

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 464 350**

51 Int. Cl.:

A61K 31/53 (2006.01)

C07D 253/06 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2003 E 03778700 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2014 EP 1581232**

54 Título: **Derivado de 3-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-(1,2,4)triazin-2-il)-benzamida como inhibidor de P2X7 para el tratamiento de enfermedades inflamatorias**

30 Prioridad:

31.12.2002 US 437505 P

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

02.06.2014

73 Titular/es:

**PFIZER PRODUCTS INC. (100.0%)
Eastern Point Road
Groton, CT 06340 , US**

72 Inventor/es:

**DOMBROSKI, MARK ANTHONY y
DUPLANTIER, ALLEN JACOB**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 464 350 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

Derivado de 3-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-(1,2,4)triazin-2-il)-benzamida como inhibidor de P2X₇ para el tratamiento de enfermedades inflamatorias

5 La presente invención se refiere a nuevos inhibidores de benzamida del receptor P2X₇, a procedimientos para su preparación, a intermedios útiles en su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en terapia. Los compuestos activos de la presente invención son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias tales como artrosis y artritis reumatoide, alergias, asma, EPOC, cáncer, reperfusión o isquemia en ictus o ataque cardíaco, enfermedades autoinmunitarias y otros trastornos. Los compuestos activos también son antagonistas del receptor P2X₇.

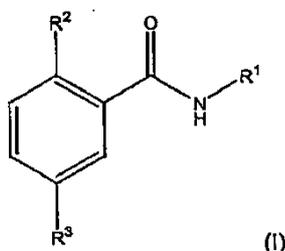
10 El receptor P2X₇ (previamente conocido como receptor P2Z), que funciona como canal iónico dependiente de ligando, está presente en diversos tipos de células, mayoritariamente en las células que se sabe que están implicadas en el proceso inflamatorio/inmunitario, específicamente macrófagos, mastocitos y linfocitos (T y B). La activación del receptor P2X₇ por nucleótidos extracelulares, en particular trifosfato de adenosina, conduce a la liberación de interleucina-1 β (IL-1 β) y a la formación de células gigantes (macrófagos/células de microglía),
15 desgranulación (mastocitos) y proliferación (linfocitos T), apoptosis y liberación de L-selectina (linfocitos). Los receptores P2X₇ también están localizados en células presentadoras de antígeno (APC), queratinocitos, células acinares salivares (células parótidas), hepatocitos y células mesangiales.

En la técnica se conocen antagonistas de P2X₇, tales como los descritos en las publicaciones de Patentes Internacionales WO 01/46200, WO 01/42194, WO 01/44213, WO99/29660, WO 00/61569. WO 99/29661. WO 99/29686, WO 00/71529, WO 01/44170, WO 03/042190 y WO 03/042191.

En varias publicaciones, tales como las publicaciones de Patentes Internacionales WO 97/22600, EP 138.527, WO 00/71509, WO 98/28269, WO 99/17777 y WO 01/58883 se describen benzamidas, heteroarilamidas y amidas inversas para usos distintos de la inhibición del receptor P2X₇.

Sumario de la invención

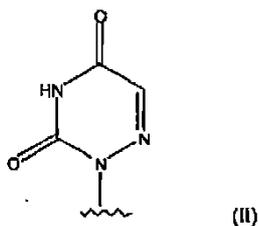
25 La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula



30 en la que R¹ es un alquilo(C₁-C₈) sustituido opcionalmente con cicloalquilo (C₃-C₁₀), arilo(C₆-C₁₀), heterociclilo (C₁-C₁₀) o heteroarilo(C₁-C₁₀); en la que cada uno de dichos alquilo(C₁-C₆) cicloalquilo (C₃-C₁₀), arilo(C₆-C₁₀), heterociclilo (C₁-C₁₀) o heteroarilo(C₁-C₁₀) están sustituidos opcionalmente con de uno a tres restos adecuados seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidróxido, halógeno, -CN, alquilo(C₁-C₆), HOalquilo(C₁-C₈), alquilo(C₁-C₈)-NH(C=O)-, NH₂(C=O)-, alcoxi(C₁-C₆) o cicloalquilo(C₃-C₁₀), en la que dicho cicloalquilo(C₃-C₁₀) está sustituido opcionalmente con uno o tres restos seleccionados de halógeno o alquilo(C₁-C₈);

R² es hidrógeno, halógeno, -CN y alquilo(C₁-C₆), en el que dicho alquilo (C₁-C₆) está sustituido opcionalmente con de uno a tres restos adecuados seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidróxido, amino, -CN, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), -CF₃, CP₃O-, alquilo (C₁-C₆)-NH-, [alquilo(C₁-C₆)]₂-N-, alquilo(C₁-C₆)-S-, alquilo(C₁-C₈)-(S=O)-, alquilo(C₁-C₆)-(SO₂)-, alquilo(C₁-C₆)-O-(C=O)-, formilo, alquilo(C₁-C₆)-(C=O)-, y cicloalquilo(C₃-C₆); y

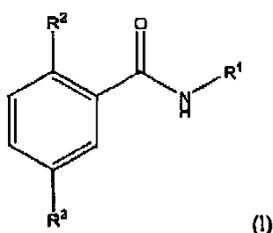
40 R³ es un heterociclilo(C₁-C₁₀) unido por un nitrógeno adecuadamente sustituido de la fórmula:



o las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

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

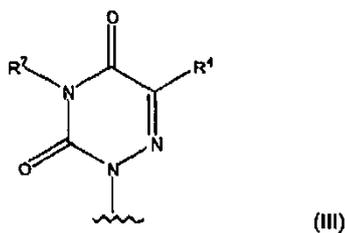
5



10 en la que R¹ es un alquilo(C₁-C₆) sustituido opcionalmente con cicloalquilo(C₃-C₁₀), arilo(C₃-C₁₀), heterociclilo(C₁-C₁₀) o heteroarilo (C₁-C₁₀), en la que cada uno de dichos alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₁₀), arilo(C₈-C₁₀), heterociclilo(C₁-C₁₀) o heteroarilo (C₁-C₁₀), están sustituidos opcionalmente con de uno a tres restos adecuados seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, CN-, alquilo (C₁-C₆), HOalquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-NH(C=O)-, NH₂(C=O), alcoxi (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₁₀), en el que dicho cicloalquilo (C₃-C₁₀) está opcionalmente sustituido por uno o más restos seleccionados de halógeno o alquilo (C₁-C₆)-;

15 R² es hidrógeno, halógeno, -CN y alquilo(C₁-C₆), en el que dicho alquilo (C₁-C₆) está sustituido opcionalmente con de uno a tres restos adecuados seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, -CN, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), -CF₃, CF₃O-, alquilo (C₁-C₆)-NH-, [alquilo(C₁-C₆)]₂-N-, alquilo(C₁-C₆)-S-, alquilo(C₁-C₆)-(S=O)-, alquilo(C₁-C₆)-(SO₂)-, alquilo(C₁-C₆)-O-(C=O)-, formilo, alquilo(C₁-C₆)-(C=O)-, y cicloalquilo(C₃-C₆);

20 R³ es un heterociclilo(C₁-C₁₀) unido a nitrógeno de la fórmula:



25 en la que R⁴ se selecciona del grupo de sustituyentes adecuados, tales como hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -CN, HO-alquilo (C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆) sustituido opcionalmente con de uno a tres restos flúor, alcoxi (C₁-C₆) sustituido opcionalmente con de uno a tres flúor, HO₂C-, alquilo (C₁-C₉)-O-(C=O)-, R⁵R⁶(O₂S)-, alquilo (C₁-C₆)-(O₂S)-NH-, alquilo (C₁-C₆)-O₂S-[alquilo (C₁-C₈)-N]-, R⁷R⁸(C=O)-, R⁹R⁹N(CH₂)_m-, arilo (C₀-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₉), heteroarilo (C₁-C₁₀), heterociclilo (C₁-C₁₀), arilo (C₆-C₁₀)-o-, cicloalquilo (C₃-C₈)-O-, heteroarilo (C₁-C₁₀)-O- y heterociclilo (C₁-C₁₀)-O-; y

30 R⁷ se selecciona del grupo de sustituyentes adecuados, tales como hidrógeno, y alquilo (C₁-C₆) sustituido opcionalmente con de uno a tres halógenos, hidroxilo, -CN, alcoxi (C₁-C₆)-, alquenoxi (C₂-C₆), alquilo (C₁-C₆)-SO₂-, NH₂-, (alquilo (C₁-C₆))_n-N-, (alquenilo (C₂-C₆))_n-N-, (alquinilo (C₂-C₆))_n-N-, NH₂(C=O)-, alquilo (C₁-C₆)-(C=O)N-, (alquilo (C₁-C₆))_n-N-(C=O), alquenilo (C₂-C₆)-(C=O)N-, (alquenilo (C₂-C₆))_n-N-(C=O)-, alquinilo (C₂-

5 C_6)-(C=O)N-, (alquinilo $(C_2-C_8)_m$ -N-(C=O), alquilo (C_1-C_6) -(C=O)-, alqueno (C_2-C_6) -(C=O)-, alquinilo (C_2-C_6) -(C=O)-, cicloalquilo (C_3-C_{10}) -(C=O)-, (heterociclo (C_1-C_{10}) -(C=O)-, arilo (C_6-C_{10}) -(C=O), heteroarilo (C_1-C_{10}) -(C=O), alquilo (C_1-C_6) -(C=O)O-, alqueno (C_2-C_8) -(C=O)O-, alquinilo (C_2-C_8) -(C=O)O-, alquilo (C_1-C_8) -O(C=O)-, alqueno (C_2-C_8) -O-(C=O)-, alquinilo (C_2-C_6) -O-(C=O)-, cicloalquilo (C_3-C_{10}) , arilo (C_6-C_{10}) , heterociclo (C_1-C_{10}) y heteroarilo (C_1-C_{10}));

10 en la que R^4 y R^7 pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos en cualquier átomo de carbono alifático o aromático por de uno a tres restos adecuados seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxiamino, -CN, alquilo (C_1-C_6) , alcoxi (C_1-C_6) , -CF₃, CF₃O-, alquilo (C_1-C_5) -, [alquilo (C_1-C_8)]₂-N-, alquilo (C_1-C_6) -S-, alquilo (C_1-C_6) -(S=O)-, alquilo (C_1-C_6) -(SO₂)-, alquilo (C_1-C_6) -O-(C=O)-, formilo, alquilo (C_1-C_6) -(C=O)- y cicloalquilo (C_3-C_8) ;

R^5 y R^6 se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) , HO-alquilo (C_2-C_6) y cicloalquilo (C_3-C_6) o R^5 y R^6 pueden opcionalmente tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 3 a 8 miembros;

n es un número entero de cero a dos; y

15 m es un número entero de uno a dos;

o las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

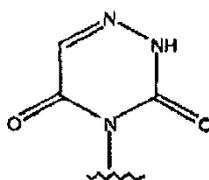
20 La presente invención también se refiere a las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I. Los ácidos que se utilizan para preparar las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos base de la presente invención mencionados anteriormente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

25 La invención también se refiere a sales de adición de base de fórmula I. Las bases químicas que pueden utilizarse como reactivos para preparar sales de base farmacéuticamente aceptables de estos compuestos de fórmula I que son de naturaleza ácida, son las que forman sales de base no tóxicas con dichos compuestos. Dichas sales de bases no tóxicas incluyen, entre otras, las derivadas de dichos cationes farmacológicamente aceptables, tales como cationes de metales alcalinos (p. ej., potasio y sodio) y cationes de metales alcalinotérreos (p. ej., calcio y magnesio), amoníaco, o sales de adición de amina solubles en agua tales como N-metilglucamina-(meglumina), y las sales de (alcohol inferior)-amonio y otras sales de bases de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

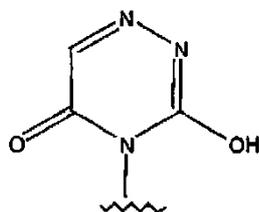
35 La presente invención también comprende compuestos de fórmula I que contienen grupos protectores. Un experto en la técnica también apreciará que los compuestos de la invención también se pueden preparar con determinados grupos protectores que son útiles para la purificación o almacenamiento, y que se pueden eliminar antes de la administración a un paciente. La protección y desprotección de los grupos funcionales se describe en "Protective Groups In Organic Chemistry", edited by J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) y "Protective Groups in Organic synthesis", 3rd edition, T.W. Greene and P.G.M. Wuts. Wiley-Interscience (1999).

40 Los compuestos de la presente invención incluyen todos los estereoisómeros (p. ej., isómeros cis y trans) y todos los isómeros ópticos de los compuestos de la fórmula I (p. ej., enantiómeros R y S), así como mezclas racémicas, diastereómeras y otras mezclas de dichos isómeros.

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



Un experto en la técnica apreciará que este grupo también puede dibujarse como su tautómero

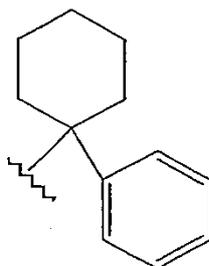


- 5 La presente invención también incluye atropoisómeros de la presente invención. Atropoisómeros se refiere a compuestos de fórmula I que se pueden separar en isómeros con rotación restringida.

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

- 10 Con "sustituyente adecuado" se quiere decir un grupo funcional química y farmacéuticamente aceptable, es decir un resto que no anula la actividad biológica de los compuestos de la invención. Los expertos en la técnica pueden seleccionar de forma rutinaria dichos sustituyentes adecuados. Ejemplos ilustrativos de sustituyentes adecuados incluyen, entre otros, grupos halógeno, grupos perfluoroalquilo, grupos perfluoroalcoxi, grupos alquilo, grupos alquenilo, grupos alquinilo, grupos hidroxilo, grupos oxo, grupos mercapto, grupos alquiltio, grupos alcoxi, grupos arilo o heteroarilo, grupos ariloxi o heteroariloxi, aralquilo o heteroaralquilo, grupos aralcoxi o heteroaralcoxi, grupos HO-(C=O)-, grupos amino, grupos alquilo y dialquilamino, grupos carbamoilo, grupos alquilcarbonilo, grupos alcoxycarbonilo, grupos alquillaminocarbonilo, grupos dialquilaminocarbonilo, grupos carbonilo, grupos arilcarbonilo, grupos ariloxicarbonilo, grupos alquilsulfonilo y similares. Los expertos en la técnica apreciarán que muchos sustituyentes se pueden sustituir por sustituyentes adicionales. Otros ejemplos de sustituyentes adecuados incluyen los citados en la definición de compuestos de fórmula I, incluyendo de R¹ a R⁷, como se ha definido anteriormente en el presente documento.

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



- 25 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo", así como los restos alquilo de otros grupos a los que se hace referencia en el presente documento (p. ej., alcoxi), puede ser lineal o ramificado (tal como metilo, etilo, *n*-propilo, *isopropilo*, *n*-butilo, *iso*-butilo, butilo *secundario*, butilo *terciario*); sustituido opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes adecuados tal y como se ha definido anteriormente, tales como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C₁-C₆), ariloxi(C₆-C₁₀), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C₁-C₆). La frase "cada uno de dichos alquilos" como se usa en el presente documento, se refiere a cualquiera de los restos alquilo precedentes en un grupo tal como alcoxi, alquenilo o alquilamino. Los alquilos preferidos incluyen alquilo (C₁-C₆), más preferentemente alquilo (C₁-C₄) y lo más preferentemente metilo y etilo.

- 35 Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico mono, bicíclico o tricíclico (p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.2.1]octanilo y biciclo[5.2.0]nonanilo, etc.); que contiene opcionalmente 1 ó 2 dobles enlaces y sustituidos opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes adecuados tal y como se ha definido anteriormente, tales como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C₁-C₆), ariloxi(C₆-C₁₀), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C₁-C₆).

Como se usa en el presente documento, el término halógeno incluye flúor, cloro, bromo o yodo o fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro.

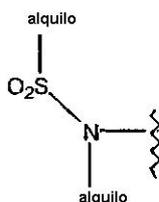
5 Como se usa en el presente documento, el término "alqueno" significa radicales insaturados de cadena lineal o ramificada de 2 a 6 átomos de carbono, incluyendo, entre otros, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), *iso*-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares; sustituidos opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes adecuados tal y como se ha definido anteriormente, tales como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C₁-C₆), ariloxi(C₆-C₁₀), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C₁-C₆).

10 Como se usa en el presente documento, el término "alquinilo" significa radicales de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen un triple enlace, incluyendo, entre otros, etinilo, propinilo, butinilo y similares; sustituidos opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes adecuados tal y como se ha definido anteriormente, tales como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C₁-C₆), ariloxi(C₆-C₁₀), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C₁-C₆).

