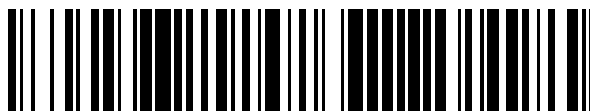


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 483 767**

51 Int. Cl.:

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/428 (2006.01)

A61K 31/429 (2006.01)

A61K 31/4353 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 11/02 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2009 E 09785768 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.04.2014 EP 2318402**

54 Título: **Derivados pirrolidinil-alquil-amida, su preparación y su aplicación terapéutica como ligandos del receptor CCR3**

30 Prioridad:

31.07.2008 HU 0800478

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

07.08.2014

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris , FR**

72 Inventor/es:

**PAPPNÉ BEHR, ÁGNES;
BÁTORI, SÁNDOR;
BARTÁNÉ BODOR, VERONIKA;
SZLÁVIK, ZOLTÁN;
BATA, IMRE;
URBÁN SZABÓ, KATALIN;
KAPUI, ZOLTÁN y
MIKUS, ENDRE**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 483 767 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

Derivados pirrolidinil-alquil-amida, su preparación y su aplicación terapéutica como ligandos del receptor CCR3

La presente invención se refiere a los ligandos del receptor CCR3 de la fórmula general (I) o (IA) -entre ellos favorablemente a los antagonistas-, y a las sales e isómeros de éstos, a las composiciones farmacéuticas que los contienen, al uso de los compuestos de la fórmula general (I) y (IA), y sus sales e isómeros y a la preparación de los compuestos de la fórmula general (I) y (IA), y sus sales e isómeros.

Las quimioquinas son polipéptidos secretados de pequeño peso molecular (8 - 12 kDa) que juegan un papel regulador importante en los procesos inmunes debido a su efecto atrayente (quimiotáctico) de leucocitos. Ejercen sus efectos a través de los receptores de quimioquina, que pertenecen a la familia de los receptores acoplados a proteínas G.

Los receptores de quimioquina CC 3 (receptores CCR3) son expresados por varias células inflamatorias, como los basófilos, mastocitos, linfocitos T, células epiteliales, células dendríticas, pero pueden encontrarse en mayor cantidad en la superficie de los eosinófilos.

Los ligandos del receptor CCR3 pertenecen a la familia de las quimioquinas C-C. Tienen varios ligandos selectivos y no selectivos. Los ligandos selectivos son la eotaxina, eotaxina-2 y la descubierta últimamente eotaxina-3. Los ligandos no selectivos son el RANTES, las proteínas quimiotácticas de monocitos (MCP-2, MCP-3, MCP-4) y la proteína inhibidora de macrófagos (MIP-1). El ligando de CCR3 mejor caracterizado conocido desde hace mucho tiempo es la eotaxina.

La eotaxina a través de la activación de los receptores CCR3 atrae selectivamente a los eosinófilos. Antes de una provocación con alérgeno, el nivel medido de eotaxina en el fluido de lavado bronco-alveolar de pacientes asmáticos fue un 67 por ciento mayor. Por efecto de la provocación, se encontró un incremento de 2,4 veces de las células epiteliales y endoteliales del tracto respiratorio.

En el pulmón, la eotaxina se produce en muchas células. Después de una respuesta a alérgeno, las fuentes más importantes de eotaxina son las células epiteliales, pero se produce una gran cantidad de eotaxina por los fibroblastos del pulmón, las células de los músculos lisos y las células endoteliales del tracto respiratorio, los macrófagos y linfocitos alveolares y los eosinófilos en sí mismos.

Originalmente, los datos mostraron que los receptores CCR3 sólo se encuentran en las células eosinófilas (Bertrand CP, Ponath PD., Expert Opin Investig Drugs. 2000 Ene;9(1):43-52.), pero tomando como base los perfiles de expresión, se ha revelado que otras células inflamatorias -aunque en menor cantidad- también contienen receptores CCR3 (Elsner J, Escher SE, Forssmann U., Allergy. 2004 Dic;59(12):1243-58.). Así, los antagonistas de CCR3 poseen un efecto mucho más amplio, su actividad no está limitada a los eosinófilos y consecuentemente pueden considerarse dianas mucho más valiosas y eficaces en el tratamiento de enfermedades alérgicas e inflamatorias.

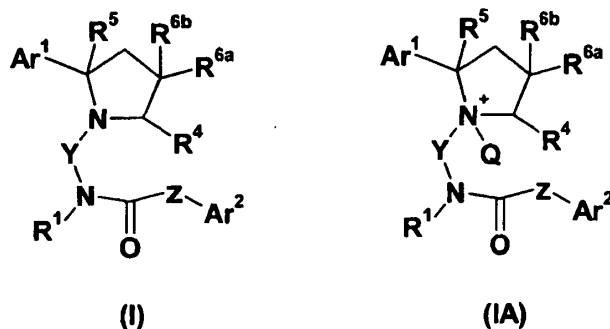
Tomando como base las observaciones anteriores, los antagonistas de CCR3 pueden poseer importantes efectos profilácticos y terapéuticos en el tratamiento de patologías en las que los receptores CCR3 juegan un papel en el desarrollo de la enfermedad. Estas enfermedades se caracterizan por el trastorno de las funciones de los leucocitos (activación, quimiotaxis), existen numerosas enfermedades inflamatorias crónicas entre ellas, tales como asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, eccema, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, conjuntivitis alérgica, artritis, esclerosis múltiple, infección por VIH y enfermedades relacionadas con SIDA.

En la bibliografía, se han publicado hasta la fecha numerosos antagonistas del receptor CCR3 (por ejemplo: WO 03/082291, WO 2004/084898, WO 2004/076448, WO 2007/034252, WO 2007/034254). La presente invención se refiere a un nuevo tipo estructural, los derivados pirrolidinil-alquil-amida. Los representantes de estos compuestos son antagonistas eficaces del receptor CCR3.

Desde el aspecto del uso terapéutico, es esencial que las moléculas no se unan, o se unan sólo en el caso de muy alta concentración, a otros subtipos del receptor CCR.

Nuestro objetivo fue preparar compuestos con una alta actividad antagonista y, al mismo tiempo, selectivos para el receptor CCR3, es decir, que inhiben el receptor CCR3 en una concentración mucho menor comparado con otros receptores CCR. Un objetivo más fue que los nuevos compuestos tengan estabilidad, biodisponibilidad, índice terapéutico y valores de toxicidad que aseguren su drugability. Un objeto adicional fue que los compuestos, a través de su buena absorción entérica, puedan aplicarse oralmente.

Encontramos que los compuestos de la fórmula general (I) o (IA),



donde

5 Ar^1 representa grupo fenilo o naftilo -sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo C_{1-4} idénticos o no idénticos, lineales o ramificados, grupo alcoxi C_{1-4} lineal o ramificado, átomo de halógeno, grupo trifluorometilo, grupo ciano, grupo nitro, grupo hidroxilo, grupo alquilen C_{1-2} dioxi, grupo amino, grupo amino sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-4} idénticos o no idénticos, lineales o ramificados;

R^1 , representa átomo de hidrógeno, o grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado;

R^4 , R^5 , R^{6a} , R^{6b} representa átomo de hidrógeno, o

10 R^4 significa grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado y R^5 , R^{6a} y R^{6b} representa átomo de hidrógeno, o

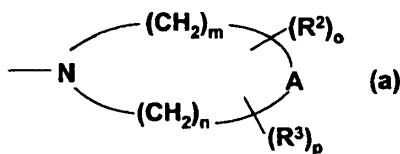
R^5 significa grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado y R^4 , R^{6a} y R^{6b} representa átomo de hidrógeno, o

R^{6a} significa grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado y R^{6b} significa grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado o átomo de hidrógeno y R^5 , R^4 representan átomo de hidrógeno;

15 Y, Z independientemente representan grupo alquilen C_{1-4} lineal -sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo C_{1-4} idénticos o no idénticos, lineales o ramificados;

Ar^2 representa un grupo fenilo, tienilo o furilo, -sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo C_{1-4} idénticos o no idénticos, lineales o ramificados, grupo alcoxi C_{1-4} lineal o ramificado, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo nitro, grupo trifluorometilo, grupo alquilen C_{1-2} dioxi, grupo amino, o grupo amino sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-4} idénticos o no idénticos, lineales o ramificados; o

20 anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre -sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo C_{1-4} idénticos o no idénticos, lineales o ramificados, grupo alcoxi C_{1-4} lineal o ramificado, grupo hidroxilo, átomo de halógeno, grupo nitro, grupo ciano, grupo trifluorometilo, grupo alquilen C_{1-2} dioxi, grupo $-NR^7R^8$, $-CONR^7R^8$ o $-SO_2NR^7R^8$ -donde R^7 y R^8 independientemente significan átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno forman un grupo de fórmula general (a),



donde,

R^2 , R^3 representan grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado o grupo cicloalquilo C_{3-6} ,

30 A representa grupo $-CHR^{12}$, átomo de oxígeno, átomo de azufre o grupo $-NR^9$ -donde R^{12} y R^9 significan átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado o grupo cicloalquilo C_{3-6} ,

m tiene el valor de 1, 2 ó 3,

n tiene el valor de 1 ó 2,

o tiene el valor de 0 ó 1,

p tiene el valor de 0 ó 1;

o

5 el benzólogo de un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre -sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo C_{1-4} idénticos o no idénticos, lineales o ramificados, grupo alcoxi C_{1-4} lineal o ramificado, grupo hidroxilo, átomo de halógeno, grupo trifluorometilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo alquilen C_{1-2} dioxi, grupo $-NR^7R^8$, $-CONR^7R^8$ o $-SO_2NR^7R^8$ -donde los significados de R^7 y R^8 son como se ha definido anteriormente; o

10 el derivado de un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, condensado con anillos heteroaromáticos de 6 miembros que contienen uno o dos átomos de nitrógeno -sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo C_{1-4} idénticos o no idénticos, lineales o ramificados, grupo alcoxi C_{1-4} lineal o ramificado, grupo hidroxilo, átomo de halógeno, grupo nitro, grupo ciano, grupo trifluorometilo, grupo alquilen C_{1-2} dioxi, grupo $-NR^7R^8$, $-CONR^7R^8$ o $-SO_2NR^7R^8$ -donde los significados de R^7 y R^8 son como se ha definido anteriormente;

15 Q representa grupo $-O^-$, grupo $-N-H$ o $-N-CO-R^{10}$ - donde R^{10} significa átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, grupo cicloalquilo C_{3-6} , grupo fenilo, bencilo o $-NH-R^{11}$ -donde R^{11} representa grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, grupo cicloalquilo C_{3-6} , grupo fenilo o bencilo;

y sus sales e isómeros y las sales de éstos, cumplen los criterios anteriores.

Los significados detallados de los sustituyentes anteriores son los siguientes:

20 Por un grupo alquilo C_{1-4} queremos decir un grupo alifático saturado con cadena lineal o ramificada de 1-4 átomos de carbono, tal como grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario.

Por un grupo alquilen C_{1-4} queremos decir un grupo $-(CH_2)_n-$ donde el valor de n es 1, 2, 3 ó 4, tal como grupo metileno, etileno, propileno, butileno.

Por un grupo cicloalquilo C_{3-6} queremos decir un grupo alquilo cíclico de 3-6 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

25 Por un grupo alcoxi C_{1-4} queremos decir un $-O-$ (grupo alquilo C_{1-4}) -donde el significado de alquilo es como se ha definido anteriormente-, tal como grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, butoxi secundario o butoxi terciario.

Por un grupo alquilen C_{1-2} dioxi queremos decir un grupo $-O-$ alquilen- $O-$, donde el significado de alquilen es como se ha definido anteriormente - tal como grupo metilendioxi o etilendioxi.

30 Por átomo de halógeno, queremos decir átomo de cloro, flúor, yodo o bromo.

Un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno puede significar un anillo heterocíclico insaturado, saturado o parcialmente saturado, por ejemplo anillo pirrol, imidazol, pirazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazina, pirrolidina, imidazolidina, [1,2,4]-triazolidina, piperidina, piperazina, 2-imidazolina.

35 Un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno o azufre puede significar un anillo heterocíclico insaturado, saturado o parcialmente saturado, como por ejemplo anillo oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, 1,2-oxazina, 1,3-oxazina, 1,4-oxazina, 1,2-tiazina, 1,3-tiazina, 1,4-tiazina, oxazolidina, tiazolidina, morfolina, tiomorfolina, 2-tiazolina, 2-oxazolina.

