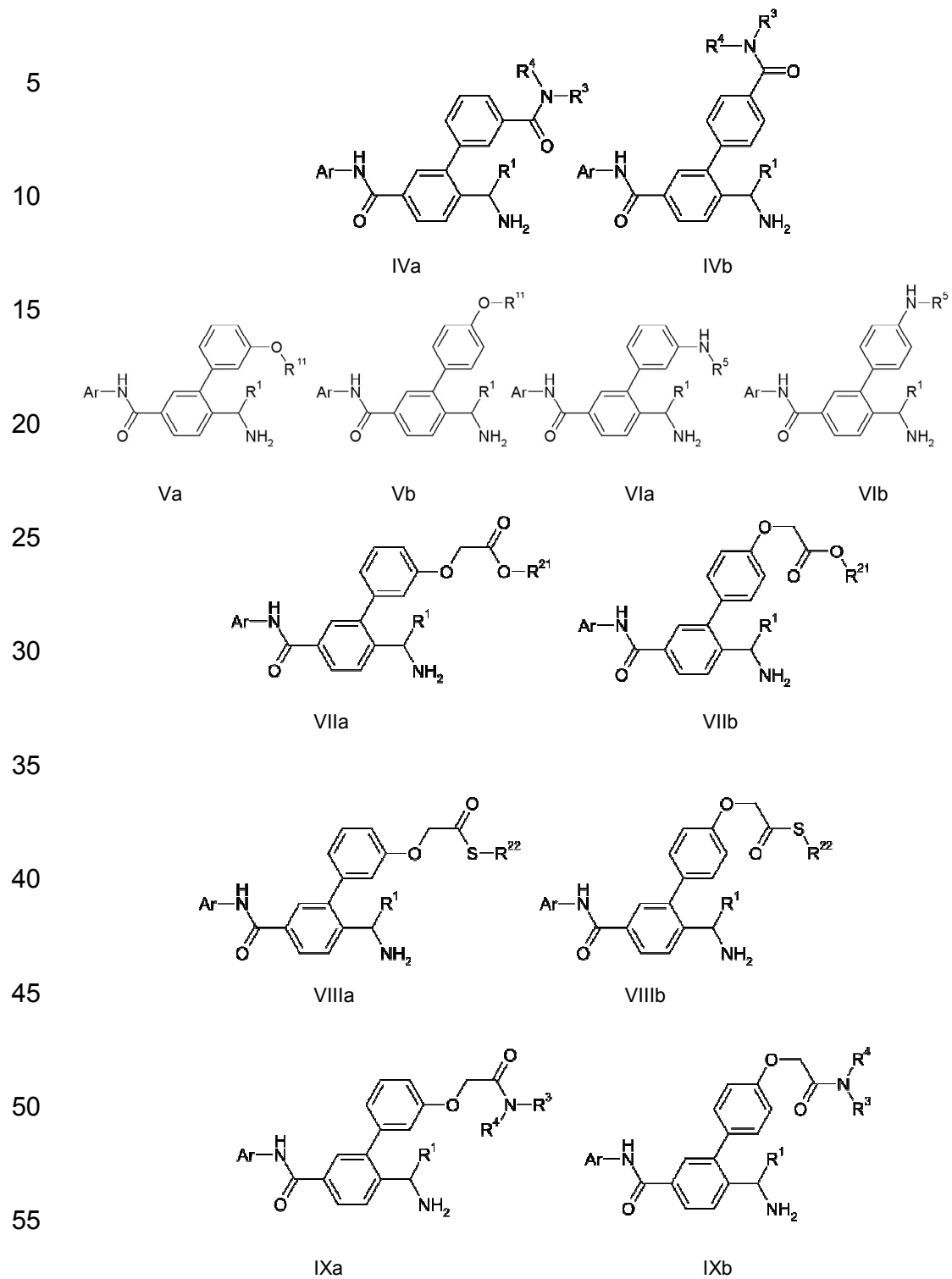
55

R^3 es hidrógeno;
 R^4 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido con un sustituyente seleccionado de $-O-Het^2$ y $-S-Het^3$, en particular una modalidad en la que Het² y Het³ están seleccionados del grupo que consiste de:



45





5

10

15

20

25

30

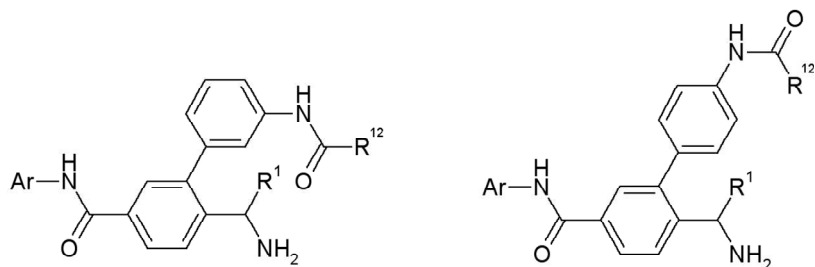
35

40

45

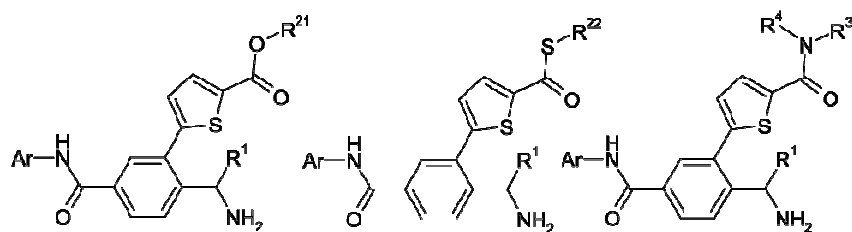
50

55



Xa

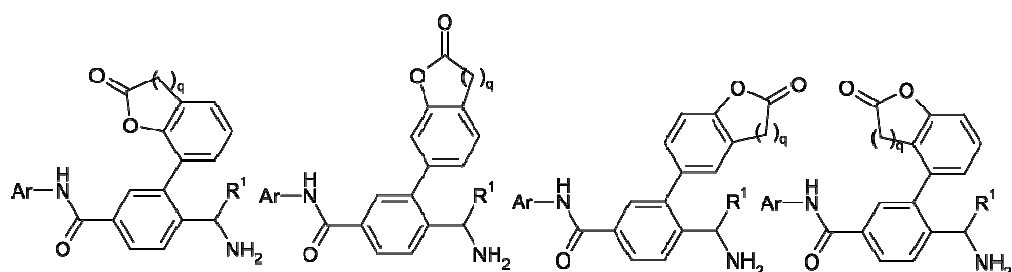
Xb



XI

XII

XIII

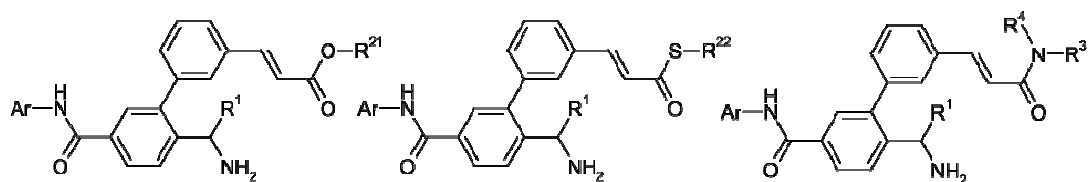


XIV

XV

XVI

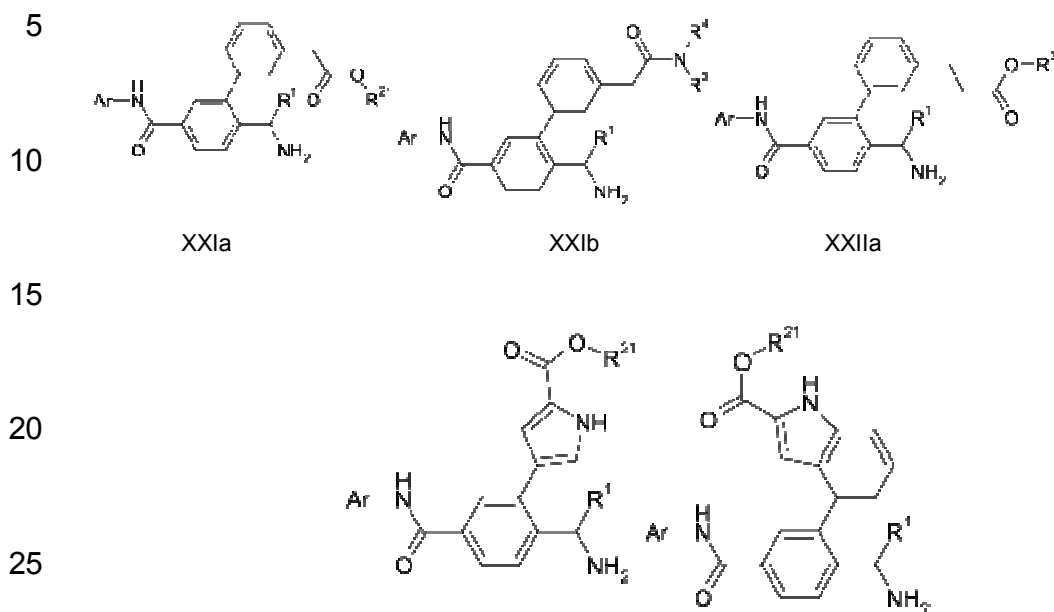
XVII



XVIIIa

XIXa

XXa



en las que:

q es un entero de 2 a 6;

R^{11} es un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido, o un alqueno de 2 a 6 átomos de carbono sustituido; cada uno del alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y el alqueno de 2 a 6 átomos de carbono está sustituido independientemente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de $C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^3R^4$, Het^1 , $-O-Het^2$ y $-S-Het^3$;

R^{12} es un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido, un alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido o un alqueno de 2 a 6 átomos de carbono sustituido; dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, cada uno está sustituido independientemente con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado del grupo que consiste de: arilo, heteroarilo, cicloalqueno de 3 a 6 átomos de carbono, $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, Het^1 , $-O-Het^2$ y $-S-Het^3$; y

donde Ar, R^1 , R^{21} , R^{22} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Het^1 , Het^2 y Het^3 tienen los mismos significados que se definieron aquí con anterioridad.

Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados de acuerdo con los esquemas de reacción provistos en los ejemplos que vienen después; pero quienes tengan experiencia en la materia apreciarán que éstos son únicamente ilustrativos de la invención, y que se pueden preparar los compuestos de esta invención mediante cualquier proceso de síntesis normal, de entre varios conocidos y usados comúnmente por quienes tienen experiencia en la técnica de la química orgánica.

En una modalidad preterita, los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de quinasa; más en particular, como inhibidores de por lo menos una ROCK quinasa, seleccionada de ROCK I y ROCK II, en particular, como inhibidores de ROCK blandos.

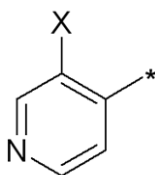
La presente invención provee además el uso de un compuesto como los definidos aquí más atrás, o el uso de una composición que comprende dicho compuesto, como una medicina humana o veterinaria, en particular para la prevención y/o el tratamiento de por lo menos una enfermedad o un trastorno, en los que esté involucrada la ROCK; tales como las enfermedades conectadas con la función de las células del músculo liso, la inflamación, la fibrosis, la excesiva proliferación de células, la angiogénesis excesiva, la hiper-reactividad, la disfunción de barrera, la neurodegeneración, la función, la inflamación, la fibrosis, la proliferación excesiva de células, la angiogénesis excesiva, la hiper-reactividad, la disfunción de barrera, la neurodegeneración y la remodelación.

En otra modalidad, la invención provee el uso de un compuesto como los definidos aquí más atrás, o el uso de una composición que comprende dicho compuesto, en la prevención y/o el tratamiento de por lo menos una enfermedad o un trastorno, seleccionados del grupo que comprende: enfermedades de los ojos, enfermedades de las vías respiratorias; enfermedades de garganta, nariz y oído; enfermedades intestinales, enfermedades cardiovasculares y vasculares; enfermedades inflamatorias, trastornos neurológicos y del sistema nervioso central, enfermedades proliferantes, enfermedades renales, disfunción sexual, enfermedades de la sangre, enfermedades de los huesos, diabetes, hiperplasia prostática benigna, rechazo a trasplantes, enfermedades hepáticas, lupus eritematoso sistémico, espasmos, hipertensión, enfermedad crónica obstructiva de la vejiga, nacimiento prematuro, infección, alergia, obesidad, enfermedad pancreática y SIDA.

En una modalidad preferida, la invención provee el uso de un compuesto como los definidos aquí en lo que antecede, o el uso de una composición que comprende ese compuesto, en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades de los ojos, incluyendo, pero sin limitación a ellas: retinopatía, neuropatía óptica, glaucoma y enfermedades retinales degenerativas, tales como degeneración macular, retinitis pigmentosa y enfermedades inflamatorias de los ojos, y/o para prevenir, tratar y/o aliviar complicaciones y/o los síntomas asociados con ellas.

En particular, aquellos compuestos seleccionados del grupo que consiste de:

- Los compuestos de la fórmula I en la que Y es un arilo o heteroarilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^3R^4$, $-O$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde el $-O$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o el alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cada uno de ellos está sustituido independientemente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de $-C(=O)-OR^{21}$ y Het^1 ; y R^4 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido con un sustituyente seleccionado de $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$ o Het^1 ; y
- los compuestos de la fórmula Ia, en los que Ar representa:



donde X es hidrógeno o halo;
L es una ligadura directa, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o $-O$ -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

T es $-O-R^{21}$ o $-NR^3R^4$;

R^1 representa hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R^3 es hidrógeno;

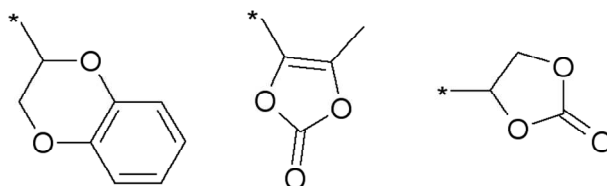
R^4 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido con un sustituyente seleccionado de $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^7R^8$ o Het^1 ; en particular, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con un sustituyente seleccionado de $-C(=O)-OR^{21}$ o Het^1 ; con una modalidad particular en la que R^{21} es un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o

R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo sustituido con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde el alquilo de 1 a 6 átomos de carbono está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado del grupo que consiste de $-C(=O)-OR^{21}$ y $-C(=O)-NR^9R^{10}$;

R^9 y R^{10} están seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes $-C(=O)-OR^{21}$;

R^{21} está seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente y heterociclilo sustituido opcionalmente; donde el alquilo de 1 a 20 átomos de carbono está sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de halo, ciano, hidroxilo, $-O-C(=O)$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono- O -, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S-, arilo, heterociclilo y cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, o de la fórmula:

5



10

cuando se usa aquí, heterociclilo opcionalmente sustituido está seleccionado del grupo que consiste de: piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, 1,3-dioxanilo, 3-dioxolanilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, indolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo y hexahidrofuro[3,2-b]furanilo; en particular, piperidinilo, 1,3-dioxanilo, indolinilo, tetrahidropiranilo y tetrahidrofuranilo;

15

cuando se usa aquí, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono sustituido opcionalmente está seleccionado del grupo que consiste de: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, adamantanilo, biciclo(2.2.1)heptanilo y ciclodecilo, siendo particularmente preferidos: ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantanilo y biciclo(2.2.1)heptanilo; donde el cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o más sustituyentes, en particular, 1, 2 o 3; más en particular, 1 o 2; todavía más en particular, 1 sustituyente, seleccionado de halógeno, hidroxilo, oxo, nitro, amino, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o $-\text{SO}_2\text{-NH}_2$;

20

cuando se usa aquí, heterociclilo opcionalmente sustituido está seleccionado del grupo que consiste de: piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, 1,3-dioxanilo, 3-dioxolanilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, indolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo y hexahidrofuro[3,2-b]furanilo; en particular, piperidinilo, 1,3-dioxanilo, indolinilo, tetrahidropiranilo y tetrahidrofuranilo; donde el heterociclilo está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o más sustituyentes, en particular 1 sustituyente seleccionado del grupo que consiste de halógeno, hidroxilo, oxo, nitro, amino, hidrazina, aminocarbonilo, azido, ciano, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilalquilo, alquilamino, alcoxi, $-\text{SO}_2\text{-NH}_2$, arilo, heteroarilo, aralquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcocarbonilo, alquilaminocarbonilo, heteroarilalquilo, alquilsulfonamida, heterociclilo, alquilcarbonilaminoalquilo, ariloxi, alquil-carbonilo, acilo, arilcarbonilo, aminocarbonilo, sulfóxido de alquilo, $-\text{SO}_2\text{R}^a$, alquiltio, carboxilo, y otros similares; donde R^a es alquilo o cicloalquilo; seleccionado de preferencia de halógeno, hidroxilo, oxo, nitro, amino, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o $-\text{SO}_2\text{-NH}_2$;

25

30

35

cuando se usa aquí, arilo está seleccionado del grupo que consiste de fenilo, naftilo, 1,4-dihidronaftilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo; donde el arilo está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, seleccionados de halógeno, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono; en particular fenilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo; donde el arilo está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados de halógeno, oxo, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono; más en particular, el fenilo está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, seleccionados de halógeno, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono;

40

45

cuando se usa aquí, heteroarilo está seleccionado del grupo que consiste de: furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, benzofuranilo, benzopiranilo, 1(4H)-benzopiranilo, 1(2H)-benzopiranilo, 3,4-dihidro-1(2H)-benzopiranilo y 2,3-dihidro-1(4H)-benzopiranilo; donde el heteroarilo está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados de halógeno, oxo, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono, en particular: furanilo, tiofenilo, piridinilo, benzopiranilo, 1(2H)-benzopiranilo, 3,4-dihidro-1(2H)benzopiranilo y 2,3-dihidro-1(4H)-benzopiranilo; donde el heteroarilo está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, seleccionados de halógeno, oxo o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

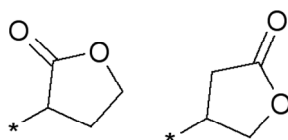
50

55

son particularmente útiles en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades de los ojos, incluyendo, pero sin limitación a ellas: retinopatía, neuropatía óptica, glaucoma y enfermedades retinales degenerativas, tales como degeneración macular, retinitis pigmentosa y enfermedades inflamatorias de los ojos; y/o para prevenir, tratar y/o aliviar las complicaciones y/o los síntomas asociados con ellas. Consecuentemente, es un objetivo de la presente invención proveer dichos compuestos para usarlos en el tratamiento de enfermedades de los ojos, incluyendo, pero sin limitación a ellas: retinopatía, neuropatía óptica, glaucoma y enfermedades retinales degenerativas, tales como degeneración macular, retinitis pigmentosa y enfermedades inflamatorias de los

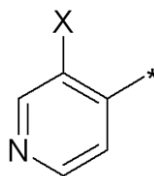
ojos, y/o para prevenir, tratar y/o aliviar las complicaciones y/o los síntomas asociados con ellas; más en particular, en el tratamiento del glaucoma. Alternativamente, proveer un método para la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades de los ojos seleccionadas del grupo que consiste de retinopatía, neuropatía óptica, glaucoma y enfermedades retinales degenerativas, tales como degeneración macular, y retinitis pigmentosa, de preferencia glaucoma; comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que necesite de ello, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula I; en particular, un compuesto como los definidos aquí más atrás.

En otra modalidad preferida, aquellos compuestos seleccionados del grupo que consiste de: aquellos compuestos de la fórmula I, en los cuales: Y es un arilo o heteroarilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de: $-C(=O)-NR^3R^4$, $-NR^5R^6$, $-O$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde el $-O$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o el alquilo de 1 a 6 átomos de carbono están sustituidos, cada uno independientemente, con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de: $-C(=O)-NR^3R^4$, $-O-Het^2$ y $S-Het^3$; en una modalidad particular, dichos Het^2 y Het^3 están seleccionados independientemente del grupo que comprende:



y:

aquellos compuestos de la fórmula Ia en los cuales Ar representa:



donde X es hidrógeno o halo;

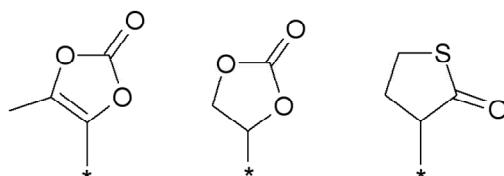
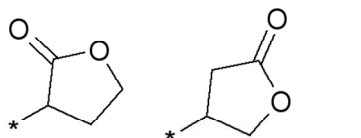
L es una ligadura directa, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o $-O$ -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

T es $-O-R^{21}$ o $-NR^3R^4$;

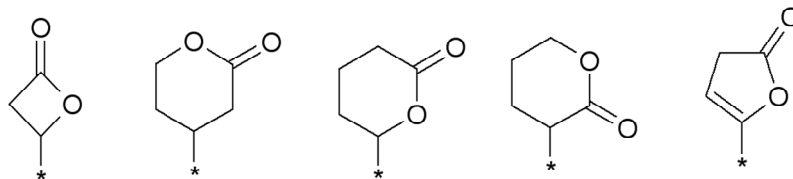
R^1 representa hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R^3 es hidrógeno;

R^4 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido con un sustituyente seleccionado de $-O-Het^2$ o $S-Het^3$, con una modalidad particular en la que Het^2 y Het^3 están seleccionados del grupo que consiste de

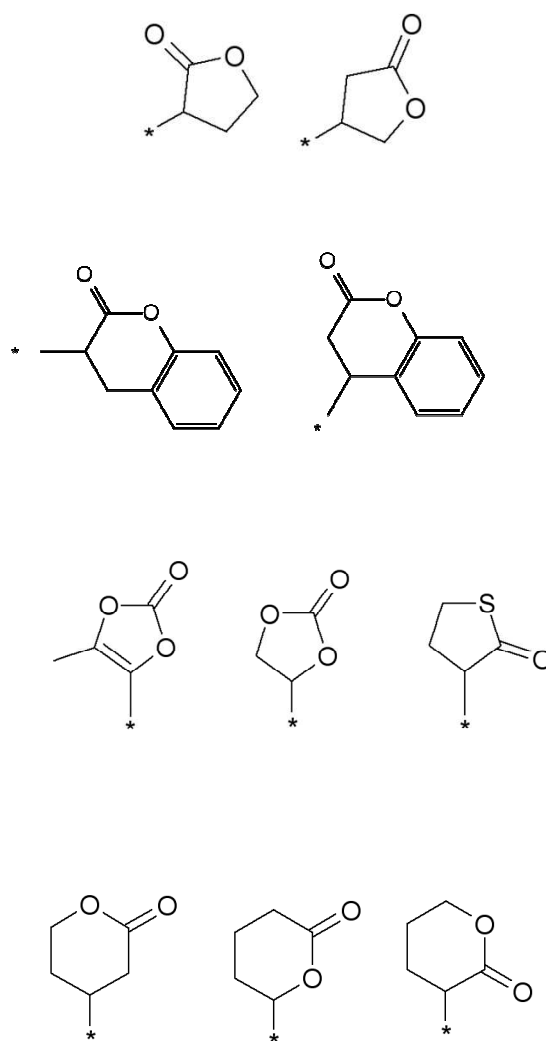


5



10

Het² y Het³ están seleccionados independientemente del grupo que comprende:



y

los compuestos de la fórmula Ib;

5 son particularmente útiles en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, incluyendo, pero sin limitación a ellas: fibrosis pulmonar, enfisema, bronquitis crónica, asma, fibrosis, neumonía, fibrosis quística, enfermedad crónica obstructora pulmonar (COPD), bronquitis y rinitis, y síndrome de dificultad respiratoria, y/o para prevenir, tratar y/o aliviar las complicaciones y/o los síntomas asociados con ellas. Consecuentemente, es un objetivo de la presente invención proveer dichos compuestos para usarlos en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, incluyendo, pero sin limitación a ellas, fibrosis pulmonar, enfisema, bronquitis crónica, asma, fibrosis, neumonía, fibrosis quística, enfermedad crónica obstructiva pulmonar (COPD), bronquitis y rinitis, y síndrome de dificultad respiratoria y/o para prevenir, tratar y/o aliviar las complicaciones y/o los síntomas asociados con ellas. Alternativamente, para proveer un método para la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades de las vías respiratorias, incluyendo, pero sin limitación a ellas: fibrosis pulmonar, enfisema, bronquitis crónica, asma, fibrosis, neumonía, fibrosis quística, enfermedad crónica obstructiva pulmonar (COPD); bronquitis y rinitis y el síndrome de dificultad respiratoria; comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que necesite de ello, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula I; en particular, un compuesto como los definidos más arriba.

20 En otra modalidad, la invención provee el uso de un compuesto como se define aquí con antelación, o el uso de una composición que comprende dicho compuesto, en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y vasculares, incluyendo, pero sin limitación a ellas: contracción cerebrovascular, perfusión, trastorno de hipoxia en la circulación periférica, trastornos de la circulación periférica, ataque de hipertrofia aguda al miocardio, falla cardíaca congestiva, isquemia cardiovascular, enfermedad cardíaca, remodelación cardíaca, angina, vasoespasmo de las coronarias, vasoespasmo cerebral, restenosis, hipertensión, hipertensión pulmonar, vasoconstricción pulmonar, arterioesclerosis, aterosclerosis aneurisma, hemorragia, trastornos de Raynaud, trombosis (incluyendo trombosis profunda) y enfermedades relacionadas con las plaquetas; y/o para prevenir, tratar y/o aliviar las complicaciones y/o los síntomas asociados con ellas y/o para aliviar complicaciones y/o los síntomas asociados con ellas.

30 En otra modalidad, la invención provee el uso de un compuesto como se definió aquí antes, o el uso de una composición que comprende dicho compuesto, en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades de garganta, nariz y oído, incluyendo, pero sin limitación a ellas, problemas de los senos, problemas de audición, dolor de muelas, tonsilitis, úlcera y rinitis.

35 En otra modalidad, la invención provee el uso de un compuesto como se definió aquí con anterioridad, o el uso de una composición que comprende dicho compuesto, en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades cutáneas, incluyendo, pero sin limitación a ellas: hiperqueratosis, paraqueratosis, hipergranulosis, acantosis, disqueratosis, espongiosis y ulceración.

40 En otra modalidad, la invención provee el uso de un compuesto como se definió aquí con anterioridad, o el uso de una composición que comprende dicho compuesto, en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades intestinales, incluyendo, pero sin limitación a ellas: enfermedad de intestino inflamable (IBD), colitis, gastroenteritis, íleon, íteitis, apendicitis y mal de Crohn.

45 En otra modalidad más, la invención provee el uso de un compuesto como se definió aquí con anterioridad, o el uso de una composición que comprende ese compuesto, en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, incluyendo, pero sin limitación a ellas: dermatitis de contacto, dermatitis atópica, psoriasis, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante, artritis psoriática, enfermedad de intestino inflamable, mal de Crohn y colitis ulcerante, y/o para prevenir, tratar y/o aliviar las complicaciones y/o los síntomas y/o las respuestas inflamatorias asociados con ellas.

50 En otra modalidad, la invención provee el uso de un compuesto como el definido aquí con anterioridad, o el uso de una composición que comprende dicho compuesto, en la prevención, el tratamiento y/o el manejo de trastornos neurológicos y del sistema nervioso central; incluyendo, pero sin limitación a ellas: ataques, meningitis, convulsiones, daños cerebrales y a la médula espinal, y enfermedades inflamatorias y desmielinantes, tales como el mal de Alzheimer, la esclerosis múltiple y el dolor neuropático. Por lo tanto, los compuestos de la presente son adecuados para prevenir la neurodegeneración y estimular la neurogeneración en diversos trastornos neurológicos y/o para prevenir, tratar y/o aliviar complicaciones y/o síntomas asociados con ellas.