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

Como se usa en el presente documento, el término "oxo" se utiliza en el presente documento para expresar un radical oxígeno con doble enlace (=O) en el que el otro átomo que interviene en la unión es un átomo de carbono. También se puede pensar en dicho radical como un grupo carbonilo.

20 Como se usa en el presente documento, la expresión "alquilo (C₁-C₄)-O₂S-[alquilo (C₁-C₄)-N]-" se usa en el presente documento para expresar un radical de la fórmula



25 Como se usa en el presente documento, el término "arilo" significa radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y similares; sustituidos opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes adecuados tal y como se ha definido anteriormente, tales como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C₁-C₆), ariloxi(C₆-C₁₀), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C₁-C₆).

30 Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a un grupo heterocíclico aromático normalmente con un heteroátomo seleccionado de O, S y N en el anillo. Además de dicho heteroátomo, el grupo aromático puede tener opcionalmente hasta cuatro átomos de N en el anillo. Por ejemplo, el grupo heteroarilo incluye piridilo, piracinilo, pirimidinilo, piridacinilo, tienilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo (p. ej., 1,3-oxazolilo, 1,2-oxazolilo), tiazolilo (p. ej., 1,2-tiazolilo, 1,3-tiazolilo), pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo (p. ej., 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), oxadiazolilo (p. ej., 1,2,3-oxadiazolilo), tiadiazolilo (p. ej., 1,3,4-tiadiazolilo), quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, benzofurilo, indolilo, y similares; sustituidos opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes adecuados tal y como se ha definido anteriormente, tales como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C₁-C₆), ariloxi(C₆-C₁₀), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C₁-C₆). Los grupos heteroarilo particularmente preferidos incluyen oxazolilo, imidazolilo, piridilo, tienilo, furilo, tiazolilo, piridacinilo y pirazolilo.

40 El término "heterocíclico" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo cíclico que contiene 1-9 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O, S(O)_n o NR. Ejemplos de dichos anillos incluyen azetidínilo, tetrahidrofuranilo, imidazolidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperacinilo, oxazolidínilo, tiazolidínilo, pirazolidínilo, tiomorfolínilo, tetrahidrotiacinilo, tetrahidrotiadiacinilo, morfolínilo, oxetanilo, tetrahidrodiacinilo, oxacinilo, oxatiacinilo, indolínilo, isoindolínilo, quinuclidínilo, cromanilo, isocromanilo, benzoxacinilo, y similares. Ejemplos de dichos sistemas de anillo monocíclico saturado o parcialmente saturado son tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, imidazolidin-1-ilo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperacin-1-ilo, piperacin-2-ilo, piperacin-3-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidina, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,3-pirazolidin-1-ilo, tiomorfolínilo, 1,2-tetrahidrotiacin-2-ilo, 1,3-tetrahidrotiacin-3-ilo, tetrahidrotiadiacin-ilo, morfolínilo, 1,2-tetrahidrodiacin-2-ilo, 1,3-tetrahidrodiacin-1-ilo, 1,4-oxacin-2-ilo, 1,2,5-oxatiacin-4-ilo y similares; que contienen opcionalmente 1 ó 2 dobles enlaces y sustituidos opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes adecuados tal y como se ha definido anteriormente, tales como flúor, cloro, trifluorometilo,

alcoxi (C₁-C₆), ariloxi (C₆-C₁₀), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo (C₁-C₆). Los compuestos heterocíclicos preferidos incluyen tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperacinilo y morfolinilo.

Los heteroátomos de nitrógeno, como se usa en el presente documento, se refieren a N=, >N y -NH; en los que -N= se refiere a un doble enlace con nitrógeno; >N se refiere a un nitrógeno que contiene dos conexiones de enlace, y -N se refiere a un nitrógeno que contiene un enlace.

“Realización” como se usa en el presente documento, se refiere a agrupamientos específicos de compuestos o a usos en subgéneros discretos. Dichos subgéneros se pueden reconocer de acuerdo con un sustituyente particular, tal como un grupo R¹ o R³ específico. Otros subgéneros se pueden reconocer de acuerdo con combinaciones de distintos sustituyentes, tales como todos los compuestos en los que R² es cloro y R¹ es alquilo (C₁-C₄), sustituido opcionalmente con cicloalquilo (C₃-C₁₀). La frase “en combinación con cada una de las realizaciones mencionadas anteriormente” se refiere a combinaciones de la realización identificada con cada realización previamente identificada en la memoria. Por lo tanto, una realización de compuestos en los que R¹ es alquilo (C₁-C₄), sustituido opcionalmente con cicloalquilo (C₃-C₁₀) “en combinación con cada una de las realizaciones mencionadas anteriormente” se refiere a realizaciones adicionales que comprenden combinaciones con cada realización previamente identificada en la memoria.

Por tanto, la invención proporciona compuestos en los que R¹ es alquilo (C₁-C₄), sustituido opcionalmente con cicloalquilo (C₃-C₁₀); en el que dicho alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₁₀) están sustituidos opcionalmente con de uno a tres sustituyentes adecuados seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, CN-, alquilo (C₁-C₆), HOalquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-NH(C=O)-, NH₂(C=O)-, alcoxi (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₁₀), en el que dicho cicloalquilo (C₃-C₁₀) está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de halógeno o alquilo (C₁-C₆)-.

La invención proporciona adicionalmente compuestos en los que R¹ es alquilo (C₁-C₄), sustituido opcionalmente con arilo (C₆-C₁₀); en el que dicho alquilo (C₁-C₄) o arilo (C₆-C₁₀) están sustituidos opcionalmente con de uno a tres sustituyentes adecuados seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, CN-, alquilo (C₁-C₆), HOalquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-NH(C=O)-, NH₂(C=O)-, alcoxi (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₁₀), en el que dicho cicloalquilo (C₃-C₁₀) está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de halógeno o alquilo (C₁-C₆)-.

Además, la invención contempla compuestos en los que R² es halógeno y alquilo (C₁-C₆), y, preferentemente, compuestos en los que R² es cloro y metilo o etilo.

En una realización de la invención, R³ es un nitrógeno unido a heterociclilo (C₁-C₁₀) de fórmula (III), en la que R⁴ es hidrógeno y R⁷ se selecciona de forma independiente del grupo de sustituyentes adecuados, tales como hidrógeno y alquilo (C₁-C₆), en el que dicho alquilo (C₁-C₆) está sustituido opcionalmente con de uno a tres sustituyentes seleccionados de forma independiente de halógeno, hidroxilo, -CN, alcoxi (C₁-C₆)-, alquenoxi (C₂-C₆), alquilo (C₁-C₆)-SO₂-, NH₂-, (alquilo (C₁-C₆))_n-N-, (alquenilo (C₂-C₆))_n-N-, (alquinilo (C₂-C₆))_n-N-, NH₂(C=O)-, alquilo (C₁-C₆)-(C=O)N-, (alquilo (C₁-C₆))_n-N-(C=O), alquenilo (C₂-C₆)-(C=O)N-, (alquenilo (C₂-C₆))_n-N-(C=O)-, alquinilo (C₂-C₆)-(C=O)N-, (alquinilo (C₂-C₆))_m-N-(C=O), alquilo (C₁-C₆)-(C=O)-, alquenilo (C₂-C₆)-(C=O)-, alquinilo (C₂-C₆)-(C=O)-, cicloalquilo (C₃-C₁₀)-(C=O)-, (heterociclilo (C₁-C₁₀)-(C=O)-, arilo (C₆-C₁₀)-(C=O), heteroarilo (C₁-C₁₀)-(C=O), alquilo (C₁-C₆)-(C=O)O-, alquenilo (C₂-C₆)-(C=O)O-, alquinilo (C₂-C₆)-(C=O)O-, alquilo (C₁-C₆)-O(C=O)-, alquenilo (C₂-C₆)-O(C=O)-, alquinilo (C₂-C₆)-O(C=O)-, cicloalquilo (C₃-C₁₀), arilo (C₆-C₁₀), heterociclilo (C₁-C₁₀) y heteroarilo (C₁-C₁₀); en la que R⁷ puede estar opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono del anillo alifático o aromático con de uno a tres restos adecuados seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, amino, -CN, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), -CF₃, CF₃O-, alquilo (C₁-C₄)-NH-, [alquilo (C₁-C₄)]₂-N-, alquilo (C₁-C₄)-S-, alquilo (C₁-C₄)-(S=O)-, alquilo (C₁-C₄)-(SO₂)-, alquilo (C₁-C₄)-O-(C=O)-, formilo, alquilo (C₁-C₄)-(C=O)- y cicloalquilo (C₃-C₆).

Otra realización de la invención incluye compuestos en los que R¹ es hidrógeno.

Otra realización de la invención son compuestos en los que R³ es un heterociclilo (C₁-C₁₀) unido a nitrógeno de fórmula (III), en la que R⁴ es hidrógeno y R⁷ es alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados de forma independiente de halógeno-, hidroxilo-, -CN, alcoxi (C₁-C₄)-, alquenoxi (C₂-C₄) y alquilo (C₁-C₄)-SO₂-. Preferentemente, R³ es un heterociclilo (C₁-C₁₀) unido a nitrógeno de fórmula (II), en la que R⁴ es hidrógeno y R¹ es alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados de forma independiente de halógeno-, hidroxilo-, -CN o alcoxi (C₁-C₄)-.

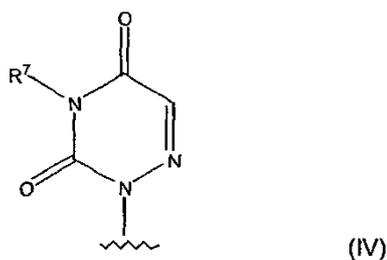
Todavía más, la invención proporciona compuestos en los que R³ es un heterociclilo (C₁-C₁₀) unido a nitrógeno de fórmula (III), en la que R⁴ es hidrógeno y R⁷ es alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados de forma independiente de NH₂-, alquilo (C₁-C₄)_n-N-, (alquenilo (C₂-C₄))_n-N-, (alquinilo (C₂-C₄))_n-N-, NH₂(C=O)-, alquilo (C₁-C₄)-(C=O)N-, (alquilo (C₁-C₄))_n-N-(C=O)-, alquenilo (C₂-C₄)-(C=O)N-, (alquenilo (C₂-C₄))_n-N-(C=O)-, alquinilo (C₂-C₄)-(C=O)N- y (alquinilo (C₂-C₄))_n-N-(C=O)-. Preferentemente, R³ es un heterociclilo (C₁-C₁₀) unido a nitrógeno de fórmula (II), en la que R⁴ es hidrógeno y R⁷ es alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados de forma independiente de NH₂-, alquilo (C₁-C₄)_n-N-, NH₂(C=O)-, alquilo (C₁-C₄)-(C=O)N- y (alquilo (C₁-C₄))_n-N-(C=O)-.

5 La invención proporciona también compuestos en los que R³ es un heterociclilo (C₁-C₁₀) unido a nitrógeno de fórmula (III), en la que R⁴ es hidrógeno y R⁷ es alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados de alquilo (C₁-C₄)-(C=O)-, alquenilo (C₂-C₄)-(C=O)-, alquinilo (C₂-C₄)-(C=O)-, cicloalquilo (C₃-C₁₀)-(C=O)-, (heterociclilo (C₁-C₁₀)-(C=O)-, arilo (C₆-C₁₀)-(C=O), y heteroarilo (C₁-C₁₀)-(C=O) y, preferentemente, R³ es un heterociclilo (C₁-C₁₀) unido a nitrógeno de la fórmula (II), en la que R⁴ es hidrógeno y R⁷ es alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados de forma independiente de alquilo (C₁-C₄)-(C=O)-, cicloalquilo (C₃-C₁₀)-(C=O)-, (heterociclilo (C₁-C₁₀)-(C=O)-, arilo (C₆-C₁₀)-(C=O) y heteroarilo (C₁-C₁₀)-(C=O).

10 Otra realización de la invención son compuestos en los que R³ es un heterociclilo (C₁-C₁₀) unido a nitrógeno de fórmula (III), en la que R⁴ es hidrógeno y R⁷ es alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados de alquilo (C₁-C₄)-(C=O)O-, alquenilo (C₂-C₄)-(C=O)O-, alquinilo (C₂-C₄)-(C=O)O-, alquilo (C₁-C₄)-O(C=O)-, alquenilo (C₂-C₄)-O(C=O)- y alquinilo (C₂-C₄)-O(C=O)-. Preferentemente, R³ es un heterociclilo (C₁-C₁₀) unido a nitrógeno de fórmula (II), en la que R⁴ es hidrógeno y R⁷ es alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados de forma independiente de alquilo (C₁-C₄)-(C=O)O- y alquilo (C₁-C₄)-O(C=O)-.

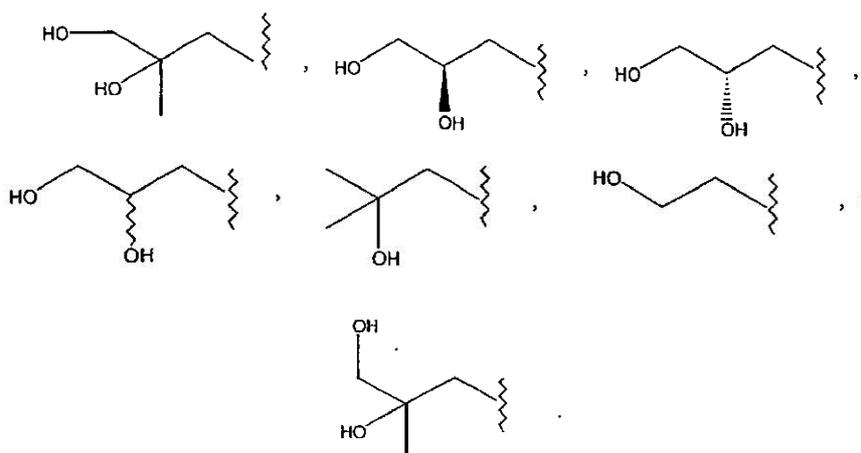
15 Adicionalmente, la invención son compuestos en los que R³ es un heterociclilo (C₁-C₁₀) unido a nitrógeno de fórmula (III), en la que R⁴ es hidrógeno y R⁷ es alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados de forma independiente de cicloalquilo (C₃-C₁₀), arilo (C₆-C₁₀)-, heterociclilo (C₁-C₁₀)- y heteroarilo (C₁-C₁₀)-.