40 Por benzólogo queremos decir derivados condensados con anillo benceno, por ejemplo indol, benzoxazol, benzotiazol, bencimidazol, quinolina, quinazolina, quinoxalina.

45 Los derivados condensados de un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros -que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre - condensado con anillos heteroaromáticos de 6 miembros -que contienen uno o dos átomos de nitrógeno-, pueden ser por ejemplo una tiazolopiridina, triazolopiridina, tiazolopirimidina, tiazolopirazina, oxazolopiridina, 9H-purina, 3H-imidazopiridina.

El grupo de la fórmula general (a) representa preferiblemente un grupo pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, 4-metilpiperazino, 2,6-dimetilmorfolino.

50 Por sales de los compuestos de fórmula general (I) o (IA) queremos decir sales con ácidos y bases inorgánicos y orgánicos. Se prefieren las sales formadas con ácidos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido etanosulfónico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido cítrico.

5 Por isómeros queremos decir isómeros estructurales y ópticos. Los isómeros estructurales pueden ser formas tautómeras en equilibrio, o desmotropos aislados, que también son objeto de la invención. Los compuestos de fórmula general (I) o (IA) pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos, pueden ser así isómeros ópticos, enantiómeros o diastereoisómeros. Estos enantiómeros y diastereoisómeros, y las mezclas de éstos, incluyendo los racematos, también son objeto de la invención.

Un grupo menor de los compuestos de fórmula general (IA) está formado por aquellos, en los que

10 Ar^1 representa grupo fenilo o naftilo -sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo C_{1-4} idénticos o no idénticos, lineales o ramificados, grupo alcoxi C_{1-4} lineal o ramificado, átomo de halógeno, grupo trifluorometilo, grupo ciano, grupo nitro, grupo hidroxilo, grupo alquilen C_{1-2} dioxi, grupo amino, o grupo amino sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-4} idénticos o no idénticos, lineales o ramificados;

R^1 , representa átomo de hidrógeno, o grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado;

R^4 , R^5 , R^{6a} , R^{6b} representan átomo de hidrógeno, o

R^4 significa grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado y R^5 , R^{6a} y R^{6b} representan átomo de hidrógeno, o

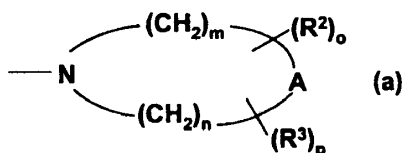
R^5 significa grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado y R^4 , R^{6a} y R^{6b} representan átomo de hidrógeno, o

15 R^{6a} significa grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado y R^{6b} significa grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado o átomo de hidrógeno y R^5 , R^4 representan átomo de hidrógeno;

Y, Z independientemente representan grupo alquilen C_{1-4} lineal -sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo C_{1-4} idénticos o no idénticos, lineales o ramificados;

20 Ar^2 representa un grupo fenilo, tienilo o furilo, -sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo C_{1-4} idénticos o no idénticos, lineales o ramificados, grupo alcoxi C_{1-4} lineal o ramificado, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo nitro, grupo trifluorometilo, grupo alquilen C_{1-2} dioxi, grupo amino, o grupo amino sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-4} idénticos o no idénticos, lineales o ramificados; o

25 anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre -sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo C_{1-4} idénticos o no idénticos, lineales o ramificados, grupo alcoxi C_{1-4} lineal o ramificado, grupo hidroxilo, átomo de halógeno, grupo nitro, grupo ciano, grupo trifluorometilo, grupo alquilen C_{1-2} dioxi, grupo $-NR^7R^8$, $-CONR^7R^8$ o $-SO_2NR^7R^8$ -donde R^7 y R^8 independientemente significan átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno forman un grupo de fórmula general (a),



30 donde,

R^2 , R^3 representan grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado o grupo cicloalquilo C_{3-6} ,

A representa grupo $-CHR^{12}$, átomo de oxígeno, átomo de azufre o grupo $-NR^9$ -en el que R^{12} y R^9 significan átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado o grupo cicloalquilo C_{3-6} ,

m tiene el valor de 1, 2 ó 3,

35 n tiene el valor de 1 ó 2,

o tiene el valor de 0 ó 1,

p tiene el valor de 0 ó 1;

o

40 el benzólogo de un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre -sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo C_{1-4} idénticos o no idénticos, lineales o ramificados, grupo alcoxi C_{1-4} lineal o ramificado, grupo hidroxilo, átomo de halógeno, grupo trifluorometilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo alquilen C_{1-2} dioxi, grupo $-NR^7R^8$, $-CONR^7R^8$ o $-SO_2NR^7R^8$ -donde los significados de R^7 y R^8 son como se ha definido anteriormente; o

5 el derivado de un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, condensado con anillos heteroaromáticos de 6 miembros que contienen uno o dos átomos de nitrógeno, -sustituidos opcionalmente con uno o más grupos alquilo C_{1-4} idénticos o no idénticos, lineales o ramificados, grupo alcoxi C_{1-4} lineal o ramificado, grupo hidroxilo, átomo de halógeno, grupo nitro, grupo ciano, grupo trifluorometilo, grupo alquilen C_{1-2} dioxi, grupo $-NR^7R^8$, $-CONR^7R^8$ o $-SO_2NR^7R^8$ -donde los significados de R^7 y R^8 son como se ha definido anteriormente;

Q representa grupo $-N^-H$;

y sus sales e isómeros y las sales de éstos.

Otro grupo menor de los compuestos de fórmula general (I) o (IA) está formado por aquellos,

10 en los que

Ar^1 representa grupo fenilo o naftilo -sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo C_{1-4} idénticos o no idénticos, lineales o ramificados, grupo alcoxi C_{1-4} lineal o ramificado, átomo de halógeno;

R^1 representa átomo de hidrógeno o grupo metilo;

R^4 , R^5 , R^{6a} , R^{6b} representan átomo de hidrógeno, o

15 R^4 significa grupo metilo y R^5 , R^{6a} y R^{6b} representan átomo de hidrógeno, o

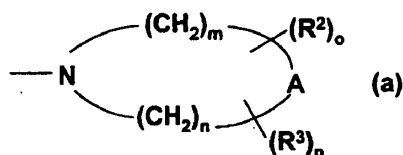
R^5 significa grupo metilo y R^4 , R^{6a} y R^{6b} representan átomo de hidrógeno, o

R^{6a} significa grupo metilo y R^{6b} significa grupo metilo o átomo de hidrógeno y

R^5 , R^4 representan átomo de hidrógeno;

20 Y, Z independientemente representan grupo alquilen C_{1-4} lineal -sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo C_{1-4} idénticos o no idénticos, lineales o ramificados;

25 Ar^2 representa el benzólogo de un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre -sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo C_{1-4} idénticos o no idénticos, lineales o ramificados, grupo alcoxi C_{1-4} lineal o ramificado, grupo hidroxilo, átomo de halógeno, grupo trifluorometilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo alquilen C_{1-2} dioxi, grupo $-NR^7R^8$, $-CONR^7R^8$ o $-SO_2NR^7R^8$ -donde R^7 y R^8 significan independientemente átomo de hidrógeno, grupo alcoxi C_{1-4} lineal o ramificado, o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno forman un grupo de la fórmula general (a),



donde,

30 R^2 , R^3 representan grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado o grupo cicloalquilo C_{3-6} ,

A representa grupo $-CHR^{12}$, átomo de oxígeno, átomo de azufre o grupo $-NR^9$ -en el que R^{12} y R^9 significan átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado o grupo cicloalquilo C_{3-6} ,

m tiene el valor de 1, 2 ó 3,

n tiene el valor de 1 ó 2,

35 o tiene el valor de 0 ó 1,

p tiene el valor de 0 ó 1,

o

40 el derivado de un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, condensado con anillos heteroaromáticos de 6 miembros que contienen uno o dos átomos de nitrógeno -sustituidos opcionalmente con uno o más grupos alquilo C_{1-4} idénticos o no idénticos, lineales o ramificados, grupo alcoxi C_{1-4} lineal o ramificado, grupo

hidroxilo, átomo de halógeno, grupo nitro, grupo ciano, grupo trifluorometilo, grupo alquilen C₁₋₂ dioxi, grupo -NR⁷R⁸, -CONR⁷R⁸ o -SO₂NR⁷R⁸ -donde los significados de R⁷ y R⁸ son como se ha definido anteriormente;

- 5 Q representa grupo -O⁻, grupo -N⁻-H o -N⁻-CO-R¹⁰ -donde R¹⁰ significa átomo de hidrógeno, grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo cicloalquilo C₃₋₆, grupo fenilo, bencilo o -NH-R¹¹ -donde R¹¹ representa grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo cicloalquilo C₃₋₆, grupo fenilo o bencilo;

y sus sales e isómeros y las sales de éstos.

Un grupo menor adicional de los compuestos de fórmula general (I) o (IA) está formado por aquellos,

en los que

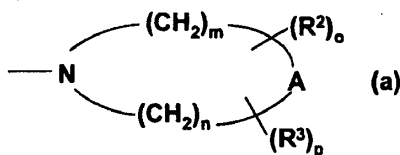
Ar¹ representa grupo fenilo -sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno idénticos o no idénticos;

- 10 R¹ representa átomo de hidrógeno;

R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b} representan átomo de hidrógeno;

Y, Z independientemente representan grupo alqueno C₁₋₄ lineal -sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo C₁₋₄ idénticos o no idénticos, lineales o ramificados;

- 15 Ar² representa el benzólogo de un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre -sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo C₁₋₄ idénticos o no idénticos, lineales o ramificados, o el derivado de un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, condensado con anillos heteroaromáticos de 6 miembros que contienen uno o dos átomos de nitrógeno -sustituidos opcionalmente con uno o más grupos alquilo C₁₋₄ idénticos o no idénticos, lineales o ramificados, grupo alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo -NR⁷R⁸, -donde R⁷ y R⁸ significan independientemente
- 20 átomo de hidrógeno, grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, o R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno forman un grupo de la fórmula general (a),



donde,

R², R³ representan grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado o grupo cicloalquilo C₃₋₆,

- 25 A representa grupo -CHR¹², átomo de oxígeno, átomo de azufre o grupo -NR⁹ -en el que R¹² y R⁹ significan átomo de hidrógeno, grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado o grupo cicloalquilo C₃₋₆,

m tiene el valor de 1, 2 ó 3,

n tiene el valor de 1 ó 2,

o tiene el valor de 0 ó 1,

- 30 p tiene el valor de 0 ó 1;

Q representa grupo -O⁻, grupo -N⁻-H o -N⁻-CO-R¹⁰ -donde R¹⁰ significa átomo de hidrógeno, grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, o grupo -NH-R¹¹ -donde R¹¹ representa grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado;

y sus sales e isómeros y las sales de éstos.

Un grupo menor adicional de los compuestos de fórmula general (I) o (IA) está formado por aquellos,

- 35 en los que

Ar¹ representa grupo fenilo sustituido con uno o dos átomos de halógeno idénticos o no idénticos,

y el significado de R¹, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, Y, Z, Ar² y Q es como se ha definido anteriormente,

y sus sales e isómeros y las sales de éstos.

Un grupo incluso menor de los compuestos de la fórmula general (I) o (IA) está formado por los compuestos siguientes:

- N*-{3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]propil}-3-(5-metoxi[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)propionamida,
N-{3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]propil}-3-(5-(metilamino)[1,3]tiazolo [5,4-*b*]piridin-2-il)propionamida,
 5 *N*-{3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]propil}-3-(5-pirrolidin-1-il[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)propionamida,
N-{3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]propil}-3-(5-piperidin-1-il[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)propionamida,
N-{3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]propil}-3-(5-morfolin-4-il[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)propionamida,
N-{3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]propil}-3-(5-metil[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)propionamida,
N-{3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]propil}-3-(5-(4-metilpiperazin-1-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)propionamida,
 10 *N*-{3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]propil}-3-(6-metil-1,3-benzotiazol-2-il)propionamida,
N-{3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]propil}-3-(5-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)propionamida,
N-{3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]propil}-3-(6-piperidin-1-il)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]pirazin-2-il)propionamida,
N-{3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]propil}-3-(6-morfolin-4-il)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]pirazin-2-il)propionamida,
N-{3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]-1-metilpropil}-3-(5-morfolin-4-il[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)propionamida,
 15 *N*-{3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]-1-metilpropil}-3-(5-piperidin-1-il[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)propionamida,
 tosilato de 1-amino-2-(3,4-diclorofenil)-1-(3-[[3-(5-pirrolidin-1-il[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)propanoil]amino]propil)pirrolidinio,
 tosilato de 1-amino-2-(3,4-diclorofenil)-1-(3-[[3-(5-piperidin-1-il[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)propanoil]amino]propil)pirrolidinio,
 20 tosilato de 1-amino-2-(3,4-diclorofenil)-1-(3-[[3-(5-morfolin-4-il[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)propanoil]amino]propil)pirrolidinio,
 tosilato de 1-amino-2-(3,4-diclorofenil)-1-(3-[[3-(5-metil[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)propanoil]amino]propil)pirrolidinio,
 tosilato de 1-amino-2-(3,4-diclorofenil)-1-[3-[[3-(5-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)propanoil]amino]propil)pirrolidinio,
 25 *N*-{3-[2-(3,4-diclorofenil)-1-oxidopirrolidin-1-il]propil}-3-(5-piperidin-1-il)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)propionamida,
N-{3-[2-(3,4-diclorofenil)-1-oxidopirrolidin-1-il]propil}-3-(5-morfolin-4-il[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)propionamida,
N-{3-[2-(3,4-diclorofenil)-1-oxidopirrolidin-1-il]propil}-3-(5-pirrolidin-1-il[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)propionamida,
 Hidrocloruro de 1-((acetilamino)-2-(3,4-diclorofenil)-1-(3-[[3-(5-piperidin-1-il[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)propanoil]amino]propil)pirrolidinio
 30 y sus sales e isómeros y las sales de éstos.