55 En otra modalidad, la invención provee el uso de un compuesto como los definidos aquí con anterioridad, o el uso de una composición que comprende dicho compuesto, en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades proliferantes, tales como, pero sin limitación a ellas: cáncer del cerebro

- (gliomas), de mama, de colon, de intestino, de piel, de cabeza y cuello, de nervios, de útero, de riñón, de pulmón, de hígado, de ovarios, de páncreas, de próstata o de la glándula tiroides; mal de Castleman, leucemia, sarcoma, linfoma, malignoma y melanoma; y/o para prevenir, tratar y/o aliviar complicaciones y/o síntomas y/o respuestas inflamatorias asociados con ellas.
- 5 En otra modalidad, la invención provee el uso de un compuesto como los definidos aquí con anterioridad, o el uso de una composición que comprende dicho compuesto, en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades renales, incluyendo, pero sin limitación a ellas: fibrosis renal o disfunción renal, y/o para prevenir, tratar y/o aliviar las complicaciones y/o los síntomas y/o las respuestas inflamatorias asociados con ellas.
- 10 En otra modalidad, la invención provee el uso de un compuesto como los definidos aquí con anterioridad, o el uso de una composición que comprende dicho compuesto, en la prevención y/o el tratamiento de la disfunción sexual, incluyendo, pero sin limitación a ellos: hipogonadismo, enfermedad de la vejiga, hipertensión, diabetes o cirugía pélvica, y/o para tratar la disfunción sexual asociada con el tratamiento usando ciertos fármacos, tales como los fármacos usados para tratar la hipertensión, la depresión o la ansiedad.
- 15 En otra modalidad, la invención provee el uso de un compuesto como los definidos aquí con anterioridad, o el uso de una composición que comprende dicho compuesto, en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades de la sangre, incluyendo, pero sin limitación a ellas: sepsia, eosinofilia, endotoxemia y/o para prevenir, tratar y/o aliviar las complicaciones y/o los síntomas y/o las respuestas inflamatorias asociados con ellas.
- 20 En otra modalidad, la invención provee el uso de un compuesto como los definidos aquí con anterioridad, o el uso de una composición que comprende dicho compuesto, en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades de los huesos, incluyendo, pero sin limitación a ellas: osteoporosis y osteoartritis; y/o para prevenir, tratar y/o aliviar las complicaciones y/o los síntomas y/o las respuestas inflamatorias asociados con ellas.
- 25 En otra modalidad, la invención provee el uso de un compuesto como los definidos aquí con anterioridad, o el uso de una composición que comprende dicho compuesto, en la prevención y/o el tratamiento de la diabetes; incluyendo, pero sin limitación a ellas: la hiperglicemia y la diabetes de tipo 1; y/o para prevenir, tratar y/o aliviar las complicaciones y/o los síntomas y/o las respuestas inflamatorias asociados con ellas.
- 30 En otra modalidad, la invención provee el uso de un compuesto como los definidos aquí con anterioridad, o el uso de una composición que comprende dicho compuesto, en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades y trastornos, tales como hiperplasia prostática benigna, rechazo de trasplantes, enfermedades hepáticas, lupus eritematoso sistémico, espasmos, hipertensión, enfermedad crónica de vejiga obstruida, nacimiento prematuro, infección, alergia, obesidad, enfermedades pancreáticas y SIDA; y/o para prevenir, tratar y/o aliviar las complicaciones y/o los síntomas asociados con ellas.
- 35 En una modalidad preferida, la presente invención provee el uso de un compuesto como los definidos aquí con anterioridad, o el uso de una composición que comprende dicho compuesto, en la prevención y/o el tratamiento de glaucoma, asma, disfunción sexual o COPD.
- 40 La presente invención provee además un compuesto como los definidos aquí con anterioridad, o una composición que comprende dicho compuesto, para usarlo en la prevención y/o el tratamiento de por lo menos una enfermedad o trastorno, seleccionados del grupo que comprende: enfermedades de los ojos, enfermedades de las vías respiratorias, enfermedades cardiovasculares y vasculares, enfermedades inflamatorias, trastornos neurológicos y del sistema nervioso central, enfermedades proliferantes, enfermedades renales, disfunción sexual, enfermedades de la sangre, enfermedades de los huesos, diabetes, hiperplasia prostática benigna, rechazo de trasplantes, enfermedades hepáticas, lupus eritematoso sistémico, espasmo, hipertensión, enfermedad crónica de vejiga obstruida, nacimiento prematuro, infección, alergia, obesidad, enfermedad pancreática y SIDA.
- 45 En una modalidad preferida, la invención provee un compuesto como los definidos aquí con anterioridad, o una composición que comprende dicho compuesto, para usarlo en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades de los ojos, incluyendo, pero sin limitación a ellas: retinopatía, neuropatía óptica, glaucoma y enfermedades retinales degenerativas, tales como degeneración macular, retinitis pigmentosa y enfermedades inflamatorias de los ojos; y/o para prevenir, tratar y/o aliviar las complicaciones y/o los síntomas asociados con ellas.
- 50 En otra modalidad preferida, la invención provee un compuesto como los definidos aquí con anterioridad, o una composición que comprende dicho compuesto, para uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, incluyendo, pero sin limitación a ellas: fibrosis pulmonar, enfisema, bronquitis crónica, asma, fibrosis, neumonía, fibrosis quística, enfermedad crónica
- 55

obstructiva de los pulmones (COPD), bronquitis y rinitis y síndrome de dificultad respiratoria, y/o para prevenir, tratar y/o aliviar las complicaciones y/o los síntomas asociados con ellas.

5 En otra modalidad, la invención provee un compuesto como los definidos aquí con anterioridad, o una composición que comprende dicho compuesto, para uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y vasculares; incluyendo, pero sin limitación a ellas: 10 contracción cerebrovascular, reperfusión, trastornos de hipoxia en la circulación periférica, hipertrofia aguda del miocardio, ataques, falla cardíaca congestiva, isquemia cardiovascular, enfermedad cardíaca, remodelación cardíaca, angina, vasoespasmo de las coronarias, vasoespasmo cerebral, restenosis, hipertensión, hipertensión pulmonar, vasoconstricción pulmonar, arterioesclerosis, aterosclerosis, aneurisma, hemorragia, trastornos de Raynaud, trombosis (incluyendo trombosis profunda) y enfermedades relacionadas con las plaquetas, y/o para prevenir, tratar y/o aliviar las complicaciones y/o los síntomas asociados con ellas y/o aliviar las complicaciones y/o los síntomas los síntomas asociados con ellas.

15 En otra modalidad más, la invención provee un compuesto como los definidos aquí con anterioridad, o una composición que comprende dicho compuesto, para uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, incluyendo, pero sin limitación a ellas: dermatitis de contacto, dermatitis atópica, psoriasis, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante, artritis 20 psoriática, enfermedad de intestino inflamable y/o para prevenir, tratar y/o aliviar las complicaciones y/o los síntomas y/o las respuestas inflamatorias asociados con ellas.

20 En otra modalidad, la invención provee un compuesto como los definidos aquí con anterioridad, o una composición que comprende dicho compuesto, para uso en la prevención y/o el tratamiento de trastornos neurológicos y del sistema nervioso central, incluyendo, pero sin limitación a ellos: ataques, meningitis, convulsiones, daños cerebrales o a la médula espinal, y enfermedades inflamatorias y desmielinantes, tales como el mal de Alzheimer, la esclerosis múltiple y el dolor neuropático. Por lo tanto, los 25 compuestos de la presente son adecuados para prevenir la neurodegeneración y estimular la neurogeneración en diversos trastornos neurológicos, y/o para prevenir, tratar y/o aliviar las complicaciones y/o los síntomas asociados con ellos.

30 En otra modalidad, la invención provee un compuesto como los definidos aquí con anterioridad, o una composición que comprende ese compuesto, para uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades proliferantes, tales como, pero sin limitación a ellas: cáncer del cerebro (gliomas), de mama, de colon, de intestino, de piel, de cabeza y cuello, de nervios, de riñón, de pulmón, de hígado, de ovarios, de páncreas, de próstata o de la glándula tiroides; mal de Castleman, leucemia, sarcoma, linfoma, malignoma y melanoma; y/o para prevenir, tratar y/o aliviar las complicaciones y/o los síntomas y/o las 35 respuestas inflamatorias asociadas con ellas.

40 En otra modalidad, la invención provee un compuesto como los definidos aquí con anterioridad, o una composición que comprende dicho compuesto, para uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades renales; incluyendo, pero sin limitación a ellas: fibrosis renal o disfunción renal; y/o para prevenir, tratar y/o aliviar las complicaciones y/o los síntomas y/o las respuestas inflamatorias asociadas con ellas.

45 En otra modalidad, la invención provee el uso de un compuesto como los definidos aquí con anterioridad, o el uso de una composición que comprende ese compuesto, en la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de la disfunción sexual; incluyendo, pero sin limitación a ellos: hipogonadismo, enfermedades de la vejiga, hipertensión, diabetes o cirugía pélvica y/o para tratar la disfunción sexual asociada con el tratamiento usando ciertos fármacos, tales como los fármacos usados para 50 tratar la hipertensión, la depresión o la ansiedad.

55 En otra modalidad, la invención provee un compuesto como los definidos aquí con anterioridad, o una composición que comprende ese compuesto, para uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades de la sangre, incluyendo, pero sin limitación a ellas: sepsia, eosinofilia, endotoxemia y/o para prevenir, tratar y/o aliviar las complicaciones y/o los síntomas y/o las respuestas inflamatorias asociadas con ellas.

En otra modalidad, la invención provee un compuesto como los definidos aquí con anterioridad, o una composición que comprende ese compuesto, para uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades de los huesos, incluyendo, pero sin limitación a ellas: osteoporosis y osteoartritis, y/o para 50 prevenir, tratar y/o aliviar complicaciones y/o síntomas y/o respuestas inflamatorias asociadas con ellas.

En otra modalidad, la invención provee un compuesto como los definidos aquí con anterioridad, o una composición que comprende dicho compuesto, para uso en la prevención y/o el 55 tratamiento de la diabetes; incluyendo, pero sin limitación a ellas, la hiperglicemia y la diabetes de tipo 1; y/o para prevenir, tratar y/o aliviar las complicaciones y/o los síntomas y/o las respuestas inflamatorias asociados con ellas.

En otra modalidad, la invención provee un compuesto como los definidos aquí con anterioridad, o una composición que comprende ese compuesto, para uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades y trastornos, tales como hiperplasia prostática benigna, rechazo de trasplantes, enfermedades hepáticas, lupus eritematoso sistémico, espasmos, hipertensión, enfermedad crónica de vejiga obstruida, nacimiento prematuro, infección, alergia, obesidad, enfermedad pancreática y SIDA y/o para prevenir, tratar y/o aliviar las complicaciones y/o los síntomas asociados con ellas.

En una modalidad preferida, la presente invención provee un compuesto como los definidos aquí con anterioridad, o una composición que comprende dicho compuesto, para uso en la prevención y/o el tratamiento de glaucoma, asma, disfunción sexual o COPD.

MÉTODO DE TRATAMIENTO

La presente invención provee también un método para la prevención y/o el tratamiento de por lo menos una enfermedad o un trastorno, seleccionados del grupo que comprende: enfermedades de los ojos, enfermedades de las vías respiratorias, enfermedades cardiovasculares y vasculares, enfermedades inflamatorias, trastornos neurológicos y del sistema nervioso central; enfermedades proliferantes, enfermedades renales, disfunción sexual, enfermedades de la sangre, enfermedades de los huesos, diabetes, hiperplasia prostática benigna, rechazo de trasplantes, enfermedades hepáticas, lupus eritematoso sistémico, espasmos, hipertensión, enfermedad crónica de vejiga obstruida, nacimiento prematuro, infección, alergia, obesidad, enfermedad pancreática y SIDA; comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que tiene necesidad de ello, una cantidad terapéutica efectiva de un compuesto o de una composición como se definen aquí.

En una modalidad preferida, la invención provee un método para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades de los ojos, incluyendo, pero sin limitación a ellas: retinopatía, neuropatía óptica, glaucoma y enfermedades retinales degenerativas, tales como degeneración macular, retinitis pigmentosa y enfermedades inflamatorias de los ojos; comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que tiene necesidad de ello, una cantidad terapéutica efectiva de un compuesto o una composición como los definidos aquí.

En otra modalidad preferida, la invención provee un método para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, que incluyen, pero sin limitación a ellas: fibrosis pulmonar, enfisema, bronquitis crónica, asma, fibrosis, neumonía, fibrosis quística, enfermedad crónica de obstrucción pulmonar (COPD), bronquitis, rinitis y síndrome de dificultad respiratoria; comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que tiene necesidad de ello, una cantidad terapéutica efectiva de un compuesto o una composición como los definidos aquí.

En otra modalidad, la invención provee un método para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y vasculares, que incluyen, pero sin limitación a ellas: contracción cerebrovascular, reperfusión, trastorno de hipoxia en la circulación periférica, ataques de hipertrofia aguda al miocardio, falla cardíaca congestiva, isquemia cardiovascular, enfermedad del corazón, remodelación cardíaca, angina, vasoespasmo de las coronarias, vasoespasmo cerebral, restenosis, hipertensión, hipertensión pulmonar, vasoconstricción pulmonar, arterioesclerosis, aterosclerosis, aneurisma, hemorragia, trastorno de Raynaud, trombosis (incluyendo trombosis profunda) y enfermedades relacionadas con las plaquetas; comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que tiene necesidad de ello, una cantidad terapéutica efectiva de un compuesto o una composición como los definidos aquí.

En otra modalidad, la invención provee un método para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, que incluyen, pero sin limitación a ellas: dermatitis de contacto, dermatitis atópica, psoriasis, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante, artritis psoriática, mal de intestino inflamable, mal de Crohn y colitis ulcerante; comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que tiene necesidad de ello, una cantidad terapéutica efectiva de un compuesto o una composición como los definidos aquí.

En otra modalidad, la invención provee un método para la prevención y/o el tratamiento de trastornos neurológicos y del sistema nervioso central, que incluyen, pero sin limitación a ellos: ataques, meningitis, convulsiones, daños cerebrales o a la médula espinal y enfermedades inflamatorias y desmielinantes, tales como el mal de Alzheimer, la esclerosis múltiple y el dolor neuropático. Por lo tanto, los compuestos de la presente son adecuados para prevenir la neurodegeneración y estimular la neurogeneración en diversos trastornos neurológicos; comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que tiene necesidad de ello, una cantidad terapéutica efectiva de un compuesto o una composición como los definidos aquí.

En otra modalidad, la invención provee un método para la prevención y/o el tratamiento de

enfermedades proliferantes, tales como, pero sin limitación a ellas: cáncer del cerebro (gliomas), de mama, de colon, de intestino, de piel, de cabeza y cuello, de nervios, de útero, de riñón, de pulmón, de hígado, de ovarios, de páncreas, de próstata o de glándula tiroides; enfermedad de Castleman, leucemia, sarcoma, linfoma, malignoma y melanoma; comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que tiene necesidad de ello, una cantidad terapéutica efectiva de un compuesto o una composición como los definidos aquí.

En otra modalidad, la invención provee un método para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades renales, que incluyen, pero sin limitación a ellas: fibrosis renal o disfunción renal; comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que tiene necesidad de ello, una cantidad terapéutica efectiva de un compuesto o una composición como los definidos aquí.

En otra modalidad, la invención provee un método para la prevención y/o el tratamiento de la disfunción sexual, que incluye, pero sin limitación a ellos: hipogonadismo, enfermedad de la vejiga, hipertensión, diabetes o cirugía pélvica; y/o para tratar la disfunción sexual asociada con el tratamiento usando ciertos fármacos, tales como los fármacos usados para tratar la hipertensión, la depresión o la ansiedad; comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que tiene necesidad de ello, una cantidad terapéutica efectiva de un compuesto o una composición como los definidos aquí.

En otra modalidad, la invención provee un método para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades de la sangre, que incluyen, pero sin limitación a ellas: sepsia, eosinofilia, endotoxemia; comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que tiene necesidad de ello, una cantidad terapéutica efectiva de un compuesto o una composición como los definidos aquí.

En otra modalidad, la invención provee un método para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades de los huesos, que incluyen, pero sin limitación a ellas: osteoporosis y osteoartritis; comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que tiene necesidad de ello, una cantidad terapéutica efectiva de un compuesto o una composición como los definidos aquí.

En otra modalidad, la invención provee un método para la prevención y/o el tratamiento de la diabetes, incluyendo, pero sin limitación a ellas, la hiperglicemia y la diabetes de tipo 1; comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que tiene necesidad de ello, una cantidad terapéutica efectiva de un compuesto o una composición como los definidos aquí.

En otra modalidad, la invención provee un método para la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades y los trastornos, tales como hiperplasia prostática benigna, rechazo de trasplantes, enfermedad hepática, lupus eritematoso sistémico, espasmos, hipertensión, enfermedad crónica de vejiga obstruida, nacimiento prematuro, infección, alergia, obesidad, enfermedad pancreática y SIDA; comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que tiene necesidad de ello, una cantidad terapéutica efectiva de un compuesto o una composición como los definidos aquí.

En una modalidad preferida, la invención provee un método para la prevención y/o el tratamiento de glaucoma, asma, disfunción sexual o COPD; comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que tiene necesidad de ello, una cantidad terapéutica efectiva de un compuesto o una composición como los definidos aquí.

En la invención, se da preferencia particular a los compuestos de la fórmula I, o a cualquier subgrupo de ellos, que en el análisis de inhibición para ROCK, descrito más adelante, inhiben la ROCK con un valor IC_{50} de menos de 10 μM ; de preferencia, menos de 1 μM .

Se puede efectuar esa inhibición *in vitro* y/o *in vivo* y cuando se efectúa *in vivo*, de preferencia se efectúa de una manera selectiva, como se definió más atrás.

El término "condición mediada por ROCK" o "enfermedad", cuando se usa aquí, significa cualquier enfermedad u otra condición dañina en la que se sabe que juega un papel. El término "condición mediada por ROCK" o "enfermedad" significa también aquellas enfermedades o condiciones que son aliviadas mediante tratamiento con un inhibidor de ROCK. Consecuentemente, otra modalidad de la presente invención se refiere a tratar o disminuir la severidad de una o más enfermedades en las que se sabe que la ROCK tiene participación.

Para uso farmacéutico, los compuestos de la invención pueden ser usados como un ácido libre o una base libre y/o en la forma de una sal de adición de ácido y/o una sal de adición de base aceptables para uso farmacéutico (por ejemplo, obtenidas con un ácido o una base orgánicos o inorgánicos, no tóxicos), en la forma de un hidrato, un solvato y/o un complejo, y/o en la forma de un profármaco o prefármaco, tal como un éster. Cuando se usa aquí, y a menos que se indique de otra manera, el término "solvato" incluye cualquier combinación que pueda formarse mediante un compuesto de esta invención con un solvente inorgánico adecuado (por ejemplo, los hidratos) o con un solvente orgánico adecuado, tal como, pero sin limitación a ellos: alcoholes, cetonas, ésteres y otros similares. Esas sales, esos hidratos, esos solvatos, etc., y su preparación estarán claros para las personas con experiencia en la materia; se hace referencia, por ejemplo, a las sales, los hidratos, los solvatos, etc., descritos en US-A 6,372,778, US-A 6,369,086, US-A

6,369,087 y US-A 6,372,733.

Las sales de los compuestos de acuerdo con la invención, aceptables para uso farmacéutico, es decir, en forma de productos solubles o dispersables en agua o en aceite, incluyen las sales convencionales no tóxicas o las sales de amonio cuaternario que se forman, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o bases orgánicas. Los ejemplos de esas sales de adición de ácido incluyen: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencensulfonato, bisulfato, butirato, citrato, alcanforato, alcanforsulfonato, ciclopentanpropionato, digluconato, dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietansulfonato, lactato, maleato, metansulfonato, 2-naftalen-sulfonato, nicotinato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato. Las sales de base incluyen las sales de amonio, las sales de metal alcalino, tales como las sales de sodio y de potasio, las sales de metal alcalino térreo, tal como las sales de calcio y de magnesio, las sales con bases orgánicas, tales como las sales de dicitclohexilamina, N-metil-D-glucamina y las sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina, etc. Además, los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden ser cuaternizados con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruro, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo, como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; haluros de cadena larga, tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de aralquilo, como bromuros de bencilo y de fenetilo, y otros. Otras sales aceptables para uso farmacéutico incluyen la sal sulfato y las sales etanolato y sulfato.

Por lo general, para uso farmacéutico, los compuestos de las invenciones pueden ser formulados como una preparación farmacéutica o como una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de la invención y por lo menos un portador, un diluyente o un excipiente y/o adyuvante, aceptables para uso farmacéutico, y opcionalmente, uno o más de otros compuestos farmacéuticamente activos.

Por medio de ejemplos no restrictivos, dicha formulación puede estar en una forma adecuada para administración oral, para administración parenteral (tal como mediante inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea, o mediante infusión intravenosa), para administración tópica (incluyendo ocular), para administración por inhalación, mediante un parche en la piel, mediante un implante, mediante un supositorio, etc. Estas formas de administración adecuadas, —que pueden ser sólidas, semisólidas o líquidas, dependiendo de la manera de administración—, así como los métodos y los portadores, los diluyentes y los excipientes para uso en su preparación, estarán claros para las personas con experiencia en la materia; de nuevo se hace referencia, por ejemplo, a US-1 6,372,778, US-1 6,369,086, US-A 6,369,087 y US-1 6,372,733, así como a los manuales estándar, tales como la última edición del Remington's Pharmaceutical Sciences.

Algunos ejemplos preferidos, pero no restrictivos, de tales preparaciones incluyen: tabletas, píldoras, polvos, trociscos, saquitos, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles, ungüentos, cremas, lociones, cápsulas de gelatina blandas y duras, supositorios, gotas para los ojos, soluciones estériles inyectables y polvos estériles empacados (que usualmente se reconstituyen antes del uso), para administración como bolo y/o para administración continua, que pueden estar formulados con vehículos, excipientes y diluyentes que son adecuados *per se* para dichas formulaciones, tales como: lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato de calcio, alginatos, goma de tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, polietilen glicol, celulosa agua (estéril), metilcelulosa, hidroxibenzoatos de metilo y de propilo, talco, estearato de magnesio, aceites comestibles, aceites vegetales y aceites minerales, o mezclas adecuadas de ellos. Las formulaciones pueden contener opcionalmente otras sustancias farmacéuticamente activas (que pueden conducir o no a un efecto sinérgico con los compuestos de la invención) y otras sustancias que se usan comúnmente en las formulaciones farmacéuticas, tales como agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsificantes y de suspensión, agentes dispersantes, desintegradores, agentes formadores de cuerpo, cargas, agentes conservadores, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, reguladores de flujo, agentes soltadores, etc. También se pueden formular las composiciones de manera que provean la liberación rápida, sostenida o retardada del compuesto o los compuestos activos contenidos en ellas; por ejemplo, usando liposomas o matrices poliméricas hidrófilas, basadas en geles naturales o en polímeros sintéticos. A fin de acrecentar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, puede ser ventajoso emplear alfa-, beta- o gamma-ciclodextrinas o sus derivados. Una manera interesante de formular los compuestos en combinación con una ciclodextrina o un derivado de ella, ha sido descrita en EP-1 721,331. En particular, la presente invención comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención, con una ciclodextrina aceptable para uso farmacéutico.

Además, los cosolventes, tales como los alcoholes, pueden mejorarla solubilidad y/o la

estabilidad de los compuestos. En la preparación de las composiciones acuosas, la adición de sales de los compuestos de la invención puede ser más adecuada, debido a su solubilidad incrementada en el agua.

5 Se hace referencia en particular a las composiciones, las formulaciones (y los portadores, excipientes, diluyentes, etc. para uso en la presente), las rutas de administración, etc., que se conocen *per se* para piridinocarboxiamidas análogas, tales como se describen en US-A 4,997,834 y EP-A 0 370 498.

Para el tratamiento del dolor, se pueden usar localmente los compuestos de la invención. Para administración local, se pueden usar ventajosamente los compuestos en la forma de un rocío, un ungüento o un parche transdérmico, o en otra forma adecuada para administración tópica, transdérmica y/o intradérmica.

10 Para aplicación oftálmica, con frecuencia se preparan soluciones, geles, tabletas y otros similares, usando una solución salina fisiológica, un gel o un excipiente como el principal vehículo. Las formulaciones oftálmicas de preferencia deben ser preparadas a un pH cómodo con un sistema regulador apropiado.

15 Más en particular, las composiciones pueden ser formuladas en una formulación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de partículas que consisten de una dispersión sólida de los compuestos de la invención y uno o más polímeros solubles en agua, aceptables para uso farmacéutico.

20 El término "una dispersión sólida" define un sistema en estado sólido (en oposición a un estado líquido o gaseoso), que comprende por lo menos dos componentes; donde un componente está dispersado más o menos uniformemente en la totalidad del otro o los otros componentes. Cuando esa dispersión de los componentes es tal que el sistema es química y físicamente uniforme u homogéneo en su totalidad, o consiste de una fase como se define en termodinámica, dicha dispersión sólida se denomina "una solución sólida". Las soluciones sólidas son sistemas físicos preferidos, debido a que los componentes de ella usualmente están fácilmente biodisponibles para los organismos a los que se administran.

25 Además, puede ser conveniente formular los compuestos en la forma de nanopartículas que tengan un modificador de superficie adsorbido sobre su superficie, en una cantidad suficiente para mantener un tamaño promedio de partícula de menos de 1000 nm. De preferencia se pueden seleccionar los modificadores de superficie adecuada de los excipientes farmacéuticos orgánicos e inorgánicos conocidos. Dichos excipientes incluyen diversos polímeros, oligómeros de bajo peso molecular, productos naturales y agentes tensioactivos. Los modificadores de superficie preferidos incluyen agentes tensioactivos no iónicos y aniónicos.

30 Otra manera también interesante de formular los compuestos de acuerdo con la invención, involucra una composición farmacéutica mediante la cual se incorporan los compuestos en polímeros hidrófilos y aplicar esta mezcla como una película de revestimiento sobre muchos gránulos pequeños, produciendo de esa manera una composición con buena biodisponibilidad, que se puede fabricar convenientemente y que es adecuada para preparar formas de dosis farmacéuticas para administración oral. Los materiales adecuados para uso como núcleos en los gránulos son múltiples, a condición de que dichos materiales sean aceptables para uso farmacéutico y tengan las dimensiones y la firmeza apropiadas. Son ejemplos de tales materiales los polímeros, las sustancias inorgánicas, las sustancias orgánicas y los sacáridos y sus derivados.

35 Se pueden preparar las preparaciones de una manera conocida *per se*, que usualmente implica mezclar por lo menos un compuesto de acuerdo con la invención, con el portador o los portadores aceptables para uso farmacéutico y, si se desea, en combinación con otros compuestos activos farmacéuticos, cuando sea necesario, bajo condiciones asépticas. De nuevo se hace referencia a US-1 6,372,778, US-1 6,369,086, US-A 6,369,087 y US-1 6,372,733 y a otra técnica anterior mencionada más atarás, así como a los manuales estándar, tales como la última edición del Remington's Pharmaceutical Sciences.

40 Las preparaciones farmacéuticas de la invención de preferencia están en forma de dosis unitaria, y pueden estar empacadas adecuadamente, por ejemplo, en una caja, en burbuja, en frasco, en botella, en saquito, en ampolleta o en cualquier otro contenedor o recipiente adecuado de una sola dosis o de dosis múltiples (que pueden estar etiquetados apropiadamente); opcionalmente con uno o más volantes que contengan información del producto y/o instructivos de uso. En general, esas dosis unitarias contendrán entre 1 y 1000 mg y, usualmente, entre 5 y 500 mg del al menos un compuesto de la invención, por ejemplo, alrededor de 10, 25, 50, 100, 200, 300 o 400 mg por dosis unitaria.

55 Se pueden administrar los compuestos mediante una variedad de rutas, que incluyen las rutas oral, rectal, ocular, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular o intranasal, dependiendo principalmente de la preparación específica usada y de la condición que se va a tratar o prevenir, y siendo preferida usualmente la administración oral e intravenosa. El al menos un compuesto de la invención será

administrado generalmente en una "cantidad efectiva", mediante la cual se quiere decir cualquier cantidad de un compuesto de las fórmulas I a XXIV, o cualquier subgrupo de ellos que, cuando se administra adecuadamente, es suficiente para obtener el efecto terapéutico o profiláctico deseado en el individuo al que se le administró. Usualmente, dependiendo de la condición que se va a prevenir o a tratar, y de la ruta de administración, dicha cantidad efectiva usualmente será de entre 0.01 y 1000 mg por kilogramo de peso del cuerpo del paciente por día; con más frecuencia, entre 0.1 y 500 mg, tal como entre 1 y 250 mg, por ejemplo, alrededor de 5, 10, 20, 50, 100, 150, 200 o 250 mg por kilogramo de peso del paciente por día, que se puede administrar como una sola dosis diaria, dividida en una o más dosis diarias, o esencialmente de manera continua, por ejemplo, usando una infusión por goteo. La cantidad o las cantidades que se van a administrar, la ruta de administración y el régimen de tratamiento ulterior se pueden determinar por el clínico que está tratando, dependiendo de factores tales como: la edad, el sexo y la condición general del paciente, y de la naturaleza y la severidad de la enfermedad o los síntomas que se van a tratar. De nuevo se hace referencia a US-A 6,372,778, US-A 6,369,086, US-A 6,369,087 y US-A 6,372,733, y a la demás técnica anterior mencionada antes, así como a los manuales estándar, tales como la última edición del Remington's Pharmaceutical Sciences.