20 La presente invención también proporciona compuestos de fórmula (I), en la que R³ es un heterociclilo (C₁-C₁₀) unido a nitrógeno de fórmula (IV):



y R⁷ se selecciona del grupo que consiste en:

25

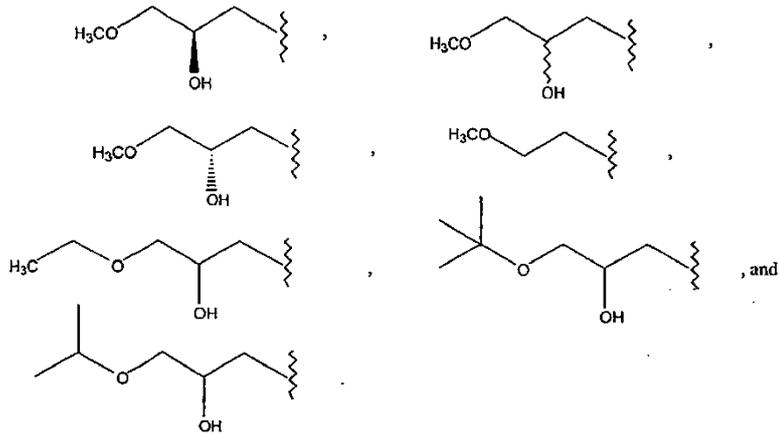


30 También se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la que R³ es un heterociclilo (C₁-C₁₀) unido a nitrógeno de fórmula (IV) y R⁷ es



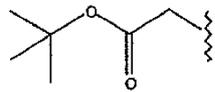
La presente invención también contempla compuestos de fórmula (I), en la que R^3 es un heterociclilo (C_1-C_{10}) unido a nitrógeno de fórmula (IV) y R^7 se selecciona del grupo que consiste en:

5



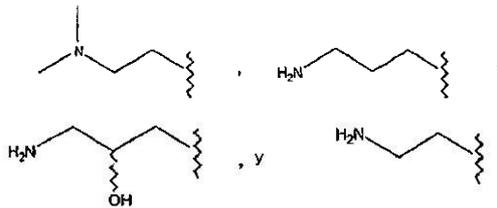
10

También se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la que R^3 es un heterociclilo (C_1-C_{10}) unido a nitrógeno de fórmula (IV) y R^7 es



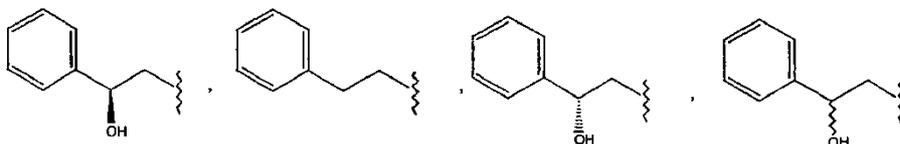
15

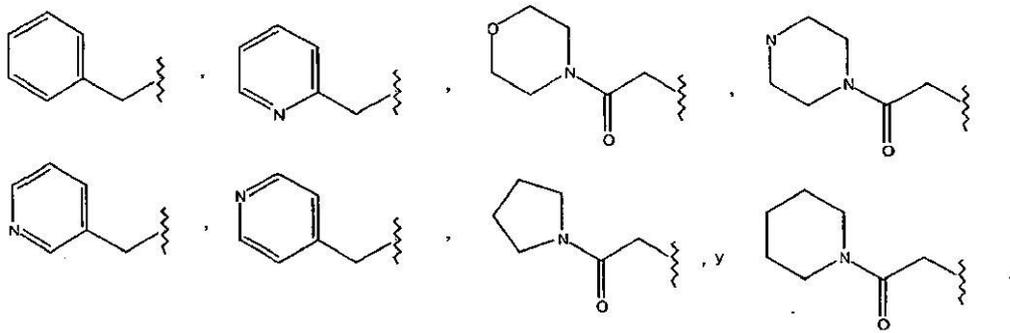
También se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la que R^3 es un heterociclilo (C_1-C_{10}) unido a nitrógeno de fórmula (IV) y R^7 se selecciona de:



20

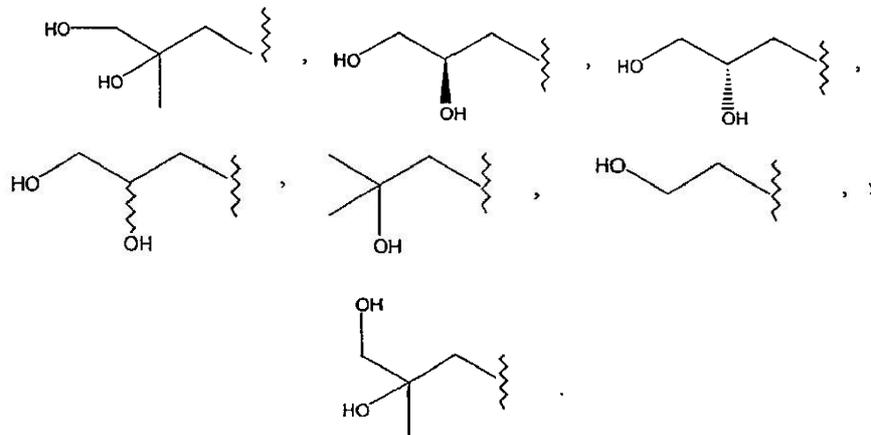
Por último, la invención también proporciona compuestos de fórmula (I), en la que R^3 es un heterociclilo (C_1-C_{10}) unido a nitrógeno de fórmula (IV) y R^1 se selecciona de:





La presente invención también proporciona compuestos de fórmula (I), en la que R^3 es un heterociclilo (C_1-C_{10}) unido a nitrógeno de fórmula (IV),

5 R^7 se selecciona del grupo que consiste en:



10

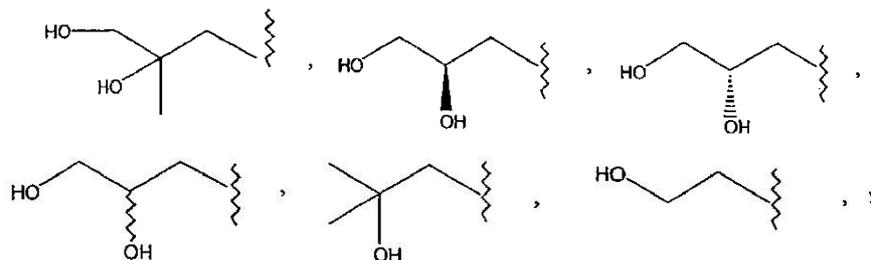
y R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4), sustituido opcionalmente con cicloalquilo (C_3-C_{10}), en el que dicho alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_{10}) están sustituidos opcionalmente con de uno a tres sustituyentes adecuados seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, $CN-$, alquilo (C_1-C_6), $HOalquilo$ (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6)- $NH(C=O)-$, $NH_2(C=O)-$, alcoxi (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_{10}), en el que dicho cicloalquilo (C_3-C_{10}) está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de halógeno o alquilo (C_1-C_6)-.

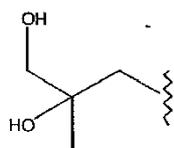
15

La presente invención también proporciona compuestos de fórmula (I), en la que R^3 es un heterociclilo (C_1-C_{10}) unido a nitrógeno de fórmula (IV),

R^7 se selecciona del grupo que consiste en:

20

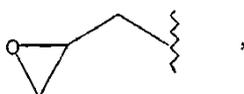




5 y R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), sustituido opcionalmente con arilo (C₆-C₁₀), en el que dicho alquilo (C₁-C₄) o arilo (C₆-C₁₀) están sustituidos opcionalmente con de uno a tres restos adecuados seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, CN-, alquilo (C₁-C₆), HOalquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-NH(C=O)-, NH₂(C=O)-, alcoxi (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₁₀), en el que dicho cicloalquilo (C₃-C₁₀) está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de halógeno o alquilo (C₁-C₆)-.

10 También se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la que R³ es un heterociclilo (C₁-C₁₀) unido a nitrógeno de fórmula (IV),

R⁷ es



15 y R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), sustituido opcionalmente con cicloalquilo (C₃-C₁₀), en el que dicho alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₁₀) están sustituidos opcionalmente con de uno a tres sustituyentes adecuados seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, CN-, alquilo (C₁-C₆), HOalquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-NH(C=O)-, NH₂(C=O)-, alcoxi (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₁₀), en el que dicho cicloalquilo (C₃-C₁₀) está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de halógeno o alquilo (C₁-C₆)-.

También se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la que R³ es un heterociclilo (C₁-C₁₀) unido a nitrógeno de fórmula (IV),

R⁷ es

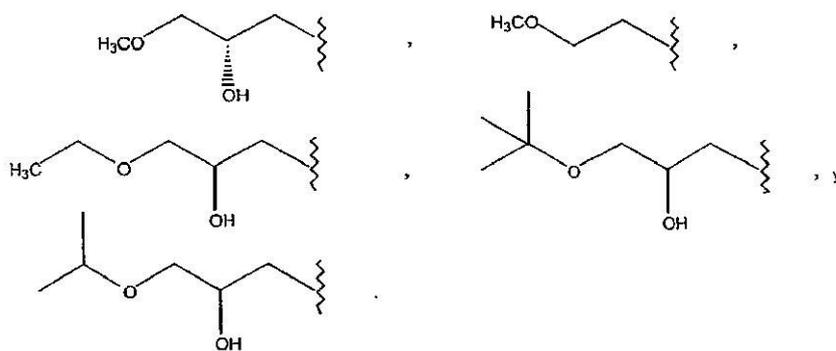
25

30 y R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), sustituido opcionalmente con arilo (C₆-C₁₀), en el que dicho alquilo (C₁-C₄) o arilo (C₆-C₁₀) están sustituidos opcionalmente con de uno a tres sustituyentes adecuados seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, CN-, alquilo (C₁-C₆), HOalquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-NH(C=O)-, NH₂(C=O)-, alcoxi (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₁₀), en el que dicho cicloalquilo (C₃-C₁₀) está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de halógeno o alquilo (C₁-C₆)-.

35 La presente invención también contempla compuestos de fórmula (I), en la que R³ es un heterociclilo (C₁-C₁₀) unido a nitrógeno de fórmula (IV),

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en:

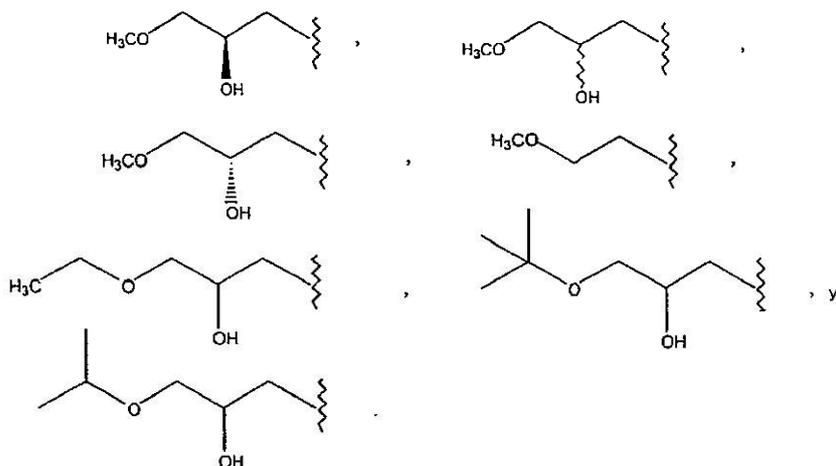




5 y R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), sustituido opcionalmente con cicloalquilo (C₃-C₁₀), en el que dicho alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₁₀) están sustituidos opcionalmente con de uno a tres sustituyentes adecuados seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, CN-, alquilo (C₁-C₆), HOalquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-NH(C=O)-, NH₂(C=O)-, alcoxi (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₁₀), en el que dicho cicloalquilo (C₃-C₁₀) está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de halógeno o alquilo (C₁-C₆)-.

10 La presente invención también contempla compuestos de fórmula (I), en la que R³ es un heterociclilo (C₁-C₁₀) unido a nitrógeno de fórmula (IV),

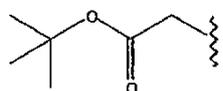
R⁷ se selecciona del grupo que consiste en:



15 y R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), sustituido opcionalmente con arilo (C₆-C₁₀), en el que dicho alquilo (C₁-C₄) o arilo (C₆-C₁₀) están sustituidos opcionalmente con de uno a tres sustituyentes adecuados seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, CN-, alquilo (C₁-C₆), HOalquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-NH(C=O)-, NH₂(C=O)-, alcoxi (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₁₀), en el que dicho cicloalquilo (C₃-C₁₀) está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de halógeno o alquilo (C₁-C₆)-.

También se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la que R³ es un heterociclilo (C₁-C₁₀) unido a nitrógeno de fórmula (IV),

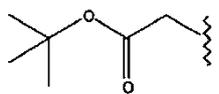
R⁷ es



5 y R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), sustituido opcionalmente con cicloalquilo (C₃-C₁₀), en el que dicho alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₁₀) están sustituidos opcionalmente con de uno a tres sustituyentes adecuados seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, CN-, alquilo (C₁-C₆), HOalquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-NH(C=O)-, NH₂(C=O)-, alcoxi (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₁₀), en el que dicho cicloalquilo (C₃-C₁₀) está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de halógeno o alquilo (C₁-C₆)-.

También se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la que R³ es un heterociclilo (C₁-C₁₀) unido a nitrógeno de fórmula (IV),

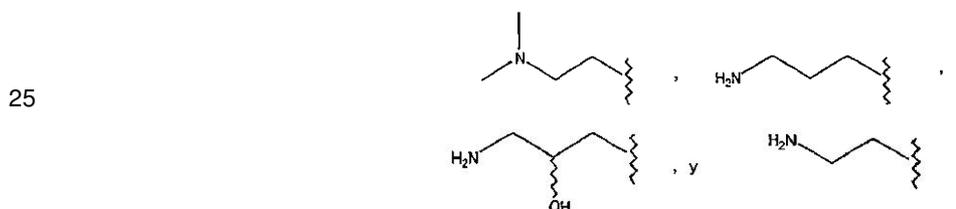
10 R⁷ es



15 y R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), sustituido opcionalmente con arilo (C₆-C₁₀), en el que dicho alquilo (C₁-C₄) o arilo (C₆-C₁₀) están sustituidos opcionalmente con de uno a tres sustituyentes adecuados seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, CN-, alquilo (C₁-C₆), HOalquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-NH(C=O)-, NH₂(C=O)-, alcoxi (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₁₀), en el que dicho cicloalquilo (C₃-C₁₀) está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de halógeno o alquilo (C₁-C₆)-.

20 También se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la que R³ es un heterociclilo (C₁-C₁₀) unido a nitrógeno de fórmula (IV),

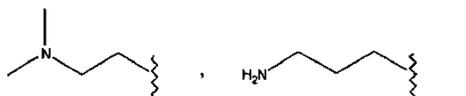
R⁷ se selecciona de:



30 y R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), sustituido opcionalmente con cicloalquilo (C₃-C₁₀), en el que dicho alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₁₀) están sustituidos opcionalmente con de uno a tres sustituyentes adecuados seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, CN-, alquilo (C₁-C₆), HOalquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-NH(C=O)-, NH₂(C=O)-, alcoxi (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₁₀), en el que dicho cicloalquilo (C₃-C₁₀) está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de halógeno o alquilo (C₁-C₆)-.

35 También se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la que R³ es un heterociclilo (C₁-C₁₀) unido a nitrógeno de fórmula (IV),

R⁷ se selecciona de:

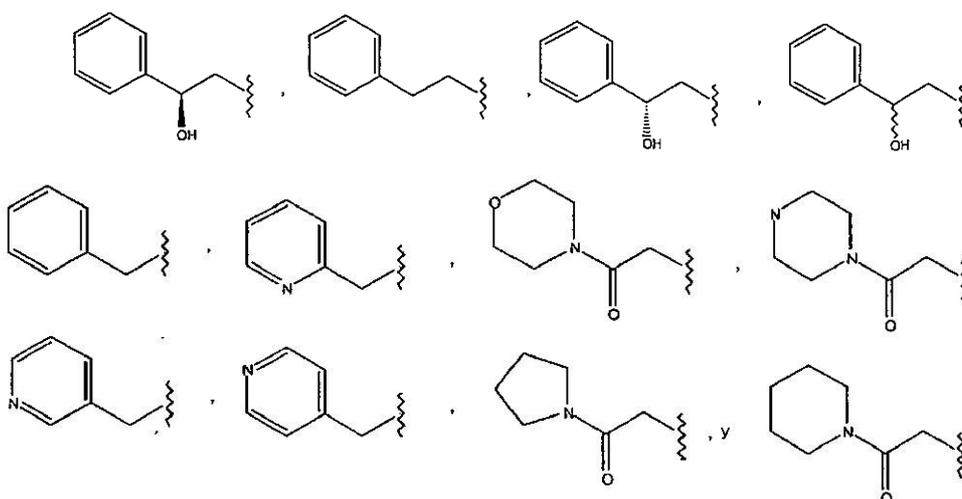




5 y R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), sustituido opcionalmente con arilo (C₆-C₁₀), en el que dicho alquilo (C₁-C₄) o arilo (C₆-C₁₀) están sustituidos opcionalmente con de uno a tres sustituyentes adecuados seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, CN-, alquilo (C₁-C₆), HOalquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-NH(C=O)-, NH₂(C=O)-, alcoxi (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₁₀), en el que dicho cicloalquilo (C₃-C₁₀) está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de halógeno o alquilo (C₁-C₆)-.

10 La invención proporciona adicionalmente compuestos de fórmula (I), en la que R³ es un heterociclilo (C₁-C₁₀) unido a nitrógeno de fórmula (IV),

R⁷ se selecciona de:

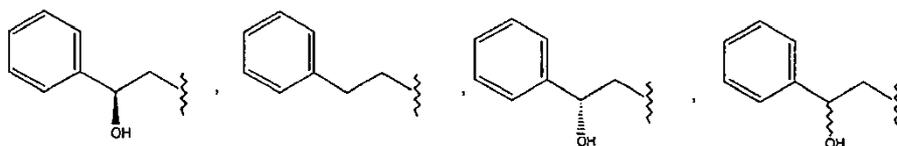


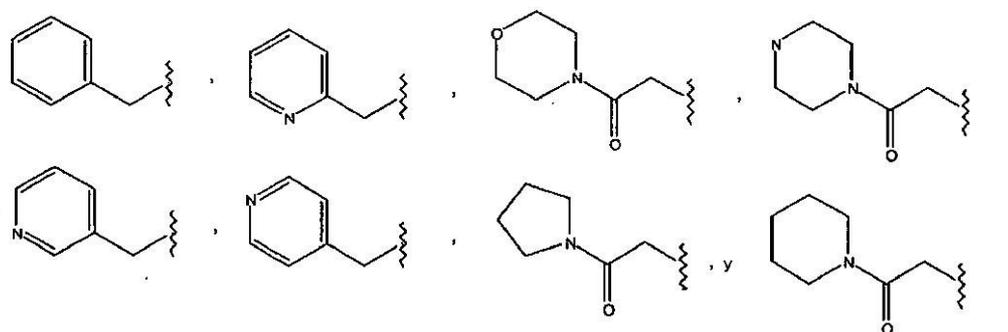
15 y R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), sustituido opcionalmente con cicloalquilo (C₃-C₁₀), en el que dicho alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₁₀) están sustituidos opcionalmente con de uno a tres sustituyentes adecuados seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, CN-, alquilo (C₁-C₆), HOalquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-NH(C=O)-, NH₂(C=O)-, alcoxi (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₁₀), en el que dicho cicloalquilo (C₃-C₁₀) está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de halógeno o alquilo (C₁-C₆)-.