Un grupo incluso menor de los compuestos de la fórmula general (I) o (IA) está formado por los compuestos siguientes:

- N*-{3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]propil}-3-(5-(metilamino)[1,3]tiazolo [5,4-*b*]piridin-2-il)propionamida
N-{3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]propil}-3-(5-pirrolidin-1-il[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)propionamida
 35 *N*-{3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]propil}-3-(5-piperidin-1-il[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)propionamida
N-{3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]propil}-3-(5-morfolin-4-il[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)propionamida,
N-{3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]propil}-3-(5-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)propionamida,
 tosilato de 1-amino-2-(3,4-diclorofenil)-1-(3-[[3-(5-pirrolidin-1-il[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)propanoil]amino]propil)pirrolidinio,

tosilato de 1-amino-2-(3,4-diclorofenil)-1-(3-[[3-(5-piperidin-1-il[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)propanoil]amino}propil)pirrolidinio,

tosilato de 1-amino-2-(3,4-diclorofenil)-1-(3-[[3-(5-morfolin-4-il[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)propanoil]amino}propil)pirrolidinio,

5 tosilato de 1-amino-2-(3,4-diclorofenil)-1-(3-[[3-(5-metil[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)propanoil]amino}propil)pirrolidinio,

tosilato de 1-amino-2-(3,4-diclorofenil)-1-(3-[[3-(5-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)propanoil]amino}propil)pirrolidinio,

N-{3-[2-(3,4-diclorofenil)-1-oxidopirrolidin-1-il]propil}-3-(5-morfolin-4-il[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)propionamida,

y sus sales e isómeros y las sales de éstos.

10 Un grupo adicional de los compuestos es los compuestos de fórmula general (IA)

donde,

Q representa grupo -N⁻-H

y el significado de Ar¹, R¹, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, Y, Z y Ar² es como se ha definido anteriormente y sus sales e isómeros y las sales de éstos. Estos compuestos poseen una estabilidad metabólica incrementada.

15 La presente invención se refiere además a las preparaciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la fórmula general (I) o (IA), sus isómeros o sales que son preferiblemente preparaciones orales, pero también son objeto de la presente invención las preparaciones inhalables, parenterales y transdérmicas. Las preparaciones farmacéuticas anteriores pueden ser formulaciones sólidas o líquidas, por ejemplo, comprimidos, gránulos, capsulas, parches, disoluciones, suspensiones o emulsiones. Se prefieren las formulaciones sólidas, principalmente los comprimidos y las cápsulas.

20 Las preparaciones farmacéuticas anteriores se preparan aplicando los excipientes y operaciones tecnológicas habituales.

25 Los compuestos de la fórmula general (I) o (IA) según la invención y sus sales e isómeros, y la sal de éstos, pueden usarse para el tratamiento de patologías en las que los receptores CCR3 juegan un papel en el desarrollo de la enfermedad.

Los compuestos según la presente invención pueden usarse favorablemente en el tratamiento de enfermedades como asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, eccema, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, conjuntivitis alérgica, esclerosis múltiple, infección por VIH y enfermedades relacionadas con SIDA.

30 Un objeto adicional de la invención está representado por los compuestos de la fórmula general (I) o (IA) según la invención y sus sales e isómeros, y la sal de éstos, para uso en el tratamiento de las patologías anteriores. La dosis diaria sugerida es 1-100 mg /persona, del ingrediente activo, dependiendo de la naturaleza y gravedad de la enfermedad y del sexo y peso del paciente.

35 Un objeto adicional de la invención es la preparación de los compuestos de fórmula general (I) y (IA), -donde los significados de Ar¹, R¹, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, Y, Z, Ar² y Q son como se ha definido anteriormente -y sus sales e isómeros y la sal de éstos.

La Figura 1. presenta uno de los posibles métodos para la preparación de los compuestos de fórmula general (I) (versión a.) del proceso)

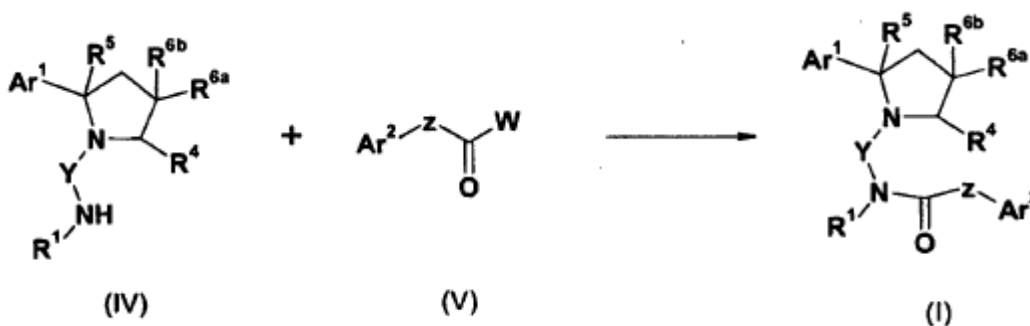
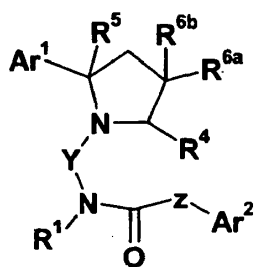


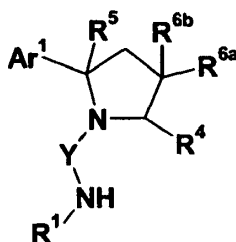
Figura 1.

Según la versión a.) del proceso para la preparación de los compuestos de fórmula general (I) y sus sales e isómeros, y la sal de éstos



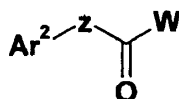
(I)

- 5 — donde los significados de Ar¹, R¹, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, Y, Z y Ar² son como se ha definido anteriormente -un compuesto de fórmula general (IV),



(IV)

- donde los significados de Ar¹, R¹, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b} e Y, son como se ha definido anteriormente-, se hace reaccionar con un derivado de ácido carboxílico de fórmula general (V),



(V)

- 10 — donde los significados de Ar² y Z son como se ha definido anteriormente y W representa átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado o un grupo -O-CO-Z-Ar² -donde los significados de Z y Ar² son como se ha definido anteriormente- y, si se desea, los sustituyentes del compuesto resultante de fórmula general (I) se transforman entre sí por un método conocido *per se*, y/o el compuesto resultante de fórmula general (I) se transforma en su sal, o se libera de su sal y/o se separa en sus isómeros ópticamente activos, o el isómero ópticamente activo se transforma en el compuesto racémico y, si se desea, se separan los isómeros estructurales.

Un método preferido para llevar a cabo la versión a) del proceso según la invención es tratar el ácido de la fórmula general (V), donde W representa grupo hidroxilo, con un reactivo adecuado para formar haluros de ácido, preferiblemente cloruro de tionilo, para preparar el cloruro de ácido que se hace reaccionar con una amina de la fórmula general (IV) en un disolvente inerte (por ejemplo, en un hidrocarburo clorado, tal como diclorometano, cloroformo o en acetato de etilo) en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina) o en piridina, a temperatura ambiente o en el punto de ebullición del disolvente.

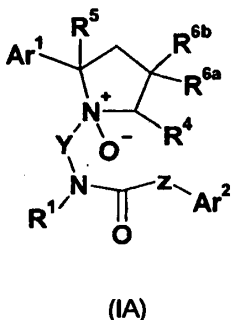
Otro método preferido es cuando el ácido de la fórmula general (V) se hace reaccionar con una amina de la fórmula general (IV) en presencia de un agente activador. La activación de los ácidos carboxílicos puede conseguirse por preparación de anhídridos mixtos de ácido carboxílico como intermedios, por uso, por ejemplo, de cloruro de pivalilo (M.T. Leplawy: Tetrahedron 1960, 11, 39), cloroformato de etilo (T. Wieland: J. Liebigs Ann. Chem. 1951, 572, 190), cloroformato de isobutilo (J. R. Vaughan: JACS. 1951, 73, 3547) o diciclohexil carbodiimida (DCC) (R. Arshady: J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1981, 529 o D. Hudson: J. Org. Chem. 1988, 53, 617), en un disolvente inerte (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, acetonitrilo), en presencia de un agente ligante de ácido, por ejemplo, una amina terciaria (trietilamina, N-metilmorfolina), a una temperatura entre -10 y 25°C.

Los compuestos de la fórmula general (IA) según la invención -donde Q representa grupo -O⁻ y Ar¹, R¹, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, Y, Z, Ar² tienen los significados como se ha definido anteriormente -pueden prepararse por el método demostrado en la Figura 3. (versión c.) del proceso).



Figura 3.

- 5 En la versión c.) del proceso según la invención, los compuestos de la fórmula general (IA) y sus sales e isómeros y las sales de éstos, -donde Q representa grupo -O⁻



- 10 y los significados de Ar¹, R¹, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, Y, Z y Ar² son como se ha definido anteriormente -se preparan de manera que un compuesto de la fórmula general (IA) preparado por el método a.) o b), -donde Ar¹, R¹, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, Y, Z y Ar² tienen los significados como se ha definido anteriormente -se oxida y -si se desea- los sustituyentes del compuesto de la fórmula general (IA) se transforman entre sí por un método conocido *per se*, y/o el compuesto resultante de la fórmula general (IA) se transforma en su sal o se libera de su sal y/o se separa en sus isómeros ópticamente activos, o el isómero ópticamente activo se transforma en el compuesto racémico y, si se desea, se separan los isómeros estructurales.

- 15 En la versión c) del proceso según la invención, la reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente inerte a una temperatura de 0-30°C usando oxidantes conocidos, tales como peróxido de hidrógeno, permanganato de potasio, favorablemente ácido meta-cloro-perbenzoico. Como disolvente inerte pueden usarse disolventes halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, preferiblemente diclorometano.

- 20 Los compuestos de la fórmula general (IA) según la invención -donde Q representa grupo -N-H y Ar¹, R¹, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, Y, Z, Ar² y X tienen los significados como se ha definido anteriormente -pueden prepararse por el método demostrado en la Figura 4. (versión d.) del proceso).

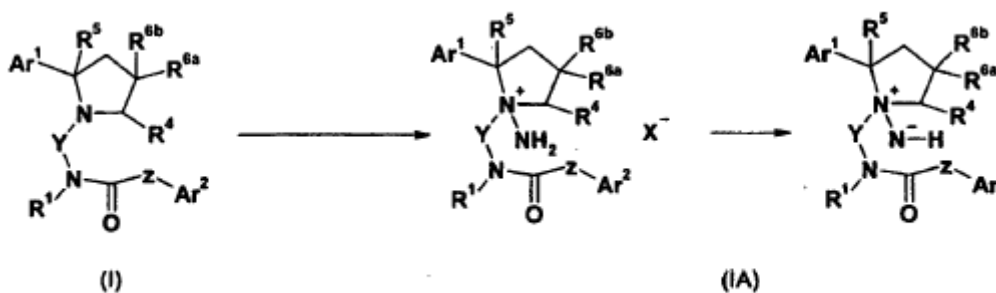


Figura 4.