De acuerdo con el método de la presente invención, se puede administrar esa composición farmacéutica separadamente, en diferentes tiempos, durante el curso de la terapia, o concurrentemente en formas dividida o de una sola combinación. Por lo tanto, se debe entender que la presente invención abarca todos esos regímenes de tratamiento simultáneo o alternativo y el término "administrar" se debe interpretar en consecuencia.

Para una forma de administración oral, se pueden mezclar las composiciones de la presente invención con aditivos adecuados, tales como: excipientes, estabilizadores o diluyentes inertes, y se puede llevar, por medio de los métodos habituales, a las formas de administración adecuadas, tales como tabletas, tabletas revestidas, cápsulas duras, soluciones acuosas, alcohólicas u oleosas. Son ejemplos de portadores inertes adecuados: goma arábica, magnesia, carbonato de magnesio, fosfato de potasio, lactosa, glucosa o almidón, en particular, almidón de maíz. En este caso, se puede llevar a cabo la preparación tanto como gránulos secos cuanto como gránulos húmedos. Los excipientes o solventes oleosos adecuados son los aceites vegetales o animales, tales como aceite de girasol o aceite de hígado de bacalao. Los solventes adecuados para las soluciones acuosas o alcohólicas son: agua, etanol, soluciones azucaradas o mezclas de ellos. También son útiles los polietilen glicoles y los polipropilen glicoles como otros auxiliares para otras formas de administración. Como tabletas de liberación inmediata, estas composiciones pueden contener celulosa microcristalina, fosfato de dicalcio, almidón, estearato de magnesio y lactosa y/o otros excipientes, adhesivos, extendedores, desintegradores, diluyentes y lubricantes conocidos en la técnica.

Cuando se administran mediante aerosol nasal o por inhalación, estas composiciones pueden ser preparadas de acuerdo con técnicas bien conocidas en el arte de las formulaciones farmacéuticas, y se pueden preparar como soluciones en salina, empleando alcohol bencílico u otros conservadores adecuados, promotores de la absorción para hacer mayor la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/o otros agentes solubilizadores o dispersantes conocidos en la técnica. Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para administración en la forma de aerosoles o rocíos son, por ejemplo: soluciones, suspensiones o emulsiones de los compuestos de la invención, o sus sales fisiológicamente tolerables en un solvente aceptable para uso farmacéutico, tal como etanol o agua, o una mezcla de esos solventes. Si se requiere, la formulación también puede contener adicionalmente otros auxiliares farmacéuticos, tales como agentes tensioactivos, emulsificantes y estabilizadores, así como un propulsor.

Para administración subcutánea, el compuesto de acuerdo con la invención, si se desea con las sustancias habituales, tales como solubilizadores, emulsificantes u otros auxiliares, son puestos en solución, suspensión o emulsión. También se pueden liofilizar los compuestos de la invención, y los liofilizatos obtenidos pueden ser usados, por ejemplo, para la producción de preparaciones para inyección o infusión. Los solventes adecuados son, por ejemplo: agua, solución salina fisiológica o alcoholes, por ejemplo, etanol, propanol, glicerol, además, también soluciones de azúcar, tales como soluciones de glucosa o de manitol, o alternativamente, mezclas de los diversos solventes mencionados. Las soluciones o suspensiones inyectables pueden ser formuladas de acuerdo con la técnica conocida, usando diluyentes o solventes no tóxicos, aceptables parenteralmente, adecuados, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer o solución isotónica de cloruro de sodio, o agentes dispersantes o humectantes y de suspensión adecuados, tales como aceites fijados blandos, estériles, incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico.

Cuando se administran rectalmente en la forma de supositorios, estas formulaciones pueden ser preparadas mezclando los compuestos de acuerdo con la invención con un excipiente no irritante adecuado, tal como manteca de cacao, ésteres glicéricos sintéticos o polietilen glicoles, que sean sólidos a

las temperaturas ordinarias, pero que se licuen y/o se disuelvan en la cavidad rectal, para liberar el fármaco.

En las modalidades preferidas, los compuestos y las composiciones de la invención son usados localmente, por ejemplo, para aplicaciones tópicas, o en aplicaciones absorbidas y no adsorbidas.

5 Las composiciones de valor en el campo veterinario, que para los propósitos de la presente no solamente incluye la prevención y/o el tratamiento de enfermedades en animales, sino también –para animales económicamente importantes, tales como reses, cerdos, ovejas, pollos, peces, etc.–, el
10 acrecentamiento del crecimiento y/o el peso del animal y/o la cantidad y/o la calidad del alimento u otros productos obtenidos del animal. Por tanto, en otro aspecto, la invención se refiere a una composición para uso veterinario que contiene por lo menos un compuesto de la invención y por lo menos un portador adecuado (es decir, un portador adecuado para uso veterinario). La invención se refiere también al uso de un compuesto de la invención en la preparación de dicha composición.

Se ilustrará ahora la invención por medio de los siguientes ejemplos de síntesis y biológicos, que no limitan el alcance de la invención.

15 EJEMPLOS

A. Propiedades fisicoquímicas de los compuestos

A.1. Pureza del compuesto

20 A menos que se indique de otra manera, se confirmó la pureza de los compuestos por medio de cromatografía de líquido / espectrometría de masa (LC/MS), de la siguiente manera:

Sistema HPLC: Waters 2690 con detector de formación de fotodiodo Waters 996; columna, C18; gradiente: solvente A (H₂O/ácido fórmico 26.5 mM) 0%, a solvente B (CH₃CN/ácido fórmico 17 mM) 80 por ciento en 3 minutos. Flujo: 2.75 mL/min.

25 Espectrómetro de masa: Micromass Platform LC. Ionización: electroaspersión (polaridad: negativa y positiva).

A.2. Atribución de la configuración:

Se usó el sistema Cahn-Ingold-Prelog para atribuir la configuración absoluta de centro quiral, en el que están ranqueados los cuatro grupos en un carbono asimétrico, a una serie de reglas de secuencias. Se hace referencia a Cahn, Ingold: *Prelog Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1966, 5, 385-415.

30 *A.3. Estereoquímica:*

Quiénes tienen experiencia en la materia saben que se pueden obtener enantiómeros (o diastereoisómeros) específicos mediante diferentes métodos, tales como, pero sin limitación a ellos: resolución quiral (por ejemplo, las sales formadas con ácidos o bases ópticamente activos pueden ser usadas para formar sales diastereoisoméricas que pueden facilitar la separación de los isómeros ópticamente activos de los compuestos de la fórmula I, o cualquier subgrupo de ellos); síntesis asimétrica o cromatografía quiral preparatoria (usando columnas diferentes, tales como Chiralcel OD-H (fenilcarbamato de tris-3,5-dimetilo, 46 x 250 o 100 x 250 mm, 5 µm), Chiralcel OJ (benzoato de tris-metilo, 46 x 250 o 100 x 250 mm, 5 µm), Chiralpak AD (fenilcarbamato de tris-3,5-dimetilo, 46 x 250 mm, 10 µm) y Chiralpak AS (etilcarbamato de tris-(S)-1-fenilo, 46 x 250 mm, 10 µm), de Chiral Technologies Europe (Illkirch, Francia)). Siempre que sea conveniente, se pueden obtener los estereoisómeros a partir de materiales comerciales con una configuración conocida (dichos compuestos incluyen, por ejemplo, los aminoácidos).

A4. Nombre de las moléculas:

Se usó el software MDL ISIS™ / Draw 2.3, para asignar el nombre a las moléculas.

45 B. La síntesis del compuesto

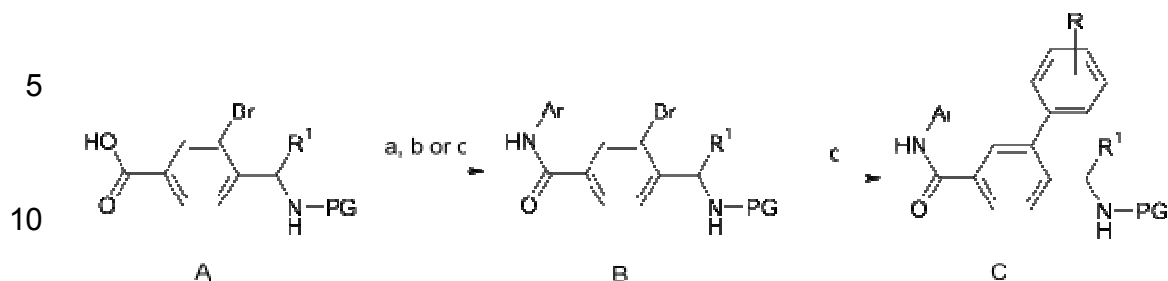
B.1. Los intermediarios:

Se pueden preparar los compuestos de la invención mediante métodos bien conocidos por quienes tienen experiencia en la materia, y como se describe en los procedimientos de síntesis y experimentales que se muestran más adelante.

50 Por ejemplo, se pueden obtener los intermediarios C de acuerdo con, pero sin limitación a la siguiente secuencia general (formación de amida seguida por acoplamiento de Suzuki):

PG representa un grupo protector adecuado, tal como los grupos descritos por T. Greene y P. Wuts, en *Greene's Protective Group in Organic Chemistry* (4a. edición, John Wiley & Sons, Inc.).

55



- (a) ArNH_2 , TBTU, HOBt, DIEA, DMF, temperatura ambiente, o ArNH_2 , DCC, HOBt, DIEA, DMF/DCM, temperatura ambiente;
 (b) Reactivo de Ghosez [$\text{Me}_2\text{C}=\text{C}(\text{Cl})\text{NMe}_2$], THF, temperatura ambiente, seguido por ArNH_2 , Py
 (c) ArNH_2 , CuI, Cs_2CO_3 , DMEDA, dioxano, 130°C , 16 h;
 (d) 2M Na_2CO_3 (acuoso), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, tolueno o DME, etanol, N_2 , MW, 130°C .

Procedimientos generales para la preparación de las amidas:
Protocolo A. A una solución de 1 mmol del ácido carboxílico correspondiente, en 10 mL de DMF, se añadieron 3 mmoles, 3 equivalentes) de DIEA, 1.3 mmol, 1.3 equivalentes) de TBTU y 0.3 mmol, 0.3 equivalentes, de HOBt. Se agitó la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante 5 a 10 minutos, seguida por la adición de la correspondiente amina (1.1 equivalente). Se agitó la mezcla de reacción durante 16 a 24 horas, luego se diluyó con 100 mL de acetato de etilo, se lavó con 50 mL de HCl 0.1 M y con 50 mL de carbonato de sodio saturado. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se eliminó al vacío el solvente.

Protocolo alternativo: A una solución de 1 equivalente del ácido carboxílico correspondiente, en una mezcla de 0.25 M de DMF/DCM, se añadieron sucesivamente 1 equivalente de DCC, 1 equivalente de HOBt y 3 equivalentes de DIEA. Se agitó la solución a la temperatura ambiente durante 30 minutos, antes de añadir 1 equivalente de la amina correspondiente. Se agitó la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante 1 hora a 3 días. Se eliminó al vacío el solvente. Se dividió el residuo entre DCM y agua. Se extrajo el producto con DCM. Se separó la capa orgánica, se lavó con 2M de carbonato de sodio (o NaOH 1N), con HCl 1N, con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó.

Protocolo alternativo: A una mezcla de 200 mg (1.0 equivalente) del ácido carboxílico correspondiente y 2.0 equivalentes de amina en 4 mL de acetonitrilo, se añadió 0.4 equivalente de HOBt y alrededor de 120 mg (1.5 equivalente) de EDCI. Se agitó la mezcla de reacción a 30°C durante 16 horas. Mediante LC-MS se mostró que la reacción estaba completa. Luego se concentró el solvente hasta sequedad para dar el producto crudo, que se usó directamente para el siguiente paso, sin purificación.

Se disolvió el producto crudo en 4 mL de DCM/tfa = 7:1. Se agitó la mezcla de reacción a 30°C durante 16 horas. Se demostró mediante LC-MS que la reacción estaba completa. Luego se concentró la mezcla de reacción y se purificó el producto crudo mediante HPLC preparatoria para dar el producto final.

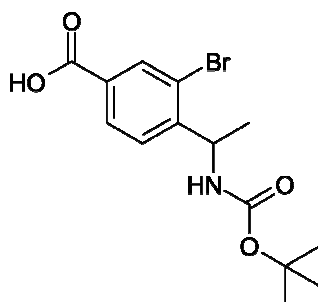
Protocolo B. A una solución de 5 mmoles del ácido carboxílico correspondiente en 10 mL de THF seco, se añadió 10 mmoles (2 equivalentes) de reactivo de Ghosez. Se agitó la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante 2.5 horas y se eliminó al vacío el solvente. Se disolvió el residuo en piridina seca y se enfrió a 0°C , seguido por la adición de 5.5 mmoles (1.1 equivalente) de la amina correspondiente. Se agitó la mezcla de reacción, a la temperatura ambiente, durante una hora. Se eliminó la piridina mediante co-evaporación con tolueno. Se disolvió el residuo en 100 mL de EtOAc y se lavó con 50 mL de NaOH 1M, con 50 mL de agua y con 50 mL de salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se eliminó al vacío el solvente.

Protocolo C. Se desgasificó una solución de 1 mmol del ácido carboxílico correspondiente en 2 mL de dioxano, burbujeando nitrógeno a través de la solución. Se añadieron 0.25 mmol, (0.25 equivalente) de (I)-yoduro de cobre, 2.5 mmoles (2.5 equivalentes) de carbonato de cesio, 1.2 mmoles (1.2 equivalentes) de la amina correspondiente y 0.5 mmol (0.5 equivalente) de N,N'-dimetil-etano-1,2-diamina. Se agitó la mezcla de reacción en un frasco cerrado a 130°C durante 24 horas. Se filtró la mezcla de reacción sobre Celite y se lavó el Celite con 200 mL de EtOAc. Se lavó el filtrado con 100 mL de bicarbonato de sodio 1M, con 100 mL de HCl 0.1M, con 100 mL de agua y con 100 mL de salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se eliminó al vacío el solvente.

Protocolo D. Procedimiento general para la reacción de Suzuki.

Se cargó un recipiente MW (Biotage, 20 mL) con 3 mmoles (2 equivalentes) de un ácido borónico apropiado, 1.5 mmol (1 equivalente) del bromuro de fenilo correspondiente, 3 mL de tolueno o DME, 3 mL de etanol y 3 mL (6 mmoles, 4 equivalentes) de una solución 2M de carbonato de sodio. Luego se inundó el recipiente de reacción con nitrógeno, antes de añadir 4 por ciento molar de catalizador de tetraquis(trifenil fosfina) paladio (0). Se volvió a inundar el recipiente de reacción con nitrógeno, antes de sellar e irradiar en MW a 130 °C durante 1 a 1.5 horas. Después se enfrió el residuo de la mezcla de reacción y se filtró a través de Celite. Se lavó el residuo con 200 mL de acetato de etilo y 100 mL de metanol. Se eliminó al vacío el solvente y se recogió el residuo en DCM. Se filtró el precipitado, se lavó con DCM y se secó. Se usó el compuesto, tal cual, o se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, gradiente de DCM/MeOH).

Intermediario 1: ácido 3-bromo-4-(1-terbutoxicarbonilamino-etil) benzoico

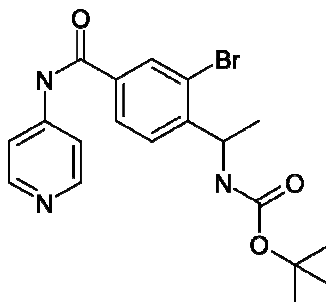


A una solución de 40 a 80 mmoles de ácido 4-acetil-3-bromo benzoico en 100 a 200 mL de EtOH, se añadió 1.6 equivalente de DIEA y 1.6 equivalente de clorhidrato de hidroxilamina. Se agitó la mezcla de reacción bajo condiciones de reflujo durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se eliminó el solvente bajo presión reducida. Se recogió el residuo en agua y en una solución de KHSO₄ al 20 por ciento. Se filtró el precipitado, se lavó con agua y se secó.

A una solución de 10 a 50 mmoles de ácido 3-bromo-4-[1-(hidroximino)-etil] benzoico en 30 a 300 mL de ácido acético, se añadió de 5 a 10 equivalentes de zinc activado. Se agitó la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante 10 minutos o hasta las 3.5 horas. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó el precipitado con ácido acético. Se eliminó el solvente del filtrado bajo presión reducida.

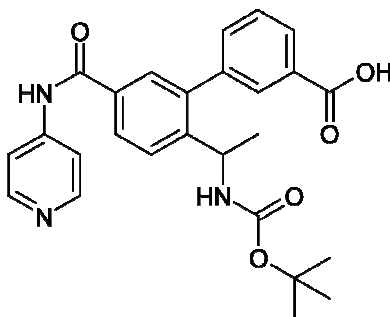
Se suspendió 15,323 a 30,727 μ moles de ácido 4-(1-amino-etil)-3-bromo-benzoico en una mezcla de 100 mL de THF/ 1 M de carbonato de sodio 1/1, o en una mezcla de 100 mL de acetona/ 1 M de carbonato de sodio 1/1, o en una mezcla de 100 mL de acetona / 2M de carbonato de sodio 8/2 y se añadió 1.5 equivalente de (Boc)₂O. Se agitó la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante 1 a 2 horas. Se eliminó el solvente orgánico bajo presión reducida o se añadió éter dietílico y se separaron las dos capas, o se filtró la mezcla de reacción y se eliminó el solvente orgánico bajo presión reducida. Se diluyó el residuo acuoso con ácido cítrico o con una solución de KHSO₄ al 20 por ciento y se extrajo con EtOAc. Se lavaron con salmuera las capas orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato de magnesio y se eliminó el solvente a presión reducida. Luego se purificó el compuesto lo necesario mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de DCM/MeOH).

Intermediario 2: éster terbutílico del ácido {1-[2-bromo-4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil} carbámico



A una solución de 7496 a 61,011 μ moles de ácido 3-bromo-4-(1-terbutoxicarbonil amino-etil) benzoico en 10 a 30 mL de DMF, se añadieron 2 equivalentes de DIEA, 1.3 equivalente de TBTU y 0.3 equivalente de HOBt. Se agitó a la temperatura ambiente la mezcla de reacción durante 5 minutos. Se añadió 1.5 equivalente de 4-aminopiridina y se agitó a la temperatura ambiente la mezcla de reacción durante 2.5 horas hasta durante la noche. Cuando todavía se observó material de partida, se añadió otros 0.39 equivalente de DIEA, 0.25 equivalente de TBTU, 0.06 equivalente de HOBt y 0.38 equivalente de 4-aminopiridina, y se agitó la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante otras dos horas. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se lavó con HCl 0.1 M y con carbonato de sodio saturado o con bicarbonato de sodio saturado. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se eliminó el solvente a presión reducida. Se purificó el compuesto mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de DCM/MeOH).

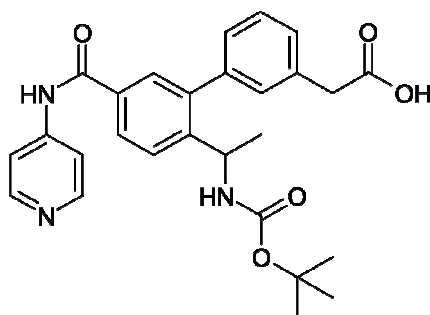
Intermediario 3: ácido 2'-(1-terbutoxicarbonilamino etil)-5'-(piridin-4-il carbamoil)-bifenil-3- carboxílico



Método 1: A una solución de 2 a 3 mmoles de éster terbutilico del ácido {1-[2-bromo-4-(piridin-4-il carbamoil)-fenil]etil} carbámico y 1.2 equivalente de ácido 3-carboxifenil borónico, en una mezcla de 10 mL de DME/EtOH/agua: 2/1/1, se añadieron 4 equivalentes de carbonato de sodio y 0.05 equivalente de Pd tetraquis. Se calentó la mezcla de reacción en microondas a 135 °C durante 30 minutos. Se eliminaron los solventes a presión reducida. Se diluyó el residuo con MeOH y se filtró sobre Celite. Se lavó con MeOH el residuo de Celite. Se eliminó el solvente a presión reducida y se recogió el residuo en DCM. Se filtró el precipitado, se lavó con DCM y se secó. Se purificó el compuesto mediante LC-MS semi-preparatoria. O bien, se diluyó el residuo con DCM/MeOH (3/2) y se añadió carbón activado a la mezcla de reacción. Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 10 minutos y se filtró sobre gel de sílice. Se lavó el residuo con DCM/MeOH (8/2), seguido por MeOH. Luego se eliminó el solvente a presión reducida.

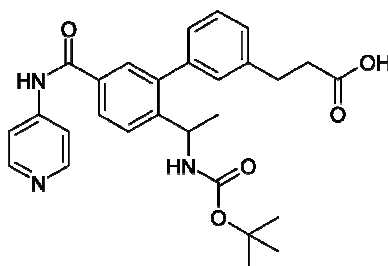
Método 2: A una solución de 6912 μ moles de éster terbutilico del ácido {1-[2-bromo-4-(piridin-4-il carbamoil)-fenil]etil} carbámico y 1.0 equivalente de ácido 3-carboxifenil borónico, en una mezcla de 32 mL de tolueno / EtOH, 5/3, se añadió 3 equivalentes de una solución de carbonato de sodio en 8 mL de agua y 0.03 equivalentes de tetraquis de Pd. Se calentó la mezcla de reacción bajo condiciones de reflujo durante tres horas. Se añadió otros 0.35 equivalente de ácido 3-carboxifenil borónico y 0.015 equivalente de tetraquis de Pd, y nuevamente se calentó la mezcla bajo condiciones de reflujo durante 3 horas. Se enfrió a la temperatura ambiente la mezcla de reacción y se filtró sobre Celite. Se lavó el residuo de Celite con EtOAc y MeOH. Se eliminaron los solventes a presión reducida y se purificó el compuesto mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de DCM/MeOH).

Intermediario 4: Ácido [2'-(1-terbutoxicarbonilamino etil)-5'-(piridin-4-il carbamoil)-bifenil-3-il] acético



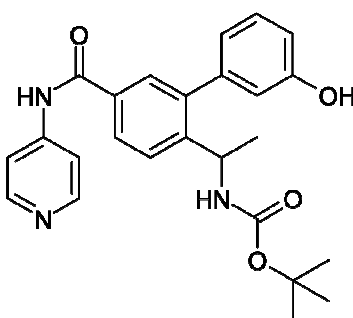
A una solución de 1951 μ moles de éster terbútilico del ácido {1-[2-bromo-4-(piridin-4-il carbamoil)-fenil]-etil} carbámico en una mezcla de 10 mL de DME/EtOH/carbonato de sodio 2N, 1/1/1, se añadió 1.5 equivalente de ácido 3-carboximetilfenil borónico y 0.05 equivalente de tetraquis de Pd. Se calentó la mezcla de reacción en microondas a 160 °C durante 15 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción a la temperatura ambiente, se filtró sobre Celite y se lavó con EtOAc y MeOH. Se eliminaron los solventes bajo presión reducida. Se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de DCM/MeOH).

Intermediario 5: Ácido 3-[2'-(1-terbutoxycarbonylamino etil)-5'-(piridin-4-il carbamoil)-bifenil-3-il] propiónico



A una solución de 3122 μ moles) de éster terbútilico del ácido {1-[2-bromo-4-(piridin-4-il carbamoil)-fenil]etil} carbámico, en una mezcla de 20 mL de DME/EtOH/ carbonato de sodio 2H, 1/1/1, se añadió 1.5 equivalente de ácido 3-carboxietilfenil borónico y 0.05 equivalente de tetraquis de Pd. Se calentó la mezcla de reacción en el microondas a 160 °C durante 15 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción a la temperatura ambiente, se filtró sobre Celite y se lavó con EtOAc y MeOH. Se eliminaron los solventes a presión reducida. Se purificó el compuesto mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de DCM/MeOH).

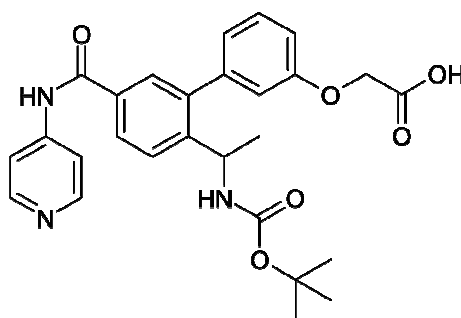
Intermediario 6: Éster terbútilico del ácido {1-[3'-hidroxi-5-(piridin-4- carbamoil)-bifenil-2-il]-etil} carbámico



A una solución de 2087 μ moles de éster terbútilico del ácido {1-[2-bromo-4-(piridin-4-il carbamoil)-fenil]etil} carbámico y 1.55 equivalente de ácido 3-hidroxifenil borónico, en una mezcla de 8 mL de

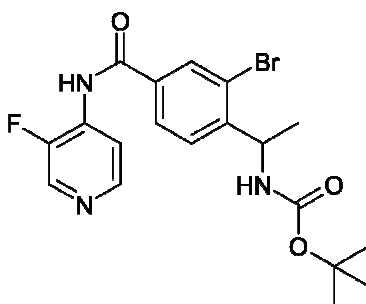
DME/EtOH 1/1, se añadieron 4 equivalentes de carbonato de sodio y 0.05 equivalente de tetraquis de Pd. Se inundó la mezcla de reacción con Ar y se calentó en microondas a 130 °C durante 1.5 horas. Se enfrió a la temperatura ambiente la mezcla de reacción, se diluyó con bicarbonato de sodio 1N y se extrajo con EtOAc. Se extrajo la capa orgánica con bicarbonato de sodio 1N y se acidificaron las capas acuosas combinadas con ácido cítrico y HCl 1N. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo, se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se eliminó el solvente a presión reducida. Se purificó el compuesto mediante recristalización en EtOAc.

Intermediario 7: Ácido [2'-(1-terbutoxicarbonilamino etil)-5'-(piridin-4-il carbamoil)-bifenil-3-iloxi] acético



A una solución de 0.48 g de éster terbutílico del ácido {1-[2-bromo-4-(piridin-4-il carbamoil)-fenil]-etil} carbámico en una mezcla de 12 mL de tolueno/etanol 5/3, se añadió éster bencílico del ácido 3-fenoxi acético, 2 equivalentes de ácido borónico, 4 equivalentes de una solución de carbonato de sodio en 4 mL de agua y 0.06 equivalente de tetraquis de Pd. Se calentó la mezcla de reacción bajo condiciones de reflujo durante dos horas. Se enfrió la mezcla de reacción a la temperatura ambiente y se filtró sobre Celite. Se lavó el residuo de Celite con acetato de etilo y etanol. Se eliminó el solvente a presión reducida y se recogió el residuo en DCM. Se filtró el precipitado, se lavó con DCM y se secó. Se purificó el compuesto mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de DCM/MeOH).

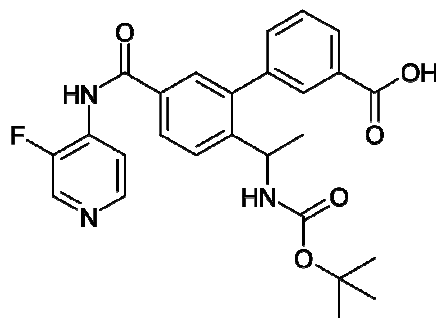
Intermediario 8: Éster terbutílico del ácido {1-[2-bromo-4-(3-fluoro-piridin-4-il carbamoil)-fenil]-etil} carbámico



A una solución de 8352 μ moles de ácido 3-bromo-4-(1-terbutoxicarbonilamino etil) benzoico en 20 mL de THF seco, se añadieron 2 equivalentes del reactivo de Ghosez. Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante dos horas. Se eliminó el solvente bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en 20 mL de piridina seca y se añadieron 1.2 equivalentes de 3-fluoro-piridin-4-il amina. Se agitó a la temperatura ambiente la mezcla de reacción durante 2.5 horas. Se eliminó la piridina bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en carbonato de sodio 1N y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas

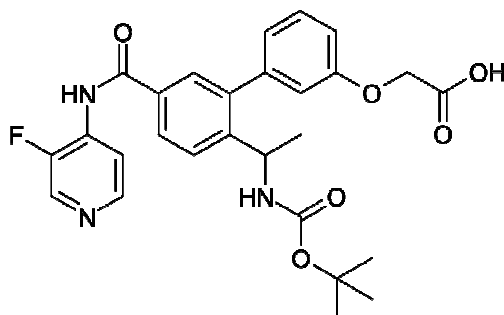
combinadas con bicarbonato de sodio 1N, ácido cítrico y agua. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se eliminó el solvente a presión reducida. Se purificó el compuesto mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de DCM/MeOH).