20

Por último, la invención proporciona adicionalmente compuestos de fórmula (I), en la que R³ es un heterociclilo (C₁-C₁₀) unido a nitrógeno de fórmula (IV),

25 R⁷ se selecciona de:

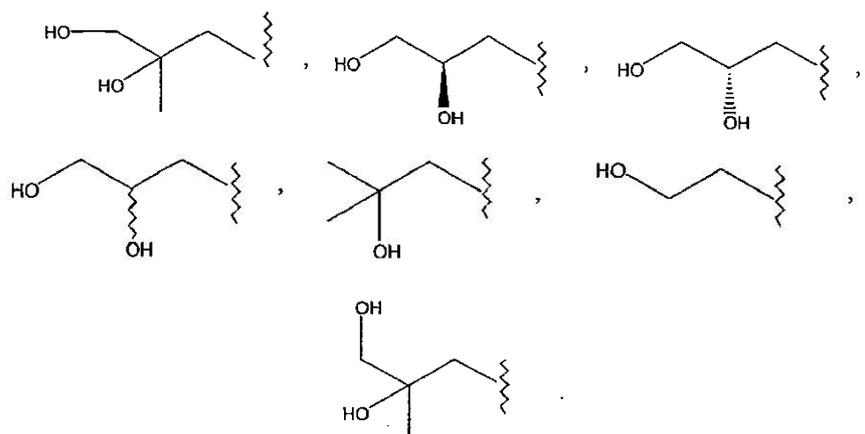




5 y R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), sustituido opcionalmente con arilo (C₆-C₁₀), en el que dicho alquilo (C₁-C₄) o arilo (C₆-C₁₀) están sustituidos opcionalmente con de uno a tres sustituyentes adecuados seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, CN-, alquilo (C₁-C₆), HOalquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-NH(C=O)-, NH₂(C=O)-, alcoxi (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₁₀), en el que dicho cicloalquilo (C₃-C₁₀) está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de halógeno o alquilo (C₁-C₆)-.

La presente invención también proporciona compuestos de fórmula (I), en la que R³ es un heterociclilo (C₁-C₁₀) unido a nitrógeno de fórmula (IV),

10 R⁷ se selecciona del grupo que consiste en:

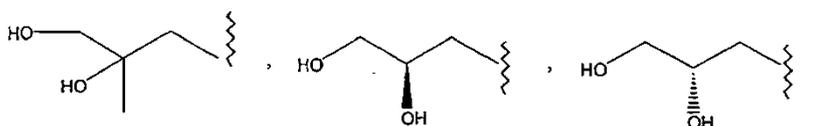


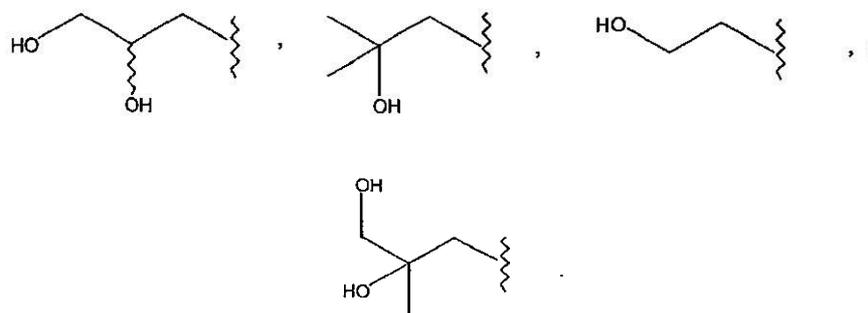
15 R² es cloro, metilo o etilo;

20 y R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), sustituido opcionalmente con cicloalquilo (C₃-C₁₀), en el que dicho alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₁₀) están sustituidos opcionalmente con de uno a tres sustituyentes adecuados seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, CN-, alquilo (C₁-C₆), HOalquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-NH(C=O)-, NH₂(C=O)-, alcoxi (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₁₀), en el que dicho cicloalquilo (C₃-C₁₀) está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de halógeno o alquilo (C₁-C₆)-.

La presente invención también proporciona compuestos de fórmula (I), en la que R³ es un heterociclilo (C₁-C₁₀) unido a nitrógeno de fórmula (IV),

25 R⁷ se selecciona del grupo que consiste en:



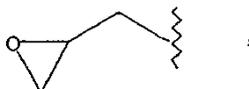


R² es cloro, metilo o etilo;

5 y R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), sustituido opcionalmente con arilo (C₆-C₁₀), en el que dicho alquilo (C₁-C₄) o arilo (C₆-C₁₀) están sustituidos opcionalmente con de uno a tres sustituyentes adecuados seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, CN-, alquilo (C₁-C₆), HOalquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-NH(C=O)-, NH₂(C=O)-, alcoxi (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₁₀), en el que dicho cicloalquilo (C₃-C₁₀) está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de halógeno o alquilo (C₁-C₆)-.

También se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la que R³ es un heterociclilo (C₁-C₁₀) unido a nitrógeno de fórmula (IV),

R⁷ es



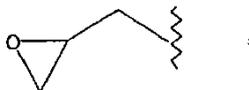
15 R² es cloro, metilo o etilo;

20 y R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), sustituido opcionalmente con cicloalquilo (C₃-C₁₀), en el que dicho alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₁₀) están sustituidos opcionalmente con de uno a tres sustituyentes adecuados seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, CN-, alquilo (C₁-C₆), HOalquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-NH(C=O)-, NH₂(C=O)-, alcoxi (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₁₀), en el que dicho cicloalquilo (C₃-C₁₀) está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de halógeno o alquilo (C₁-C₆)-.

También se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la que R³ es un heterociclilo (C₁-C₁₀) unido a nitrógeno de fórmula (IV),

R⁷ es

25

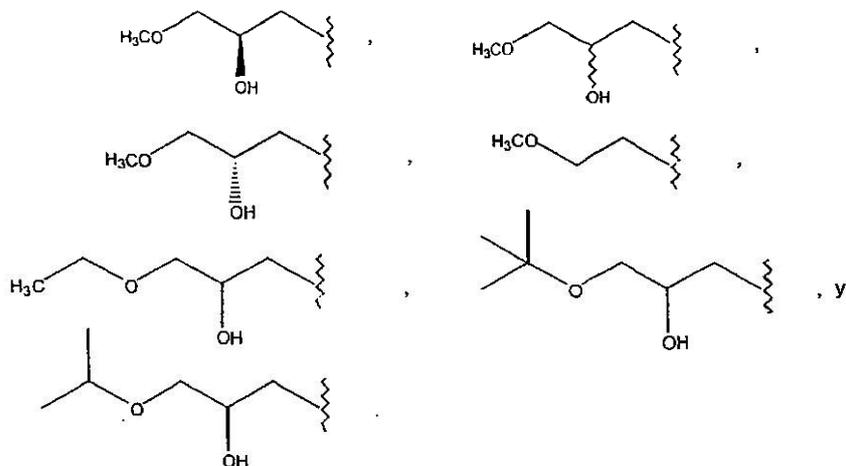


R² es cloro, metilo o etilo;

30 y R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), sustituido opcionalmente con arilo (C₆-C₁₀), en el que dicho alquilo (C₁-C₄) o arilo (C₆-C₁₀) están sustituidos opcionalmente con de uno a tres sustituyentes adecuados seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, CN-, alquilo (C₁-C₆), HOalquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-NH(C=O)-, NH₂(C=O)-, alcoxi (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₁₀), en el que dicho cicloalquilo (C₃-C₁₀) está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de halógeno o alquilo (C₁-C₆)-.

35 La presente invención también contempla compuestos de fórmula (I), en la que R³ es un heterociclilo (C₁-C₁₀) unido a nitrógeno de fórmula (IV),

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en:



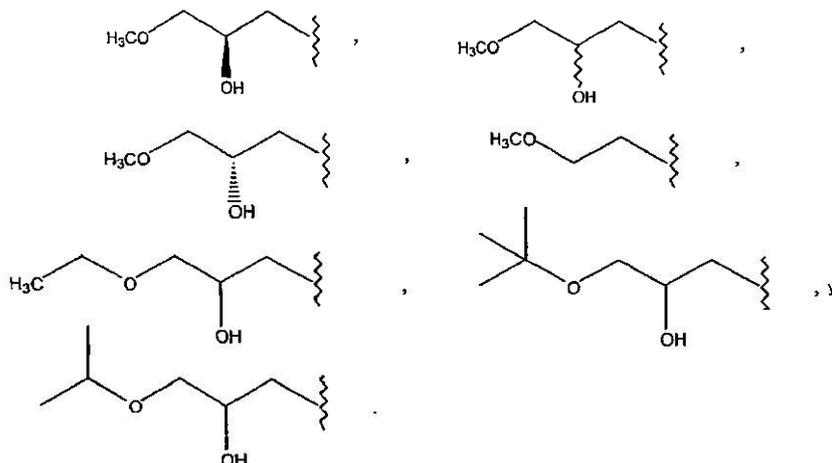
5 R^2 es cloro, metilo o etilo;

10 y R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4), sustituido opcionalmente con cicloalquilo (C_3-C_{10}), en el que dicho alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_{10}) están sustituidos opcionalmente con de uno a tres sustituyentes adecuados seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, $CN-$, alquilo (C_1-C_6), HOalquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6)- $NH(C=O)-$, $NH_2(C=O)-$, alcoxi (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_{10}), en el que dicho cicloalquilo (C_3-C_{10}) está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de halógeno o alquilo (C_1-C_6)-.

La presente invención también contempla compuestos de fórmula (I), en la que R^3 es un heterociclilo (C_1-C_{10}) unido a nitrógeno de fórmula (IV),

R^7 se selecciona del grupo que consiste en:

15



R^2 es cloro, metilo o etilo;

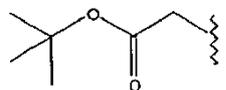
20 y R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4), sustituido opcionalmente con arilo (C_6-C_{10}), en el que dicho alquilo (C_1-C_4) o arilo (C_6-C_{10}) están sustituidos opcionalmente con de uno a tres sustituyentes adecuados seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, $CN-$, alquilo (C_1-C_6), HOalquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6)- $NH(C=O)-$, $NH_2(C=O)-$, alcoxi (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_{10}), en el que dicho cicloalquilo (C_3-C_{10}) está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de halógeno o alquilo (C_1-C_6)-.

25

También se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la que R³ es un heterociclilo (C₁-C₁₀) unido a nitrógeno de fórmula (IV),

R⁷ es

5



R² es cloro, metilo o etilo;

10

y R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), sustituido opcionalmente con cicloalquilo (C₃-C₁₀), en el que dicho alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₁₀) están sustituidos opcionalmente con de uno a tres sustituyentes adecuados seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, CN-, alquilo (C₁-C₆), HOalquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-NH(C=O)-, NH₂(C=O)-, alcoxi (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₁₀), en el que dicho cicloalquilo (C₃-C₁₀) está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de halógeno o alquilo (C₁-C₆)-.

15

También se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la que R³ es un heterociclilo (C₁-C₁₀) unido a nitrógeno de fórmula (IV),

R⁷ es

20

R² es cloro, metilo o etilo;

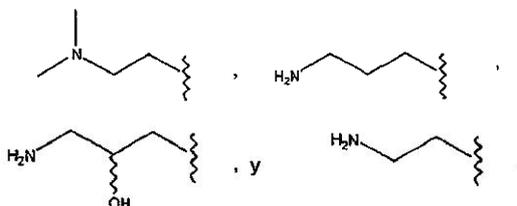
25

y R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), sustituido opcionalmente con arilo (C₆-C₁₀), en el que dicho alquilo (C₁-C₄) o arilo (C₆-C₁₀) están sustituidos opcionalmente con de uno a tres sustituyentes adecuados seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, CN-, alquilo (C₁-C₆), HOalquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-NH(C=O)-, NH₂(C=O)-, alcoxi (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₁₀), en el que dicho cicloalquilo (C₃-C₁₀) está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de halógeno o alquilo (C₁-C₆)-.

También se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la que R³ es un heterociclilo (C₁-C₁₀) unido a nitrógeno de fórmula (IV),

R⁷ se selecciona de:

30



R² es cloro, metilo o etilo;

35

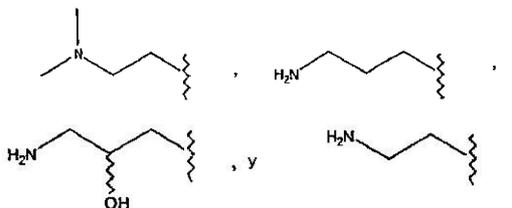
y R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), sustituido opcionalmente con cicloalquilo (C₃-C₁₀), en el que dicho alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₁₀) están sustituidos opcionalmente con de uno a tres sustituyentes adecuados seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, CN-, alquilo (C₁-C₆), HOalquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-NH(C=O)-, NH₂(C=O)-, alcoxi (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₁₀), en el que dicho cicloalquilo (C₃-C₁₀) está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de halógeno o alquilo (C₁-

C₆)-.

También se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la que R³ es un heterociclilo (C₁-C₁₀) unido a nitrógeno de fórmula (IV),

R⁷ se selecciona de:

5



R² es cloro, metilo o etilo;

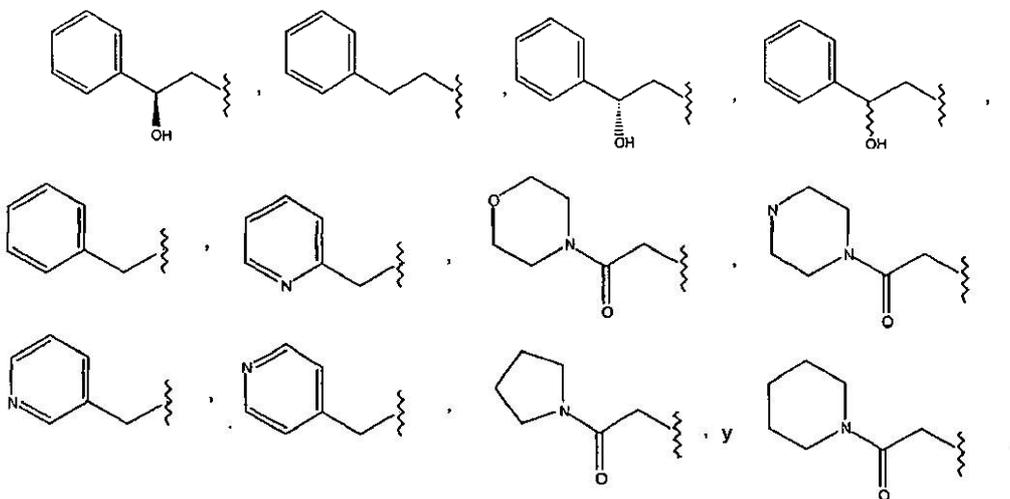
10 y R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), sustituido opcionalmente con arilo (C₆-C₁₀), en el que dicho alquilo (C₁-C₄) o arilo (C₆-C₁₀) están sustituidos opcionalmente con de uno a tres sustituyentes adecuados seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, CN-, alquilo (C₁-C₆), HOalquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-NH(C=O)-, NH₂(C=O)-, alcoxi (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₁₀), en el que dicho cicloalquilo (C₃-C₁₀) está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de halógeno o alquilo (C₁-C₆)-.