En la versión d.) del proceso según la invención, los compuestos de la fórmula general (IA) y sus sales e isómeros y las sales de éstos -donde Q representa grupo -N⁻-H y Ar¹, R¹, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, Y, Z, Ar² y X tienen los significados como se ha definido anteriormente -pueden prepararse de manera que un compuesto de la fórmula general (IA) preparado por el método a.) o b.) -donde Ar¹, R¹, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, Y, Z y Ar² tienen los significados como se ha definido anteriormente -se hace reaccionar con O-tosilhidroxilamina para obtener la sal tosilato, que después de tratamiento alcalino resulta en la estructura zwitter-iónica, y -si se desea- los sustituyentes del compuesto resultante de la fórmula general (IA) se transforman entre sí por un método conocido *per se*, y/o el compuesto resultante de la fórmula general (IA) se transforma en su sal o se libera de su sal y/o se separa en sus isómeros ópticamente activos, o el isómero ópticamente activo se transforma en el compuesto racémico y, si se desea, se separan los isómeros estructurales.

La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente inerte a una temperatura de 0-50°C usando O-tosilhidroxilamina. Como disolvente inerte pueden usarse disolventes halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, preferiblemente diclorometano.

Los compuestos de la fórmula general (IA) según la invención -donde Q representa grupo -N⁻-CO-R¹⁰ y Ar¹, R¹, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, Y, Z, R¹⁰ y Ar² tienen los significados como se ha definido anteriormente -pueden prepararse por el método demostrado en la Figura 5. (versión e.) del proceso).

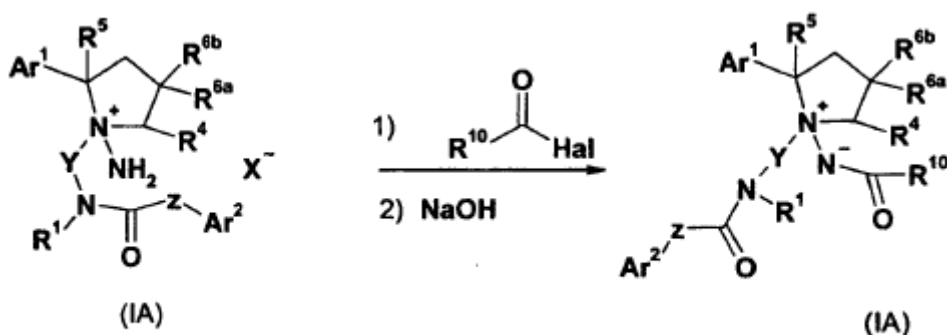


Figura 5.

En la versión e.) del proceso según la invención, los compuestos de la fórmula general (IA) y sus sales e isómeros y las sales de éstos -donde Q representa grupo -N⁻-CO-, en el que R¹⁰ significa átomo de hidrógeno, grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃₋₆, grupo fenilo o bencilo y Ar¹, R¹, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, Y, Z y Ar² tienen los significados como se ha definido anteriormente- pueden prepararse de manera que un compuesto de la fórmula general (IA) preparado por el método d.) -donde Ar¹, R¹, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, Y, Z y Ar² tienen los significados como se ha definido anteriormente- se acila con un compuesto de la fórmula general Hal-CO-R¹⁰ -donde R¹⁰ tiene el significado como se ha definido anteriormente y Hal representa átomo de halógeno, y -si se desea- los sustituyentes del compuesto resultante de la fórmula general (IA) se transforman entre sí por un método conocido *per se*, y/o el compuesto resultante de la fórmula general (IA) se transforma en su sal o se libera de su sal y/o se separa en sus isómeros ópticamente activos, o el isómero ópticamente activo se transforma en el compuesto racémico y -si se desea- se separan los isómeros estructurales. La acilación se realiza preferiblemente con haluros de alquilo o aralquilo ácido, en disolventes inertes, preferiblemente en diclorometano, usando ligantes de ácido orgánicos o inorgánicos, preferiblemente carbonato de potasio.

En la versión f.) del proceso según la invención, los compuestos de la fórmula general (IA) y sus sales e isómeros y las sales de éstos -donde Q representa grupo -N⁻-CO-R¹⁰, en el que R¹⁰ significa grupo NH-R¹¹ y Ar¹, R¹, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, Y, Z, Ar² y R¹¹ tienen los significados como se ha definido anteriormente- pueden prepararse de manera que un compuesto de la fórmula general (IA) preparado por el método d.) -donde Q representa grupo -N⁻-H y Ar¹, R¹, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, Y, Z y Ar² tienen los significados como se ha definido anteriormente- se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general R¹¹NCO donde R¹¹ tiene el significado como se ha definido anteriormente, y -si se desea- los sustituyentes del compuesto resultante de la fórmula general (IA) se transforman entre sí por un método conocido *per se*, y/o el compuesto resultante de la fórmula general (IA) se transforma en su sal o se libera de su sal y/o se separa en sus isómeros ópticamente activos, o el isómero ópticamente activo se transforma en el compuesto racémico y -si se desea- se separan los isómeros estructurales. La urea se forma preferiblemente por el uso de isocianatos de alquilo o aralquilo en disolventes inertes, preferiblemente en diclorometano o dioxano, favorablemente en presencia de carbonato de potasio.

La separación de los enantiómeros de los compuestos racémicos de fórmula general (I) o (IA) puede realizarse por cromatografía preparativa en columna quiral o por cualquier otro método conocido para la resolución de compuestos con carácter básico.

Los compuestos de la fórmula general (IV) -donde los significados de Ar^1 , R^1 , R^4 , R^5 , R^{6a} , R^{6b} e Y, son como se ha definido anteriormente- pueden prepararse lo más generalmente por alquilación de los derivados amina de la fórmula general (VI) con halógeno-alkilaminas disponibles comercialmente de la fórmula general (XVII), preferiblemente con bromo-alkilaminas, o con las sales de éstas (figura 6.), en medios alcohólicos, preferiblemente en i-propanol hirviendo, frecuentemente en presencia de una base ligante de ácido, tal como trietilamina o DBU.

5

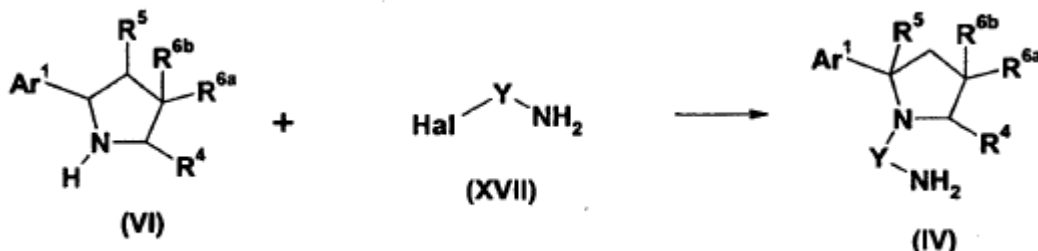


Figura 6.

Para la preparación de una diamina de la fórmula general (IV) a partir del compuesto de la fórmula general (VI), también está disponible una ruta adicional. Si Y significa grupo alquileo C_{3-4} lineal, sustituido opcionalmente con uno o más, grupos alquilo C_{1-4} idénticos o no idénticos, lineales o ramificados, la reacción de alquilación puede llevarse a cabo usando cianuros de halógenoalquilo de la fórmula general (XVIII), -algunos de los cuales pueden comprarse, otros pueden prepararse por métodos conocidos en la bibliografía-, preferiblemente en dimetilformamida, en la presencia de una base ligante de ácido, preferiblemente trietilamina, a una temperatura entre $20^\circ C$ y la temperatura de reflujo. En el nitrilo de la fórmula general (XIV), R^{13} y R^{14} representan independientemente átomo de hidrógeno o grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado y el valor de r es igual a 0 ó 1. Las diaminas de la fórmula general (IV) puede obtenerse a partir de compuestos (XIV) por hidrogenación catalítica por analogía de métodos conocidos en la bibliografía, en disolución alcohólica o de hexano, en presencia de amoniaco, usando como catalizador níquel de Raney o rodio, en un caso dado bajo presión (Shapiro et al.: JACS 1959, 81, 3084 y Roufos: J. Med. Chem. 1996, 39, 7, 1514). (Figura 7.).

10

15

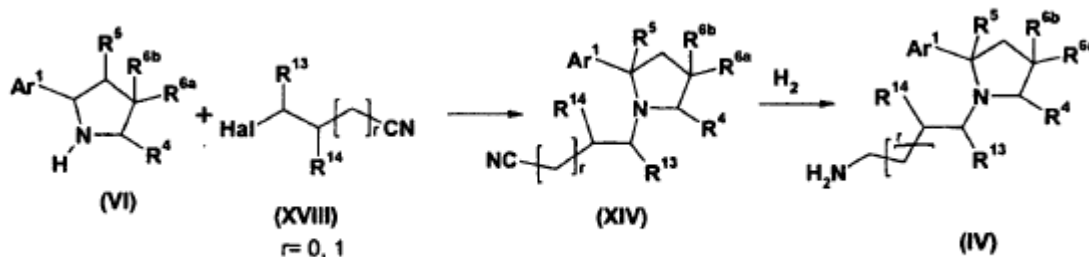


Figura 7.

Si Y significa 1,3-propileno, 1-metil-1,3-propileno, 2-metil-1,3-propileno ó 1,4-butileno (R^{15} y R^{16} representan independientemente átomo de hidrógeno o grupo metilo, r es igual a 0 ó 1), y los significados de los demás sustituyentes son como se ha definido anteriormente, los cianuros de alqueno de la fórmula general (XIII) pueden prepararse a partir de las aminas de la fórmula general (VI) con los cianuros de alqueno de la fórmula general (XIII) por analogía de la bibliografía (Figura 8.) (King et al.: JACS. 1946, 68, 1468). Los cianuros de alqueno de la fórmula general (XIII) están disponibles comercialmente. Las diaminas de la fórmula general (IV) pueden obtenerse a partir de los compuestos de la fórmula general (XIV) por hidrogenación catalítica como se ha descrito anteriormente.

20

25

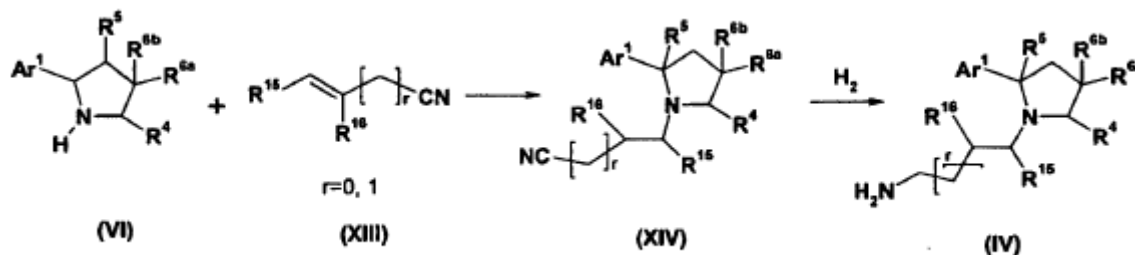


Figura 8.

Las diaminas de la fórmula general (IV) donde Y significa 3-metilpropileno, y los significados de los demás sustituyentes son como se ha definido anteriormente, también pueden prepararse por el método demostrado en la Figura 9. La reacción de Mannich realizada a partir de las aminas de la fórmula general (VI) con paraformaldehído y acetona resulta en el compuesto de la fórmula general (XV). La reacción, según analogía con la bibliografía, puede llevarse a cabo en *i*-propanol a la temperatura de reflujo (JACS. 1959, 81, 2214-18). Las oximas de la fórmula general (XVI) pueden prepararse a partir del compuesto de la fórmula general (XV) con hidroxilamina, en disolución acuosa de *i*-propanol, según ejemplos análogos tomados de la bibliografía (JACS. 1959, 81, 2214-18). La amina de la fórmula general (IV) puede obtenerse a partir de la oxima de la fórmula general (XVI) por analogía con la bibliografía, por hidrogenación catalítica en presencia de catalizador de níquel de Raney, en etanol-amoniaco.