Intermediario 9: Ácido 2'-(1-terbutoxicarbonilamino etil)-5'-(3-fluoro-piridin-4-il carbamoil)-bifenil-3- carboxílico



A una solución de 2841 μ moles de éster terbútilico del ácido {1-[2-bromo-4-(3-fluoro-piridin-4-il carbamoil)-fenil]etil} carbámico y 1.5 equivalentes de ácido 3-carboxifenil borónico, en 10 mL de una mezcla de DME/EtOH/agua 1/1/1, se añadieron 4 equivalentes de carbonato de sodio y 0.05 equivalente de tetraquis de Pd. Se calentó la mezcla de reacción en microondas a 130 $^{\circ}$ C durante 1.5 horas. Se diluyó con agua la mezcla de reacción y ácido cítrico (a pH ácido) y se extrajo con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se eliminó el solvente a presión reducida. Se purificó el compuesto mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de DCM/MeOH).

Intermediario 10: Ácido [2'-(1-terbutoxicarbonilamino etil)-5'-(3-fluoro-piridin-4-il carbamoil)-bifenil-3-iloxi] acético



A una solución de 3400 a 3650 μ moles de éster terbútilico del ácido {1-[2-bromo-4-(3-fluoro-piridin-4-il carbamoil)-fenil]-etil} carbámico y 1 equivalente de éster bencílico del ácido 3-fenoxi acético y ácido borónico en DME/agua 9/1, se añadieron 4 equivalentes de fosfato de potasio y 0.05 equivalente de tetraquis de Pd. Se calentó la mezcla de reacción en microondas a 130 $^{\circ}$ C durante 30 minutos. Se añadió carbón activado a la mezcla de reacción y se filtró la mezcla sobre Celite. Se lavó el residuo con EtOAc y agua. Se separó la capa acuosa y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se eliminó el solvente a presión reducida. Se purificó el compuesto mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de ciclohexano/acetona).

A una solución de 2 mmoles de éster bencílico del ácido [2'-(1-terbutoxicarbonilamino etil)-5'-(3-fluoro-piridin-4-il carbamoil)-fenil]-bifenil-3-iloxi] acético en 25 mL de THF, se añadió 0.5 equivalente de Pd/C. Se inundó la mezcla de reacción con hidrógeno. Se añadió a gotas 5 mL de una solución de ciclohexadieno en THF a la mezcla de reacción. Se agitó la mezcla a 55 $^{\circ}$ C durante 24 horas, bajo atmósfera de hidrógeno. Se añadió Celite y se agitó la suspensión a la temperatura ambiente durante 20 minutos. Se

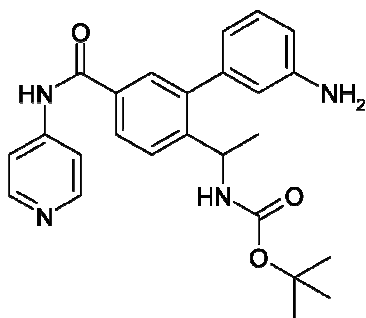
filtró la suspensión y se lavó el residuo con 50 mL de THF. Se eliminó el solvente a presión reducida.

Intermediario 11: Éster terbutílico del ácido {1-[3'-amino-5-(piridin-4-il carbamoil)-bifenil-2-il]-etil} carbámico

5

10

15



20

A una solución de 1428 μ moles de éster terbutílico del ácido {1-[b-bromo-4-(piridin-4-il carbamoil)-fenil]etil} carbámico y 2 equivalentes de ácido 3-aminofenilborónico, en 3 mL de una mezcla de DME/etanol/carbonato de sodio 1N 1/1/1, se añadió 0.05 equivalente de tetraquis de Pd. Se calentó la mezcla de reacción en microondas a 150 °C durante 15 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción a la temperatura ambiente y se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con HCl 0.5 N, se secaron sobre sulfato de magnesio y se eliminó el solvente a presión reducida.

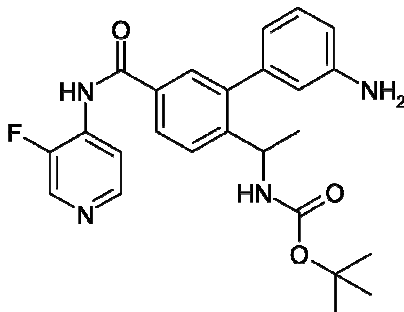
25

Intermediario 12: Éster terbutílico del ácido {1-[3'-amino-5-(3-fluoro-piridin-4-il carbamoil)-bifenil-2-il]-etil} carbámico

30

35

40



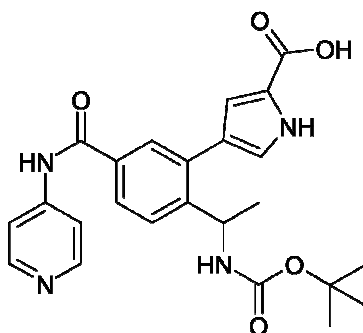
45

A una solución de 1094 μ moles de éster terbutílico del ácido {1-[2-bromo-4-(3-fluoro-piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-etil}carbámico y 2 equivalentes del ácido 3-aminofenil borónico, en 10 mL de una mezcla de DME/etanol/ carbonato de sodio 1N 1/1/1, se añadió 0.05 equivalente de tetraquis de Pd. Se calentó la mezcla de reacción en microondas a 130 °C durante 1.5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se diluyó con agua y con ácido cítrico, y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas, son agua y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se eliminó el solvente a presión reducida. Se purificó el compuesto mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de DCM/MeOH).

50

Intermediario 13: Ácido 4-[2-(1-terbutoxicarbonilamino etil)-5-(piridin-4-il carbamoil)-fenil]-1H-pirrol-2-carboxílico

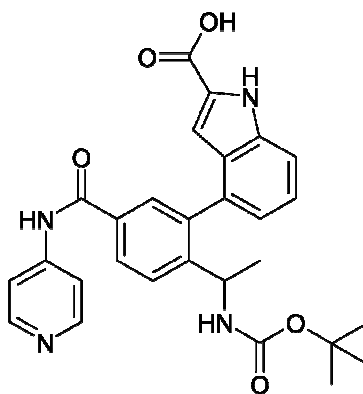
55



A una solución de 809 μ moles de éster terbutílico del ácido {1-[2-bromo-4-(piridin-4-il carbamoil)-fenil]-etil} carbámico y 1.15 equivalentes de éster metílico del ácido 1H-pirrol-2-carboxílico y ácido borónico, en 0.8 mL de una mezcla de DME/EtOH 1/1, se añadieron 4 equivalentes de carbonato de sodio y 0.05 equivalente de tetraquis de Pd. Se inundó la mezcla de reacción con Ar y se calentó en microondas a 130 °C durante 35 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se eliminó el solvente de la capa orgánica a presión reducida.

A una solución de 661 μ moles de éster metílico del ácido 4-[2-(1-terbutoxicarbonilamino etil)-5-(piridin-4-il carbamoil)-fenil]-1H-pirrol-2-carboxílico en 1.6 mL de THF y 1.6 mL de MeOH, se añadió 1.6 mL de una solución 1N de LiOH. Se agitó la mezcla de reacción a 40 °C durante 1.5 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con EtOAc. Se acidificó la capa acuosa con una solución de ácido cítrico al 20 por ciento y se volvió a extraer con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se eliminó el solvente bajo presión reducida.

Intermediario 14: Ácido 4-[2-(1-terbutoxicarbonilamino etil)-5-(piridin-4-il carbamoil)-fenil]-1H-indol-2-carboxílico



A una solución de 952 μ moles de éster terbutílico del ácido {1-[2-bromo-4-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]etil} carbámico y 1.55 equivalentes de éster metílico del ácido 4-bromo-1H-indol-2-carboxílico y ácido borónico, en 8 mL de una mezcla de DME/EtOH 1/1, se añadieron 4 equivalentes de carbonato de sodio y 0.05 equivalente de tetraquis de Pd. Se inundó la mezcla de reacción con Ar y se calentó en microondas a 130 °C durante 35 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción a la temperatura ambiente, se diluyó con agua y se filtró. Se secó el residuo.

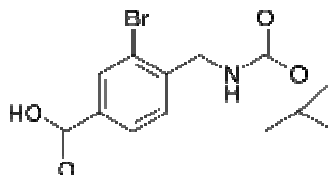
A una solución de 600 μ moles de éster metílico del ácido 4-[2-(1-amino-etil)-5-(piridin-4-il carbamoil)-fenil]-1H-indol-2-carboxílico en 2.4 mL de THF y 2.4 mL de MeOH, se añadieron 2.4 mL de una solución 1N de LiOH. Se agitó la mezcla de reacción a 40 °C durante 6 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con LiOH 1N y se extrajo con EtOAc. Se acidificó la capa acuosa con una solución al 20 por ciento de ácido cítrico y se volvió a extraer con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se eliminó el solvente a presión reducida.

5

Intermediario 15: Ácido 3-bromo-4-(terbutoxicarbonilamino-metil) benzoico

10

15



20

A una suspensión de 300 g (1.39 mol) de ácido 3-bromo-4-metilbenzoico en 3 L de MeOH se añadieron 6 mL de H₂SO₄. Se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 1 a noche. Se enfrió la reacción a la temperatura ambiente, se evaporó y se disolvió el residuo en 2 L de EtOAc. Se lavó la solución de EtOAc con 1 L de bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta sequedad, para dar 303 g (rendimiento de 95 por ciento) del éster metílico correspondiente, como un aceite amarillo.

25

Se añadió una solución de 303 g (0.98 mol, 1.0 equivalente) del éster metílico previo en 1.5 L de tetracloruro de carbono, a una solución de 183.9 g (1.03 mol, 1.05 equivalente) de NBS y 8 g (0.049 mol, 0.05 equivalente) de AIBN en 1.5 L de tetracloruro de carbono anhidro, a la temperatura ambiente. Se dejó al reflujo la mezcla de reacción durante 16 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se evaporó y se disolvió el residuo en 2.5 L de DCM. Se lavó la solución en DCM con 0.6 L de bicarbonato de sodio saturado y tres veces con 1 L de agua. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta sequedad para dar el éster metílico del ácido 3-bromo-4-bromometil benzoico crudo, que se usó en el siguiente paso sin purificación ulterior.

30

35

Se añadieron 175 g (0.925 mol, 1.0 equivalente) de Boc₂NH a una solución de 124.5 g (1.11 mol, 1.02 equivalente) de tBuOK en 3 L de DMF; se agitó la solución resultante, durante una hora, a la temperatura ambiente. Se añadió el éster metílico de ácido 3-bromo-4-bromometil benzoico crudo a la solución de reacción anterior, a la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se eliminó al vacío el solvente y se disolvió el residuo en 500 mL de DCM. Se lavó la solución de DCM con 3 x 500 mL de agua; se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se purificó el producto crudo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando PE:EA = 20:1, para dar 290 g (rendimiento de 70 por ciento) de éster metílico del ácido diBoc-4-aminometil-3-bromo benzoico, como un sólido amarillo.

40

45

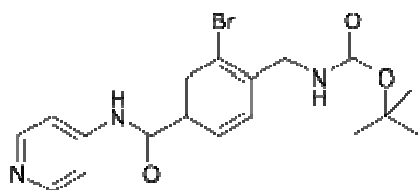
A una solución de 290 g (0.652 mol, 1.0 equivalente) de la bencilamina protegida con di-Boc previa en 2.9 L de DCM, se añadieron 92.8 g (0.813 mol, 1.25 equivalentes) de TFA, a gotas, a 0 °C; se agitó la mezcla resultante a la temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió bicarbonato de sodio 0.5 M a la mezcla para ajustara el pH a 8. Se lavó la mezcla de reacción con 3 x 500 mL de agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró mediante evaporador rotatorio para dar 210 g (rendimiento de 93.5 por ciento) de éster metílico del ácido 3-bromo-4-(terbutoxicarbonilamino metil) benzoico, como un aceite amarillo.

50

Se añadió 48.8 g (1.22 mol, 2.0 equivalentes) de NaOH en 1.26 litros de agua, a una solución de 210 g (0.61 mol, 1.0 equivalente) de éster metílico del ácido 3-bromo-4-(terbutoxicarbonilamino metil) benzoico en 1.26 L de MeOH. Se agitó la mezcla de reacción a 50 °C durante dos horas. Se enfrió la reacción a la temperatura ambiente y se concentró a la mitad de su volumen. Se acidificó el residuo hasta pH 5, añadiendo una solución 1M de HCl. Se recogió el sólido resultante y se secó para dar 200 g (rendimiento de 99.4 por ciento) del intermediario del título, como un sólido blanco.

Intermediario 16: Éster terbutílico del ácido [2-bromo-4-(piridin-4-il carbamoi)-bencil] carbámico

55



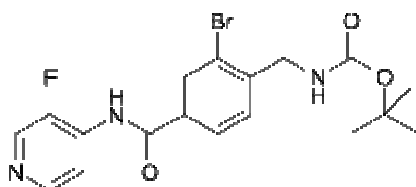
5

10 A una solución de 100 g (0.303 mol, 1.0 equivalente) del intermediario 15 y 28.5 g (0.303 mol, 1.0 equivalente) de 4-amino piridina en 1 L de DMA, se añadieron 30.6 g (0.303 mol, 1.0 equivalente) de trietilamina, 3.7 g (0.30 mol, 0.1 equivalente) de DMAP y 115.2 g (0.303 mol, 1.0 equivalente) de HATU. Se agitó la solución de reacción a 30 °C durante 16 horas. Se evaporó el solvente al vacío y se solidificó el residuo añadiendo 600 mL de DCM y 600 mL de agua, para dar 86.1 g (rendimiento de 70 por ciento) del compuesto del título.

15

Intermediario 17: Éster terbutílico del ácido [2-bromo-4-(3-fluoro-piridin-4-il carbamoil)-bencil]-carbámico

20



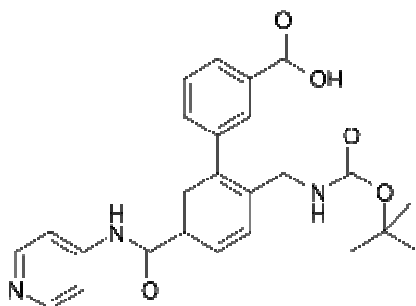
25

Se preparó el intermediario 17 como se describió para el intermediario 16.

30

Intermediario 18: Ácido 2'-(terbutoxicarbonilamino metil)-5'-(piridin-4-il carbamoil)-bifenil-3-carboxílico

35



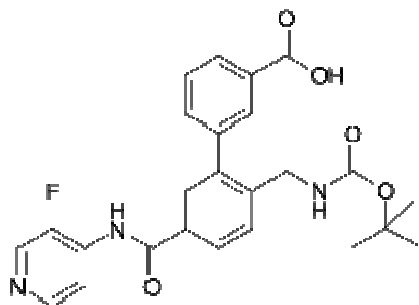
40

45

50 A una solución de 35 g (0.086 mol, 1.0 equivalente) del intermediario 16 y 14.27 g (0.086 mol, 1.0 equivalente) de ácido 3-carboxifenil borónico en 350 mL de DMF y 87.5 mL de agua, se añadieron 18.2 g (0.172 mol, 2.0 equivalentes) de carbonato de sodio. Luego se añadió 3.15 g (0.0043 mol, 0.05 equivalente) de Pd(dppf)Cl₂ a la solución, bajo nitrógeno. Se agitó la solución resultante a 100 °C durante 16 horas. Se evaporó el solvente al vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando DCM:MeOH = 10:1, para dar 27 g (rendimiento de 70 por ciento) del compuesto del título, como un sólido pardo.

55

Intermediario 19: Ácido 2'-(terbutoxicarbonilamino metil)-5'-(3-fluoro-piridin-4-il carbamoil)-bifenil-3-carboxílico



Se preparó el intermediario 19 como se describió para el intermediario 18, a partir del intermediario 17.

De manera similar, se prepararon los siguientes intermediarios:

Nombre	Intermediario No.	Estructura
Ácido 2'-(terbutoxicarbonil amino-metil)-5'-(3-fluoro piridin-4-ilcarbamoyl)-bifenil-4-carboxílico	20	
Éster terbútilico del ácido [3'-hidroxi-5-(piridin-4-il carbamoyl)-bifenil-2-ilmetil] carbámico	21	
Éster terbútilico del ácido [5-(3-fluoro-piridin-4-il caarbamoyl)-3'-hidroxi bifenil-2-ilmetil] carbámico	22	

5

10

15

20

25

30

35

Nombre	Intermediario No.	Estructura
éster terbutílico del ácido [3'-amino-5-(piridin-4-il carbamoil) bifenil-2-ilmetil] carbámico	23	
éster terbutílico del ácido [3'-amino-5-(3-fluoro-piridin-4-il carbamoil)-bifenil-2-il metil] carbámico	24	
ácido (E/Z)-3-[2'-(terbutoxicarbonil amino-metil)-5'-(piridin-4-il carbamoil)-bifenil-3-il] acrílico	25	
ácido [2'-(terbutoxicarbonil amino-metil)-5'-(3-fluoro-piridin-4-il carbamoil)-bifenil-3-il] acético.	26	

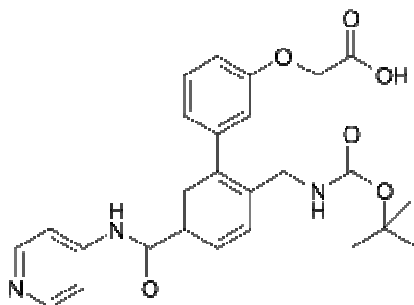
40

Intermediario 27: Ácido [2'-(terbutoxicarbonilamino metil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-iloxi] acético

45

50

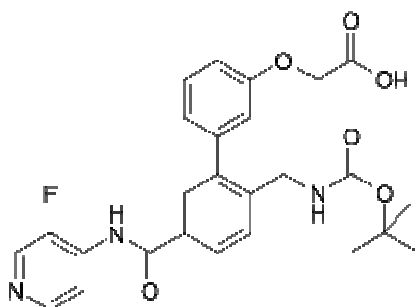
55



A una solución de 30 g (0.074 mol, 1.0 equivalente) del intermediario común y 23 g (0.074 mol, 1.0 equivalente) del éster etílico del ácido [3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenoxi] acético en

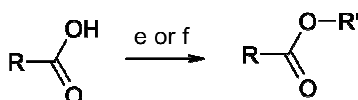
300 mL de DMF y 75 mL de agua, se añadieron 15.6 g (0.147 mol, 2.0 equivalentes) de carbonato de sodio. Luego se añadió a la solución 2.7 g (0.0037 mol, 0.05 equivalente) de Pd(dppf)Cl₂ bajo nitrógeno. Se agitó la solución resultante a 100 °C durante 16 horas. Se evaporó el solvente y se disolvió el residuo en 200 mL de MeOH, se añadieron 148 mL de LiOH 1M y se agitó la solución resultante a 30 °C durante 16 horas, y se comprobó mediante LC-MS. Se evaporó el solvente hasta 1/3, luego se ajustó a pH = 5 con ácido clorhídrico acuoso al 20 por ciento; luego se evaporó el solvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando DCM:MeOH = 10:1, para dar 23.8 g (67.4 por ciento de los dos pasos) del compuesto del título, como un sólido blanco.

Intermediario 28: Ácido [2'-(terbutoxicarbonilamino metil)-5'-(3-fluoro-piridin-4-il carbamoil)-bifenil-3-iloxi] acético



Se preparó el intermediario 28 como se describió para el intermediario 27, partiendo del intermediario 17.

Cuando un compuesto de la invención contiene un grupo éster, puede hacerse como se describe en el siguiente esquema general:



(e) R'OH, TBTU, HOBt, DIEA, DMF, temperatura ambiente, o R'OH, DCC, DMAP, DCM, temperatura ambiente;

(f) Reactivo de Ghosez [Me₂C=C(Cl)NMe₂], THF o DCM, temperatura ambiente, seguido por R'OH.

Protocolo E: A una suspensión de 0.25 mmol del ácido carboxílico correspondiente en 1 mL de DMF, se añadieron 0.74 mmol, (3 equivalentes) de DIEA, 0.325 mmol (1.3 equivalentes) de TBTU, 0.075 mmol (0.3 equivalente) de HOBt, y se agitó la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante 5 minutos, seguida por la adición de 1.1-5 equivalentes del alcohol correspondiente. Se agitó la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante 1 a 16 horas; luego se diluyó con 100 mL de acetato de etilo, se lavó con 50 mL de una solución acuosa saturada de carbonato de sodio, con 50 mL de HCl 0.1 M, con 50 mL de agua y con 50 mL de salmuera. A continuación se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para producir el éster deseado.

Protocolo alternativo:

Se pueden convertir los ácidos del tipo general, a los ésteres correspondientes, de acuerdo con el método de Steglich, mediante la acción de DCC en presencia de DMAP. Esta química es bien conocida por quienes tienen experiencia en la materia y puede efectuarse de acuerdo con los precedentes de la literatura (B. Neises y W. Steglich: *Esterification of carboxylic acids with dicyclohexyl carbodiimide/4-dimethylaminopyridine*; Coll., volumen 7, 93).

Protocolo F: A una solución de 0.25 mmol del ácido carboxílico correspondiente en 1 mL de THF o DCM, enfriado a 0 °C, se añadió 0.5 mmol (2 equivalentes) del reactivo de Ghosez (1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina, número CAS 26189-59-3. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 a 3 horas, mientras se calentaba hasta la temperatura ambiente, seguida por la adición de 1.2 equivalentes del alcohol correspondiente. Se agitó la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó al vacío el solvente. Se diluyó el residuo con EtOAc y se lavó con bicarbonato de sodio saturado. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se eliminó el solvente bajo presión reducida.

Esquema general para la conversión de los ácidos a tioésteres.



(g) R'SH, DCC, DMAP, DCM o DMF, temperatura ambiente.

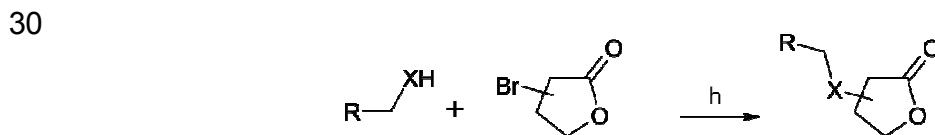
10 A una solución de 1 mmol del ácido carboxílico correspondiente, en 10 mL de DCM o DMF a 0 °C, se añadió 1.1 mmol (1.1 equivalente) de DCC y 0.1 mmol (0.1 equivalente) de DMAP, seguida por la adición de 2 a 4 equivalentes del tiol correspondiente. Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante 1 a 16 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con 100 mL de DCM, se lavó con 50 mL de solución acuosa saturada de carbonato de sodio, con 50 mL de HCl 0.1M, con 50 mL de agua y con 50 mL de salmuera. A continuación se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para producir el tioéster deseado.

15 Protocolo alternativo: Se añadió a una mezcla de 200 mg (1.0 equivalente) del ácido carboxílico correspondiente y se añadió 2.0 equivalentes de etanotiol en 4 mL de acetonitrilo, 0.4 equivalente de HOBT y alrededor de 120 mg (1.5 equivalente) de EDCI. Se agitó la mezcla de reacción a 30 °C durante 16 horas. Se demostró mediante LC-MS que la reacción se había completado. Se concentró entonces el solvente hasta sequedad para dar el producto crudo, que se usó directamente en el siguiente paso, sin purificación.

20 Se disolvió el producto crudo en 4 mL de DCM/TFA = 7:1. Se agitó la mezcla de reacción a 30 °C durante 16 horas. Se demostró que se había completado la reacción mediante LC-MS. Luego se concentró la mezcla de reacción y se purificó el producto crudo mediante HPLC preparatorio para dar el producto final.

Esquema general para la conversión de grupos heteroalquilo a derivados de lactona

Se pueden convertir los alcoholes o tioles del tipo general a las lactonas enlazadas con heteroalquilo correspondientes, de acuerdo con el esquema general (X = O o S):



35 (h) DIEA, DMF, temperatura ambiente.

A una solución de 1 mmol del tiol correspondiente en 10 mL de DMF se añadió 2 mmol (2 equivalentes) de DIEA, seguidos por la adición de 1.1 mmol (1.1 equivalente) de la bromolactona correspondiente. Se agitó la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante 1 hora, luego se diluyó con 100 mL de acetato de etilo, se lavó con 50 mL de HCl 0.1M, 50 mL de agua y 50 mL de salmuera. A continuación se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para dar la lactona deseada.

Intermediario 29: 3-(2-amino-etilsulfanil)-dihidro-furan-2-ona

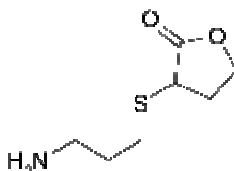


55 Se disolvieron 2.49 g (15.1 mmoles) de 3-bromo-dihidro-furan-2-ona y 2.9 g (16.5 mmoles) de 2-(Boc-amino)etanotiol en 40 mL de acetonitrilo. A continuación se añadió a la solución 4.14 g (30 mmoles) de carbonato de potasio. Se dejó agitando a 80 °C durante 16 horas. Se evaporó hasta sequedad el solvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (PE/EtOAc = 4/1) a 3.8 g del

intermediario 29, protegido por BOC, como un aceite incoloro.

Se disolvió 3.7 g (14.16 mmol) del compuesto previo en 10 mL de EtOAc. A continuación se añadió 40 mL de HCl 4N/EtOAc a la solución. Se dejó agitando a 25 °C durante 2 horas. Se filtró el sólido blanco y se lavó con PE para dar 2 g del intermediario 29.

Intermediario 30: 3-(3-amino-propilsulfanil)-dihidro-furan-2-ona



Se disolvieron 40 g (0.533 mol) de 3-amino-propan-1-ol en 1 L de THF. A continuación se añadió a gotas 127.26 g (0.586 mol) de Boc_2O en 450 mL de THF a la solución, a 25 °C. Se dejó agitando a 25 °C durante 12 horas. Se añadió 500 mL de agua a la solución y se extrajo con 3 x 200 mL de EtOAc, y se secó con sulfato de magnesio. Se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 60 g del compuesto correspondiente, protegido con BOC, como un aceite incoloro.

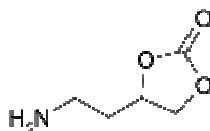
Se disolvieron 30 g (0.171 mol) de 3-amino-propan-1-ol protegido con Boc, en 600 mL de THF seco. Se añadió a la solución 48 mL (0.345 mol) de TEA. Luego se añadió lentamente 26.67 mL de MsCl a la solución, a 0 °C, bajo nitrógeno. Se dejó agitando a 25 °C durante 2 horas. Se lavó la mezcla con agua y se secó con sulfato de magnesio. Se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 40 g del producto protegido con Ms.

Se mezcló 40 g (0.158 mol) del compuesto anterior y 54.1 g (0.474 mol) de CH_3COSK en 2.7 L de EtOH. Se dejó agitando a 90 °C bajo nitrógeno, durante 16 horas. Se evaporó hasta sequedad y se purificó la mezcla mediante cromatografía en columna (PE/EA = 10/1) para dar 15 g del éster S-(3-terbutoxicarbonilamino-propílico) del ácido tioacético, como un sólido de color naranja.

Se añadió 708 mg (30.8 mmol) de Na a 100 mL de metanol seco y se agitó hasta que desapareció el sodio metálico. Se añadió a la solución 6 g (25.8 mmoles) del compuesto anterior. Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 2 horas. La TLC mostró que se había completado la reacción. Se añadió a la mezcla 5.46 g (33.3 mmoles) de 3-bromo-dihidro-furan-2-ona en 100 mL de cloruro de metileno, seguida por la adición de 100 mL de DMF. Se agitó la mezcla resultante a 60 °C durante 6 horas. La TLC mostró que se había completado la reacción. Se dividió la mezcla de reacción entre 800 mL de EA y 400 mL de agua, y se extrajo la capa acuosa con 2 x 800 mL de EA. Se secaron las capas orgánicas combinadas, se filtraron y se concentraron para dar el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna (PE/EA = 4/1) para dar 3.5 g del compuesto del título protegido con BOC, como un aceite incoloro.

Se disolvieron 3.5 g (12.71 mmoles) del derivado protegido por BOC, en 10 mL de EtOAc. Luego se añadieron a la solución 40 mL de HCl 4N/EtOAc. Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 horas. Se filtró el sólido blanco y se lavó con PE para dar 2.5 g del compuesto del título.

Intermediario 30 [sic]: 4-(2-amino-etil)-[1,3]dioxolan-2-ona



Se añadió 60 mL de solución saturada de amoníaco en metanol, a 3 mL de 4-bromo-but-1-eno, rápidamente, en un reactor de autoclave de 100 mL. A continuación se agitó la mezcla a 90 °C durante 16 horas, en el autoclave. Después de la reacción se eliminó al vacío el solvente remanente. Se recuperaron 12 g (95 por ciento) de la sal bromhidrato de but-3-enilamina, como un polvo amarillo.