15

La invención proporciona adicionalmente compuestos de fórmula (I), en la que R³ es un heterociclilo (C₁-C₁₀) unido a nitrógeno de fórmula (IV),

R⁷ se selecciona de:

20

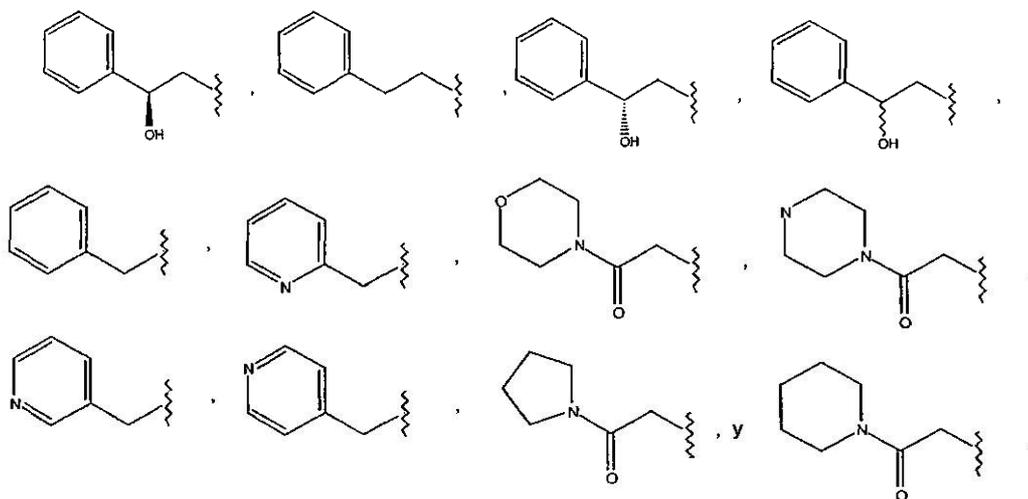


R² es cloro, metilo o etilo;

25 y R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), sustituido opcionalmente con cicloalquilo (C₃-C₁₀), en el que dicho alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₁₀) están sustituidos opcionalmente con de uno a tres sustituyentes adecuados seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, CN-, alquilo (C₁-C₆), HOalquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-NH(C=O)-, NH₂(C=O)-, alcoxi (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₁₀), en el que dicho cicloalquilo (C₃-C₁₀) está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de halógeno o alquilo (C₁-C₆)-.

30 Por último, la invención proporciona adicionalmente compuestos de fórmula (I), en la que R³ es un heterociclilo (C₁-C₁₀) unido a nitrógeno de fórmula (IV),

R⁷ se selecciona de:



5

R² es cloro, metilo o etilo;

y R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), sustituido opcionalmente con arilo (C₆-C₁₀), en el que dicho alquilo (C₁-C₄) o arilo (C₆-C₁₀) están sustituidos opcionalmente con de uno a tres sustituyentes adecuados seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, CN-, alquilo (C₁-C₆), HOalquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-NH(C=O)-, NH₂(C=O)-, alcoxi (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₁₀), en el que dicho cicloalquilo (C₃-C₁₀) está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de halógeno o alquilo (C₁-C₆)-.

10

Ejemplos de otros compuestos de Fórmula I son los siguientes:

15

2-Cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-metanosulfonilamino-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;

2-Cloro-5-[4-(2-metanosulfonilamino-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;

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

20

2-Cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(1-hidroxi-ciclopropilmetil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;

5-[4-(2-amino-2-metil-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;

25

2-Cloro-5-[4-(3-difluorometoxi-2-hidroxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;

N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-2-metil-benzamida;

5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroximetil-cicloheptilmetil)-2-metil-benzamida;

30

N-(1-hidroxi-ciclohexilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-2-metil-benzamida;

Amida de ácido 1-({2-Cloro-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzoilamino)-metil)-cicloheptanocarboxílico;

35

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

ES 2 464 350 T3

- 2-Cloro-5-[4-(2,3-dihidroxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroximetil-cicloheptilmetil)-benzamida;
- Amida de ácido 1-((2-Cloro-5-[4-(2,3-dihidroxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzoilamino)-metil)-cicloheptanocarboxílico;
- 5 2-Cloro-5-[4-(2,3-dihidroxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-fenil-benzamida;
- 2-Cloro-5-[4-(2,3-dihidroxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-ciclohexilmetil)-benzamida;
- 2-Cloro-5-[4-(2,3-dihidroxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-ciclopentilmetil)-benzamida;
- 10 2-Cloro-5-[4-(2,3-dihidroxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-ciclobutilmetil)-benzamida;
- 2-Cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-3-trifluorometoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;
- 15 2-Cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;
- 2-Cloro-5-[4-(2-hidroxibutil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;
- 5-[4-(2-amino-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;
- 20 2-Cloro-5-[3,5-dioxo-4-(2-oxo-propil)-4,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;
- 2-Cloro-5-[3,5-dioxo-4-(2-oxo-etil)-4,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;
- 25 2-Cloro-5-[3,5-dioxo-4-(2-trifluorometoxi-etil)-4,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;
- 2-Cloro-5-[4-(1-hidroxi-ciclobutilmetil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;
- 2-Cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;
- 30 2-Cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-2-piridin-3-il-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;
- 2-Cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-2-piridin-2-il-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;
- 35 2-Cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(4-hidroxi-tetrahidropiran-4-ilmetil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;
- 2-Cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-2-tiofen-2-il-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;
- 2-Cloro-5-[4-(2-furan-2-il-2-hidroxi-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;
- 40 5-((4-carbamoilmetil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-2-cloro-N-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-benzamida;
- 2-Cloro-N-[2-(2-clorofenil)-etil]-5-[4-(2-metoxi-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;
- 5-[4-(2-carbamoil-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-2-cloro-N-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-benzamida;
- 2-Cloro-N-[2-(2-clorofenil)-etil]-5-[4-(2-hidroxi-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;
- 2-Cloro-N-[2-(2-clorofenil)-etil]-5-[4-(3-hidroxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;
- 45 5-((4-carbamoilmetil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-

- benzamida;
- 2-Cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;
- 5 2-Cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-metoxi-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;
- 2-Cloro-5-[4-(2-dimetilamino-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;
- 2-Cloro-5-(4-cianometil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;
- 10 2-Cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(3-hidroxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;
- 5-[4-(2-amino-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;
- 2-Cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(4-oxiranilmetil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;
- 5-[4-(2-acetilamino-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;
- 15 2-Cloro-5-[4-(2,3-dihidroxipropil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;
- 2-Cloro-5-(3,5-dioxo-4-fenil-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;
- 5-((4-venció-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;
- 2-Cloro-5-[4-(2-ciano-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;
- 20 2-Cloro-5-(3,5-dioxo-4-piridin-2-ilmetil-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;
- 2-Cloro-5-(3,5-dioxo-4-piridin-3-ilmetil-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;
- 2-Cloro-5-(3,5-dioxo-4-piridin-4-ilmetil-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;
- 25 5-[4-(2-carbamoil-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-1-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;
- N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-2-metil-benzamida;
- 30 5-[4-(2,3-dihidroxipropil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-2-metil-benzamida;
- 5-[4-(2-carbamoil-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-2-metil-benzamida;
- 5-[4-(3-amino-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;
- 35 2-Cloro-5-[4-(2,3-dihidroxipropil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;
- Éster butílico de ácido (2-{4-Cloro-3-[2-(2-clorofenil)-etilcarbamoil]-fenil}-3,5-dioxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il]-acético;
- 40 2-Cloro-5-[4-(2,3-dihidroxipropil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;
- 5-((4-carbamoilmetil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-2-cloro-N-(1-ciano-cicloheptilmetil)-benzamida;
- N-adamantan-1-ilmetil-5-(4-carbamoilmetil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-2-cloro-benzamida;
- 5-((4-carbamoilmetil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-2-cloro-N-(4,4-difluoro-1-fenil-ciclohexilmetil)-benzamida;

ES 2 464 350 T3

- 5-((4-carbamoilmetil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-2-cloro-N-(1-p-tolil-ciclohexilmetil)-benzamida;
- 5-((4-carbamoilmetil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-2-cloro-N-(1-hidroxi-ciclohexilmetil)-benzamida;
- 2-Cloro-N-(1-hidroxi-ciclohexilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;
- 5 2-Cloro-N-(1-hidroxi-3,3-dimetil-ciclohexilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;
- 2-Cloro-N-(1-hidroxi-ciclooctilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;
- 2-Cloro-5-[4-(2,3-dihidroxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-ciclohexilmetil)-benzamida;
- 10 5-[4-(2,3-dihidroxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxicicloheptilmetil)-2-metil-benzamida;
- 5-[4-(2,3-dihidroxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxicicloheptilmetil)-2-metil-benzamida;
- 5-((4-carbamoilmetil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-2-cloro-N-(1-hidroxi-ciclooctilmetil)-benzamida;
- 15 2-Cloro-N-(2-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;
- 5-[4-(3-amino-2-hidroxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;
- 2-Cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(4-metilcarbamoilmetil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-benzamida;
- 20 2-Cloro-N-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-5-(4-dimetilcarbamoilmetil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-benzamida;
- 2-Cloro-N-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-5-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;
- 25 2-Cloro-N-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-5-[3,5-(2-morfolin-1-il-2-oxo-etil)-3,5-dioxo-4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-etil)-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;
- 2-Cloro-N-[2-(2-clorofenil)-etil]-5-[4-(2-metilcarbamoil-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;
- 30 2-Cloro-N-[2-(2-clorofenil)-etil]-5-[4-(2-dimetilcarbamoil-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;
- 2-Cloro-N-[2-(2-clorofenil)-etil]-5-[3,5-dioxo-4-(2-oxo-2-piperazin-1-il-etil)-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;
- 2-Cloro-5-(4-dimetilcarbamoilmetil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;
- 35 2-Cloro-5-(4-etilcarbamoilmetil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;
- 2-Cloro-5-[3,5-dioxo-4-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etil)-4,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;
- 40 2-Cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;
- 2-Cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(isopropilcarbamoil-metil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;
- 2-Cloro-5-[3,5-dioxo-4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;
- 45 2-Cloro-5-[4-[(ciclopropilmetil-carbamoil)-metil]-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;

ES 2 464 350 T3

- 5-((4-dimetilcarbamoilmetil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-(1-hidroxi-cicloheptimetil)-2-metil-benzamida;
- 2-Cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptimetil)-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;
- 5 2-Cloro-5-[4-(2,3-dihidroxi-2-metil-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptimetil)-benzamida;
- 2-Cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptimetil)-5-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;
- 10 2-Cloro-N-(1-hidroxi-cicloheximetil)-5-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;
- 2-Cloro-N-(1-hidroxi-ciclooctimetil)-5-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;
- 2-Cloro-N-(1-hidroxi-ciclooctimetil)-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;
- 15 2-Cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptimetil)-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;
- 2-Cloro-N-(1-hidroxi-cicloheximetil)-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;
- 20 2-Cloro-N-(1-hidroxi-ciclooctimetil)-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;
- 2-Cloro-N-(1-hidroxi-ciclopentimetil)-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;
- 2-Cloro-N-(1-hidroxi-ciclopentimetil)-5-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;
- 25 2-Cloro-N-(1-hidroxi-ciclopentimetil)-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;
- 2-Cloro-N-(1-hidroxi-ciclobutilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;
- 30 2-Cloro-N-(1-hidroxi-ciclobutilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;
- 2-Cloro-N-(1-hidroxi-ciclopentimetil)-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;
- 2-Cloro-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-metil-cicloheptimetil)-benzamida;
- 35 2-Cloro-N-(1-hidroxi-metil-cicloheptimetil)-5-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;
- 2-Cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptimetil)-5-[4-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;
- 40 2-Cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptimetil)-5-[4-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;
- 2-Cloro-5-[4-(3-etoxi-2-hidroxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptimetil)-benzamida;
- 2-Cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptimetil)-5-[4-(2-hidroxi-3-isopropoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;
- 45 5-[4-(3-terc-butoxi-2-hidroxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptimetil)-benzamida;
- 2-Cloro-N-[2-(2-clorofenil)-etil]-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-

benzamida;

2-Cloro-5-[3,5-dioxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;

5 2-Cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;

Éster metílico de ácido 3-((2-{4-cloro-3-[(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-carbamoil]-fenil}-3,5-dioxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il)-2-hidroxi-2-metil-propiónico;

2-Cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;

10 5-[4-(3-benciloxi-2-hidroxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;

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

15 2-Cloro-N-[2-(2-clorofenil)-etil]-5-[4-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;

2-Cloro-N-(2-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;

2-Cloro-N-(2-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;

20 2-Cloro-N-(2-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;

2-Cloro-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-benzamida;

25 2-Cloro-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-benzamida;

2-Cloro-5-[4-(2-hidroxi-3-metil-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-benzamida;

2-Cloro-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-fenil-benzamida; y

30 2-Cloro-5-[4-(2-hidroxi-3-metil-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-benzamida.

La presente invención también proporciona los siguientes compuestos preferidos de la presente invención:

2-Cloro-N-(1-hidroxi-ciclohexilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;

35 2-Cloro-5-[4-(2,3-dihidroxipropil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-ciclohexilmetil)-benzamida;

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

2-Cloro-5-[4-(2,3-dihidroxipropil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;

40 2-Cloro-5-(4-cianometil-3,5,-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-(1-hidroxicicloheptilmetil)-benzamida;

2-Cloro-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;

2-Cloro-5-[4-(2-ciano-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;

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

45 2-Cloro-5-[4-(2,3-dihidroxipropil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-ciclohexilmetil)-

- benzamida;
- 2-Cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;
- 5 2-Cloro-N-(1-hidroxi-ciclooctilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;
- 2-Cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;
- 2-Cloro-5-[3,5-dioxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;
- 10 2-Cloro-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-benzamida;
- 5-((4-carbamoilmetil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida;
- 15 2-Cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-metoxi-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;
- 5-[4-(2,3-dihidroxipropil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxicicloheptilmetil)-2-metil-benzamida;
- 5-[4-(3-amino-2-hidroxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida; y
- 20 2-Cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida.

La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los citados en la fórmula (1), excepto por el hecho de que uno o más átomos pueden sustituirse con un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico más habitual en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{36}S , ^{18}F , and ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos entran dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquéllos en los que se incorporan isótopos radioactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en los ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad son los isótopos tritiados, es decir, ^3H y de carbono-14, es decir, ^{14}C . Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica (p. ej., incremento de la semivida *in vivo* o reducción de los requisitos de dosificación) y, por tanto, se puede preferir en algunas circunstancias. Los compuestos de fórmula I marcados con isótopos de la presente invención generalmente se pueden preparar mediante los procedimientos divulgados en los Esquemas y/o en los Ejemplos y Preparaciones siguientes sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

Los compuestos de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos se pueden usar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento terapéutico o profiláctico de cualquier estado de enfermedad en un ser humano, u otro mamífero, que se exacerba o se debe a un exceso de producción de citocina o a la alteración de su regulación en las células de dicho mamífero, tal como, entre otros, monocitos y/o macrófagos.

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

La presente invención también se refiere a un procedimiento para tratar una enfermedad mediada por la IL-1. Tal y como se define en el presente documento, una "afección mediada por la IL-1" incluye, entre otras, una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en artritis (que incluye artritis psoriásica, síndrome de Reiter, artritis reumatoide, gota, artritis traumática, artritis por rubéola, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa y sinovitis aguda), enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, enfisema, síndrome de dificultad respiratoria aguda, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar inflamatoria crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, reacciones alérgicas, hipersensibilidad alérgica por contacto, eccema, dermatitis de contacto, psoriasis, quemaduras solares, cáncer, úlcera de tejido, restenosis, enfermedad periodontal, epidermolísis ampollosa, osteoporosis, enfermedad de resorción ósea, laxación de implantes articulares artificiales, aterosclerosis, aneurisma aórtico, insuficiencia cardiaca

congestiva, infarto de miocardio, apoplejía, isquemia cerebral, traumatismo craneal, neurotraumatismo, lesión de la médula espinal, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, migraña, depresión, neuropatía periférica, dolor, angiopatía amiloide cerebral, aumento cognitivo o nootrópico, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, angiogénesis ocular, lesión de la córnea, degeneración macular, cicatrización de la córnea, escleritis, cicatrización anormal de heridas, quemaduras, trastornos autoinmunes, enfermedad de Huntington, diabetes, SIDA, caquexia, sepsis, choque séptico, choque endotóxico, conjuntivitis, septicemia por gramnegativos, síndrome de choque tóxico, paludismo cerebral, lesión de reperfusión cardiaca y cerebral, trombosis, glomerulonefritis, reacción injerto contra huésped, rechazo de aloinjertos, toxicidad por trasplante de órganos, colitis ulcerosa o degeneración muscular, en un mamífero, preferentemente un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula I, eficaz para tratar dicha afección.

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

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

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

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente en el presente documento para utilizar en terapia.

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

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

La invención se refiere adicionalmente a un procedimiento de efectuar inmunosupresión (p. ej., en el tratamiento de la artritis reumatoide, enfermedad del intestino irritable, aterosclerosis o psoriasis), que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente en el presente documento.

La invención también se refiere a un procedimiento de tratar una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias (p. ej., asma o EPOC), que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente en el presente documento.