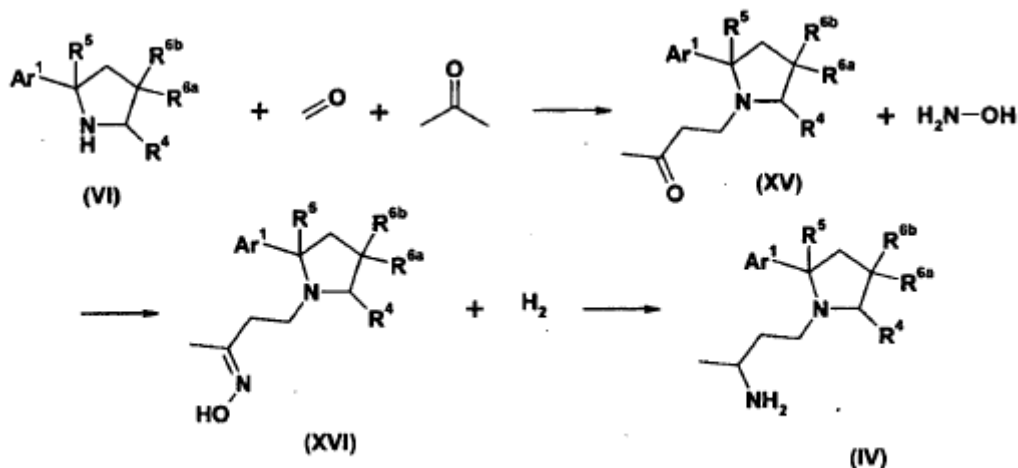


Figura 9.

Los derivados pirrolidina donde en la fórmula R^5 , R^4 , R^{6a} , R^{6b} representan átomo de hidrógeno, pueden prepararse por el método conocido en la bibliografía (J. Org. Chem. 23, 1958, 1281 y J. Med. Chem. 1972, 15, 827), demostrado en la Figura 10. Haciendo reaccionar los bromobencenos sustituidos con 4-clorobutironitrilo en la reacción de Grignard en presencia de magnesio, puede obtenerse el derivado (IX) que se hidrogena usando catalizador Pt-C.

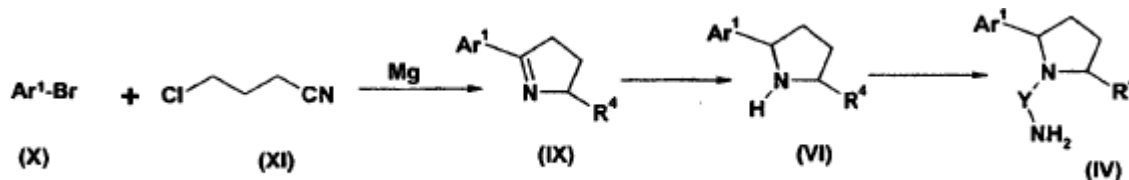


Figura 10.

En otra ruta, a partir de 4-oxo-4-fenilbutironitrilo sustituido (XII) se obtiene el 5-fenil-3,4-dihidro-2H-pirrol (IX) que después de hidrogenación en presencia de níquel de Raney resulta en el derivado (VI) (J. Org. Chem. 23, 1958, 1281), Figura 11.

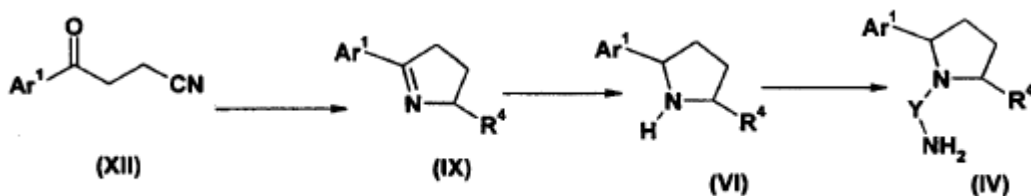


Figura 11.

Si R^5 =grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, $\text{R}^4=\text{R}^{6a}=\text{R}^{6b}=\text{H}$, la preparación del compuesto (VI) puede llevarse a cabo por analogía con referencias de la bibliografía (Tetrahedron Lett. 34, 39,1993,6205).

Si $\text{R}^{6a}=\text{R}^{6b}=\text{R}^5=\text{H}$ y R^4 =grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, la preparación del compuesto (VI) puede llevarse a cabo por analogía con la bibliografía (Monatsh. Chem., 83, 1952, 523).

Si R^{6a} o R^{6b} representan grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado y los demás sustituyentes son átomos de hidrógeno, el compuesto puede prepararse por analogía con la bibliografía (Chem. Ber. 125, 10, 1992, 2243-48).

Si $R^{6a}=R^{6b}$ representan grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado y los demás sustituyentes son átomos de hidrógeno, el compuesto puede prepararse por analogía con la bibliografía (J. Org. Chem. 32, 1967, 3241).

Los compuestos de las fórmulas generales (X), (XI) y (XII) están descritos en la bibliografía.

- 5 Los compuestos de las fórmulas generales (V) y (VII) -en las que Ar^2 , Z, R^1 , Y, W, Z y Hal tienen los significados como se ha definido anteriormente- pueden prepararse como se describe en la solicitud de patente con número de publicación WO 2007/034252, o de una manera análoga.

Ejemplos:

Ejemplo 1.

N-{3-[2-(3,4-Diclorofenil)pirrolidin-1-il]propil}-3-(5-metoxi[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)propionamida

- 10 En la fórmula general (I) Ar^1 representa grupo 3,4-diclorofenilo, R^4 , R^5 , R^{6a} , R^{6b} , R^1 representan átomo de hidrógeno, Y representa grupo 1,3-propileno, Z representa grupo 1,2-etileno, Ar^2 significa grupo 5-metoxi[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-ilo.

a.) 5-(3,4-Diclorofenil)-3,4-dihidro-2*H*-pirrol

Bibliografía relacionada para la preparación del compuesto: J. Med. Chem. 15, 1972, 827

- 15 b.) 2-(3,4-Diclorofenil)pirrolidina

Bibliografía relacionada para la preparación del compuesto: J. Med. Chem. 15, 1972, 827

c) 3-[2-(3,4-Diclorofenil)pirrolidin-1-il]-propan-1-nitrilo

- 20 A la disolución de 2,4 g (11,2 mmoles) 2-(3,4-diclorofenil)pirrolidina en 13 ml de metanol abs. se añaden gota a gota con agitación a temperatura ambiente 2,21 ml (33,6 mmoles) de acrilnitrilo. La mezcla de reacción se agita durante 3 días a temperatura ambiente y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía en columna usando en primer lugar cloroformo, después mezcla de cloroformo:metanol en proporción 100:1 como eluyente, para obtener 2,1 g del compuesto del título en la forma de un aceite. LC-MS[MH⁺]=269 ($C_{13}H_{14}Cl_2N_2$ 269,14).

d.) 3-[2-(3,4-Diclorofenil)pirrolidin-1-il]propano-1-amina

- 25 Se disuelven 1,9 g (7,1 mmoles) de nitrilo en 143 ml de metanol-hidróxido de amonio mezcla 4:1 y se hidrogena en un aparato H-CUBE THALES bajo 30 bares de presión a 45°C. La mezcla de reacción se evapora para obtener 3,1 g del compuesto del título en la forma de un aceite. LC-MS[MH⁺]=273 ($C_{13}H_{18}Cl_2N_2$ 273,205)

e.) *N*-{3-[2-(3,4-Diclorofenil)pirrolidin-1-il]propil}-3-(5-metoxi[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)propionamida

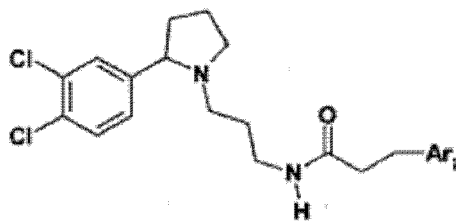
- 30 A la disolución de 0,33 g (1,4 mmoles) de ácido 6-metoxi-[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il-propiónico en 9 ml de dimetilformamida abs. se añaden 0,34 g (2,8 mmoles) de carbonil-diimidazol. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 0,5 h. y se añade a ésta la disolución de 0,38 g (1,4 mmoles) de 3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]propano-1-amina en 8,5 ml de dimetilformamida abs., como se obtiene en el punto d.) pero que también contiene 0,48 ml (0,35 g, 3,5 mmoles) de trietilamina. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente toda la noche y se evapora en vacío. El residuo se mezcla con hielo machacado, se extrae con 3x15 ml de éter, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora en vacío. Después de purificar por cromatografía en columna usando una mezcla cloroformo-metanol 100:1 como eluyente, se obtienen 0,3 g del compuesto del título en la forma de un aceite.

LC-MS[MH⁺]=493 ($C_{23}H_{26}Cl_2N_2O_2S$ 493,456)

¹H RMN: 7,51, d, 1,9 Hz (1H), 6,95, d, 8,1 Hz (1H), 7,28, dd, 8,1 & 1,9 Hz (1H), 3,19, m (1H), 1,45, m (1H), 2,10, m (1H), 1,65-1,85 (2H), 2,09, m (1H) 3,19, m (1H), 2,00, m (1H), 2,37, m (1H), 1,40-1,55, m (2H), 2,90-3,10, m (2H), 7,84, t, 5,3 Hz (N-H), 2,56, t, 7,2 Hz (2H), 3,24, t, 7,2 Hz (2H), 8,17, d, 8,4 Hz (1H), 6,95, d, 8,4 Hz (1H), 3,92, s (3H)

- 40 Según el proceso descrito en el Ejemplo 1. se preparan los compuestos siguientes de la Tabla 1.:

Tabla 1.



Ejemplo	Ar ²	[MH ⁺]	Rt (min)	Pf (°C)
2.		492	4,74	119-121
3.		532	6,37	137-138
4.		546	7,41	93-95
5.		548	5,76	111-112
6.		477	5,32	125-130
7.		561	4,74	
8.		476	6,82	76-79
9.		547	6,74	105
10.		549	5,34	165
11.		576	6,60	

Nombre químico de los compuestos mencionados en la Tabla 1:

2. *N*-{3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]propil}-3-(5-(metilamino)[1,3]tiazolo [5,4-*b*]piridin-2-il)propionamida
3. *N*-{3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]propil}-3-(5-pirrolidin-1-il[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)propionamida
- 5 4. *N*-{3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]propil}-3-(5-piperidin-1-il[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)propionamida
5. *N*-{3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]propil}-3-(5-morfolin-4-il[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)propionamida,
6. *N*-{3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]propil}-3-(5-metil[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)propionamida,
7. *N*-{3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]propil}-3-(5-(4-metilpiperazin-1-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)propionamida,
- 10 8. *N*-{3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]propil}-3-(6-metil-1,3-benzotiazol-2-il)propionamida,
9. *N*-{3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]propil}-3-(6-piperidin-1-il)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]pirazin-2-il)propionamida,
10. *N*-{3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]propil}-3-(6-morfolin-4-il)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]pirazin-2-il)propionamida,
11. *N*-{3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]propil}-3-(5-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)propionamida.

15 Ejemplo 12.

N-(3-[2-(3,4-Diclorofenil)pirrolidin-1-il]-1-metilpropil)-3-(5-morfolin-4-il[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)]propionamida

En la fórmula general (I) Ar¹ representa grupo 3,4-diclorofenilo, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, R¹ representan átomo de hidrógeno, Y representa grupo -CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, Z representa grupo 1,2-etileno, Ar² significa grupo 5-morfolin-4-il[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-ilo.

20 a.) 4-[2-(3,4-Diclorofenil)pirrolidin-1-il]butan-2-ona

A la disolución de 4 g (18,5 mmoles) de 2-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina en 10 ml de acetona, durante enfriamiento con hielo-agua, se añade la mezcla de 10 ml de acetona y 1,6 ml cc. de ácido clorhídrico. La mezcla se agita durante 15 minutos con enfriamiento durante 10 minutos a temperatura ambiente, se añade la disolución de 0,83 g (9,3 mmoles) de paraformaldehído en 9,2 ml de *iso*-propanol y la mezcla de reacción se calienta a temperatura de reflujo durante 4 horas. Después de enfriar, se añaden 15 ml de agua y la mezcla se extrae con 3x20 ml de diclorometano, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora en vacío. El residuo se cristaliza en hexano para obtener 2,11 g del compuesto del título. Pf: 160-162°C.

25

b.) (2*E*)-4-[2-(3,4-Diclorofenil)pirrolidin-1-il]butan-2-ona oxima

Se suspenden 2,11 g (7,4 mmoles) de 4-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]butan-2-ona como se obtiene en el punto a.) en 11,7 ml de *iso*-propanol y se añade a ésta la disolución de 0,54 g (7,7 mmoles) de hidrocloreto de hidroxilamina en 5 ml de agua. La mezcla se agita durante 2 horas. El alcohol se elimina por destilación, el residuo acuoso se hace alcalino con disolución 5N de hidróxido de sodio, se decanta el agua del precipitado pegajoso resultante, el residuo se trata con éter, se retira por filtración y se lava con éter. Se obtienen 1,13 g del compuesto del título. Pf: 145-147°C.