Se añadió a una suspensión de 12 g (0.08 mol) del compuesto previo en 1 L de cloruro de metileno, una solución de 33 g (0.24 mol) de carbonatado de potasio en 80 mL de agua, bajo nitrógeno. Se

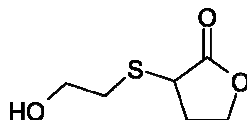
enfrió la mezcla bifásica a 0 °C y se añadió a gotas 22 g (0.128 mol) de Cbz-Cl. Después de 15 minutos de agitación a la temperatura, se agitó la mezcla de reacción durante 14 horas a la temperatura ambiente. Después que se completó la reacción, se añadió a la mezcla de reacción cloruro de metileno y agua; se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró al vacío y se purificó a través de cromatografía en gel de sílice (petróleo/acetato de etilo = 3:1) para dar 12.2 g (75 por ciento) del compuesto protegido por Cbz correspondiente, como un aceite incoloro.

A una solución agitada de 12.2 g (59.5 mmoles) del compuesto anterior en 60 mL/50 mL de acetona/agua, se añadió 7.3 g (62.5 mmoles) de NMO y 303 mg (1.2 mmoles) de OsO₄, a la temperatura ambiente, bajo nitrógeno. Después de la adición del OsO₄, el color de la solución de reacción se volvió negro. A continuación se agitó la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante 10 horas. La TLC (cloruro de metileno/metanol = 10:1) mostró que se había consumido por completo el material de partida. Se evaporó la mezcla al vacío. Se añadió agua al residuo y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró al vacío y se purificó a través de cromatografía en gel de sílice (cloruro de metileno/metanol = 10:1) para dar 12 g (85 por ciento) del diol correspondiente, como un sólido pálido.

A una solución de 9 g (37.66 mmol) del diol en 200 mL de cloruro de metileno, se añadieron 15.2 g (151 mmoles) de trietilemina a -20 hasta -30 °C, bajo nitrógeno. Después de varios minutos, se añadió 5.5 g (18.83 mmoles) de trifósgeno a la mezcla, a gotas, a esa temperatura, y se agitó a -20 hasta -30 °C durante media hora. A continuación se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 15 horas. La TLC (cloruro de metileno/metanol = 10:1) mostró que el material de partida casi se había consumido. Se añadió agua a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró al vacío y se purificó a través de cromatografía en gel de sílice (cloruro de metileno/metanol = 10:1) para dar 6.5 g (55 por ciento) del dioxolano ciclado correspondiente, como un sólido pálido.

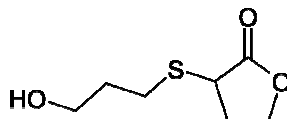
A una solución de 5.5 g (20.5 mmoles) del compuesto anterior en 100 mL de metanol, se añadió 550 mg (10 por ciento) de Pd/C rápidamente, bajo nitrógeno. Luego se agitó la mezcla a la temperatura ambiente bajo hidrógeno durante la noche. La TLC (cloruro de metileno/metanol = 10:1) mostró que el material de partida casi se había consumido. Se filtró la mezcla a través de una almohadilla de Celite. Se evaporó la solución al vacío y se purificó mediante gel de sílice (cloruro de metileno/metanol = 10:1) para dar 2.0 g (77 por ciento) del intermediario del título, como un sólido blanco.

Intermediario 31: 3-(2-hidroxi-etilsulfanil)-dihidro-furan-2-ona



A una solución de 2560 µmoles de 2-mercapto-etanol en 4 mL de THF se añadió 1.1 equivalente de DIEA y 1 equivalente de 3-bromo-dihidro-furan-2-ona. Se agitó la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante 4 horas. Se filtró el precipitado y se eliminó el solvente a presión reducida.

Intermediario 32: 3-(3-hidroxi-propil sulfanil)-dihidro-furan-2-ona



A una solución de 1685 µmoles de 3-mercapto-propan-1-ol en 2 mL de DMF se añadió 1.5 equivalente de DIEA y 1 equivalente de 3-bromo-dihidro-furan-2-ona. Se agitó la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante 4 horas. Se filtró el precipitado y se eliminó el solvente a presión reducida.

Intermediario 33: 3-bromometil-oxetan-2-ona

5



10

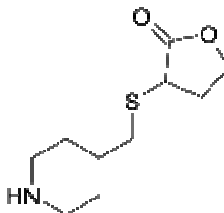
15

A una solución de 4.86 g (0.0303 mol) de Br₂ en 150 mL de éter, se añadió a gotas una solución de 2.6 g (0.0302 mol) del compuesto ácido but-3-enoico en 110 mL de bicarbonato de sodio saturado, a 0 °C. Después de la adición se agitó la mezcla durante 1 hora. La TLC (PE:EA = 4:1) mostró que se había completado la reacción. Se añadieron 20 mL de solución saturada. Se extrajo la reacción con 3 x 100 mL de EtOAc. Se lavaron con salmuera las capas combinadas, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y luego se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 20:1) para obtener 1.73 g (35 por ciento) del compuesto del título, como un aceite blanco.

Intermediario 34: 3-(piperidin-4-ilmetil sulfanil)-dihidro-furan-2-ona

20

25



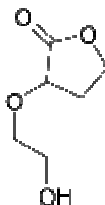
30

Se preparó el intermediario 34 como se describió para el intermediario 30, partiendo con el éster terbutílico del ácido 4-hidroximetil piperidin-1-carboxílico.

Intermediario 35: 3-(2-hidroxi-etoxi)-dihidrofuran-2-ona

35

40



45

50

55

A una solución de 50 g de 2,3-dihidrofurano en 700 mL de metanol y 300 mL de cloroformo, se añadieron 90 g de ácido m-cloroperoxi benzoico en pequeñas porciones, con agitación, a 0 °C, durante 15 minutos; luego se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 15 horas. Se filtró la mezcla resultante, se concentró el filtrado a presión reducida, se disolvió el residuo en 500 mL de cloroformo, se lavó con 200 mL de bicarbonato de sodio saturado y 200 mL de salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para producir 30 g de 2-metoxi-tetrahidrofuran-3-ol.

A una solución de 2-metoxi-tetrahidrofuran-3-ol en 200 mL de DMF se añadió hidruro de sodio en porciones pequeñas con agitación, a 0 °C durante 2 horas; luego se añadió 2-benciloxi-etanol desde un embudo de goteo durante un periodo de una hora. Se agitó la mezcla resultante a 25 °C durante 15 horas, luego se vertió en 400 mL de agua, luego se añadió 1 litro de acetato de etilo y se separó. Se lavó la capa orgánica con 500 mL de bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (PE:EA = 5:1) para producir 10 g de 3-(2-benciloxi-etoxi)-2-metoxi-tetrahidrofuran-3-ol (como un aceite).

A una solución del compuesto previo en 300 mL de MeCN acuoso al 40 por ciento, se añadieron 30 mL de ácido sulfúrico y se agitó la mezcla a 35 °C durante 4 horas. Se neutralizó la mezcla

resultante con bicarbonato de sodio, luego se concentró a presión reducida, se le añadieron 300 mL de acetato de etilo y se separó. Se lavó la capa orgánica con 100 mL de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (PE:EA = 1:1) para dar 4.8 g de 3-(2-benciloxi-etoxi)-tetrahydrofuran-2-ol (como un aceite).

A una solución del compuesto anterior en 25 mL de DMSO se añadió 17 mL de Ac₂O con agitación, a 25 °C durante 15 horas; se vertió la mezcla resultante en 100 mL de agua; se añadieron 200 mL de acetato de etilo y se separó. Se lavó la capa orgánica con 50 mL de bicarbonato de sodio saturado, y con 50 mL de salmuera; se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (PE:EA = 5:1) para dar 2.5 g de 3-(2-benciloxi-etoxi)-dihidro-furan-2-ona (como un aceite).

Se agitó una mezcla del compuesto anterior y 0.5 g de paladio sobre carbón en 100 mL de metanol, bajo 1 atmósfera de hidrógeno, a 25 °C durante 5 horas; se filtró la mezcla resultante y se concentró el filtrado a presión reducida para dar 1.35 g del intermediario 35 (como un aceite).

Intermediario 36: 3-hidroximetil-dihidro-tiofen-2-ona



Se añadió a gotas 10.9 g (97.9 mmoles) de tiobutírolactona en 200 mL de tetrahydrofurano, a una solución agitada de diisopropilamida de litio [15.1 g (117.5 mmoles) de diisopropilamina y 47.0 mL (117.5 mmoles) de n-butil-litio en 2.5 M de hexano a 78 °C]. Se agitó la solución resultante durante 10 minutos, tiempo en el cual se añadió 50 g de formaldehído llevados en una corriente de nitrógeno [se formó el formaldehído calentando paraformaldehído a 150 °C]. Se dejó proceder la reacción durante 2.5 horas a -78 °C. Se eliminó la corriente de formaldehído y se dejó proceder la reacción durante otros 30 minutos. Luego se vertió 300 mL de acetato de etilo en la mezcla de reacción, mientras se agitaba, luego se enfrió mediante la adición de alrededor de 300 mL de HCl 1M a -78 °C. Se dejó que se calentara hasta la temperatura ambiente mientras se filtraba a través de un lecho de Celite. Se extrajo el filtrado con 100 mL de acetato de etilo más de 5 veces y se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentró a un aceite. Se purificó el aceite mediante cromatografía (PE/EA = 9/1) para dar 1.70 g del compuesto del título, como un aceite incoloro.

Intermediario 37: 3-hidroximetil-dihidro-furan-2-ona



A una suspensión agitada de 9.77 g (244 mmoles, 60 por ciento) de NaH en 250 mL de THF, se añadió a gotas la mezcla de 20 g (232 mmoles) de gamma-butirolactona y 14 g (232 mmoles) de formiato de metilo. Se agitó la mezcla resultante a 25 °C durante 20 horas. Se filtró el material sólido y se lavó con hexano, después de lo cual se suspendió en 800 mL de metanol seco. Se añadió a gotas una solución de HCl-MeOH (4M) y se agitó la mezcla durante una hora. Después de neutralización cuidadosa con hidróxido de sodio, se filtró la mezcla y se concentró cuidadosamente el filtrado. Se añadió agua y se procesó la solución como es usual para dar 23 g del éster crudo. La destilación al vacío (100-120 °C, 20 mm de Hg) produjo 14 g del éster metílico del ácido 2-metoxi-tetrahydro-furan-3-carboxílico, como un aceite incoloro.

A una solución de 10 g (62.5 mmoles) del éster metílico del ácido 2-metoxi-tetrahydro-furan-3-carboxílico en 60 mL de THF seco, se añadieron 4.75 g (125 mmoles) de hidróxido de litio y aluminio a 25 °C. Se dejó al reflujo la mezcla durante 4 horas y se enfrió. Se añadieron 4.75 mL de agua y 4.75 mL de hidróxido de sodio acuoso (al 10 por ciento) a la mezcla de reacción, por turnos. Se filtró la mezcla resultante y se concentró el filtrado para dar 7 g de (2-metoxi-tetrahydro-furan-3-il) metanol.

A una solución de 7 g (53 mmoles) del compuesto anterior en 300 mL de DMF, se añadió 3.2 g (80 mmoles, 60 por ciento) de NaH, seguidos por 12.4 mL (106 mmoles) de BnBr. Se agitó la mezcla resultante a 25 °C durante 2 horas y luego se vertió en 1 litro de agua. Se extrajo entonces la mezcla con 3 x 500 mL de acetato de etilo. Se secó la capa orgánica combinada sobre sulfato de magnesio, se filtró y se

concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (PE:EA = 2:1) para dar 10 g de 3-benciloximetil-2-metoxi-tetrahidrofurano.

A una solución de 10 g (45 mmoles) del compuesto previo en 180 mL de DCM, se añadieron 3.4 mL de $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ y 9.86 g (48.75 mmoles, 85 por ciento) de CPBA. Se agitó la mezcla resultante a 25 °C durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con 500 mL de acetato de etilo y se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, con bicarbonato de sodio saturado y con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna para dar 6.7 g del intermediario 37 protegido con bencilo.

A una solución de 6.7 g (32.5 mmoles) del compuesto anterior en 200 mL de etanol, se añadió 1 g de Pd/C al 10 por ciento y se hidrogenó durante 10 horas a 25 °C y 1 atmósfera. Se filtró la mezcla y se concentró para dar 3.9 g del compuesto del título.

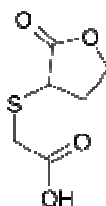
Intermediario 38: 5-(2-hidroxi etil)-3H-furan-2-ona



A una solución enfriada de 3.40 g (50.0 mmoles) en 150 mL de THF, se añadieron 22 mL de n-BuLi (solución 2.5M en hexano, 55.0 mmoles) a 0 °C bajo atmósfera de gas inerte. Se dejó calentar la solución hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se añadió a gotas 5.34 g (50 mmoles) de TMSCl a 0 °C y se agitó la solución durante otras 3 horas a la temperatura ambiente. Posteriormente se volvió a enfriar la solución a 0 °C y se añadió 22 mL de n-BuLi (solución 2.5 M en hexano, 55.0 mmoles) por segunda vez. Después de agitar durante 3 horas a la temperatura ambiente, se condensó en 2.42 g (55.0 mmoles) óxido de etileno mediante un condensador de acetona/hielo seco, en la solución y se agitó la solución durante otras 12 horas a la temperatura ambiente. Se inactivó la mezcla con cloro de amonio acuoso y luego se extrajo con acetato de etilo y se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio para dar 5 g (27.1 mmoles, 54 por ciento en los dos pasos) del producto deseado, como un líquido amarillo.

A una solución de 3 g (16.45 mmoles) del compuesto anterior y 1.64 g (20 mmoles) de NaOAc en 30 mL de cloruro de metileno, se añadió a gotas una solución de 16 g (40 por ciento en agua) de $\text{CH}_3\text{CO}_3\text{H}$ en 90 mL de cloruro de metileno. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a la temperatura ambiente. Se inactivó la reacción con sulfato de sodio, se lavó con bicarbonato de sodio saturado y con salmuera. Se concentró la capa orgánica a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna (PE:EA = 1:2) para dar 0.5 g del producto deseado, como un líquido amarillo (rendimiento: 24 por ciento).

Intermediario 39: ácido (2-oxo-tetrahidrofuran-3-il sulfanil) acético



Se suspendieron 58.0 g (364 mmoles) de etilxantato de potasio en 200 mL de acetona seca, a la temperatura ambiente y se añadieron a gotas 50 g (332 mmoles) de cloroacetato de terbutilo, con agitación. Después de 18 horas se eliminó por filtración el cloruro de potasio y se evaporó el solvente. Se recogió el residuo en éter, se lavó con bicarbonato de sodio al 5 por ciento, con agua y con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar 80 g de S-(terbutoxicarbonil) metil ditiocarbonato de O-etilo, como un aceite espeso. Se agitó este aceite con 323 mmoles de etanol amina durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se recogió la mezcla de reacción en acetato de etilo, se lavó con

HCl 1.2 N, con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. Se destiló al vacío el residuo para dar 30 g de éster terbutílico del ácido mercaptoacético, como un aceite claro.

A una solución de 16 g (97.6 mmoles) de 3-bromo-dihidro-furan-2-ona en 300 mL de acetonitrilo, se añadió 20 g (146 mmoles) de carbonato de potasio, seguidos por 14.5 g (98 mmoles) de éster terbutílico del ácido mercaptoacético. Se dejó al reflujo la mezcla de reacción durante 2 horas y se enfrió. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado. Se volvió a disolver el residuo en 300 mL de acetato de etilo y se lavó la solución resultante con 2 x 100 mL de HCl 1N. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 23 g del éster terbutílico del compuesto del título. Se disolvieron 16 g del éster en 250 mL de HCl-MeOH (4M) y se agitó a 25 °C durante 4 horas. Se concentró la mezcla de reacción por debajo de los 45 °C, al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (EtOAc) para dar 7 g del compuesto del título.

B.1. Los compuestos de la invención

En las tablas 1 a 19 que se dan más adelante, se exponen compuestos de ejemplo de la invención en forma tabulada. En esas tablas se dan el nombre del compuesto, un número de compuesto asignado arbitrariamente y la información estructural.

La tabla 1 muestra los resultados para los compuestos de la fórmula IIa o IIb:

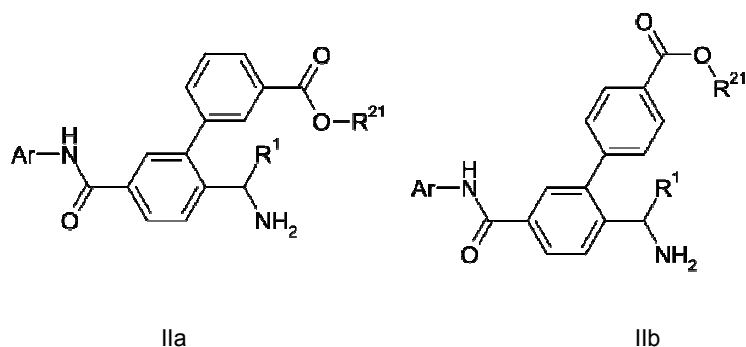
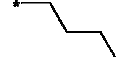
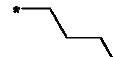
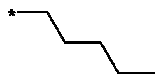
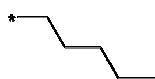
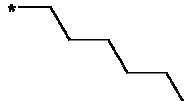


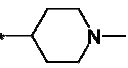
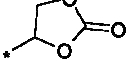
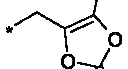
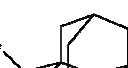
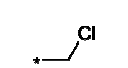
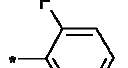
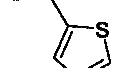
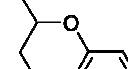
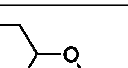
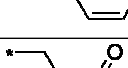
TABLA 1

5		Nombre	Comp.	Ar	-R¹	Fórmula	-R²¹
10		Éster metílico del ácido 2'-aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	1		-H	Ila	
15		Éster metílico del ácido 2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-4-carboxílico	2		-H	IIb	
20		Éster metílico del ácido 2'-Aminometil-5'-(pirimidin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	3		-H	Ila	
25		Éster metílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	4		-Me	Ila	
30		Éster metílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	6		-Me	Ila	
35		Éster etílico del ácido 2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	7		-H	Ila	
40		Éster etílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	8		-Me	Ila	
45		Éster etílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(3-fluoro-piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	9		-Me	Ila	
50		Éster propílico del ácido 2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	10		-H	Ila	
55		Éster propílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	11		-Me	Ila	

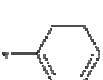
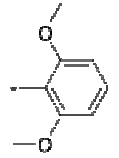
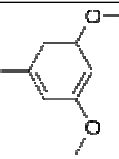
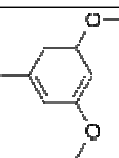
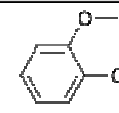
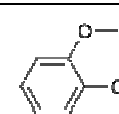
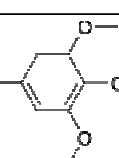
5	Éster propílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(3-fluoro-piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	12		-Me	Ila	
10	Éster butílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	13		-Me	Ila	
15	Éster butílico del ácido 2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	14		-H	Ila	
20	Éster pentílico del ácido 2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	15		-H	Ila	
25	Éster pentílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	16		-Me	Ila	
30	Éster hexílico del ácido 2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	17		-H	Ila	
35	Éster heptílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	18		-Me	Ila	
40	Éster octílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	19		-Me	Ila	
45	Éster decílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	20		-Me	Ila	
50	Éster undecílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	21		-Me	Ila	
55	Éster dodecílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	22		-Me	Ila	
	Éster tridecílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	23		-Me	Ila	

5	Éster hexadecílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	24		-Me	Ila	
10	Éster dec-9-enílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	25		-Me	Ila	
15	Éster isopropílico del ácido 2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	26		-H	Ila	
20	Éster isopropílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	27		-Me	Ila	
25	Éster isobutílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(3-fluoro-piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	28		-Me	Ila	
30	Éster terbutílico del ácido 2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	29		-H	Ila	
35	Éster ciclopentílico del ácido 2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	30		-H	Ila	
40	Éster ciclobutílico del ácido 2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	31		-H	Ila	
45	Éster ciclopentílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	32		-H	Ila	
50	Éster ciclopentílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	33		-Me	Ila	
55	Éster ciclohexílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	34		-Me	Ila	
	Éster ciclohexílico del ácido 2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	35		-H	Ila	

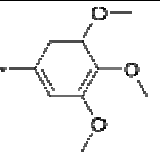
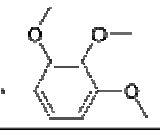
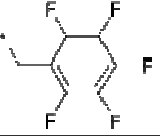
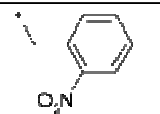
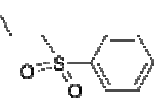
5	Éster ciclopropilmetílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	36		-Me	Ila	
10	Éster ciclopropilmetílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(3-fluoro-piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	37		-Me	Ila	
15	Éster ciclopentilmetílico del ácido 2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	38		-H	Ila	
20	Éster ciclohexilmetílico del ácido 2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	39		-H	Ila	
25	Éster isobutílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	40		-Me	Ila	
30	Éster 2-metoxietílico del ácido 2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	41		-H	Ila	
35	Éster 2-metoxipropílico del ácido 2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	42		-H	Ila	
40	Éster tetrahidro-piran-4-ílico del ácido 2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	43		-H	Ila	
45	Éster tetrahidro-furan-2-ilmetílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	44		-Me	Ila	
50	Éster tetrahidro-piran-2-ilmetílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	45		-Me	Ila	
55	Éster tetrahidrofuran-2-ilmetílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(3-fluoro-piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	46		-Me	Ila	

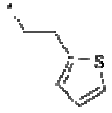
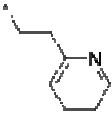
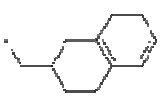
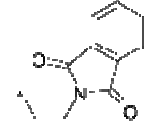
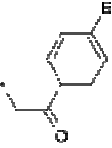
5	Éster tetrahidro-piran-2-ilmetílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(3-fluoro-piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	47		-Me	Ila	
10	Éster 1-metil-piperidin-4-ílico del ácido 2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	48		-H	Ila	
15	Éster 2-oxo[1,3]dioxolan-4-ílico del ácido 2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	49		-H	Ila	
20	Éster 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetílico del ácido 2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	50		-H	Ila	
25	Éster adamantan-1-ilmetílico del ácido 2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	51		-H	Ila	
30	Éster clorometílico del ácido 2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	52		-H	Ila	
35	Éster 2-fluorofenílico del ácido 2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	53		-H	Ila	
40	Éster tiofen-2-ilmetílico del ácido 2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	54		-H	Ila	
45	Éster 2,3-diojodrp-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetílico del ácido 2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	55		-H	Ila	
50	Éster 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	56		-Me	Ila	
55	Éster butiriloximetílico del ácido 2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	57		-H	Ila	

5	Éster prop-2-inoico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	58		-Me	Ila	
10	Éster but-2-inoico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	59		-Me	Ila	
15	Éster 2-fluoroetílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	60		-Me	Ila	
20	Éster 2-fluoroetílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(3-fluoro-piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	61		-Me	Ila	
25	Éster 2-cloroetílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	62		-Me	Ila	
30	Éster 2,2,2-trifluoroetílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	63		-Me	Ila	
35	Éster 2,2,2-tricloroetílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	64		-Me	Ila	
40	Éster 2-hidroxietílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	65		-Me	Ila	
45	Éster 3-hidroxipropílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico a	66		-Me	Ila	
50	Éster 2-hidroxietílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(3-fluoro-piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	67		-Me	Ila	
55	Éster 3-hidroxipropílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(3-fluoro-piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	68		-Me	Ila	
	Éster 4-clorobutílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	69		-Me	Ila	

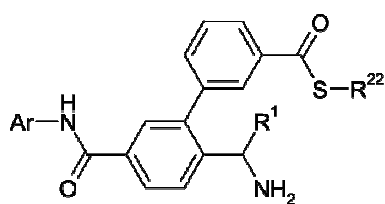
5	Éster fenílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	70		-Me	Ila	
10	Éster fenílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(3-fluoro-piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	71		-Me	Ila	
15	Éstere 4-fluorofenílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	72		-Me	Ila	
20	Éster p-tolílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	73		-Me	Ila	
25	Éster 2,6-dimetoxifenílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	74		-Me	Ila	
30	Éster 3,5-dimetoxifenílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	75		-Me	Ila	
35	Éster 3,5-dimetoxifenílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(3-fluoro-piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	76		-Me	Ila	
40	Éster 3,4-dimetoxifenílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	77		-Me	Ila	
45	Éster 3,4-dimetoxifenílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(3-fluoro-piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	78		-Me	Ila	
50	Éster 3,4,5-trimetoxifenílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(3-fluoro-piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	79		-Me	Ila	

55

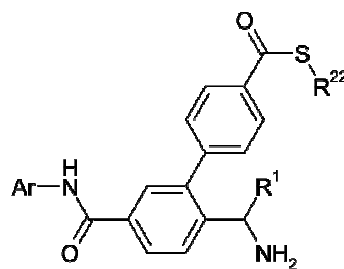
5	Éster 3,4,5-trimetoxifenílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	80		-Me	Ila	
10	Éster 2,3,4-trimetoxifenílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	81		-Me	Ila	
15	Éster 4-metilsulfanil-fenílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	82		-Me	Ila	
20	Éster pentafluoro-fenilmetílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	83		-Me	Ila	
25	Éster 4-bromo-bencílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	84		-Me	Ila	
30	Éster 2-nitrobencílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	85		-Me	Ila	
35	Éster 4-metilsulfanil-fenílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	86		-Me	Ila	
40	Éster fenético del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	87		-Me	Ila	
45	Éster 3-fenoxipropílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	88		-Me	Ila	
50	Éster 2-(toluen-4-sulfonil)etílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	89		-Me	Ila	
55	Éster furan-3-ilmetílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	90		-Me	Ila	

5	Éster 2-tiofen-2-iletílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	91		-Me	Ila	
10	Éster 2-tiofen-3-iletílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	92		-Me	Ila	
15	Éster 2-piridin-2-il-etílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	93		-Me	Ila	
20	Éster 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilmetílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	94		-Me	Ila	
25	Éster 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etilico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	95		-Me	Ila	
30	Éster 2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico	96		-Me	Ila	

La tabla 2 muestra los resultados para los compuestos de la fórmula IIIa o IIIb.



IIIa



IIIb

TABLA 2

Nombre	Comp.	Ar	-R ¹	Fórmula	-R ²²
Éster S-etílico del ácido 2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carbotioico	97		-H	IIIa	
Éster S-etílico del ácido 2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-4-carbotioico	98		-H	IIIb	
Éster S-fluorometílico del ácido 2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carbotioico	99		-H	IIIa	
Éster S-fluorometílico del ácido 2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-4-carbotioico	100		-H	IIIb	
Éster S-terbutílico del ácido 2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carbotioico	101		-Me	IIIa	

La tabla 3 muestra los resultados para los compuestos de las fórmulas IVa y IVb.