El término "tratar", como se usa en el presente documento, se refiere a invertir, aliviar, inhibir el progreso o prevenir el trastorno o afección al que se aplica tal término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. El término "tratamiento, como se usa en el presente documento, se refiere al acto de tratar, tal y como se ha definido "tratar" inmediatamente antes.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, tal y como se ha definido anteriormente en el presente documento, en combinación con un excipiente, diluyente o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona además un procedimiento para preparar una composición farmacéutica de la invención que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I) o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, tal y como se ha definido anteriormente en el presente documento, en combinación con un excipiente, diluyente o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

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

La presente invención también engloba composiciones de liberación sostenida.

La presente invención también se refiere a procedimientos para preparar los compuestos de fórmula I e intermedios

utilizados en dichos procedimientos.

Una realización de los procedimientos de la invención se refiere a la preparación de compuestos de fórmula I, que puede realizarse mediante uno o más de los procedimientos sintéticos mostrados en los Esquemas I-IV, que se detallan más adelante. La presente invención también proporciona procedimientos e intermedios útiles en la síntesis de los compuestos de fórmula I, e identificados en los Esquemas I-IV siguientes.

5

Un experto en la técnica apreciará que los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de una diversa gama de enfermedades. Un experto en la técnica también apreciará que cuando se usan los compuestos de la invención en el tratamiento de una enfermedad específica, los compuestos de la invención se pueden combinar con diferentes agentes terapéuticos existentes usados para esa enfermedad.

10 Para el tratamiento de la artritis reumatoide, los compuestos de la invención pueden combinarse con agentes tales como inhibidores de TNF- α tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF (tales como Remicade, CDP-870 y D₂E₇) y moléculas de inmunoglobulina del receptor del TNF (tales como Enbrel®), inhibidores de COX-2 (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, paracoxib, y etoricoxib) bajas dosis de metotrexato, lefunomida; ciclesonida; hidroxicloquina, d-penicilamina, auranofina u oro parenteral u oral.

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

20

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención con antagonistas del receptor de leucotrienos LTB₄, LTC₄, LTD₄, y LTE₄ seleccionados del grupo que consiste en: fenotiacin-3-onas tales como L-651,392; compuestos amidino tales como CGS-25019c; benzoxalaminas tales como ontazolast; bencenocarboximidamidas tales como BIL 284/260; y compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A), y BAY x 7195.

25

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

30 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención con antagonistas antihistamínicos del receptor H₁ incluyendo cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, astemizol, azelastina, y clorfeniramina.

30

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención con un antagonista gastroprotector del receptor H₂.

35 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención con un agente simpaticomimético vasoconstrictor agonista del adrenerreceptor α_1 y α_2 incluyendo propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropranolamina, seudoefedrina, hidrocloreuro de nafazolina, hidrocloreuro de oximetazolina, hidrocloreuro de tetrahidrozolina, hidrocloreuro de xilometazolina, e hidrocloreuro de etilnorepinefrina.

35

40 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención con agentes anticolinérgicos incluyendo bromuro de ipratropio; bromuro de tiotropio; bromuro de oxitropio; pirenzepina; y telenzepina.

40

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención con agonistas de los adrenerreceptores β_1 a β_4 incluyendo metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, y pirbuterol; o metilxantaninas incluyendo teofilina y aminofilina; cromoglicato de sodio; o antagonista del receptor muscarínico (M1, M2, y M3).

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

45

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

50

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención con (a) inhibidores de triptasa; (b) antagonistas del factor activador de plaquetas (PAF); (c) inhibidores de la enzima convertidora de interleucinas (ICE); (d) inhibidores de IMPDH; (e) inhibidores de moléculas de adhesión incluyendo antagonistas de VLA-4; (f) catepsinas; (g) inhibidores de MAP quinasa; (h) inhibidores de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa; (i)

5 antagonistas del receptor de quinina B₁ y B₂; (j) agentes anti-gota, por ejemplo, colchicina; (k) inhibidores de xantina oxidasa, por ejemplo, alopurinol; (l) agentes uricosúricos, por ejemplo, probenecid, sulfipirazona y benzobromarona; (m) secretagogos de hormonas del crecimiento; (n) factor de crecimiento transformante (TGFβ); (o) factor de crecimiento de plaquetas (PDGF); (p) factor de crecimiento de fibroblastos, por ejemplo, factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF); (q) factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF); (r) crema de capsaicina; (s) antagonistas de los receptores de taquiquinina NK₁ y NK₃ seleccionados del grupo que consiste en: NKP-608C; SB-233412 (talnetant); y D-4418; y (t) inhibidores de elastasa seleccionados del grupo que consiste en: UT-77 y ZD-0892.

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

15 Los compuestos de la invención se pueden usar también en combinación con agentes terapéuticos existentes usados para el tratamiento de la osteoartritis. Agentes adecuados para utilizarse en combinación incluyen agentes antiinflamatorios no esteroideos estándar (en adelante NSAID) tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindaco, apazona, pirazolonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina, inhibidores de COX-2 tales como celecoxib, valdecoxib, rofecoxib y etoricoxib, analgésicos y terapias intraarticulares tales como corticosteroides y ácidos hialurónicos tales como hyalgan y synvisc.

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

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

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

35 Los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse en combinación con agentes que actúan en el SNC tales como antidepresivos (tales como sertralina), fármacos contra el Parkinson (tales como deprenil, L-dopa, Requip, Mirapex, inhibidores de MAOB tales como selegina y rasagilina, inhibidores de comP tales como Tasmar, inhibidores de A-2, inhibidores de la recaptación de dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de Nicotina, agonistas de Dopamina e inhibidores de la óxido nítrico sintasa neuronal) y fármacos contra el Alzheimer tales como donepezil, tacrina, inhibidores de COX-2, propentofilina o metrifonato

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

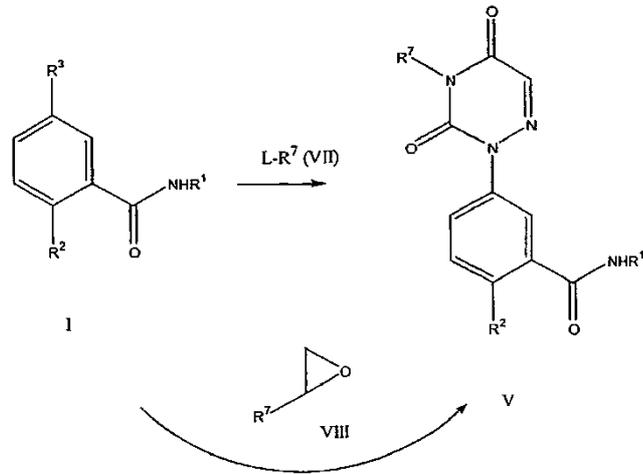
40 **Descripción detallada de la invención**

Los compuestos de Fórmula I se pueden preparar según los siguientes esquemas de reacción y discusión. A menos que se indique lo contrario, de R¹ a R⁷ en los esquemas de reacción y discusión siguientes son tal y como se han definido anteriormente.

45

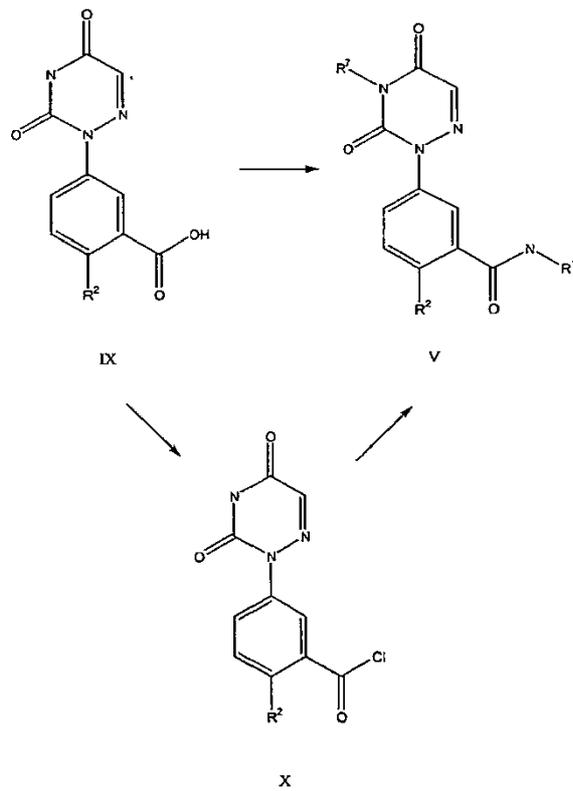
50

Esquema 1

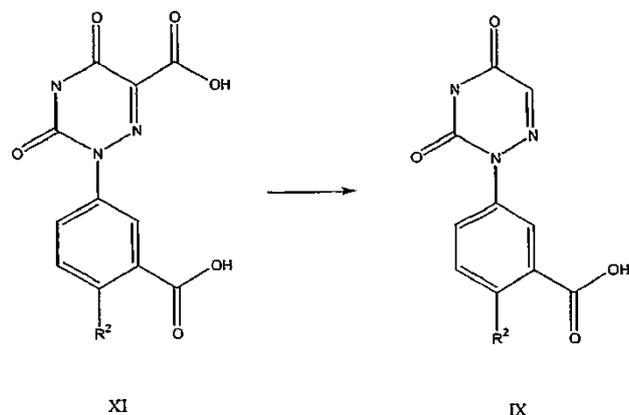
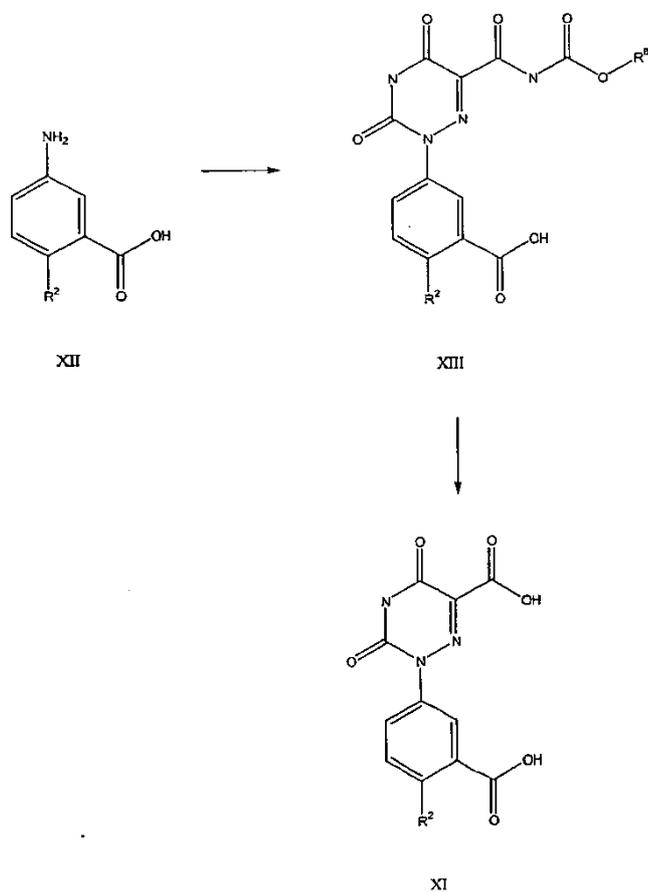


5

Esquema 2



10

Esquema 3**Esquema 4**

5

El Esquema 1 se refiere a la preparación de compuestos de la fórmula V. Los compuestos de la fórmula VI pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula I, mediante reacción con un compuesto de la fórmula VII en presencia de una base, en el que L es un grupo saliente adecuado, tal como cloro, bromo, yodo, triflato, tosilato o mesilato. Las bases adecuadas incluyen, entre otras, trietilamina, polímero con soporte de BEMP, carbonato de cesio, carbonato de potasio e hidruro sódico, de los que se prefiere el carbonato de cesio. La reacción mencionada anteriormente puede realizarse a temperaturas que varían de 0 a 100 °C, en presencia de un disolvente polar, incluyendo, entre otros, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, cantidades iguales de dimetilsulfóxido y acetona, o cantidades iguales de dimetilformamida y acetona, en general durante un periodo de 2 horas a 72 horas, en la que las condiciones preferidas son dimetilsulfóxido a 80 °C durante 18 horas.

15 Los compuestos de la fórmula V también pueden prepararse a partir de otros compuestos de la fórmula I mediante

reacción de un epóxido apropiadamente sustituido de la fórmula VIII, ya sea en ausencia de disolvente o en presencia de un disolvente polar, incluyendo, pero sin limitarse a, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y tetrahidrofurano. La reacción mencionada anteriormente se puede realizar a temperaturas que varían de 0°C a 100°C durante un periodo de 2 a 72 horas, en la que las condiciones preferidas son dimetilformamida a 60°C durante 24 horas.

El Esquema 2 se refiere a la preparación de compuestos de la fórmula V. Los compuestos de la fórmula V pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula IX mediante reacción con un compuesto de fórmula XIV, H_2N-R^1 , en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDCI), dicitclohexilcarbodiimida (DCC), 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) y una base tal como dimetilaminopiridina (DMAP) o trietilamina en un disolvente aprótico, tal como cloruro de metileno, dimetilformamida o dimetilsulfóxido, preferentemente 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida y dimetilaminopiridina. La reacción mencionada anteriormente puede realizarse a una temperatura de 22°C a 60°C, durante un periodo de aproximadamente 1 hora a 20 horas, preferentemente a 22°C durante 18 horas.

Los compuestos de la fórmula V pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula X haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula XIV en presencia de una base, incluyendo, entre otras, dimetilaminopiridina (DMAP), trietilamina, hidróxido de sodio acuoso o hidróxido de potasio acuoso en un disolvente aprótico, tal como cloruro de metileno, acetato de etilo, dicloroetano, dimetilformamida, o dimetilsulfóxido, preferentemente hidróxido de sodio acuoso y dicloroetano. La reacción mencionada anteriormente puede realizarse a una temperatura de 22°C a 60°C, durante un periodo de aproximadamente 1 hora a 24 horas, preferentemente a temperatura ambiente durante 3 horas. El compuesto X pueden prepararse a partir del compuesto IX mediante reacción con un reactivo capaz de generar un cloruro de ácido, tal como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, en presencia de un disolvente aprótico polar, tal como acetato de etilo, cloruro de metileno o dicloroetano, a una temperatura de 22°C a 60°C, durante un periodo de 1 hora a 24 horas, preferentemente cloruro de oxalilo a temperatura ambiente durante 16 horas.

El Esquema 3 se refiere a la preparación de compuestos de la fórmula IX, que se pueden convertir en compuestos de fórmula V mediante los procedimientos descritos en el Esquema 2. Los compuestos de la fórmula IX se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula XI usando condiciones de descarboxilación, preferentemente ácido mercaptoacético en agua con una base tal como hidróxido sódico a una temperatura de 22 °C a 160 °C durante un periodo de 1 hora a 24 horas, preferentemente a 100°C durante 18 horas.

El Esquema 4 se refiere a la preparación de compuestos de las fórmulas XIII y XI. Los compuestos de la fórmula XI se pueden convertir en compuestos de la fórmula IX mediante los procedimientos descritos en el Esquema 3.

Un compuesto de fórmula XI puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula XIII, en la que R^8 es un alquilo (C_1-C_2) adecuado mediante la reacción con un ácido sulfúrico al 50% a una temperatura entre 60°C y 120°C, generalmente durante un periodo de entre 30 minutos y 6 horas, preferentemente durante 2 horas a 120 °C.

Un compuesto de fórmula XIII, en la que R^8 es un alquilo (C_1-C_2) adecuado, puede prepararse a partir de un intermedio de diazonio derivado de un compuesto de fórmula XII. El intermedio de diazonio se prepara mediante la reacción de un compuesto de fórmula XII con un ácido, clorhídrico y/o ácido acético glacial, seguido de tratamiento con nitrato sódico en un disolvente, tal como agua, a una temperatura de 0°C a 25°C y la reacción se realiza generalmente de un periodo de 30 minutos a aproximadamente 2 horas, preferentemente a 10°C durante 30 minutos. Un compuesto de fórmula XII se prepara por reacción del intermedio de diazonio anterior con un compuesto de fórmula XVII: $R^8O(C=O)N(C=O)CH_2(C=O)N(C=O)OR^8$, en condiciones básicas. Típicamente, la reacción se lleva a cabo con acetato de sodio como base a una temperatura de 0°C a 120°C, y la reacción, preferentemente a 10°C y después se calienta hasta 120°C, y a reacción se realiza generalmente durante un periodo de 1 hora a 24 horas, preferentemente 4 horas (Carroll, R.D.; et.al.; J. Med. Chem., 1983, 26, 96 - 100).

La actividad de los compuestos de la invención para los diversos trastornos descritos anteriormente se puede determinar según uno o más de los siguientes ensayos. Todos los compuestos de la invención que se analizaron tenían una CI_{50} menor que 10 μM en el ensayo *in vitro* que se describe a continuación.