30

35 c.) 4-[2-(3,4-Diclorofenil)pirrolidin-1-il]butan-2-amina

Se hidrogenan 0,9 g (2,99 mmoles) de 4-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]butan-2-ona oxima como se obtiene en la sección b.) en 100 ml de metanol en presencia de catalizador níquel de Raney. Después de evaporar el disolvente, se obtienen 0,68 g del compuesto del título en la forma de un aceite. LC-MS[MH⁺]= 287 (C₁₄H₂₀Cl₂N₂ 287,23).

d.) *N*-(3-[2-(3,4-Diclorofenil)pirrolidin-1-il]-1-metilpropil)-3-(5-morfolin-4-il[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)]propionamida

40 Se disuelven 0,2 g (0,68 mmoles) de 5-morfolin-4-il[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina en 5 ml de dimetilformamida abs. y se añaden 0,106 g (0,65 mmoles) de carbonil-diimidazol. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y se añade a ésta la disolución de 0,15 g (0,55 mmoles) de 4-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]butan-2-amina en 4 ml de dimetilformamida abs., como se obtiene en la sección d.) pero que también contiene 0,19 ml (1,36 mmoles) de trietilamina. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente toda la noche, se vierte en hielo-agua, se extrae con 4x10 ml de éter, se seca sobre sulfato de sodio, se evapora y se purifica por cromatografía en columna usando una mezcla cloroformo-metanol 9:1 como eluyente. El aceite resultante se trata con hexano para obtener 85 mg del compuesto del título. Pf: 128-132°C, LC-MS[MH⁺]= 562, Rt=6,04 min.

45

Ejemplo 13.

N-(3-[2-(3,4-Diclorofenil)pirrolidin-1-il]-1-metilpropil)-3-(5-piperidin-1-il [1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)]propionamida

5 En la fórmula general (I) Ar¹ representa grupo 3,4-diclorofenilo, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, R¹ representan átomo de hidrógeno, Y representa grupo -CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, Z representa grupo 1,2-etileno, Ar² significa grupo 5-piperidin-1-il[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-ilo.

Como se describe en el Ejemplo 12. pero empezando a partir de 0,287 g (1 mmol) de 4-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]butan-2-amina y 0,29 g (1,02 mmoles) de 5-piperidin-1-il[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina, se obtienen 0,21 g del compuesto del título cristalino. Pf: 134-140°C, LC-MS[MH⁺]= 560, Rt=7,71 min.

Ejemplo 14.

10 Tosilato de 1-amino-2-(3,4-diclorofenil)-1-(3-{[3-(5-pirrolidin-1-il[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)propanoil]amino}propil)pirrolidinio

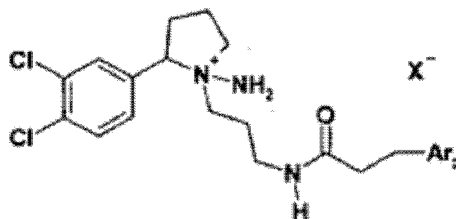
En la fórmula general (IA) Ar¹ representa grupo 3,4-diclorofenilo, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, R¹ representan átomo de hidrógeno, Y representa grupo 1,3-propileno, Z representa grupo 1,2-etileno, Ar² significa grupo 5-pirrolidin-1-il[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-ilo, Q significa grupo -N⁻-H.

15 A la disolución de 0,34 g (0,64 mmoles) de *N*-(3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]propil)-3-(5-pirrolidin-1-il[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)propionamida en 10 ml de diclorometano y 6 ml de dimetilformamida, se añaden 0,26 g (1,92 mmoles) de carbonato de potasio y, gota a gota, con enfriamiento de hielo-agua, la disolución de 0,18 g (0,96 mmoles) de *O*-tosilhidroxilamina en 10 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agita con enfriamiento hielo-agua durante 2 horas, se añaden 20 ml de agua, las fases se separan, la fase orgánica se lava con 20 ml de agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El aceite residual se cristaliza con éter para obtener 0,34 g del compuesto del título. Pf: 115-118°C, LC-MS[M⁺]= 547, Rt=4,37 min.

20

Según el proceso descrito en el Ejemplo 14. se preparan los compuestos siguientes de la Tabla 2.:

Tabla 2.



Ejemplo	Ar ²	Pf (°C)	Rt (min)	[M ⁺]
15.		119-122	4,97	561
16.		215-218	3,89	563
17.		103-106	3.51/3.58	492
18.		102-106	4,08	591

Nombre químico de los compuestos mencionados en la Tabla 2:

- 5 15. tosilato de 1-amino-2-(3,4-diclorofenil)-1-(3-[[3-(5-piperidin-1-il[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)propanoil]amino}propil)pirrolidinio,
16. tosilato de 1-amino-2-(3,4-diclorofenil)-1-(3-[[3-(5-morfolin-4-il[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)propanoil]amino}propil)pirrolidinio,
- 10 17. tosilato de 1-amino-2-(3,4-diclorofenil)-1-(3-[[3-(5-metil[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)propanoil]amino}propil)pirrolidinio,
18. tosilato de 1-amino-2-(3,4-diclorofenil)-1-(3-[[3-(5-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)propanoil]amino}propil)pirrolidinio.

Ejemplo 19.

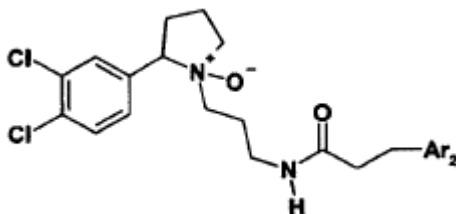
N-{3-[2-(3,4-Diclorofenil)-1-oxidopirrolidin-1-il]propil}[3-(5-metil-1,3-benzotiazol-2-il)propionamida

- 15 En la fórmula general (IA) Ar¹ representa grupo 3,4-diclorofenilo, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, R¹ representan átomo de hidrógeno, Y representa grupo 1,3-propileno, Z representa grupo 1,2-etileno, Ar² significa grupo 5-metil-benzotiazol-2-ilo y Q representa grupo -O⁻.

- 20 La disolución de 0,146 g (0,31 mmoles) de *N*-{3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]propil}-3-(5-metil-1,3-benzotiazol-2-il)propionamida en 5 ml de diclorometano se enfría hasta 0°C, se añaden a ésta 53 mg (0,31 mmoles) de ácido *m*-cloroperbenzoico con agitación y la mezcla se agita durante 1 hora. El ácido se neutraliza con carbonato de potasio sólido, las sales precipitadas se retiran por filtración y la disolución de diclorometano se evapora. El residuo se purifica por cromatografía en columna usando mezcla de cloroformo:metanol 9:1 como eluyente, para obtener 88 mg del compuesto del título en la forma de cristales blancos. Pf. 145-148°C, [MH⁺]=492, Rt=4,31 min.

Según el proceso descrito en el Ejemplo 19, se preparan los compuestos siguientes de la Tabla 3.:

Tabla 3.



Ejemplo	Ar ²	Pf (°C)	[MH ⁺]	Rt (min)
20.		185-187	562	2,91
21.		172-175	564	3,72
22.		185-188	548	4,19

5 Nombre químico de los compuestos mencionados en la Tabla 3:

20. *N*-{3-[2-(3,4-diclorofenil)-1-oxidopirrolidin-1-il]propil}-3-(5-piperidin-1-il) [1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)propionamida,

21. *N*-{3-[2-(3,4-diclorofenil)-1-oxidopirrolidin-1-il]propil}-3-(5-morfolin-4-il [1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)propionamida,

22. *N*-{3-[2-(3,4-diclorofenil)-1-oxidopirrolidin-1-il]propil}-3-(5-pirrolidin-1-il [1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)propionamida.

Ejemplo 23.

10 Hidrocloruro de 1-(acetilamino)-2-(3,4-diclorofenil)-1-(3-[[3-(5-piperidin-1-il[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)propanoil]amino]propil)pirrolidinio

En la fórmula general (IA) Ar¹ representa grupo 3,4-diclorofenilo, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, R¹ representan átomo de hidrógeno, Y representa grupo 1,3-propileno, Z representa grupo 1,2-etileno, Ar² significa grupo 5-piperidin-1-il[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-ilo, Q representa grupo -N'-CO-CH₃.

15 A la disolución compuesta por 0,11 g (0,15 mmoles) de tosilato de 1-amino-2-(3,4-diclorofenil)-1-(3-[[3-(5-piperidin-1-il[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)propanoil]amino]propil)pirrolidinio y 25 ml de diclorometano, se añaden 0,083 g (0,6 mmoles) de carbonato de potasio y 0,013 ml (0,18 mmoles) de cloruro de acetilo y la mezcla se pone a reflujo durante 6 horas. Después, se añaden 0,166 g (1,2 mmoles) adicionales de carbonato de potasio y 0,026 ml (0,36 mmoles) de cloruro de acetilo y la mezcla se pone a reflujo durante 16 horas. La adición de carbonato de potasio y de cloruro de acetilo se repite dos veces y la mezcla se pone a reflujo durante 50 horas más. La mezcla de reacción se filtra, las sales inorgánicas precipitadas se lavan con diclorometano, la fase orgánica se evapora y se purifica por cromatografía flash usando una mezcla diclorometano-metanol 95:5. Las fracciones unidas se disuelven en 10 ml de agua, se hacen alcalinas con 1N hidróxido de sodio, se extraen con 3x5 ml de diclorometano, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. A partir del residuo graso, se forma la sal con cloruro de hidrógeno en disolución de éter para obtener 0,8 g del compuesto del título en la forma de cristales. Pf: 77-80°C, [M⁺]=603, Rt=4,62/4,71/5,13 min.

20

25

Ejemplo 24.

Hidrocloreto de 1-(3-etil-ureido)-2-(3,4-diclorofenil)-1-(3-([3-(5-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)propanoil]amino)propil)pirrolidinio

5 En la fórmula general (IA) Ar¹ representa grupo 3,4-diclorofenilo, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, R¹ representan átomo de hidrógeno, Y representa grupo 1,3-propileno, Z representa grupo 1,2-etileno, Ar² significa grupo 2,6-dimetil-morfolin-4-il[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-ilo, Q representa grupo -N⁻-CO-NH-C₂H₅.

10 A la disolución compuesta por 0,13 g (0,17 mmoles) de tosilato de 1-amino-2-(3,4-diclorofenil)-1-(3-([3-(2,6-dimetilmorfolin-4-il[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)propanoil]amino)propil)pirrolidinio y 15 ml de diclorometano, se añaden 0,1 g (0,51 mmoles) de carbonato de potasio y 0,05 ml (0,63 mmoles) de isocianato de etilo y la mezcla se pone a reflujo durante 10 horas. Después de enfriar, la parte orgánica se evapora. El residuo se recoge en 10 ml de agua y se extrae con 3x10 ml de dicloroetano. La fase orgánica unida se seca, se filtra, se evapora en vacío y se purifica por cromatografía flash usando una mezcla diclorometano-metanol 98:5. A partir del residuo graso, se forma la sal en diclorometano con cloruro de hidrógeno en disolución de éter para obtener 0,1 g del compuesto del título en la forma de cristales. Pf: 115-118°C, [M⁺]=662, Rt=5,52 min.

Ejemplo 25.

Por métodos conocidos se preparan comprimidos con la composición siguiente:

Ingrediente activo:	40 mg
Lactosa:	35 mg
Avicel:	21 mg
20 Crospovidona:	3 mg
Estearato de magnesio:	1 mg

Ejemplo 26.A.) Ensayo de unión del receptor CCR3 recombinante humano (hr-CCR3)

25 El efecto antagonista en el receptor CCR3 de los compuestos de fórmula general (I) se examinó en un ensayo de unión de eotaxina en células recombinantes K562 y RBL2H3 que expresan el receptor hCCR3. Se usó en los ensayos Eotaxina marcada con yodo radiactivo ¹²⁵I- (2.200 Ci/mmol).

30 En el ensayo, se incuban 200.000 células en presencia de 0,11 nM ¹²⁵I-Eotaxina, incubación: 60 minutos a 37°C. Composición del tampón de ensayo: medio RPMI-1640, pH=7,6 (GIBCO), [que contiene 80 mg CHAPS, 500 BSA (sin proteasas), 100 mg Gelatina, 3 ml 25 mM HEPES en 100 ml RPMI]. Los compuestos de ensayo se disuelven en DMSO, la disolución madre se diluye con el tampón de ensayo. La concentración final de DMSO no es superior al 1%. Las células se incuban con los compuestos de ensayo durante 15 minutos y se añade la eotaxina marcada. La unión no específica se determina en presencia de 200 nM eotaxina no marcada. Después de 1 hora de incubación, se añaden 500 µl de tampón de ensayo enfriado en hielo que contiene disolución 0,5 M de NaCl. Como los experimentos se realizaron en placas con pocillos profundos, la reacción se termina por centrifugación en una centrifuga de placas (JUAN) a 3.600 g durante 6 minutos. Los sobrenadantes se retiran dando la vuelta a las placas. Las gotitas remanentes se transfirieron con papel tisú.