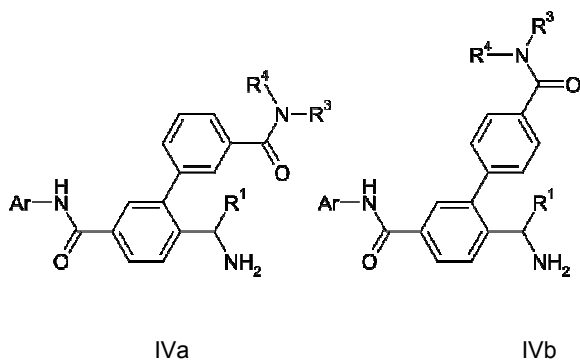
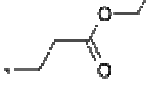
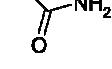
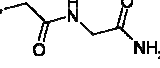
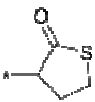
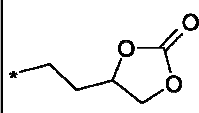
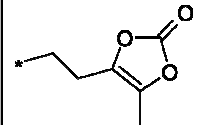
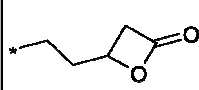
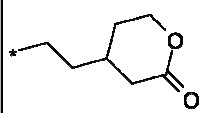
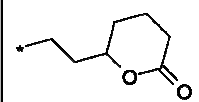
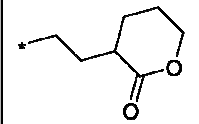
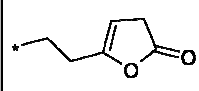
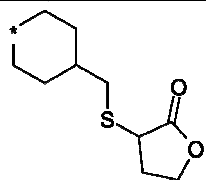
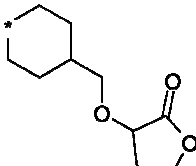
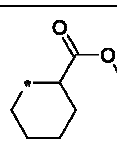
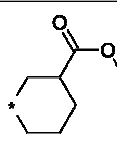
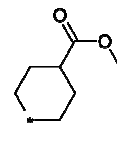
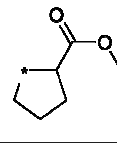
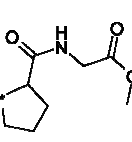
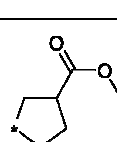


TABLA 3

5	Éster metílico del ácido {[2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-4-carbonil]-amino}-acético	103		IVb	-H	-H	
10	Éster etílico del ácido {[2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carbonil]-amino}-acético	104		IVa	-H	-H	
15	Éster etílico del ácido 3-[[2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carbonil]-amino]-propiónico	105		IVa	-Me	-H	
20	3'-carbamoilmetil-amida-3-piridin-4-ilamida del ácido 6-Aminometil-bifenil-3,3'-dicarboxílico	106		IVa	-H	-H	
25	Éster metílico del ácido 2-[[2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carbonil]-amino]-3-metil-pentanoico	107		IVa	-H	-H	
30	Éster metílico del ácido 2-(2-[[2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carbonil]-amino]-acetilamino)-propiónico	108		IVa	-H	-H	
35	3'-{[(carbamoilmetil-carbamoil)-metil]-amida} 3-piridin-4-ilamida del ácido 6-aminometil-bifenil-3,3'-dicarboxílico	109		IVa	-H	-H	
40	Éster S-etílico del ácido {[2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carbonil]-amino}-tioacético	110		IVa	-H	-H	
45	Éster S-fluorometílico del ácido {[2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carbonil]-amino}-tioacético	111		IVa	-H	-H	
50							
55							

5	3'-[(2-oxo-tetrahydro-tiofen-3-il)-amida] 3-piridin-4-ilamida del ácido 6-(1-Amino-etil)-bifenil-3,3'-dicarboxílico	112		IVa	-Me	-H	
10	3'-[[2-(2-oxo-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida] 3-piridin-4-ilamida del ácido 6-Aminometil-bifenil-3,3'-dicarboxílico	113		IVa	-H	-H	
15	3'-[[2-(5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-il)-etil]-amida] 3-piridin-4-ilamida del ácido 6-Aminometil-bifenil-3,3'-dicarboxílico	114		IVa	-H	-H	
20	3'-[[2-(4-oxo-oxetan-2-il)-etil]-amida] 3-piridin-4-ilamida del ácido 6-Aminometil-bifenil-3,3'-dicarboxílico	115		IVa	-H	-H	
25	3'-[[2-(2-oxo-tetrahydro-piran-4-il)-etil]-amida] 3-piridin-4-ilamida del ácido 6-Aminometil-bifenil-3,3'-dicarboxílico	116		IVa	-H	-H	
	3'-[[2-(6-oxo-tetrahydro-piran-2-il)-etil]-amida] 3-piridin-4-ilamida del ácido 6-Aminometil-bifenil-3,3'-dicarboxílico	117		IVa	-H	-H	
	3'-[[2-(2-oxo-tetrahydro-piran-3-il)-etil]-amida] 3-piridin-4-ilamida del ácido 6-Aminometil-bifenil-3,3'-dicarboxílico	118		IVa	-H	-H	
	3'-[[2-(5-oxo-4,5-dihydro-furan-2-il)-etil]-amida] 3-piridin-4-ilamida del ácido 6-Aminometil-bifenil-3,3'-dicarboxílico	119		IVa	-H	-H	
	Piridin-4-ilamida del ácido 6-Aminometil-3'-[4-(2-oxo-tetrahydro-furan-3-ilsulfanilmetil)-piperidin-1-carbonil]-bifenil-3-carboxílico	120		IVa	-H		

5	Piridin-4-ilamida del ácido 6-Aminometil-3'-[4-(2-oxo-tetrahydrofuran-3-iloximetil)-piperidine-1-carbonil]-bifenil-3-carboxílico	121		IVa	-H	
10	Éster metílico del ácido 1-[2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carbonil]-piperidine-2-carboxílico	122		IVa	-H	
15	Éster metílico del ácido 1-[2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carbonil]-piperidine-3-carboxílico	123		IVa	-H	
20	Éster metílico del ácido 1-[2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carbonil]-piperidine-4-carboxílico	124		IVa	-H	
25	Éster metílico del ácido 1-[2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carbonil]-pirrolidine-2-carboxílico	125		IVa	-H	
30	Éstere metílico del ácido ((1-[2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carbonil]-pirrolidine-2-carbonil)-amino)-acético r	126		IVa	-H	
35	Ésster metílico del ácido 1-[2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carbonil]-pirrolidine-3-carboxílico	127		IVa	-H	

La tabla 4 muestra los resultados para los compuestos de las fórmulas Va y Vb:

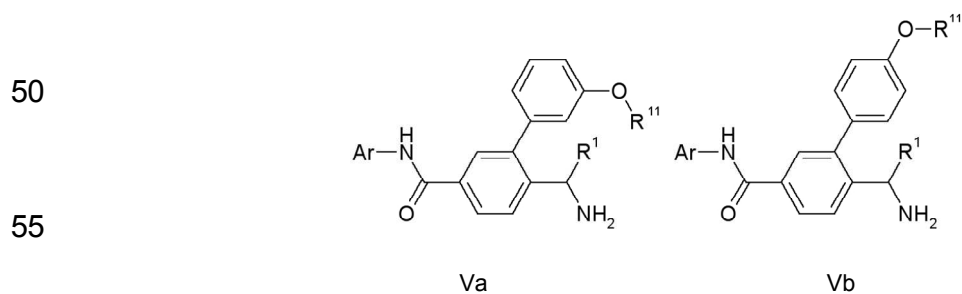
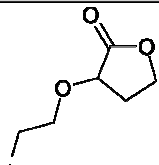
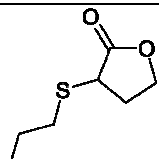
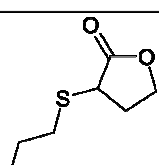
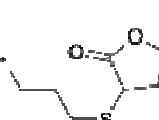
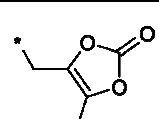
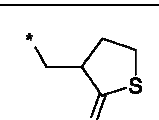
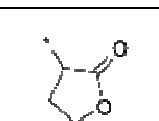


TABLA 4

Nombre	Comp	Ar	-R ¹	Fórmula	-R ¹¹
Piridin-4-ilamida del ácido 6-Aminometil-3'-[2-(2-oxo-tetrahydro-furan-3-iloxi)-etoxi]-bifenil-3-carboxílico	128		-H	Va	
Piridin-4-ilamida del ácido 6-Aminometil-3'-[2-(2-oxo-tetrahydro-furan-3-ilsulfanil)-etoxi]-bifenil-3-carboxílico	129		-H	Va	
Piridin-4-ilamida del ácido 6-(1-Amino-etil)-3'-[2-(2-oxo-tetrahydro-furan-3-ilsulfanil)-etoxi]-bifenil-3-carboxílico	130		-Me	Va	
Piridin-4-ilamida del ácido 6-(1-Amino-etil)-3'-[3-(2-oxo-tetrahydro-furan-3-ilsulfanil)-propoxi]-bifenil-3-carboxílico	131		-Me	Va	
Piridin-4-ilamida del ácido 6-Aminometil-3'-(5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetoxi)-bifenil-3-carboxílico	132		-H	Va	
Piridin-4-ilamida del ácido 6-Aminometil-3'-(2-oxo-tetrahydro-tiofen-3-ilmetoxi)-bifenil-3-carboxílico	133		-H	Va	
iridin-4-ilamida del ácido 6-(1-Amino-etil)-3'-(2-oxo-tetrahydro-furan-3-iloxi)-bifenil-3-carboxílico	134		-Me	Va	

La tabla 5 muestra los resultados para los compuestos de las fórmulas VIa y VIb.

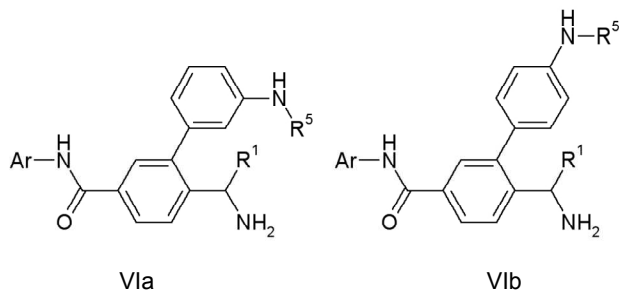


TABLA 5

Nombre	Comp	Ar	-R ¹	Fórmula	-R ⁵
Piridin-4-ilamida del ácido 6-Aminometil-3'-[2-(2-oxo-tetrahydro-furan-3-iloxi)-etilamino]-bifenil-3-carboxílico	135		-H	VIa	
Piridin-4-ilamida del ácido 6-Aminometil-3'-[2-(2-oxo-tetrahydro-furan-3-ilsulfanil)-etilamino]-bifenil-3-carboxílico	136		-H	VIa	

La tabla 6 muestra los resultados para los compuestos de las fórmulas VIIa y VIIb.

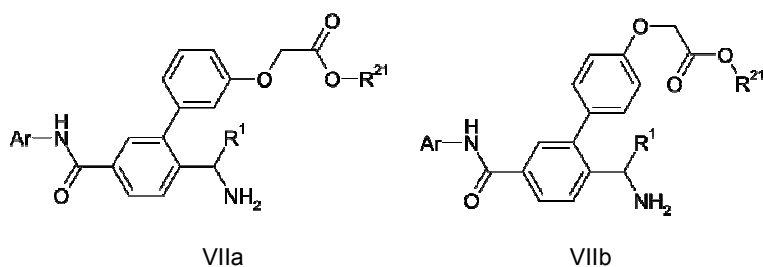


TABLA 6

	Nombre	Comp	Ar	-R ¹	Fórmula	-R ²¹
5	Éster metílico del ácido [2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-iloxi]-acético	137		-H	VIIa	-Me
10	Éster metílico del ácido [2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-4-iloxi]-acético	138		-H	VIIb	-Me
15	Éster 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetílico del ácido [2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-iloxi]-acético	139		-H	VIIa	
20	Éster propoxycarbonilmetílico del ácido [2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-iloxi]-acético	140		-H	VIIa	
25	Éster propílico del ácido [2'-(1-Amino-etil)-5'-(3-fluoro-piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-iloxi]-acético	141		-Me	VIIa	
30	Éster fenílico del ácido [2'-(1-Amino-etil)-5'-(3-fluoro-piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-iloxi]-acético	142		-Me	VIIa	

La tabla 7 muestra los resultados para los compuestos de las fórmulas VIIa y VIIb:

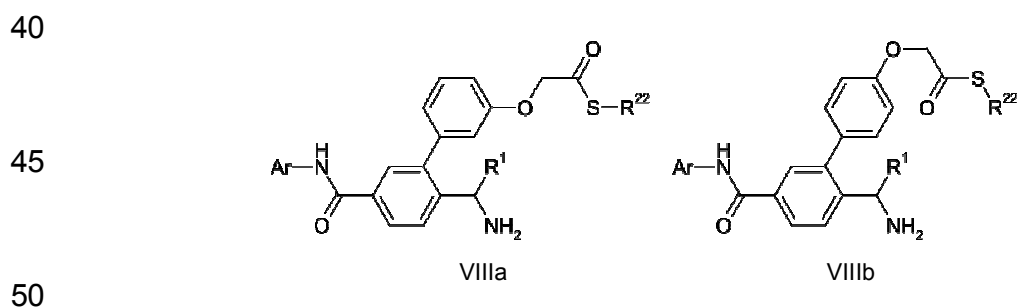
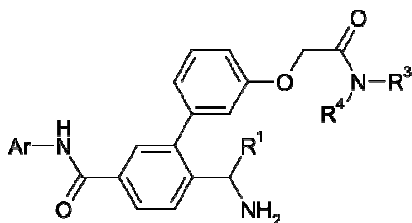


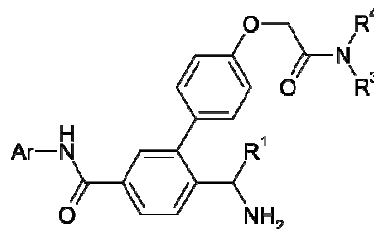
TABLA 7

Nombre	Comp	Ar	-R ¹	Fórmula	-R ²²
Éster S-etílico del ácido [2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-iloxi]-tioacético	143		-H	VIIIa	
Éster S-fluorometílico del ácido [2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-iloxi]-tioacético	144		-H	VIIIa	
Éster S-etílico del ácido [2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-4-iloxi]-tioacético	145		-H	VIIIb	
Éster S-fluorometílico del ácido [2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-4-iloxi]-tioacético	146		-H	VIIIb	

La tabla 8 muestra los resultados para los compuestos de las fórmulas IXa y IXb.

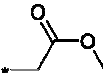
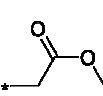
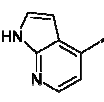
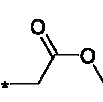
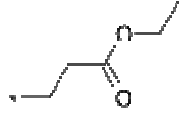
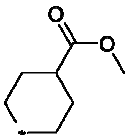


IXa



IXb

TABLA 8

Nombre	Comp	Ar	Fórmula	-R ¹	-R ³	-R ⁴
Éster metílico del ácido {2-[2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-iloxi]-acetilamino}-acético	147		IXa	-H	-H	
Éster metílico del ácido {2-[2'-Aminometil-5'-(3-fluoro-piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-iloxi]-acetilamino}-acético	148		IXa	-H	-H	
Éster metílico del ácido {2-[2'-Aminometil-5'-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-iloxi]-acetilamino}-acético	149		IXa	-H	-H	
Éster etílico del ácido 3-{[2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-carbonil]-amino}-propiónico	150		IXa	-Me	-H	
Éster etílico del ácido 1-{2-[2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-iloxi]-acetil}-piperidine-4-carboxílico	151		IXa	-H		

La tabla 9 muestra los resultados para los compuestos de la fórmula Xa y Xb:

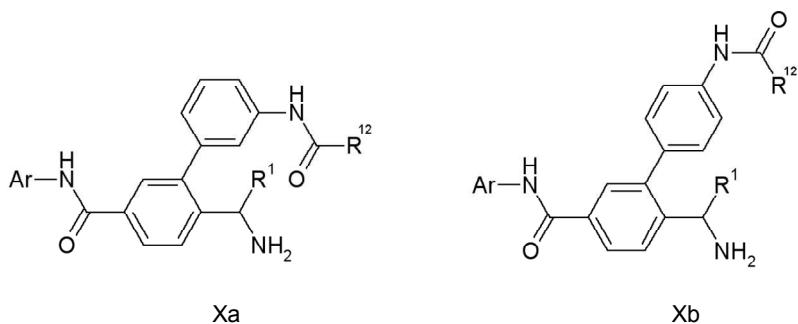
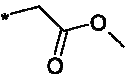
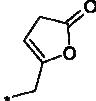
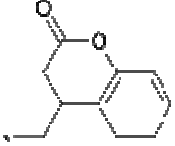


TABLA 9

Nombre	Comp	Ar	-R ¹	Fórmula	-R ¹²
Éster metílico del ácido N-[2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-il]-malonámico	152		-H	Xa	
Piridin-4-ilamida del ácido 6-Aminometil-3'-[2-(5-oxo-4,5-dihidrofuran-2-il)-acetilamino]-bifenil-3-carboxílico	153		-H	Xa	
Éster etílico del ácido {[2'-(1-Aminoetil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-ilcarbamoil]-metilsulfanil}-acético	154		-Me	Xa	
Piridin-4-ilamida del ácido 6-(1-Aminoetil)-3'-[2-(2-oxo-chroman-4-il)-acetilamino]-bifenil-3-carboxílico	155		-Me	Xa	

La tabla 10 muestra los resultados para los compuestos de la fórmula XIII

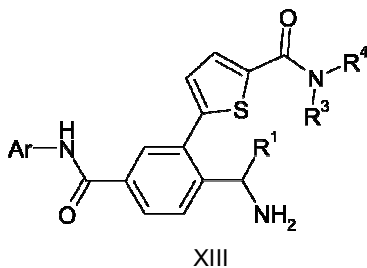
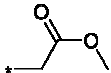
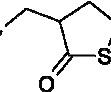


TABLA 10

Nombre	Comp	Ar	-R ¹	-R ³	-R ⁴
Éster metílico del ácido ({5-[2-Aminometil-5-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-tiofene-2-carbonil}-amino)-acético	156		-H	-H	
(2-oxo-tetrahidro-tiofen-3-ilmetil)-amida del ácido 5-[2-Aminometil-5-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-tiofene-2-carboxílico	157		-H	-H	

La tabla 11 muestra los resultados para los compuestos de las fórmulas XIV, XV, XVI y XVII.

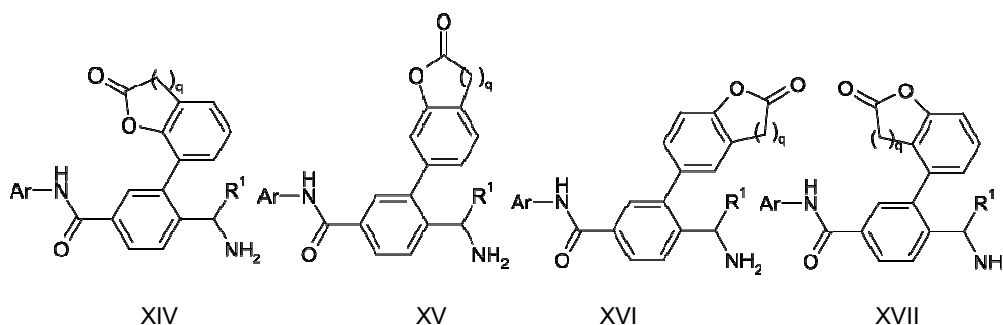


TABLA 11

Nombre	Comp	Ar	-R ¹	q	Fórmula
4-Aminometil-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzofuran-7-il)-N-piridin-4-il-benzamida	158		-H	1	XIV
4-Aminometil-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzofuran-6-il)-N-piridin-4-il-benzamida	159		-H	1	XV

La tabla 12 muestra los resultados para los compuestos de la fórmula XVIIIa.

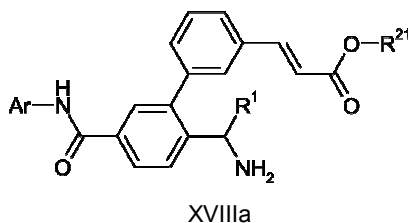
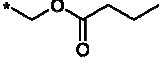
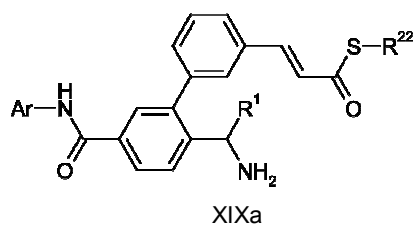


TABLA 12

Nombre	Comp	Ar	-R ¹	R ²¹
Éster metílico del ácido 3-[2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-il]-acrílico	160		-H	-Me
Éster 3-[2'-aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-il]-acrililoximetil del ácido butírico	161		-H	

La tabla 13 muestra los resultados para los compuestos de la fórmula XIXa.

**TABLA 13**

Nombre	Comp	Ar	-R ¹	R ²²
Éster S-etílico del ácido 3-[2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-il]-tioacrílico	162		-H	
Éster S-fluorometílico del ácido 3-[2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-il]-tioacrílico	163		-H	

La tabla 14 muestra los resultados para los compuestos de la fórmula XXa.

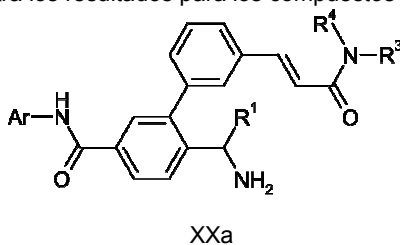


TABLA 14

Nombre	Comp	Ar	-R ¹	R ³	R ⁴
Éster metílico del ácido {3-[2'-Aminometil-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-il]-acrilolamino}-acético	164		-H	-H	

La tabla 15 muestra los resultados para los compuestos de la fórmula XXla.

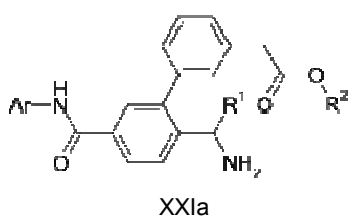


TABLA 15

Nombre	Comp	Ar	-R ¹	Fórmula	R ²¹
Éster fenílico del ácido [2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-il]-acético	165		-Me	XXla	

La tabla 16 muestra los resultados para los compuestos de la fórmula XXIIa.

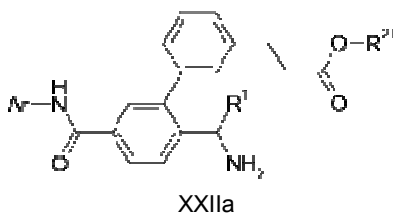
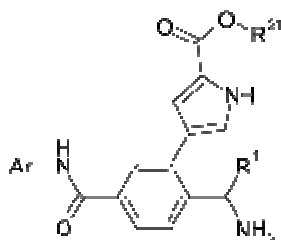


TABLA 16

Nombre	Comp	Ar	-R ¹	Fórmula	R ²¹
Éster propílico del ácido 3-[2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-il]-propiónico	166		-Me	XXIIa	
Éster fenílico del ácido 3-[2'-(1-Amino-etil)-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-bifenil-3-il]-propiónico	167		-Me	XXIIa	

La tabla 17 muestra los resultados para los compuestos de la fórmula XXIIIa.

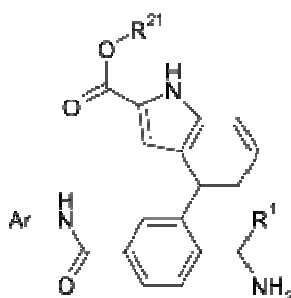


XXIIIa

TABLA 17

Nombre	Comp	Ar	-R¹	Fórmula	R²¹
Éster metílico del ácido 4-[2-(1-Amino-etil)-5-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-1H-pirrol-2-carboxílico	168		-Me	XXIIIa	-Me
Éster propílico del ácido 4-[2-(1-Amino-etil)-5-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-1H-pirrol-2-carboxílico	169		-Me	XXIIIa	
Éster fenílico del ácido 4-[2-(1-Amino-etil)-5-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-1H-pirrol-2-carboxílico	170		-Me	XXIIIa	

La tabla 18 muestra los resultados para los compuestos de la fórmula XXIVa.



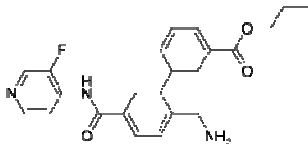
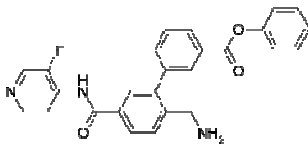
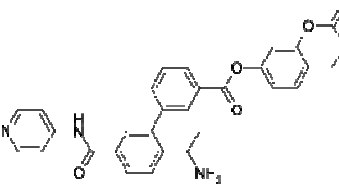
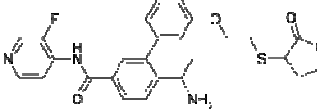
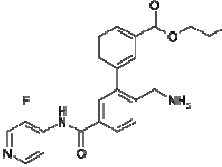
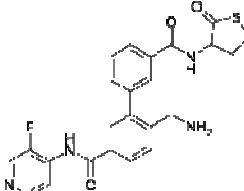
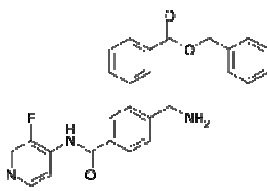
XXIVa

TABLA 18

Nombre	Comp	Ar	-R ¹	Fórmula	R ²¹
Éster metílico del ácido 4-[2-(1-Amino-etil)-5-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-1H-indole-2-carboxílico	171		-Me	XXIVa	-Me
Éster propílico del ácido 4-[2-(1-Amino-etil)-5-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-1H-indole-2-carboxílico	172		-Me	XXIVa	
Éster fenílico del ácido 4-[2-(1-Amino-etil)-5-(piridin-4-ilcarbamoil)-fenil]-1H-indole-2-carboxílico	173		-Me	XXIVa	

Compuestos adicionales (Tabla 19):

TABLA 19

Compuesto	Estructura	Fórmula
174		IIa
175		IIa
176		IIa
177		Va
178		IIa
179		IVa
180		IIa

5

10

15

20

25

30

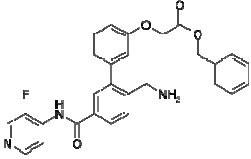
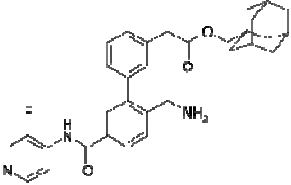
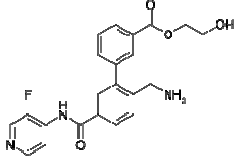
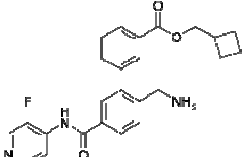
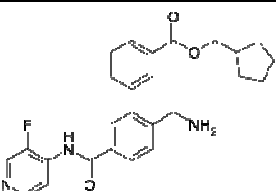
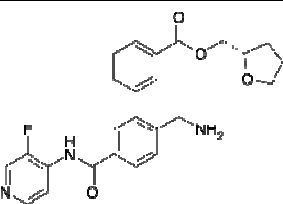
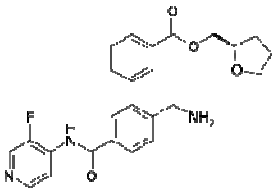
35

40

45

50

55

181		VIIa
182		XXIa
183		IIa
184		IIa
185		IIa
186		IIa
187		IIa

5

10

15

20

25

30

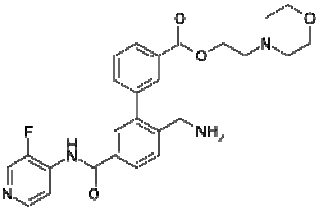
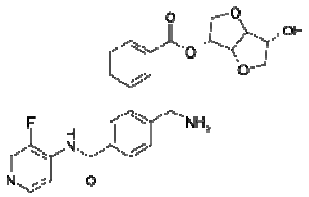
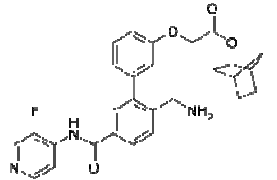
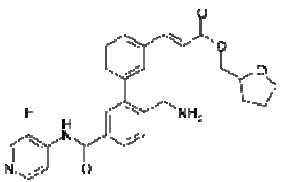
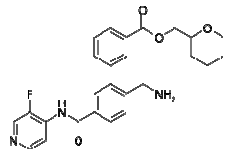
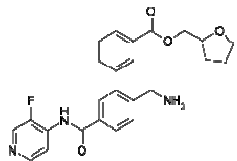
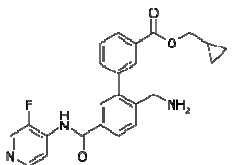
35

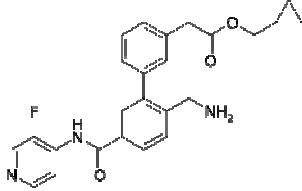
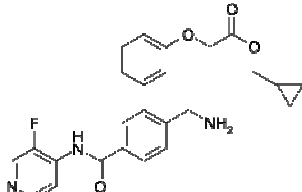
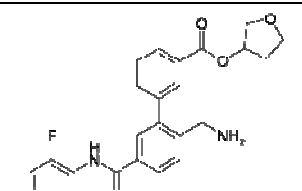
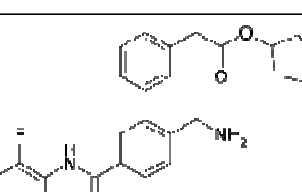
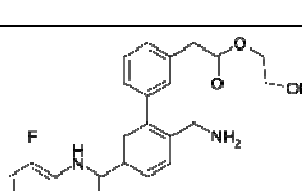
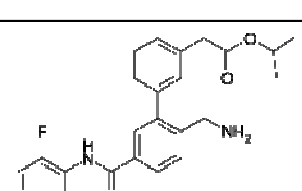
40

45

50

55

201		Ila
202		Ila
203		VIIa
204		XVIIIa
205		Ila
206		Ila
207		Ila

208		XXIa
209		VIIa
210		IIa
211		XXIa
212		XXIa
213		XXIa

5

10

15

20

25

30

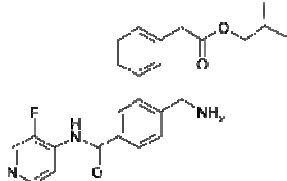
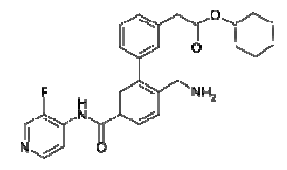
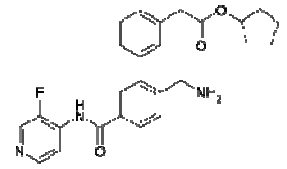
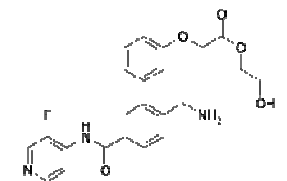
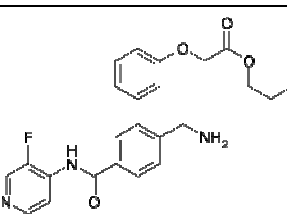
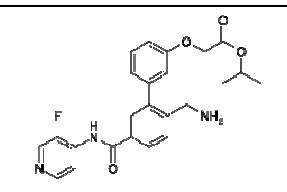
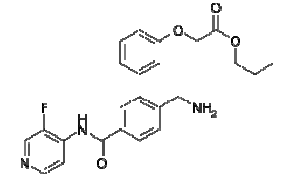
35

40

45

50

55

214		XXIa
215		XXIa
216		XXIa
217		VIIa
218		VIIa
219		VIIa
220		VIIa

5

10

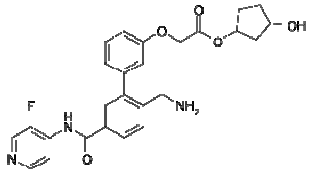
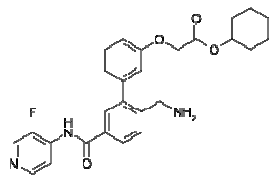
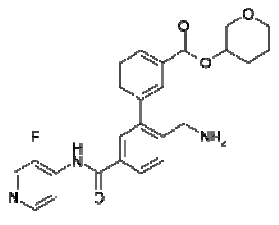
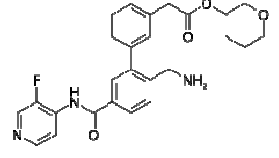
15

20

25

30

35

221		VIIa
222		VIIa
223		IIa
224		XXIa

40

45

50

55

C. Análisis *in vitro* e *in vivo*

C.1. Discriminación de la actividad inhibidora de ROCK

C.1.1. Inhibición de la quinasa

Método 1 – Elaboración de la proquinasa

Se usa un análisis radioisotópico con ^{33}P m de la proteína quinasa para determinar la CI_{50} para inhibir ROCK II.