Preferentemente, los compuestos de la invención tienen una CI_{50} en los ensayos *in vitro* descritos a continuación de menos de 100 nM, más preferentemente menos de 50 nM, y lo más preferentemente menos de 10 nM. Todavía más, los compuestos de la invención tienen preferentemente una CI_{50} en el intervalo de 0,01 nM -100 nM, más preferentemente entre 0,05 nM - 50 nM, y lo más preferentemente entre 0,10 nM -10 nM.

Análisis farmacológico

Se sabe que determinados compuestos tales como benzoilbenzoil adenosina trifosfato (bbATP) son agonistas del receptor $P2X_7$, produciendo la formación de poros en la membrana plasmática (Drug Development Research (1996), 37(3), pág. 126). En consecuencia, cuando el receptor es activado usando bbATP en presencia de bromuro de etidio (una sonda de ADN fluorescente), se observa un incremento en la fluorescencia del bromuro de etidio unido al ADN intracelular. Como alternativa, el marcador de propidio YOPRO-1 se puede sustituir por bromuro de etidio para detectar la captación del marcador. El incremento en la fluorescencia se puede utilizar como una medida de la activación del receptor $P2X_7$ y por lo tanto para cuantificar el efecto de un compuesto sobre el receptor $P2X_7$.

De este modo, se puede ensayar la actividad antagonista en el receptor P2X₇ de los compuestos de la invención. Se llenan placas de microtitulación de 96 pocillos de fondo plano con 250 µl de la disolución de ensayo que comprende 200 µl de una suspensión de células THP-1 ($2,5 \times 10^6$ células/ml, más preferentemente pre-estimuladas tal como se describe en la bibliografía con una combinación de LPS y TNF para promover la expresión del receptor) que contiene bromuro de etidio 10^{-4} M, 25 µl de una disolución tampón con alto contenido de potasio y bajo contenido de sodio (Hepes 10 mM, KCl 150 mM, D-glucosa 5 mM y FBS 1,0% FBS a pH 7,5) que contiene bbATP 10^{-5} M, y 25 µl de la disolución tampón con alto contenido de potasio que contiene 3×10^{-5} M del compuesto de ensayo (más preferentemente 5×10^{-4} M, más preferentemente 1×10^{-4} M, más preferentemente 1×10^{-5} M). La placa se cubre con una lámina plástica y se incuba a 37°C durante una hora. La placa se lee a continuación en un lector de placas fluorescente Perkin-Elmer, excitación 520 nm, emisión 595 nm, anchos de rendija: Ex 15 nm, Em 20 nm. Para fines comparativos, se pueden utilizar bbATP (un agonista del receptor P2X₇) y 5-fosfato piridoxal (un antagonista del receptor P2X₇) separadamente en el ensayo como controles. A partir de las lecturas obtenidas, se puede calcular un valor pCl₅₀ para cada compuesto de ensayo, siendo este valor el logaritmo negativo de la concentración del compuesto de ensayo necesaria para reducir la actividad del agonista bbATP un 50%.

De una manera similar, los compuestos de la invención pueden analizarse para determinar su actividad antagonista del receptor P2X₇ utilizando como lectura la citocina IL-1β. La sangre recogida de voluntarios normales en presencia de heparina se fracciona usando un medio de separación de linfocitos obtenido de Organon Technica (Westchester, PA). Se recoge la región del gradiente resultante que contiene células mononucleares en banda, se diluye con 10 ml de Medio de Mantenimiento (RPMI 1640, 5% FBS, Hepes 25 mM, pH 7,2, 1% penicilina/estreptomina) y las células se recogen mediante centrifugación. El sedimento celular resultante se suspende en 10 ml de Medio de Mantenimiento y se realiza un recuento celular. En un experimento promedio, se siembran 2×10^5 células mononucleares en cada pocillo de placas de 96 pocillos en un volumen total de 0,1 ml. Se deja que los monocitos se adhieran durante 2 horas, después de lo cual se descartan los sobrenadantes y las células adheridas se lavan dos veces y luego se incuban en Medio de Mantenimiento durante toda la noche a 37°C en un ambiente de 5% de CO₂.

Los monocitos cultivados se pueden activar con 10 ng/ml LPS (*E. coli* serotipo 055:B5; Sigma Chemicals, St. Louis, MO). Después de una incubación de 2 horas, se elimina el medio de activación, las células se lavan dos veces con 0,1 ml de Medio Chase (RPMI 1640, 1% FBS, Hepes 20 mM, NaHCO₃ 5 mM, pH 6,9) y luego se añade 0,1 ml de Medio Chase que contiene un agente de ensayo y la placa se incuba durante 30 minutos; cada concentración del agente de ensayo se puede evaluar en pocillos triplicados. Luego se introduce ATP (de una disolución madre 100 mM, pH 7) para lograr una concentración final de 2 mM, y la placa se incuba a 37°C durante 3 horas adicionales. Los medios se recogieron y aclararon mediante centrifugación y se determinó su contenido en IL-1β mediante ELISA (R&D Systems; Minneapolis, MN).

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

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

Para la administración bucal, la composición puede tomar la forma de comprimidos o pastillas formulados de forma convencional.

Los compuestos de fórmula I también se pueden formular para administración prolongada de acuerdo con procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Ejemplos de dichas formulaciones se pueden hallar en las Patentes de los EEUU 3.538.214, 4.060.598, 4.173.626, 3.119.742 y 3.492.397.

Los compuestos activos de la invención se pueden formular para administración parenteral mediante inyección, incluyendo usando técnicas de cateterización o infusión convencionales. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en monodosis en, por ejemplo, ampollas o envases con múltiples dosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o

dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstituir con un vehículo adecuado, por ejemplo agua apirógena estéril, antes de su uso.

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

10 Para la administración intranasal o para la administración mediante inhalación, los compuestos activos de la invención se administran de forma conveniente en forma de una solución o suspensión a partir de un envase pulverizador en bomba que el paciente aprieta o bombea o como una presentación de pulverizador en aerosol a partir de un envase o un nebulizador presurizados con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo
 15 diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, heptafluoroalcanos, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula la cual administra una cantidad medida. El envase o nebulizador presurizado puede contener una solución o suspensión del compuesto activo. Pueden formularse cápsulas y cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina) para uso en un inhalador o insuflador se pueden formular conteniendo una mezcla en polvo de un compuesto de la invención y una base adecuada de polvo tal como lactosa o almidón.

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

20 El compuesto de fórmula (I) y las sales y solvatos de éste farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse solos, pero en general se administrarán en la forma de una composición farmacéutica en la que el compuesto/sal/solvato (ingrediente activo) de la fórmula (I) se encuentra en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferentemente entre 0,05 y 99% en peso (porcentaje en peso), más preferentemente entre 0,10 y 70% en peso,
 25 del ingrediente activo y, entre 1 y 99,95% en peso, más preferentemente entre 30 y 99,90% en peso, de un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, basándose todos los porcentajes en peso en la composición total.

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

Las formulaciones combinadas en aerosol para el tratamiento de las condiciones referidas anteriormente (p. ej., síndrome de dificultad respiratoria del adulto) en el ser humano adulto promedio se administran preferentemente de modo tal que cada dosis medida o "descarga" de aerosol contenga entre aproximadamente 1 μg y 1.000 μg del compuesto de la invención. La dosis diaria total con un aerosol estará dentro del intervalo de 100 μg a 10 mg. La administración puede realizarse varias veces al día, por ejemplo, 2, 3, 4 u 8 veces, proporcionando, por ejemplo, 1, 2 ó 3 dosis cada vez.

Las formulaciones en aerosol para el tratamiento de las condiciones referidas anteriormente (p. ej., síndrome de dificultad respiratoria del adulto) en el ser humano adulto promedio se administran preferentemente de modo tal que cada dosis medida o "descarga" de aerosol contenga entre aproximadamente 20 μg y 1.000 μg del compuesto de la invención. La dosis diaria total con un aerosol estará dentro del intervalo de 100 μg a 10 mg del inhibidor del receptor P2X₇. Se puede administrar varias veces al día, por ejemplo 2, 3, 4 u 8 veces, administrándose, por ejemplo, 1, 2 o 3 dosis cada vez.

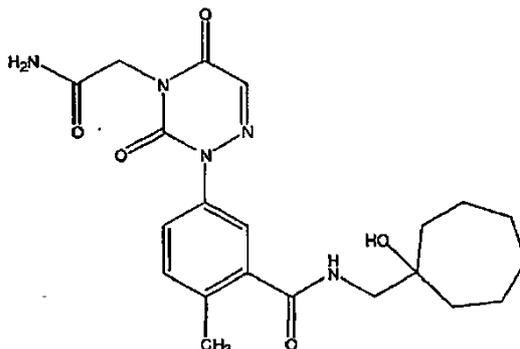
45 Los Ejemplos siguientes ilustran la preparación de los compuestos de la presente invención. Los puntos de fusión se encuentran sin corregir. Los datos de RMN se indican en partes por millón (d) y se dan con respecto a la señal de cierre de deuterio del disolvente de la muestra (deuterocloroformo, a menos que se especifique otra cosa). Los datos de los Espectros de Masas se obtuvieron usando un Espectrómetro de Masas Micromass ZMD APCI equipado con una cromatografía líquida de alta resolución con gradiente Gilson. Para el análisis, se utilizaron los siguientes disolventes y gradientes. Disolvente A; 98% agua/2% acetonitrilo/0,01% ácido fórmico y disolvente B; acetonitrilo que contiene 0,005% ácido fórmico. Típicamente, se corrió un gradiente durante un periodo de aproximadamente 4 minutos empezando con 95% del disolvente A y terminando con 100% del disolvente B. El espectro de masas del componente eluido principal se obtuvo mediante modo de escaneo iónico positivo o negativo un intervalo de peso molecular de 165 AMU a 1.100 AMU. Las rotaciones específicas se midieron a temperatura ambiente, usando la línea D del sodio (589 nm). Se utilizaron reactivos comerciales sin purificación adicional. THF se refiere a tetrahidrofurano. DMF se refiere a N,N-dimetilformamida. Cromatografía se refiere a cromatografía en columna realizada usando gel de sílice 32-63 mm, y ejecutada bajo condiciones de presión con nitrógeno (cromatografía ultrarrápida). La temperatura ambiente se refiere a 20-25 °C. Todas las reacciones no acuosas se realizaron bajo una atmósfera de nitrógeno por conveniencia y para maximizar los rendimientos. Concentración a presión reducida

significa que se utilizó un evaporador giratorio.

Un experto en la técnica apreciará que en algunos casos pueden requerirse grupos protectores durante la preparación. Después de obtenerse la molécula diana, el grupo protector se puede eliminar por procedimientos muy conocidos para los expertos en la técnica, como los descritos en Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (3rd Ed, John Wiley & Sons 1999).

Ejemplo de referencia 1

5-(4-Carbamoilmetil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H[1,2,4]triazin-2-il)-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-2-metilbenzamida



(A) Sal clorhidrato del ácido 5-amino-2-metil-benzoico

Una suspensión espesa de ácido 5-nitro-2-metil-benzoico (17,1 g, 94,4 mmol) y 10 % Pd/C (500 mg) en EtCH (500 ml) se agitó a 40 psi H₂ a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió de HCl y la solución se filtró a través de una lámina de celite. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (17,2 g).

(B) ácido 2-(3-Carboxi-4-metil-fenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4]triazin-6-carboxílico

A una solución de la sal clorhidrato del ácido 5-amino-2-metil-benzoico (15,2 g, 81,2 mmol) en ácido acético (300 ml) se añadió HCl concentrado (21,0 ml). La suspensión espesa resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, la reacción se enfrió hasta 10 °C y gota a gota se añadió una solución de nitrito sódico (6,17 g, 89,4 mmol) en agua (15 ml). la reacción se agitó a 10°C durante 30 minutos, cuando añadió acetato de sodio (14,7 g, 179,0 mmol) y éster etílico de ácido (3-etoxicarbonilamino-3-oxopropionil)carbámico (J. Chem. Soc. Perkins Trans.. I, 1991, 2317) (22,0 g, 89,4 mmol). La reacción se dejó agitar a 0°C durante 20 minutos, después se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Después, se añadió acetato de sodio (6,7 g, 81,2 mmol) y la reacción sometió a reflujo durante 14 horas. Se añadió una solución al 50% de H₂SO₄ acuoso (88,0 ml) y la reacción sometió a reflujo durante 2 horas. La reacción se enfrió y se añadió agua (50 ml). El precipitado marrón resultante se filtró, se lavó con agua y se secó, para dar el compuesto del título (17,8 g).

(C) Ácido 5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-benzoico

A 8 volúmenes de agua con 2,4 equivalentes de hidróxido sódico y 1,1 equivalentes de ácido mercaptoacético se añadió ácido 2-(3-Carboxi-4-metil-fenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4]triazin-6-carboxílico. La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo ((100 - 105 °C) durante aproximadamente 18 horas, punto en el cual la reacción se había completado mediante HPLC. Se añadieron hidróxido sódico al 30% y tolueno y la mezcla resultante se agitó. Después de reposo se observó una gran interfaz. Se añadieron más agua, tolueno y algo de acetato de etilo. La interfaz se minimizó. La capa de agua se separó y se trató con HCl 2N. A pH 2, los sólidos precipitaron y la suspensión se enfrió hasta < 10 °C. Los sólidos se filtraron en una filtración lenta y se secaron en un horno de vacío, dando 69 g del compuesto del título.

(D) 5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H[1,2,4]triazin-2-il)-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-2-metilbenzamida

Una suspensión de ácido 5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-benzoico (5,0 g, 202 mmol), 1-aminometil-cicloheptanol HCl (5,4 g, 30,3 mmol), EDCI (5,8 g) y DMAP (7,4 g, 60,6 mmol) en DMF (67,3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La reacción se vertió después en HCl 1N (50 ml) y se diluyó con agua (15 veces). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 veces). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron *al vacío*, para dar un sólido marrón. El producto bruto se recrystalizó en CH₂Cl₂, dando el compuesto del título en forma de un sólido blancuzco (3,1 g).

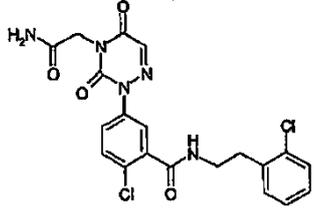
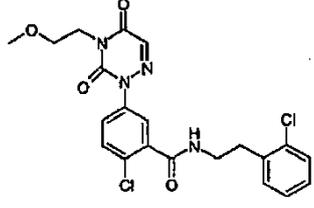
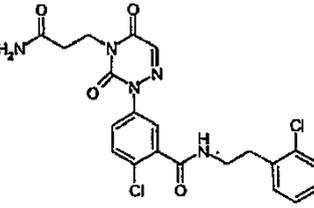
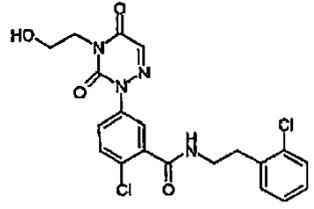
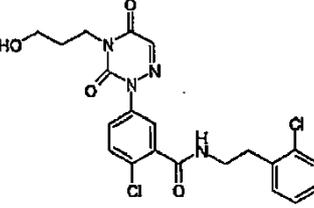
(E) 5-(4-Carbamoilmetil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H[1,2,4]triazin-2-il)-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-2-

metilbenzamida

5 Una suspensión espesa de 5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-2-metilbenzamida (200,0 mg, 0,537 mmol) y Cs₂CO₃ (290,3 mg, 0,891 mmol) se agitaron en DMSO (1,79 ml, 0,3 M) a temperatura ambiente. Se añadió 2-bromoacetamida (74,1 mg, 0,537 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La reacción se diluyó con agua (15 veces) y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 veces). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío, dando un aceite marrón. El producto bruto se tituló en IPE/Et₂O/CH₂Cl₂, dando el compuesto del título en forma de un sólido marrón (105 mg). CLEM (m/z) 430,5 M+1.

10 Los compuestos de los Ejemplos de referencia 2 - 43 identificados en la Tabla 1 siguiente se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1.