Para la solubilización, se añaden 200 µl de disolución 0,5 M de NaOH a los sedimentos. Después de 1 hora de solubilización a temperatura ambiente, la radiactividad se cuenta en un contador gamma (1470 Wizard, Wallac).

40 La radiactividad de la disolución es directamente proporcional al número de receptores de las células, la cantidad de ¹²⁵I-Eotaxina unida y la actividad del antagonista ensayado.

La unión específica se calcula como la diferencia entre las uniones total y no específica. La actividad de los compuestos se calcula a partir de la unión específica y a partir de la unión medida en presencia de la molécula antagonista.

La actividad de los compuestos se caracteriza por el valor CI₅₀.

B.) Investigación de la movilización de Ca²⁺ en células hCCR3-RBL y hCCR3 K562

Se cultivan células hCCR3-K562 y hCCE3-RBL2H3 con una densidad de 40.000 células/pocillo (número de células en un pocillo de la microplaca) durante 24 horas. Las células se lavan y se cargan con agente de tinción indicador de calcio (kit de ensayo Calcium Plus, Molecular Devices). Las células se incuban en presencia del agente de tinción durante 60 minutos mientras tiene lugar la carga. El agente de tinción es un indicador de calcio fluorescente, que

indica de forma sensible la concentración de calcio intracelular. La concentración de calcio intracelular es directamente proporcional a la señal fluorescente de la muestra. Los experimentos se realizan en un aparato BMG NOVOSTAR, a las longitudes de onda de excitación y emisión.

Los agonistas selectivos usados en los experimentos son:

- 5 Eotaxina
- Eotaxina-2
- Eotaxina-3
- RANTES

10 Después de la adición del agonista selectivo, la concentración de calcio intracelular en las células se incrementa significativamente lo que puede monitorizarse con la ayuda de la señal fluorescente. En los experimentos, se usa una concentración de agonista que causa un 75% de señal de calcio comparado con la máxima señal que se puede conseguir.

Los antagonistas se añaden 15 minutos antes del tratamiento con agonista.

El cambio de la señal fluorescente se monitoriza durante 30 segundos, durante este periodo el proceso tiene lugar.

15 La intensidad de la señal de calcio máxima después de la adición del agonista se compara con la señal de calcio obtenida después de la adición del mismo agonista, pero en presencia del inhibidor.

La actividad de los compuestos se caracteriza por los valores CI_{50} .

Tomando como base los ensayos A y B, se encontró que los compuestos de fórmula general (I) y (IA) eran biológicamente activos.

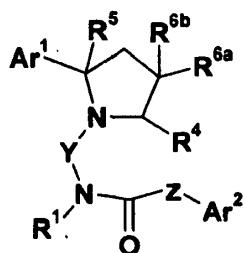
20 Se encontró que los compuestos de fórmula general (I) y (IA) según la reivindicación 5 que forman un grupo menor de los compuestos de fórmula general (I) y (IA) de la reivindicación 1 eran los más potentes. Los valores de CI_{50} de estos compuestos fueron menores de 200 nM. La mayor parte de los compuestos tuvieron valores de CI_{50} menores de 50 nM. Varios compuestos presentaron valores de CI_{50} menores de 5 nM.

25 Por ejemplo, de los compuestos de fórmula general (I) o (IA), aquellos descritos en determinados Ejemplos presentaron los valores de CI_{50} siguientes, como se determina en el ensayo B:

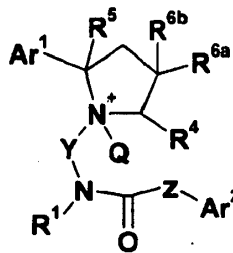
<u>Ejemplo:</u>	<u>CI_{50} [nM]</u>
9.	3,9
17.	1,9
20.	13
30 23.	13
2.	18
3.	5
4.	3,4
5.	0,9
35 11.	1,6
14.	1
15.	0,9
16.	0,3
18.	0,95
40 21.	82,5

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general (I) o (IA),



(I)



(IA)

donde

5 Ar¹ representa grupo fenilo o naftilo -sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo C₁₋₄ idénticos o no idénticos, lineales o ramificados, grupo alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, átomo de halógeno, grupo trifluorometilo, grupo ciano, grupo nitro, grupo hidroxilo, grupo alquilen C₁₋₂ dioxi, grupo amino, o grupo amino sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₄ idénticos o no idénticos, lineales o ramificados;

R¹, representa átomo de hidrógeno, o grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado;

10 R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b} representa átomo de hidrógeno, o

R⁴ significa grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado y R⁵, R^{6a} y R^{6b} representan átomo de hidrógeno, o

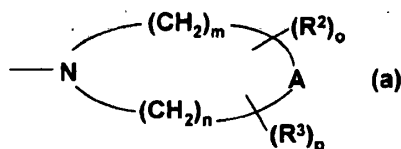
R⁵ significa grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado y R⁴, R^{6a} y R^{6b} representan átomo de hidrógeno, o

R^{6a} significa grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado y R^{6b} significa grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado o átomo de hidrógeno y R⁵, R⁴ representan átomo de hidrógeno;

15 Y, Z independientemente representan grupo alquilen C₁₋₄ lineal -sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo C₁₋₄ idénticos o no idénticos, lineales o ramificados;

Ar² representa un grupo fenilo, tienilo o furilo, -sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo C₁₋₄ idénticos o no idénticos, lineales o ramificados, grupo alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo nitro, grupo trifluorometilo, grupo alquilen C₁₋₂ dioxi, grupo amino, o grupo amino sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₄ idénticos o no idénticos, lineales o ramificados; o

20 anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre -sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo C₁₋₄ idénticos o no idénticos, lineales o ramificados, grupo alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo hidroxilo, átomo de halógeno, grupo nitro, grupo ciano, grupo trifluorometilo, grupo alquilen C₁₋₂ dioxi, grupo -NR⁷R⁸, -CONR⁷R⁸ o -SO₂NR⁷R⁸ -donde R⁷ y R⁸ independientemente significan átomo de hidrógeno, grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, o R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno forman un grupo de fórmula general (a),



donde,

R², R³ representan grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado o grupo cicloalquilo C₃₋₆,

30 A representa grupo -CHR¹², átomo de oxígeno, átomo de azufre o grupo -NR⁹ -en el que R¹² y R⁹ significan átomo de hidrógeno, grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado o grupo cicloalquilo C₃₋₆,

m tiene el valor de 1, 2 ó 3,

n tiene el valor de 1 ó 2,

o tiene el valor de 0 ó 1,

p tiene el valor de 0 ó 1;

o

5 el benzólogo de un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre -sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo C₁₋₄ idénticos o no idénticos, lineales o ramificados, grupo alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo hidroxilo, átomo de halógeno, grupo trifluorometilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo alquilen C₁₋₂ dioxi, grupo -NR⁷R⁸, -CONR⁷R⁸ o -SO₂NR⁷R⁸ -donde los significados de R⁷ y R⁸ son como se ha definido anteriormente; o

10 el derivado de un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, condensado con anillos heteroaromáticos de 6 miembros que contienen uno o dos átomos de nitrógeno, -sustituidos opcionalmente con uno o más grupos alquilo C₁₋₄ idénticos o no idénticos, lineales o ramificados, grupo alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo hidroxilo, átomo de halógeno, grupo nitro, grupo ciano, grupo trifluorometilo, grupo alquilen C₁₋₂ dioxi, grupo -NR⁷R⁸, -CONR⁷R⁸ o -SO₂NR⁷R⁸ -donde los significados de R⁷ y R⁸ son como se ha definido anteriormente;

15 Q representa grupo -O⁻, grupo -N⁻-H o -N⁻-CO-R¹⁰ -donde R¹⁰ significa átomo de hidrógeno, grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo cicloalquilo C₃₋₆, grupo fenilo, bencilo o -NH-R¹¹ -donde R¹¹ representa grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo cicloalquilo C₃₋₆, grupo fenilo o bencilo;

y sus sales y tautómeros, desmotropos o isómeros ópticos y las sales de éstos.

2. Los compuestos de la fórmula general (IA) según la reivindicación 1,

20 donde

Ar¹ representa grupo fenilo o naftilo -sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo C₁₋₄ idénticos o no idénticos, lineales o ramificados, grupo alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, átomo de halógeno, grupo trifluorometilo, grupo ciano, grupo nitro, grupo hidroxilo, grupo alquilen C₁₋₂ dioxi, grupo amino, o grupo amino sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₄ idénticos o no idénticos, lineales o ramificados;

25 R¹, representa átomo de hidrógeno, o grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado;

R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b} representan átomo de hidrógeno, o

R⁴ significa grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado y R⁵, R^{6a} y R^{6b} representan átomo de hidrógeno, o

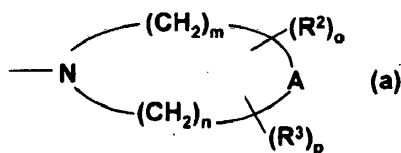
R⁵ significa grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado y R⁴, R^{6a} y R^{6b} representan átomo de hidrógeno, o

30 R^{6a} significa grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado y R^{6b} significa grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado o átomo de hidrógeno y R⁵, R⁴ representan átomo de hidrógeno;

Y, Z independientemente representan grupo alquilen C₁₋₄ lineal -sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo C₁₋₄ idénticos o no idénticos, lineales o ramificados;

35 Ar² representa un grupo fenilo, tienilo o furilo, -sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo C₁₋₄ idénticos o no idénticos, lineales o ramificados, grupo alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo nitro, grupo trifluorometilo, grupo alquilen C₁₋₂ dioxi, grupo amino, o grupo amino sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₄ idénticos o no idénticos, lineales o ramificados; o

40 anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre -sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo C₁₋₄ idénticos o no idénticos, lineales o ramificados, grupo alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo hidroxilo, átomo de halógeno, grupo nitro, grupo ciano, grupo trifluorometilo, grupo alquilen C₁₋₂ dioxi, grupo -NR⁷R⁸, -CONR⁷R⁸ o -SO₂NR⁷R⁸ -donde R⁷ y R⁸ significan independientemente átomo de hidrógeno, grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado o R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno forman un grupo de fórmula general (a),



donde,

45 R², R³ representan grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado o grupo cicloalquilo C₃₋₆,

A representa grupo $-CHR^{12}$, átomo de oxígeno, átomo de azufre o grupo $-NR^9$ -en el que R^{12} y R^9 significan átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado o grupo cicloalquilo C_{3-6} ,

m tiene el valor de 1, 2 ó 3,

n tiene el valor de 1 ó 2,

5 o tiene el valor de 0 ó 1,

p tiene el valor de 0 ó 1,

o

10 el benzólogo de un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre -sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo C_{1-4} idénticos o no idénticos, lineales o ramificados, grupo alcoxi C_{1-4} lineal o ramificado, grupo hidroxilo, átomo de halógeno, grupo trifluorometilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo alquilen C_{1-2} dioxi, grupo $-NR^7R^8$, $-CONR^7R^8$ o $-SO_2NR^7R^8$ -donde el significado de R^7 y R^8 son como se ha definido anteriormente; o

15 el derivado de un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, condensado con anillos heteroaromáticos de 6 miembros que contienen uno o dos átomos de nitrógeno, -sustituidos opcionalmente con uno o más grupos alquilo C_{1-4} idénticos o no idénticos, lineales o ramificados, grupo alcoxi C_{1-4} lineal o ramificado, grupo hidroxilo, átomo de halógeno, grupo nitro, grupo ciano, grupo trifluorometilo, grupo alquilen C_{1-2} dioxi, grupo $-NR^7R^8$, $-CONR^7R^8$ o $-SO_2NR^7R^8$ -donde los significados de R^7 y R^8 son como se ha definido anteriormente;

20 Q representa grupo $-N^-H$;

y sus sales y tautómeros, desmotropos o isómeros ópticos y las sales de éstos.