Se mezcla en un sacudidor un cóctel final de reacción de 50 μL , que contiene 60 mM de HEPES-NaOH (pH 7.5), 3 mM de MgCl_2 , 3 mM de MnCl_2 , 3 μM de ortovanadiato de Na, 1.2 mM de DTT, 1 μM de ATP (aproximadamente 3×10^5 cpm ^{33}P - γ -ATP), el sustrato (Sustrato: péptido S6 – 2000 ng/concavidad) y proteína quinasa recombinantes (0.5 nM – 2.5 ng/concavidad) y se incuba a 30 °C durante 80 minutos. Se detiene la reacción mediante la adición de 50 μL de una solución al 2 por ciento de H_3PO_4 y se mezcla en un sacudidor. Después de lavar dos veces con 200 μL de una solución al 0.9 por ciento de NaCl se cuenta la placa seca.

Método 2:

Se efectuaron los análisis de inhibición con un análisis de polarización por fluorescencia (FP) usando un equipo ROCK IMPAO obtenible en el comercio de Molecular Devices (ID de producto No. R8093), esencialmente de acuerdo con el protocolo suministrado por el fabricante. El sustrato derivado de proteína ribosómica S6 usado fue (FI)-AKRRRLSSLRA, obtenido también de Molecular Devices (ID de producto No. R7184). Se obtuvo la mezcla de enzimas ROCK alfa / ROCK II de Upstate Biotechnology (ID de producto No. 14-451).

- En resumen, se discriminaron todos los compuestos en las concavidades de una placa de 384 concavidades, para la inhibición enzimática, con concentraciones que variaron de 100 μM a 0.3 nM, usando una dilución gradual al triple (o al doble). Se usó el compuesto Y (Y-27632, obtenible comercialmente de Tocris) como referencia (0.4 μM).
- 5 Para efectuar el análisis se añadió 1 μL de una solución del compuesto que se va a probar en DMSO (a cada concentración) a 2 μL de una solución de la enzima en 10 mM de Tris-HCl, 10 mM de cloruro de magnesio, 0.1 por ciento de BSA, 0.05 por ciento de NaN_3 , pH 7.2. La concentración final de la enzima fue 2.6 nM.
- 10 Después de incubar durante 30 minutos a la temperatura ambiente, se añadió 2 μL de una mezcla de ATP y el sustrato proteínico en 10 mM de Tris-HCl, 10 mM de cloruro de magnesio, 0.1 por ciento de BSA, 0.05 por ciento de NaN_3 , pH 7.2. La concentración final del ATP fue 10 μM y la concentración final del sustrato proteínico fue 0.2 μM .
- 15 Después de incubar durante 60 minutos a la temperatura ambiente, se añadió 12 μL de la solución IMAP Binding (mezcla del regulador A IMAP Binding (1x) y el reactivo IMAP Binding (del equipo ROCK IMAP)).
- 20 Se incubó la mezcla así obtenida (volumen total: 17 μL) durante 60 minutos a la temperatura ambiente, después de lo cual se midió la polarización de fluorescencia usando un lector de placa automático (Perkin Elmer, modelo Envision 2100-0010 HTS) con filtros FP: filtro de excitación FITC FP 480 filtros de emisión FITC FP P-pol 535 y FITC FP S-pol 535 (Perkin-Elmer). Se ajustaron los resultados a una curva usando el algoritmo XL-Fit y se calcularon los valores CI_{50} para cada curva ajustada, usando nuevamente el algoritmo XL-Fit.
- 25 El valor CI_{50} para el compuesto de referencia (compuesto Y Y-27632) fue 0.4 μM . Los valores CI_{50} obtenidos (de acuerdo con los protocolos dados más arriba) están representados de la siguiente manera: “+++” significa una CI_{50} de menos de 0.1 μM ; “++” significa una CI_{50} de entre 0.1 μM y 1 μM ; “+” significa una CI_{50} de entre 1 y 10 μM y “ ” significa “todavía no determinado”.

	# Comp	Met. 1	Met. 2	# Comp	Met. 1	Met. 2	# Comp	Met. 1	Met. 2
5	1	+++		76		++	151		
	2	+		77		+++	152		
	3			78		+++	153		
10	4		+++	79		+++	154		+++
	5	++	+++	80		++	155		+++
	6			81		+++	156		
15	7	++		82		+++	157		
	8	+++	+++	83		++	158		
	9		+++	84		++	159		
	10	++		85		++	160		
	11	+++	+++	86		+++	161		
	12	++	+++	87		++	162		
	13	+++	+++	88	+++	++	163		
	14	++		89		++	164		
	15	++		90	+++	++	165		
	16		++	91		++	166	++	++
	17	++		92		++	167	++	+++
18		++	93		+++	168	++	++	
19		++	94		++	169		+++	

ES 2 426 410 T3

5	20		+	95		++	170	++	+++
	21		+	96		+++	171		++
	22		+	97	+++		172	++	++
	23		+	98			173		++
	24		+	99			174		++
10	25		++	100			175		+++
	26	++		101		+++	176		+++
	27		+++	102	+++		177		++
	28	++	++	103			178	++	
	29			104			179	++	
15	30			105		+++	180	++	
	31	++		106	+++		181	+	
	32	++		107			182	++	
	33		+++	108			183	++	
	34		+++	109			184	++	
20	35	++		110			185	++	
	36		+++	111			186		
	37	++	+++	112		+++	187	++	
	38	++		113	++		188	+	
	39	++		114			189	++	
25	40		+++	115			190	++	
	41	++		116			191	++	
	42	++		117			192	+	
	43	++		118			193	++	
	44	+++	+++	119			194	+	
30	45	+++	+++	120			195	+	
	46	++	+++	121			196		
	47	++	+++	122	+		197		
	48	++		123			198		
	49			124	+		199		
35	50			125			200		
	51			126			201		
	52			127	+		202		
	53	++		128			203		
	54			129			204		
40	55	+++		130		+++	205		
	56		++	131	++	++	206		
	57			132			207		
	58	+++	+++	133			208		
	59		+++	134	++	+++	209		
45	60	++	+++	135			210		
	61		++	136	++		211		
	62		+++	137	++		212		
	63		++	138			213		

5	64		+++	139			214		
	65	+++	+++	140			215		
	66			141		++	216		
	67		+++	142		++	217		
10	68		+++	143	++		218		
	69		+++	144			219		
	70	+++	+++	145			220		
	71	++	++	146			221		
15	72		+++	147	+++		222		
	73		+++	148			223		
	74		++	149			224		
20	75		+++	150					

C.1.2. Actividad contra ROCK en un análisis celular usando PBMC estimulado por LPS, en ausencia y presencia de plasma

Para garantizar la estimulación de PBMC por LPS, se enriquece el medio con proteína que se une a LPS (LBP), que facilitará el suministro de LPS al receptor CD14 aumentando la respuesta inmunológica inducida por LPS. Las citoquinas secretadas por PBMC activado incluyen TNF, que es detectada por medio de un ELISA colorimétrico. En presencia de un compuesto activo se inhibe la liberación de TNF de una manera que depende de la concentración. A continuación se incluye un análisis de control que usa la misma instalación en presencia de plasma.

Por ejemplo, el compuesto 46 mostró CI_{50} de 120 nM (análisis sin plasma), mientras que es inactivo (CI_{50} menor que 10 μ M) en presencia de plasma.

C.1.3. Actividad relajadora del músculo liso por los inhibidores de ROCK blandos in vitro, usando baños de órgano de tráquea de conejillo de indias.

Se prepararon aros de tráquea de conejillo de indias y se incubaron con una concentración fija del agente bronquioconstrictivo carbacol. Luego se añaden concentraciones cada vez mayores de los inhibidores de ROCK blandos y se miden las propiedades de contracción de la tráquea para cada una de las concentraciones del compuesto. El procedimiento de estudio permite la determinación de una CI_{50} , representada por la concentración del compuesto que induce una fuerza igual al 50 por ciento de la observada para la tráquea tratada con vehículo.

Se determina además la retención en el destino, usando los baños de órgano descritos más arriba, de tráquea de conejillo de indias. Brevemente, cuando se induce la relajación máxima con los inhibidores de ROCK, se lavan perfectamente los aros de tráquea. Luego se añade carbacol nuevamente y se miden las propiedades de contracción para determinar si se prolonga la actividad inhibidora de los inhibidores de ROCK por el lavado. Una actividad inhibidora prolongada después del lavado es sumamente indicativa de una retención prolongada del compuesto en los pulmones *in vivo*.

Por ejemplo, el compuesto 46 mostró una CI_{50} de 500 nM.

C.2. Caracterización farmacológica

C.2.1. Análisis de estabilidad en plasma humano y/o de rata

Se incuban los compuestos a una concentración de 1 μ M en plasma de rata (ratón o conejo) o humano. Se toman muestras en puntos de tiempo fijos y se determina el remanente del compuesto mediante LC-MS/MS, después de la precipitación de la proteína. Se expresa la media vida en minutos.

5

# Com-puesto	t _{1/2} en plasma de rata	t _{1/2} en plasma humano
46	5.8	1.9
47	4.5	9.8
97	38	44
137	<1	1.9

10

C.2.2. Estabilidad frente a enzimas que metabolizan el fármaco en pulmón S9

15

Se incubó 1 µM de solución de los inhibidores de ROCK con una mezcla de reacción que contiene pulmón S9 (de fumadores), así como los cofactores NADPH, UDPGA, PAPS y GSH. Se recogen muestras a 0, 15, 30 y 60 minutos después de la incubación. Se operan paralelamente muestras de control negativo incubadas con inhibidores de ROCK y fracción S9, en ausencia de cofactores. Usando el análisis LC-MS/MS, se determina el porcentaje de compuestos de ROCK que quedan en cada punto del tiempo, la media vida metabólica de los compuestos de ROCK (expresada en minutos) y la media vida metabólica de los compuestos de control.

20

25

# Com-puesto	t _{1/2} en pulmón humano S9
46	53
47	>60
65	>60

30

C.2.3. Análisis de estabilidad en el humor acuoso de conejo

Se incuban los compuestos a una concentración de 1 µM en humor acuoso (AH) de conejo. Se toman muestras en puntos de tiempo fijos y se determina el remanente del compuesto mediante LC-MS/MS, después de la precipitación de la proteína.

35

40

# Com-puesto	t _{1/2} de AH en conejos
46	>60
169	>60

45

C.2.4. Caracterización de la unión cinética

Se basa el análisis en una tecnología de unión por desplazamiento de informador. Implica el uso de una sonda específica para el sitio de unión de ATP en la ROCK. Se genera una señal cuando la sonda está unida al sitio activo. En presencia de ATP, el inhibidor de ROCK competitivo, la sonda es desplazada de la enzima y se interrumpe la señal. Se vigila en el tiempo el desplazamiento de la sonda y se determinan la constante K_{entrada} y K_{salida}. El mecanismo inhibitor de la acción se caracteriza enzimáticamente usando la tecnología OMNIA basada en fluorescencia.

50

C.2.5. Actividad anti-inflamatoria de los inhibidores blandos de ROCK generados en un modelo de desafío agudo de pulmón LPS en ratones

55

Media hora después de la administración intranasal del compuesto, se desafían ratones intra-traquealmente con LPS. Veinticuatro horas después se sacrifican los ratones, se recoge el fluido de lavado bronquioalveolar (BALF) y se determina el número total de células así como el porcentaje de neutrófilos. Se representa la actividad anti-inflamatoria mediante una reducción en el número total de células del BALF y en el número de neutrófilos, en comparación con un grupo de control no tratado.

C.2.6. Presión intraocular (IOP) que disminuye en ratas o conejos normotensos

5 En ratas normotensas se mide la IOP usando un tonómetro Tonolab. Cuando la IOP está en la escala de 8 a 12 mm de Hg (con una media alrededor de 10), usualmente se observa una disminución máxima de 3 mm de Hg. El timolol (beta-bloqueador) y la clonidina (alfa-agonista) y la brimonidina (alfa2-agonista) disminuyen la IOP en 2 a 3 mm de Hg. En conejos normotensos, la IOP está en la escala de 15 a 20 mm de Hg (con una media alrededor de 18), dando nuevamente una disminución máxima de 3-4 mm de Hg.

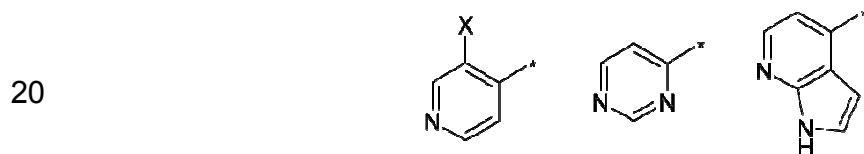
10

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Un compuesto de la fórmula I, o su estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato o solvato:



- 15 en la que:
R¹ está seleccionado del grupo que comprende hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;
Ar está seleccionado del grupo que comprende:



- 25 donde X está seleccionado del grupo que comprende hidrógeno o halo;
Y es un arilo o heteroarilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de -C(=O)-OR²¹, -C(=O)-SR²², -C(=O)-NR³R⁴, -NR⁵R⁶, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, -S-alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alqueno de 2 a 8 átomos de carbono;
30 donde los -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O-alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, -S-alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o -alqueno de 2 a 8 átomos de carbono están sustituidos, cada uno independientemente, con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de C(=O)-OR²¹, -C(=O)-SR²², -C(=O)-NR³R⁴, Het¹, -O-Het² y -S-Het³;
35 R³ está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, sustituido con O-Het² o -S-Het³, o alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de arilo, heteroarilo, cicloalqueno de 3 a 6 átomos de carbono, -C(=O)-OR²¹, -C(=O)-SR²², -C(=O)-NR⁷R⁸, Het¹, -O-Het², -S-Het³, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S- y alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-;
40 donde los -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalqueno de 3 a 6 átomos de carbono están sustituidos, cada uno de ellos independientemente, con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de C(=O)-OR²¹, -C(=O)-SR²², -C(=O)-NR³R⁴, Het¹, -O-Het² y -S-Het³;
R⁴ está seleccionado del grupo que consiste de alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, sustituido con O-Het² o -S-Het³, o alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de arilo, heteroarilo, cicloalqueno de 3 a 6 átomos de carbono, -C(=O)-OR²¹, -C(=O)-SR²², -C(=O)-NR⁷R⁸, Het¹, -O-Het², -S-Het³, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
45 donde los -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalqueno de 3 a 6 átomos de carbono están sustituidos, cada uno de ellos independientemente, con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de C(=O)-OR²¹, -C(=O)-SR²², -C(=O)-NR³R⁴, Het¹, -O-Het² y -S-Het³; o R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de -C(=O)-OR²¹, -C(=O)-SR²², -C(=O)-NR⁹R¹⁰, Het¹, -O-Het², -S-Het³, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-alqueno de 2 a 4 átomos de carbono; donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-alqueno de 2 a 4 átomos de carbono, está sustituido, cada uno de ellos independientemente, con 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo que consiste de arilo, heteroarilo, cicloalqueno de 3 a 6 átomos de carbono,

$-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{21}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{SR}^{22}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, Het^1 , $-\text{O}-\text{Het}^2$, y $-\text{S}-\text{Het}^3$.

R^5 y R^6 están seleccionados independientemente del grupo que consiste de: hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono- $\text{C}(=\text{O})$ - o alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono- $\text{C}(=\text{O})$ -; donde por lo menos uno de R^5 y R^6 está seleccionado de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono- $\text{C}(=\text{O})$ - o alquenil de 2 a 8 átomos de carbono- $\text{C}(=\text{O})$ -; y donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono- $\text{C}(=\text{O})$ - o alquenil de 2 a 8 átomos de carbono- $\text{C}(=\text{O})$ - está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de: arilo, heteroarilo, cicloalquenilo de 3 a 6 átomos de carbono, $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{21}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{SR}^{22}$, Het^1 , $-\text{O}-\text{Het}^2$ y $-\text{S}-\text{Het}^3$.

R^7 y R^8 están seleccionados independientemente del grupo que consiste de: hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de: arilo, heteroarilo, cicloalquenilo de 3 a 6 átomos de carbono, $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{21}$ y $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$.

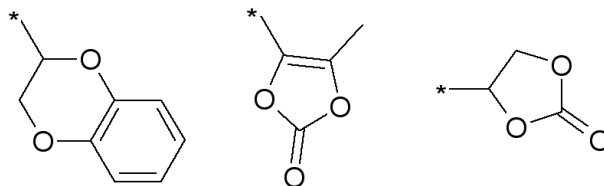
R^9 y R^{10} están seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de: arilo, heteroarilo, cicloalquenilo de 3 a 6 átomos de carbono, $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{21}$ y $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$.

R^{13} y R^{14} están seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 6

átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alquil de 1 a 6 átomos de carbono- $\text{C}(=\text{O})$ -; y donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquil de 1 a 6 átomos de carbono- $\text{C}(=\text{O})$ -O- está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de $\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{21}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{SR}^{22}$, Het^1 , $-\text{O}-\text{Het}^2$, y $-\text{S}-\text{Het}^3$.

R^{21} está seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, alquenilo de 1 a 20 átomos de carbono, alquinilo de 1 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, sustituido opcionalmente; arilo sustituido opcionalmente, heterociclilo sustituido opcionalmente y heteroarilo sustituido opcionalmente;

donde el alquilo de 1 a 20 átomos de carbono está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o más sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de halo, ciano, hidroxilo, aril-O-, aril-S-, aril-S($=\text{O}$)₂-, aril-C($=\text{O}$)-, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S-, arilo, heteroarilo, heterociclilo y cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, o de la fórmula:



o:
 R^{21} , tomado junto con el oxicarbonilo y el "arilo o heteroarilo" al que está unido, forma un éster cíclico que comprende de 4 a 9 átomos de carbono en el anillo de éster cíclico;

R^{22} es alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o más sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de halo, hidroxilo, amino, ciano y mono- o di(alquil de 1 a 4 átomos de carbono) amino.

Het^1 , Het^2 y Het^3 están seleccionados independientemente del grupo que comprende:

5

10

15

20

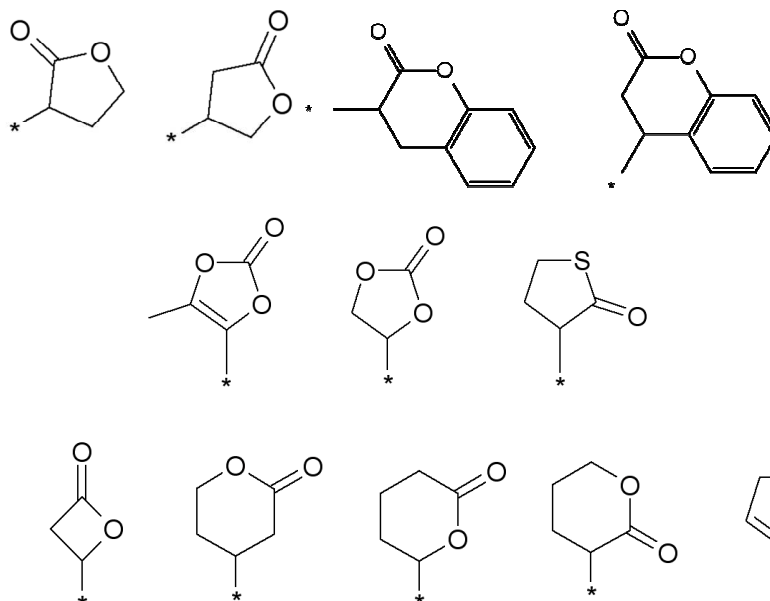
25

30

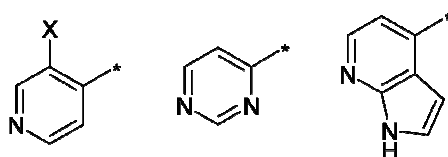
35

40

45



2.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:
R¹ es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
Ar está seleccionado del grupo que comprende:



donde X está seleccionado del grupo que comprende hidrógeno o flúor;

Y es un arilo o heteroarilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de -C(=O)-OR²¹, -C(=O)-SR²², -C(=O)-NR³R⁴, -NR⁵R⁶, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o -alqueno de 2 a 6 átomos de carbono;

donde el -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, el alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o el -alqueno de 2 a 6 átomos de carbono está sustituido con un sustituyente seleccionado de: -C(=O)-OR²¹, -C(=O)-SR²², -C(=O)-NR³R⁴, Het¹, -O-Het² y -S-Het³;

R³ está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de -C(=O)-OR²¹, -C(=O)-SR²², -C(=O)-NR⁷R⁸, Het¹, -O-Het² y -S-Het³, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S- y alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-; en particular, R³ es hidrógeno;

R⁴ está seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de -C(=O)-OR²¹, -C(=O)-SR²², -C(=O)-NR⁷R⁸, Het¹, -O-Het², -S-Het³, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S- y alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-; o

R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de -C(=O)-OR²¹, -C(=O)-SR²², -C(=O)-NR⁹R¹⁰, Het¹, -O-Het², -S-Het³, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde el alquilo de 1 a 6 átomos de carbono está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de -C(=O)-OR²¹, -C(=O)-SR²², -C(=O)-NR⁹R¹⁰, Het¹, -O-Het², -S-Het³;

R⁵ y R⁶ están seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquil de 1 a 6 átomos de carbono-C(=O)-, donde por lo menos uno de R⁵ y R⁶ está seleccionado de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquil de 1 a 6 átomos de carbono-C(=O)-, y donde cada uno del alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquil de 1 a 6 átomos de carbono-C(=O)- está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de -C(=O)-OR²¹, -C(=O)-SR²², Het¹, -O-Het², y -S-Het³;

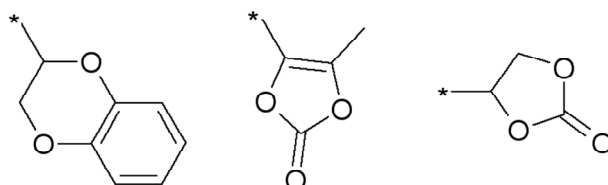
R⁷ y R⁸ están seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de arilo, heteroarilo, cicloalqueno de 3 a 6 átomos de carbono, -C(=O)-OR²¹, y -C(=O)-NH₂;

R⁹ y R¹⁰ están seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes -C(=O)-OR²¹;

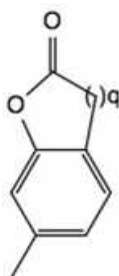
R¹³ y R¹⁴ están seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono- y alquil de 1 a 6 átomos de carbono-C(=O)-, en particular, R¹¹ y R¹² son hidrógeno;

R²¹ está seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, alqueno de 1 a 20 átomos de carbono, alquino de 1 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, heterociclilo sustituido opcionalmente y arilo sustituido opcionalmente;

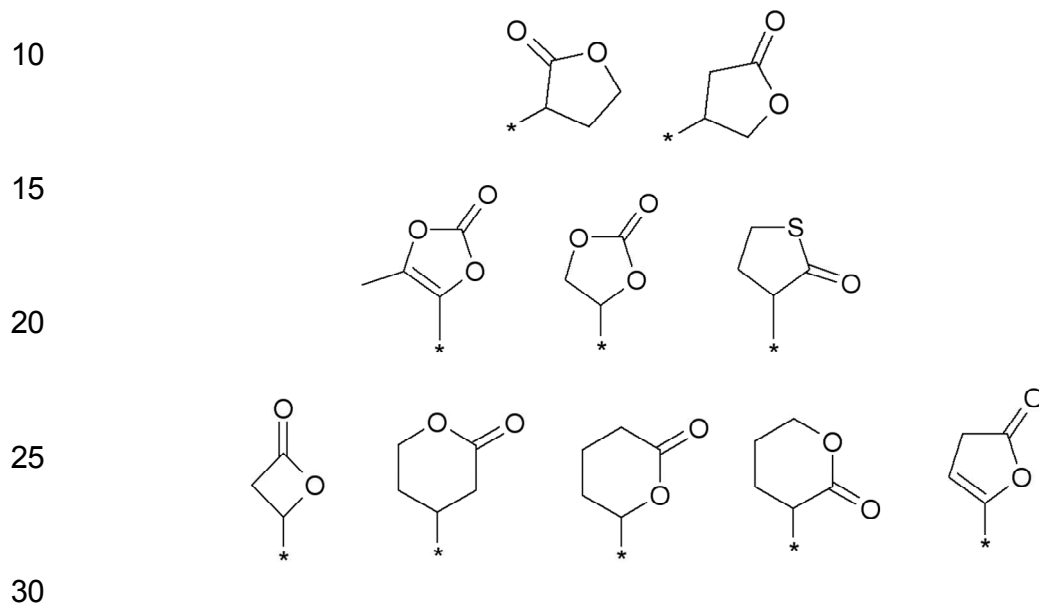
donde el alquilo de 1 a 20 átomos de carbono está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o más sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, hidroxilo, aril-O-, aril-S-, aril-S(=O)₂, aril-C(=O), -C(=O)-NR¹³R¹⁴, -O-C(=O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S-, arilo, heteroarilo, heterociclilo o de la fórmula:



o:
R²¹, tomado junto con el oxycarbonilo y el fenilo a los que está unido, forma un éster cíclico que consiste de:



- 5 donde q es un entero de 1 a 6;
halo;
R²² es alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o más sustituyentes
Het¹, Het² y Het³ están seleccionados independientemente del grupo que comprende:



- 35 3.- El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que:
Ar representa piridinilo, sustituido opcionalmente con halo; en particular, Ar representa piridinilo sustituido con flúor; o en otra modalidad más, Ar representa:



- 50 donde X es hidrógeno o halo;
R¹ representa hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
Y es un arilo o heteroarilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de: -C(=O)-OR²¹, -C(=O)-SR²¹, -C(=O)-NR³R⁴, -NR⁵R⁶, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
donde el -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y el -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono están sustituidos, cada uno de ellos independientemente, con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de -C(=O)-OR²¹, Het¹ y S-Het³;
R³ es hidrógeno;
R⁴ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido con un sustituyente seleccionado de -C(=O)-OR²¹ o Het¹;
R⁵ y R⁶ están seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde por lo

menos uno de R^5 y R^6 está seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y donde cada uno del alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y el alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de $-C(=O)-OR^{21}$, Het^1 y $-S-Het^3$;

R^{21} está seleccionado de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente;

arilo representa fenilo; y

heteroarilo representa tiofenilo, 3,4-dihidro-1(2H)-benzopirano o indolilo.