TABLA 1

	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS CLEM M/Z
2		5-((4-carbamoylmetil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-2-cloro-N-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-benzamida	462,1
3		2-Cloro-N-[2-(2-clorofenil)-etil]-5-[4-(2-metoxi-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida	463,2
4		5-[4-(2-carbamoyl-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-2-cloro-N-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-benzamida	476,3
5		2-Cloro-N-[2-(2-clorofenil)-etil]-5-[4-(2-hidroxi-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida	449,4
6		2-Cloro-N-[2-(2-clorofenil)-etil]-5-[4-(3-hidroxi-ciclopropil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida	463,6

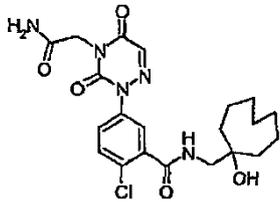
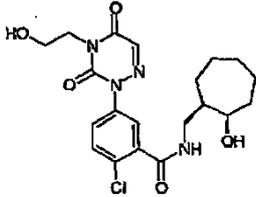
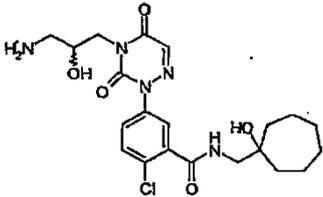
	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS CLEM M/Z
7		5-(4-carbamoylmetil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptimetil)-benzamida	450,9
8		2-Cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptimetil)-5-[4-(2-hidroxi-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida	437,9
9		2-Cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptimetil)-5-[4-(2-metoxi-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida	451,7
10		2-Cloro-5-[4-(2-dimetilamino-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptimetil)-benzamida	464,5
11		2-Cloro-5-(4-cianometil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-(1-hidroxi-cicloheptimetil)-benzamida	432,3
12		2-Cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptimetil)-5-[4-(3-hidroxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida	451,4
13		5-[4-(2-amino-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptimetil)-benzamida	436,5

	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS CLEM M/Z
14		2-Cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(4-oxiranilmetil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida	449,5
15		5-[4-(2-acetilamino-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida	478,4
16		2-Cloro-5-[4-(2,3-dihidroxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida	467,4
17		2-Cloro-5-(3,5-dioxo-4-fenetil-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida	497,5
18		5-(4-bencil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida	483,5
19		2-Cloro-5-[4-(2-ciano-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida	446,5
20		2-Cloro-5-(3,5-dioxo-4-piridin-2-ilmetil-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida	484,4

	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS CLEM M/Z
21		2-Cloro-5-(3,5-dioxo-4-piridin-3-ilmetil-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-(1-hidroxi-cicloheptimetil)-benzamida	484,5
22		2-Cloro-5-(3,5-dioxo-4-piridin-4-ilmetil-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-(1-hidroxi-cicloheptimetil)-benzamida	484,5
23		5-[4-(2-carbamoil-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-1-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptimetil)-benzamida	474,5
24		N-(1-hidroxi-cicloheptimetil)-5-[4-(2-hidroxi-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-2-metil-benzamida	417,5
25		5-[4-(2,3-dihidroxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxicicloheptimetil)-2-metil-benzamida	447,3
26		5-[4-(2-carbamoil-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxicicloheptimetil)-2-metil-benzamida	444,6
27		5-[4-(3-amino-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptimetil)-benzamida	450,4

	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS CLEM M/Z
28		2-Cloro-5-[4-(2,3-dihidroxiopropil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida	467,4
29		Éster butílico de ácido (2-{4-Cloro-3-[2-(2-clorofenil)-etilcarbamoil]-fenil}-3,5-dioxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il]-acético	519,7
30		2-Cloro-5-[4-(2,3-dihidroxiopropil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida	467,6
31		5-(4-carbamoilmetil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-2-cloro-N-(1-ciano-cicloheptilmetil)-benzamida	459,3
32		N-adamantan-1-ilmetil-5-(4-carbamoilmetil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-2-cloro-benzamida	473,0
33		5-((4-carbamoilmetil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-2-cloro-N-(4,4-difluoro-1-fenil-ciclohexilmetil)-benzamida	532,3
34		5-((4-carbamoilmetil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-2-cloro-N-(1-p-toli-ciclohexilmetil)-benzamida	510,4

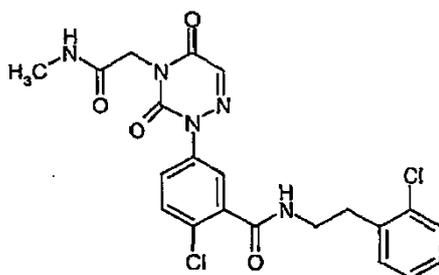
	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS CLEM M/Z
35		5-(4-carbamoylmethyl-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-2-cloro-N-(1-hidroxi-ciclohexilmetil)-benzamida	436,5
36		2-Cloro-N-(1-hidroxi-ciclohexilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida	423,5
37		2-Cloro-N-(1-hidroxi-3,3-dimetil-ciclohexilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida	451,5
38		2-Cloro-N-(1-hidroxi-ciclooctilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida	451,5
39		2-Cloro-5-[4-(2,3-dihidroxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-ciclohexilmetil)-benzamida	453,5
40		5-[4-(2,3-dihidroxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxicicloheptilmetil)-2-metil-benzamida	447,6
41		5-[4-(2,3-dihidroxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxicicloheptilmetil)-2-metil-benzamida	447,6

	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS CLEM M/Z
42		5-((4-carbamoylmetil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-2-cloro-N-(1-hidroxi-ciclooctilmetil)-benzamida	462,4 (M-1)
43		2-Cloro-N-(2-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida	437,3
44		5-[4-(3-amino-2-hidroxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida	448,5

Ejemplo de referencia 45

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

5

**(A) Ácido (2-{4-Cloro-3-[2-(2-clorofenil)-etilcarbamoyl]-fenil}-3,5-dioxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il)-acético**

10 Una solución del ejemplo 34 (358 mg, 0,69 mmol) y TFA (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se eliminó *al vacío* y el exceso de TFA se sometió a azeotropismo usando CH₂Cl₂ (3 veces). El sólido bruto marrón claro se tituló en hexano, dando el compuesto del título (295 mg).

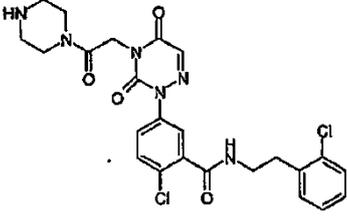
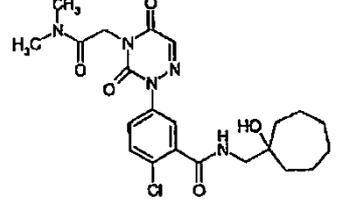
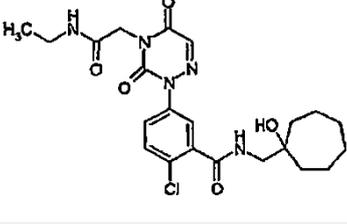
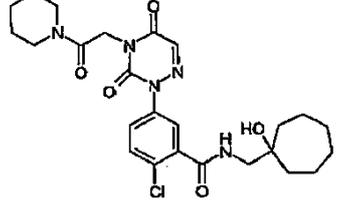
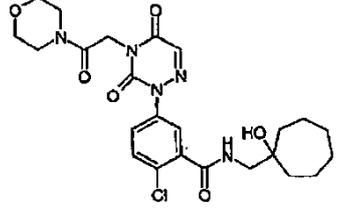
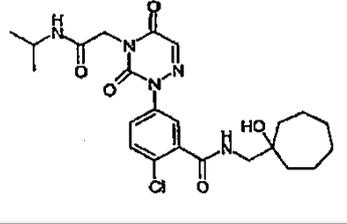
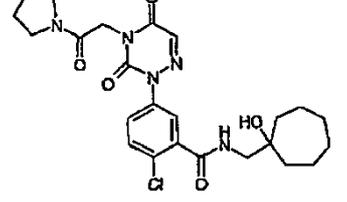
(B) 2-Cloro-N-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-5-(4-metilcarbamoylmetil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-benzamida

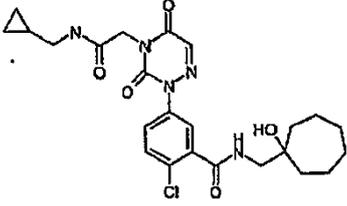
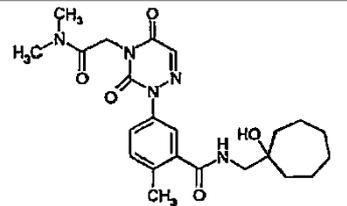
15 Una suspensión de ácido (2-{4-Cloro-3-[2-(2-cloro-fenil)-etilcarbamoyl]-fenil}-3,5-dioxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il)-acético (71,4 mg, 0,154 mmol), metilamina HCl (15,6mg, 0,231 mmol), EDCI (44,4 mg, 0,231 mmol) y DMAP (75,5 mg, 0,616 mmol) en DMF (1,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La reacción se diluyó con HCl 1 N y se dejó agitar durante 5 horas. El producto bruto se filtró y se tituló en hexano, dando el compuesto del título (20 mg). CLEM (m/z) 476,1 M+1.

Los compuestos de los Ejemplos de referencia 46 -60 identificados en la Tabla 2 siguiente se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 45.

TABLA 2

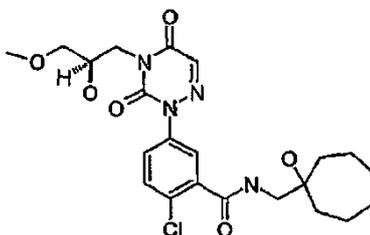
	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS CLEM M/Z
46		2-Cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-(4-metilcarbamoilmetil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-benzamida	464,8
47		2-Cloro-N-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-5-(4-dimetilcarbamoilmetil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-benzamida	490,1
48		2-Cloro-N-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-5-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida	523,3
49		2-Cloro-N-[2-(2-clorofenil)-etil]-5-[3,5-dioxo-4-(2-oxo-2-pirrolidin-9-il-etil)-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida;	516,3
50		2-Cloro-N-[2-(2-clorofenil)-etil]-5-[4-(2-metilcarbamoil-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida	490,9
51		2-Cloro-N-[2-(2-clorofenil)-etil]-5-[4-(2-dimetilcarbamoil-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida	504,5

	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS CLEM M/Z
52		2-Cloro-N-[2-(2-clorofenil)-etil]-5-[3,5-dioxo-4-(2-oxo-2-piperazin-1-il-etil)-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida	531,5
53		2-Cloro-5-(4-dimetilcarbamoilmetil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida	478,8
54		2-Cloro-5-(4-etilcarbamoilmetil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida	478,8
55		2-Cloro-5-[3,5-dioxo-4-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etil)-4,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida	518,8
56		2-Chloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida	520,8
57		2-Chloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(isopropilcarbamoilmetil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida	492,8
58		2-Chloro-5-[3,5-dioxo-4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida	504,4

	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS CLEM M/Z
59		2-Cloro-5-{4-[(ciclopropilmetil-carbamoil)-metil]-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida	504,4
60		5-(4-dimetilcarbamoilmetil-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-2-metil-benzamida	458,5

Ejemplo 61**2-Cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida**

5

**A) 2-Cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida**

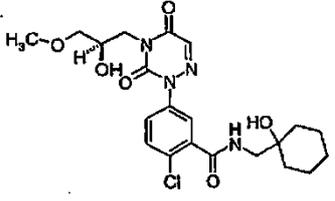
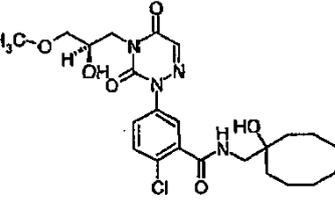
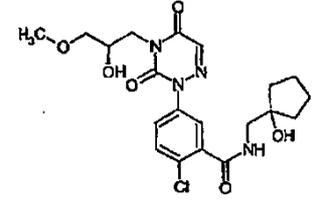
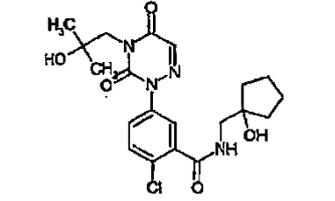
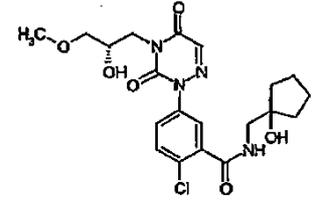
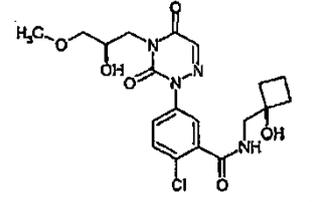
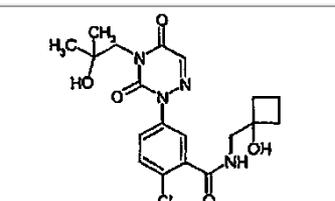
(D) 5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H[1,2,4]triazin-2-il)-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-2-metilbenzamida (1,77 g, 4,5 mmol) y éter de metil R(-)-glicidilo (2,5 ml, 27,8 mmol) en DMF (4,5 ml) se calentaron a 60°C durante 18 horas. La reacción se enfrió, diluyó con HCl 1N y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con bicarbonato sódico saturado, se secaron sobre sulfato sódico y carbón, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ultrarrápida (elución con EtOAc), después se cristalizó en acetato de etilo / hexano, dando el compuesto de título (1,62 g). CLEM (m/z) 479,5 M -1.

Los compuestos de los Ejemplos 62 y 68 y los demás ejemplos (de referencia) identificados en la Tabla 3 siguiente se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 61.

20

TABLA 3

	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS CLEM M/Z
Ejemplo 62		2-Cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida	481,5
63		2-Cloro-5-[4-(2,3-dihidroxi-2-metil-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida	481,6
64		2-Cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida	465,5
65		2-Cloro-N-(1-hidroxi-ciclohexilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida	451,5
66		2-Cloro-N-(1-hidroxi-ciclooctilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida	479,4
67		2-Cloro-N-(1-hidroxi-ciclooctilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida	495,6
Ejemplo 68		2-Cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida	479,4 (M-1)

	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS CLEM M/Z
69		2-Cloro-N-(1-hidroxi-ciclohexilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida	467,5
70		2-Cloro-N-(1-hidroxi-ciclooctilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida	495,6
71		2-Cloro-N-(1-hidroxi-ciclopentilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida	453,5
72		2-Cloro-N-(1-hidroxi-ciclopentilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida	437,4
73		2-Cloro-N-(1-hidroxi-ciclopentilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida	453,5
74		2-Cloro-N-(1-hidroxi-ciclobutilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida	439,5
75		2-Cloro-N-(1-hidroxi-ciclobutilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida	423,3

	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS CLEM M/Z
76		2-Cloro-N-(1-hidroxi-ciclopentilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida	453,5
77		2-Cloro-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-metil-cicloheptilmetil)-benzamida	495,4
78		2-Cloro-N-(1-hidroxi-metil-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida	479,4
79		2-Cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida	513,4
80		2-Cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-2-feniletil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida	513,3
81		2-Cloro-5-[4-(3-etoxi-2-hidroxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida	495,4
82		2-Cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-3-isopropoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida	509,4

	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS CLEM M/Z
83		5-[4-(3-terc-butoxi-2-hidroxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida	523,4
84		2-Cloro-N-[2-(2-clorofenil)-etil]-5-[4-(2-hidroxi-metoxipropil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida	494,4
85		2-Cloro-5-[3,5-dioxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida	505,3
86		2-Cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida	493,4
87		Éster metílico de ácido 3-((2-{4-cloro-3-[(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-carbamoil]-fenil}-3,5-dioxo-2,6-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il)-2-hidroxi-2-metil-propiónico	509,4
88		2-Cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida	536,4
89		5-[4-(3-benciloxi-2-hidroxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida	557,4

	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS CLEM M/Z
90		2-Cloro-N-[2-(2-clorofenil)-etil]-5-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida	478,3
91		2-Cloro-N-[2-(2-clorofenil)-etil]-5-[4-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida	525,4
92		2-Cloro-N-(2-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida	465,4
93		2-Cloro-N-(2-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida	513,4
94		2-Cloro-N-(2-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida	481,4
95		2-Cloro-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-benzamida	475,3
96		2-Cloro-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(2-hidroxi-2-fenetil)-benzamida	475,3

	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS CLEM M/Z
97		2-Cloro-5-[4-(2-hidroxi-3-metil-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-benzamida	459,3
98		2-Cloro-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-fenil-etil-benzamida	459,2
99		2-Cloro-5-[4-(2-hidroxi-3-metil-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-benzamida	459,3

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida,
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-(R)-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-(S)-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
4. Un compuesto que acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que es 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-(R)-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida.
- 15 5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un adyuvante, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
6. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por la IL-1 en un mamífero que lo necesite, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, o una sal o solvato del mismo y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 20 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en medicina.
8. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por la IL-1 en un mamífero que lo necesite.
- 25 9. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis o dolor.
- 30 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por la IL-1 en un mamífero que lo necesite.
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis o dolor.