4.- El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el sustituyente Y, en sus definiciones, comprende por lo menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, Het^1 , $-O-Het^2$ y $-S-Het^3$.

5.- El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, condicionado a que, cuando Y representa un arilo o heteroarilo sustituido con un sustituyente seleccionado de $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, y donde R^{21} y R^{22} representan un alquilo de 1 a 20 átomos de carbono no sustituido, dichos $-C(=O)-OR^{21}$ o $-C(=O)-SR^{22}$ están en la posición meta o para con respecto a la unión del arilo o el heteroarilo al resto de la molécula.

6.- El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:

Y es 2-oxo-2,3-dihidrobenzofuranilo o Y es un fenilo o un tiofenilo; dichos fenilo y tiofenilo están sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^3R^4$, $-NR^5R^6$, $-O$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alqueno de 2 a 8 átomos de carbono;

donde $-O$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y alqueno de 2 a 8 átomos de carbono están sustituidos independientemente, cada uno de ellos, con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^3R^4$, Het^1 , $-O-Het^2$ y $-S-Het^3$;

R^3 es hidrógeno;

R^4 está seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^7R^8$, Het^1 , $-O-Het^2$, $-S-Het^3$, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S- y alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-; o

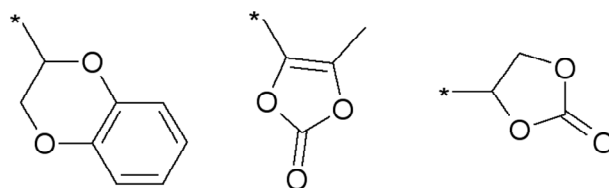
R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^9R^{10}$, Het^1 o alquil de 1 a 6 átomos de carbono; donde el alquil de 1 a 6 átomos de carbono está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de Het^1 , $-O-Het^2$ y $-S-Het^3$;

R^5 y R^6 están seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquil de 1 a 6 átomos de carbono- $C(=O)-$; donde por lo menos uno de R^5 y R^6 está seleccionado de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquil de 1 a 6 átomos de carbono- $C(=O)-$ y donde cada uno de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquil de 1 a 6 átomos de carbono- $C(=O)-$ está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de $-C(=O)-OR^{21}$, $-Het^1$, $-O-Het^2$ y $-S-Het^3$;

R^7 y R^8 están seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno o alquil de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de $-C(=O)-OR^{21}$ y $-C(=O)-NH_2$;

R^{21} está seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono y arilo sustituido opcionalmente;

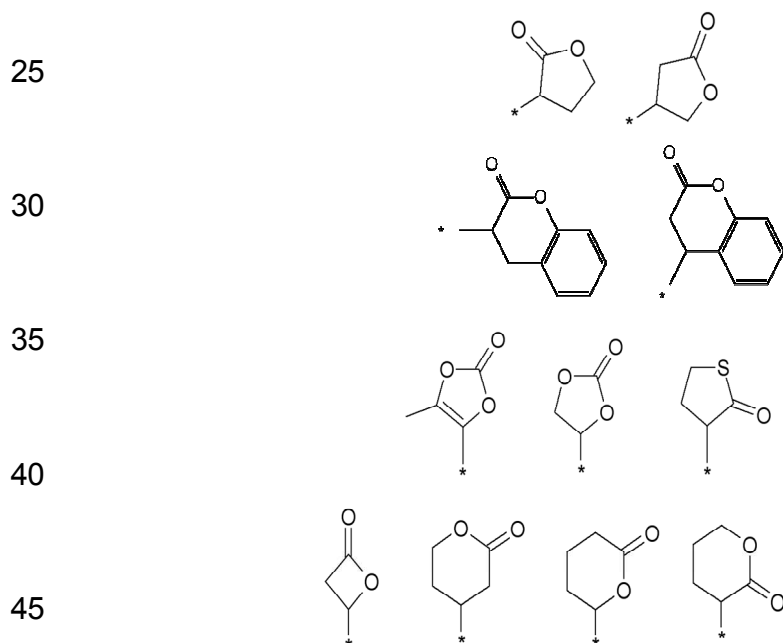
donde el alquilo de 1 a 20 átomos de carbono está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o más sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste de halo, hidroxilo, aril-O-, aril-S-, aril-S(=O)₂-, aril-C(=O)-, $-O-C(=O)-$ alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-, arilo, heteroarilo, heterociclilo, o de la fórmula:



5 R^{21} , tomado junto con el oxicarbonilo y el fenilo a los que está unido, forma un éster cíclico que consiste de:



20 halo; donde q es un entero de 1 a 6;
 R²² es alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o más sustituyentes
 Het¹, Het² y Het³ están seleccionados independientemente del grupo que comprende:



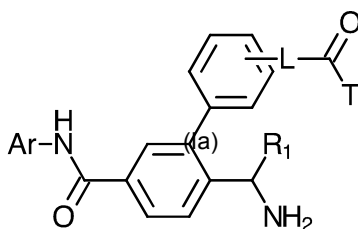
50 cuando se usa aquí, heterociclilo está seleccionado del grupo que consiste de piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, 1,3-dioxanilo, 3-dioxolanilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, indolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo y hexahidrofuro[3,2-b]furanilo; en particular, piperidinilo, 1,3-dioxanilo, indolinilo, tetrahidropiranilo y tetrahidrofuranilo;

55 cuando se usa aquí, arilo está seleccionado del grupo que consiste de: fenilo, naftilo, 1,4-dihidronaftilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo; donde el arilo está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

cuando se usa aquí, heteroarilo está seleccionado del grupo que consiste de furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo,

pirazinilo, triazinilo, benzofuranilo, benzopiranilo, 1(4H)-benzopiranilo, 1(2H)-benzopiranilo, 3,4-dihidro-1(2H)-benzopiranilo y 2,3-dihidro-1(4H)-benzopiranilo; donde el heteroarilo está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, seleccionados de halógeno, oxo, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

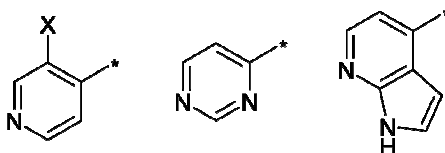
7.- El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, representado por la fórmula Ia, o su estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato o solvato:



donde:

R¹ está seleccionado del grupo que comprende hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

Ar está seleccionado del grupo que comprende:



donde X está seleccionado del grupo que comprende hidrógeno o halo;

L es una ligadura directa, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o -O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

T es -O-R²¹ o -NR⁷R⁸;

R³ está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de -C(=O)-OR²¹, -C(=O)-SR²², -C(=O)-NR⁷R⁸, Het¹, -O-Het², -S-Het³, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S- y alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-; en particular, R³ es hidrógeno;

R⁴ está seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de los cuales está seleccionado independientemente del grupo que consiste de: C(=O)-OR²¹, -C(=O)-SR²², -C(=O)-NR⁷R⁸, Het¹, -O-Het², -S-Het³, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S- y alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-; más en particular, R⁴ está seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de los cuales está seleccionado independientemente del grupo que consiste de C(=O)-OR²¹, -C(=O)-SR²², -C(=O)-NR⁷R⁸, Het¹, -O-Het², y -S-Het³, o:

R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de: C(=O)-OR²¹, -C(=O)-SR²², -C(=O)-NR⁹R¹⁰, Het¹, -O-Het², -S-Het³, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde el alquilo de 1 a 6 átomos de carbono está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de C(=O)-OR²¹, -C(=O)-SR²², -C(=O)-NR⁹R¹⁰, Het¹, -O-Het², -S-Het³, en particular, R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de C(=O)-OR²¹, -C(=O)-SR²², -C(=O)-NR⁹R¹⁰, Het¹, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, donde el alquilo de 1 a 6 átomos de carbono está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de Het¹, -O-Het² y -S-Het³;

R⁷ y R⁸ están seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de arilo, heteroarilo, cicloalqueno de 3 a 6 átomos de carbono, -C(=O)-OR²¹ y -C(=O)-

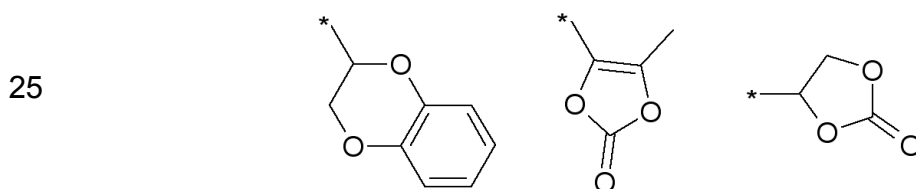
NH₂; en particular, R⁷ y R⁸ están seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de -C(=O)-OR²¹ y -C(=O)-NH₂;

5 R⁹ y R¹⁰ están seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes -C(=O)-OR²¹;

10 R¹³ y R¹⁴ están seleccionados independientemente del grupo que consiste de: hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquil de 1 a 6 átomos de carbono-C(=O)- y donde cada uno de dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquil de 1 a 6 átomos de carbono-C(=O)- está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de C(=O)-OR²¹, -C(=O)-SR²², -Het¹, -O-Het², -S-Het³;

15 R²¹ está seleccionado del grupo que consiste de: alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, alqueno de 1 a 20 átomos de carbono, alquino de 1 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, sustituido opcionalmente, heterociclilo sustituido opcionalmente y arilo sustituido opcionalmente;

20 donde el alquilo de 1 a 20 átomos de carbono está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o más sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste de: halo, ciano, hidroxilo, aril-O-, aril-S-, aril-S(=O)₂-, aril-C(=O)-, -C(=O)-NR¹³R¹⁴, -O-C(=O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S-, arilo, heteroarilo, heterociclilo y cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, o de la fórmula:



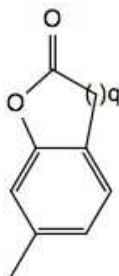
30

o:

R²¹, tomado junto con el oxicarbonilo y el fenilo a los que está unido, forma un éster cíclico que consiste de:

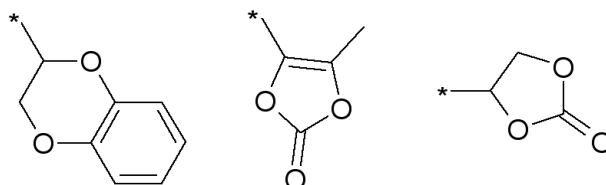
35

40



45

50



donde q es un entero de 1 a 6;

55 R²² es un alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o más sustituyentes halo; Het¹, Het² y Het³ están seleccionados independientemente del grupo que comprende:

5

10

15

20

25

30

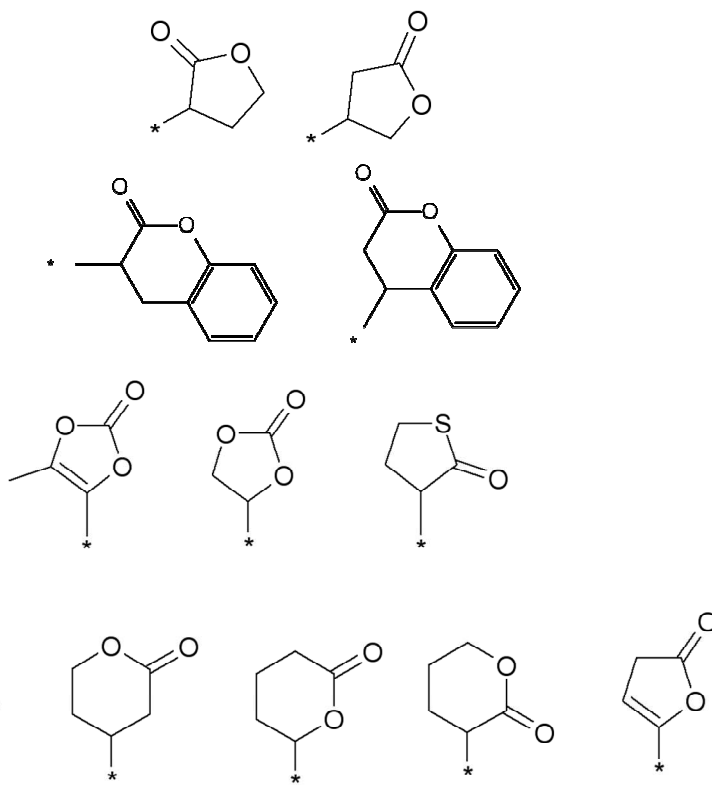
35

40

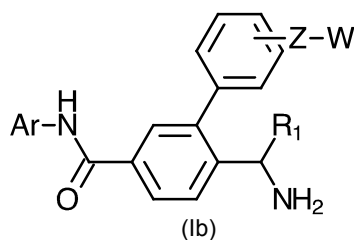
45

50

55



8.- El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, representado por la fórmula Ib, o su estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato o solvato:

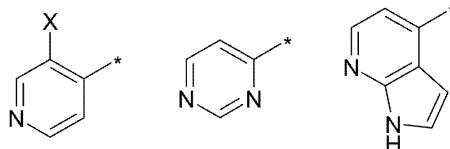


en la que:

R¹ está seleccionado del grupo que comprende hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

Ar está seleccionado del grupo que comprende:

5



10

donde X está seleccionado del grupo que comprende hidrógeno o halo;

Z es un radical bivalente seleccionado del grupo que consiste de $-O-$, $-NR^5-$ y $-NR^5-C(=O)-$;

15

W representa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido con un sustituyente seleccionado de $-O-$, $-S-Het^3$ o $C(=O)-NR^3R^4$;

20

R^3 está seleccionado del grupo que consiste de: hidrógeno, alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^7R^8$, Het^1 , $-O-Het^2$, $-S-Het^3$, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S y alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-, en particular, R^3 es hidrógeno;

25

R^4 está seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de los cuales está seleccionado del grupo que consiste de: $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^7R^8$, Het^1 , $-O-Het^2$, $-S-Het^3$, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S y alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-; más en particular, R^4 está seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno de los cuales está seleccionado independientemente de $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^7R^8$, Het^1 , $-O-Het^2$ y $-S-Het^3$; o

30

R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^9R^{10}$, Het^1 , $-O-Het^2$, $-S-Het^3$ o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde el alquilo de 1 a 6 átomos de carbono está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^9R^{10}$, Het^1 , $-O-Het^2$ y $-S-Het^3$; en particular, R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de: $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^9R^{10}$, Het^1 o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde el alquilo de 1 a 6 átomos de carbono está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de los cuales está seleccionado independientemente del grupo que consiste de Het^1 , $-O-Het^2$ y $-S-Het^3$;

35

R^5 es hidrógeno;

40

R^7 o R^8 están seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de arilo, heteroarilo, cicloalqueno de 1 a 6 átomos de carbono, $-C(=O)-OR^{21}$ y $-C(=O)-NH_2$; en particular, R^7 y R^8 están seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de $-C(=O)-OR^{21}$ y $-C(=O)-NH_2$;

45

R^9 y R^{10} están seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes $-C(=O)-OR^{21}$;

50

R^{13} y R^{14} están seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquil de 1 a 6 átomos de carbono-C(=O)-; y donde cada uno del alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquil de 1 a 6 átomos de carbono-C(=O)- está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste de $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, Het^1 , $-O-Het^2$ y $-S-Het^3$;

55

R^{21} está seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, alqueno de 1 a 20 átomos de carbono, alquino de 1 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, opcionalmente sustituido; heterociclilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido;

donde el alquilo de 1 a 20 átomos de carbono está sustituido opcionalmente con 1, 2 3 o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, hidroxil, aril-O-, aril-S-, aril-S(=O)₂-, aril-

C(=O), -C(=O)-NR¹³R¹⁴, -O-C(=O)-alquil de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-O-, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S-, ariilo, heteroarilo, heterociclilo y cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono, o de la fórmula:

5

10

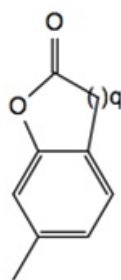
15

20

o:
R²¹, tomado junto con el oxicarbonilo y el fenilo a los que está unido, forma un éster cíclico que consiste de:

25

30



35

donde q es un entero de 1 a 6;

R²² es alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o más sustituyentes

halo;

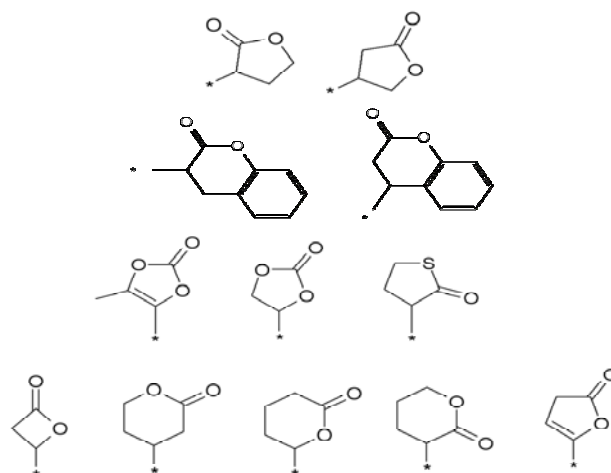
Het¹, Het² y Het³ están seleccionados independientemente del grupo que comprende:

40

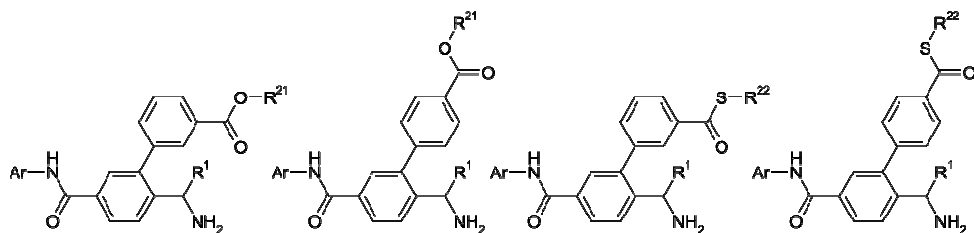
45

50

55



9.- Los compuestos que se definieron en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y representados por una de las fórmulas estructurales IIa, IIIa, IVa, Va, VIa, VIIa, IXa, Xa, IIb, IIIb, IVb, Vb, VIb, VIIb, IXb, Xb, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIIIa, XIXa, XXa, XXIa, XXIB, XXIIa, XXIIIa o XXIVa

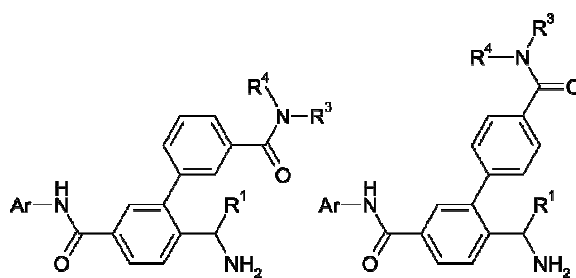


IIa

IIb

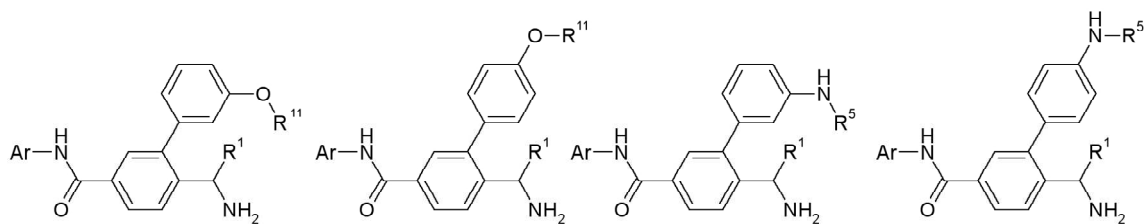
IIIa

IIIb



IVa

IVb

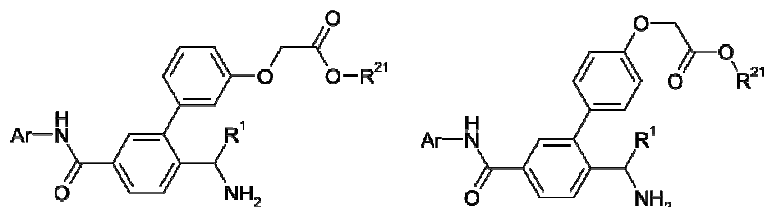


Va

Vb

VIa

VIb



VIIa

VIIb

5

10

15

20

25

30

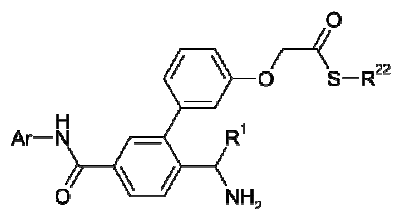
35

40

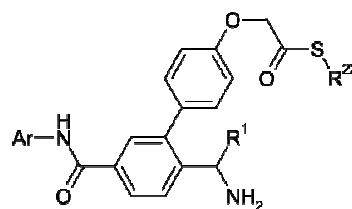
45

50

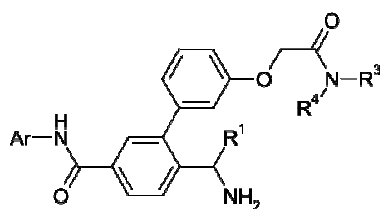
55



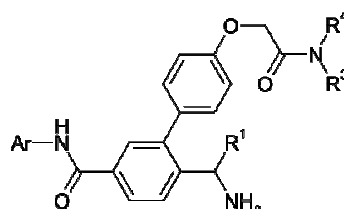
VIIIa



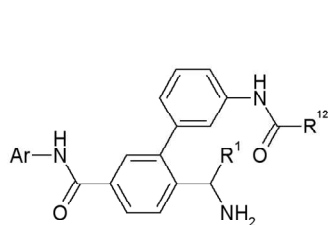
VIIIb



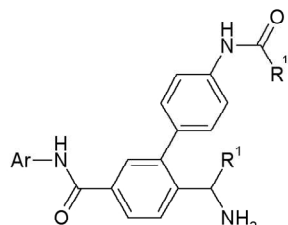
IXa



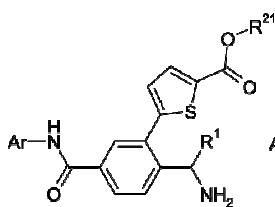
IXb



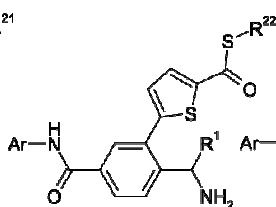
Xa



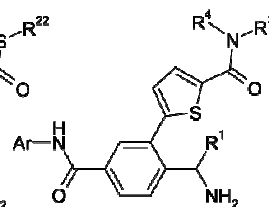
Xb



XI



XII

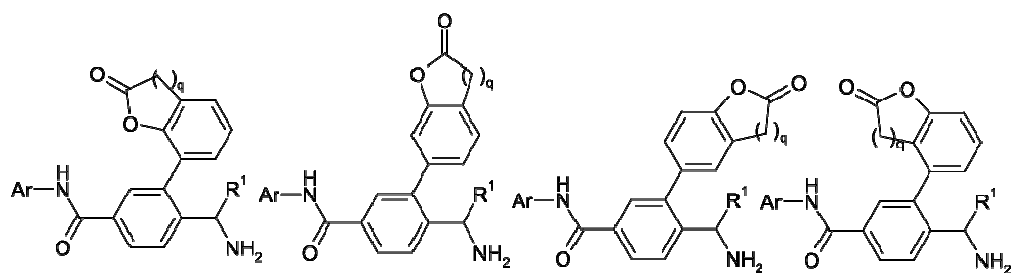


XIII

5

10

15



XIV

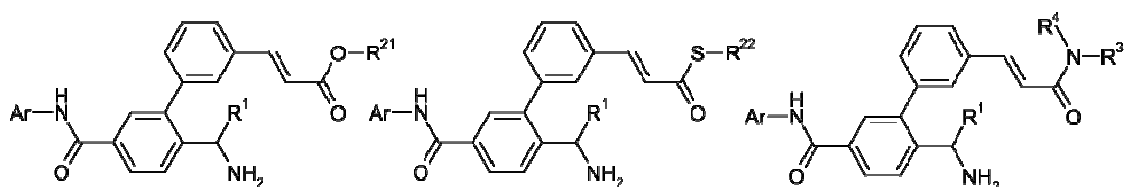
XV

XVI

XVII

20

25



XVIIIa

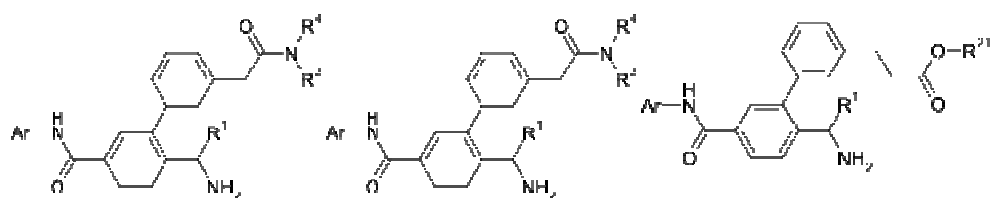
XIXa

XXa

30

35

40



XXIa

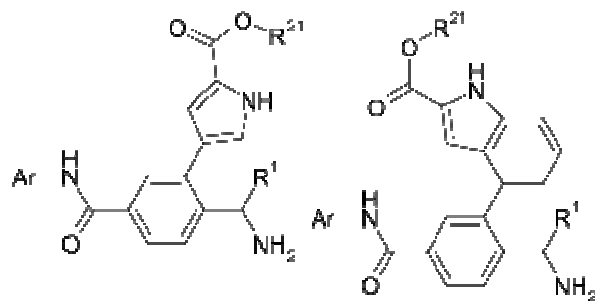
XXIb

XXIc

45

50

55



XXIIIa

XXIVa

donde: q es un entero de 2 a 6;

5 R^{11} es un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido, o un alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono sustituido; cada uno de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono está sustituido independientemente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de $C(=O)-OR^{21}$, $C(=O)-SR^{22}$, $-C(=O)-NR^3R^4$, Het^1 , $-O-Het^2$ y $-S-Het^3$;

10 R^{12} es un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido, un alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido o un alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono sustituido; dichos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil de 1 a 6 átomos de carbono-S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono están sustituidos, cada uno de ellos independientemente, con 1, 2 o 3 sustituyentes; estando seleccionado cada uno de ellos independientemente del grupo que consiste de arilo, heteroarilo, cicloalquenilo de 3 a 6 átomos de carbono, $-C(=O)-OR^{21}$, $-C(=O)-SR^{22}$, Het^1 , $-O-Het^2$ y $-S-Het^3$; y
15 donde Ar, R^1 , R^{21} , R^{22} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Het^1 , Het^2 y Het^3 tienen los mismos significados que fueron definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

20 10.- Un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para uso como una medicina humana o veterinaria.

11.- Una composición que comprende un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para uso como medicina humana o veterinaria.

25 12.- Un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una composición como se definió en la reivindicación 11, para utilizar en la prevención y/o el tratamiento de por lo menos una enfermedad o un trastorno, en el que esté implicada la ROCK; tales como las enfermedades conectadas con la función celular del músculo liso, la inflamación, la fibrosis, la excesiva proliferación de células, la angiogénesis excesiva, la hiper-reactividad, la disfunción de barrera, la neurodegeneración y la remodelación.

30 13.- Un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una composición como se definió en la reivindicación 11, para utilizar en la prevención y/o el tratamiento de por lo menos una enfermedad o un trastorno seleccionados del grupo que consiste de: enfermedades de los ojos, enfermedades de las vías respiratorias, enfermedades de garganta, nariz y oído; enfermedades intestinales, enfermedades cutáneas, enfermedades cardiovasculares y vasculares, enfermedades inflamatorias, trastornos neurológicos, enfermedades proliferantes, enfermedades del riñón, disfunción sexual, enfermedades de los huesos, hiperplasia prostática benigna, rechazo de trasplantes, espasmos, hipertensión, enfermedad de vejiga obstruida y alergia.

35 14.- Un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una composición como se definió en la reivindicación 11, para utilizar en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades de los ojos, seleccionadas del grupo que consiste de: retinopatía, neuropatía óptica, glaucoma, enfermedades inflamatorias de los ojos y enfermedades retinales degenerativas, tales como degeneración macular y retinitis pigmentosa, de preferencia, glaucoma.

40