3. Los compuestos de fórmula general (I) o (IA) según la reivindicación 1,

donde

25 Ar^1 representa grupo fenilo o naftilo -sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo C_{1-4} idénticos o no idénticos, lineales o ramificados, grupo alcoxi C_{1-4} lineal o ramificado, átomo de halógeno;

R^1 representa átomo de hidrógeno o grupo metilo;

R^4 , R^5 , R^{6a} , R^{6b} representa átomo de hidrógeno, o

R^4 significa grupo metilo y R^5 , R^{6a} y R^{6b} representan átomo de hidrógeno, o

R^5 significa grupo metilo y R^4 , R^{6a} y R^{6b} representan átomo de hidrógeno, o

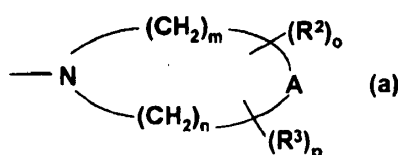
30 R^{6a} significa grupo metilo y R^{6b} significa grupo metilo o átomo de hidrógeno y

R^5 , R^4 representan átomo de hidrógeno;

Y, Z independientemente representan grupo alquilen C_{1-4} lineal -sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo C_{1-4} idénticos o no idénticos, lineales o ramificados;

35 Ar^2 representa el benzólogo de un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre -sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo C_{1-4} idénticos o no idénticos, lineales o ramificados, grupo alcoxi C_{1-4} lineal o ramificado, grupo hidroxilo, átomo de halógeno, grupo trifluorometilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo alquilen C_{1-2} dioxi, grupo $-NR^7R^8$, $-CONR^7R^8$ o $-SO_2NR^7R^8$ -donde R^7 y R^8 significan independientemente átomo de hidrógeno, grupo alcoxi C_{1-4} lineal o ramificado, o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno forman un grupo de la

40 fórmula general (a),



donde,

R², R³ representan grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado o grupo cicloalquilo C₃₋₆,

A representa grupo -CHR¹², átomo de oxígeno, átomo de azufre o grupo -NR⁹ -en el que R¹² y R⁹ significan átomo de hidrógeno, grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado o grupo cicloalquilo C₃₋₆,

m tiene el valor de 1, 2 ó 3,

5 n tiene el valor de 1 ó 2,

o tiene el valor de 0 ó 1,

p tiene el valor de 0 ó 1, - o

10 el derivado de un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, condensado con anillos heteroaromáticos de 6 miembros que contienen uno o dos átomos de nitrógeno, -sustituidos opcionalmente con uno o más grupos alquilo C₁₋₄ idénticos o no idénticos, lineales o ramificados, grupo alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo hidroxilo, átomo de halógeno, grupo nitro, grupo ciano, grupo trifluorometilo, grupo alquilen C₁₋₂ dioxi, grupo -NR⁷R⁸, -CONR⁷R⁸ o -SO₂NR⁷R⁸-donde los significados de R⁷ y R⁸ son como se ha definido anteriormente;

15 Q representa grupo -O⁻, grupo -N⁻-H o -N⁻-CO-R¹⁰-donde R¹⁰ significa átomo de hidrógeno, grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo cicloalquilo C₃₋₆, grupo fenilo, bencilo o -NH-R¹¹-donde R¹¹ representa grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo cicloalquilo C₃₋₆, grupo fenilo o bencilo-;

y sus sales y tautómeros, desmotropos o isómeros ópticos y las sales de éstos.

4. Los compuestos de fórmula general (I) o (IA) según las reivindicaciones 1 ó 3,

donde

20 Ar¹ representa grupo fenilo -sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno idénticos o no idénticos;

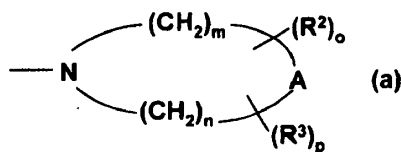
R¹ representa átomo de hidrógeno;

R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b} representan átomo de hidrógeno;

Y, Z independientemente representan grupo alquilen C₁₋₄ lineal -sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo C₁₋₄ idénticos o no idénticos, lineales o ramificados;

25 Ar² representa el benzólogo de un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre -sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo C₁₋₄ idénticos o no idénticos, lineales o ramificados, o

30 el derivado de un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, condensado con anillos heteroaromáticos de 6 miembros que contienen uno o dos átomos de nitrógeno - sustituidos opcionalmente con uno o más grupos alquilo C₁₋₄ idénticos o no idénticos, lineales o ramificados, grupo alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo -NR⁷R⁸, -donde R⁷ y R⁸ significan independientemente átomo de hidrógeno, grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, o R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno forman un grupo de la fórmula general (a),



donde,

35 R², R³ representan grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado o grupo cicloalquilo C₃₋₆,

A representa grupo -CHR¹², átomo de oxígeno, átomo de azufre o grupo -NR⁹ -en el que R¹² y R⁹ significan átomo de hidrógeno, grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado o grupo cicloalquilo C₃₋₆,

m tiene el valor de 1, 2 ó 3,

n tiene el valor de 1 ó 2,

40 o tiene el valor de 0 ó 1,

p tiene el valor de 0 ó 1;

Q representa grupo -O⁻, grupo -N⁻-H o -N⁻-CO-R¹⁰ -donde R¹⁰ significa átomo de hidrógeno, grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, o grupo -NH-R¹¹ -donde R¹¹ representa grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado;

y sus sales y tautómeros, desmotropos o isómeros ópticos y las sales de éstos.

5. Los compuestos de fórmula general (I) o (IA) según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde

5 Ar¹ representa grupo fenilo sustituido con uno o dos átomos de halógeno idénticos o no idénticos, y sus sales y tautómeros, desmotropos o isómeros ópticos y las sales de éstos.

6. Los compuestos siguientes según cualquiera de la reivindicación 1 o reivindicaciones 3-5:

N-{3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]propil}-3-(5-metoxi[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)propionamida,

N-{3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]propil}-3-(5-(metilamino)[1,3]tiazolo [5,4-*b*]piridin-2-il)propionamida,

10 *N*-{3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]propil}-3-(5-pirrolidin-1-il[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)propionamida,

N-{3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]propil}-3-(5-piperidin-1-il[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)propionamida,

N-{3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]propil}-3-(5-morfolin-4-il[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)propionamida,

N-{3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]propil}-3-(5-metil[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)propionamida,

N-{3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]propil}-3-(5-(4-metilpiperazin-1-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)propionamida,

15 *N*-{3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]propil}-3-(6-metil-1,3-benzotiazol-2-il)propionamida,

N-{3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]propil}-3-(5-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)propionamida,

N-{3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]propil}-3-(6-piperidin-1-il)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]pirazin-2-il)propionamida,

N-{3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]propil}-3-(6-morfolin-4-il)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]pirazin-2-il)propionamida,

N-{3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]-1-metilpropil}-3-(5-morfolin-4-il [1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)]propionamida,

20 *N*-{3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]-1-metilpropil}-3-(5-piperidin-1-il [1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)]propionamida,

tosilato de 1-amino-2-(3,4-diclorofenil)-1-(3-[[3-(5-pirrolidin-1-il[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)propanoil]amino]propil)pirrolidinio,

tosilato de 1-amino-2-(3,4-diclorofenil)-1-(3-[[3-(5-piperidin-1-il[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)propanoil]amino]propil)pirrolidinio,

25 tosilato de 1-amino-2-(3,4-diclorofenil)-1-(3-[[3-(5-morfolin-4-il[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)propanoil]amino]propil)pirrolidinio,

tosilato de 1-amino-2-(3,4-diclorofenil)-1-(3-[[3-(5-metil[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)propanoil]amino]propil)pirrolidinio,

tosilato de 1-amino-2-(3,4-diclorofenil)-1-(3-[[3-(5-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)propanoil]amino]propil)pirrolidinio,

30 *N*-{3-[2-(3,4-diclorofenil)-1-oxidopirrolidin-1-il]propil}-3-(5-piperidin-1-il) [1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)propionamida,

N-{3-[2-(3,4-diclorofenil)-1-oxidopirrolidin-1-il]propil}-3-(5-morfolin-4-il [1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)propionamida,

N-{3-[2-(3,4-diclorofenil)-1-oxidopirrolidin-1-il]propil}-3-(5-pirrolidin-1-il [1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)propionamida,

Hidrocloruro de 1-((acetilamino)-2-(3,4-diclorofenil)-1-(3-[[3-(5-piperidin-1-il[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)propanoil]amino]propil)pirrolidinio

35 y sus sales y tautómeros, desmotropos o isómeros ópticos y las sales de éstos.

7. Los compuestos siguientes según cualquiera de la reivindicación 1 o reivindicaciones 3-6:

N-{3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]propil}-3-(5-(metilamino)[1,3]tiazolo [5,4-*b*]piridin-2-il)propionamida,

N-{3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]propil}-3-(5-pirrolidin-1-il[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)propionamida,

N-{3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]propil}-3-(5-piperidin-1-il[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)propionamida,

N-{3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]propil}-3-(5-morfolin-4-il[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)propionamida,

N-{3-[2-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-1-il]propil}-3-(5-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)propionamida,

tosilato de 1-amino-2-(3,4-diclorofenil)-1-(3-[[3-(5-pirrolidin-1-il[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)propanoil]amino)propil)pirrolidinio,

5 tosilato de 1-amino-2-(3,4-diclorofenil)-1-(3-[[3-(5-piperidin-1-il[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)propanoil]amino)propil)pirrolidinio,

tosilato de 1-amino-2-(3,4-diclorofenil)-1-(3-[[3-(5-morfolin-4-il[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)propanoil]amino)propil)pirrolidinio,

tosilato de 1-amino-2-(3,4-diclorofenil)-1-(3-[[3-(5-metil[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)propanoil]amino)propil)pirrolidinio,

10 tosilato de 1-amino-2-(3,4-diclorofenil)-1-[3-((3-(5-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)propanoil]amino)propil)pirrolidinio,

N-{3-[2-(3,4-diclorofenil)-1-oxidopirrolidin-1-il]propil}-3-(5-morfolin-4-il [1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)propionamida,

y sus sales y tautómeros, desmotropos o isómeros ópticos y las sales de éstos.

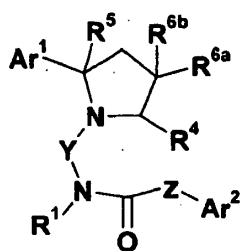
8. Los compuestos de fórmula general (IA) según cualquiera de las reivindicaciones 3-7,

15 donde,

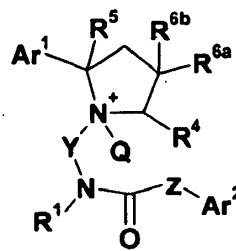
Q representa grupo -N⁻-H

y sus sales y tautómeros, desmotropos o isómeros ópticos y las sales de éstos.

9. Proceso para la preparación de los compuestos de fórmula general (I) o (IA) y sus sales y tautómeros, desmotropos o isómeros ópticos y la sal de éstos,



(I)

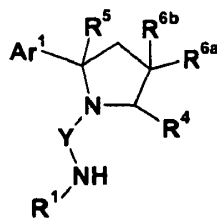


(IA)

20

- donde los significados de Ar¹, R¹, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, Y, Z, Ar² y Q son como se ha definido en la reivindicación 1 -, caracterizado porque

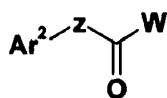
a.) para preparar los compuestos de fórmula general (I) -donde los significados de Ar¹, R¹, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, Y, Z, Ar² y Q son como se ha definido en la reivindicación 1 - un compuesto de la fórmula general (IV),



(IV)

25

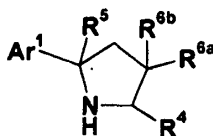
- donde los significados de Ar¹, R¹, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, Y son como se ha definido en la reivindicación 1 -se hace reaccionar con un derivado de ácido carboxílico de fórmula general (V),



(V)

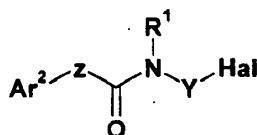
- donde los significados de Ar² y Z son como se ha definido en la reivindicación 1, y W representa átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo -O(alquilo C₁₋₄) o grupo -OCO-Z-Ar², donde los significados de Z y Ar² son como se ha definido en la reivindicación 1 - ; o

- 5 b.) para preparar los compuestos de fórmula general (I) -donde los significados de Ar¹, R¹, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, Y, Z, Ar² y Q son como se ha definido en la reivindicación 1- un compuesto amino de la fórmula general (VI)



(VI)

- donde los significados de Ar¹, R⁵, R⁴, R^{6a} y R^{6b} son como se ha definido en la reivindicación 1- se hace reaccionar con un compuesto halógeno de la fórmula general (VII)



(VII)

- 10 - donde los significados de Y, R¹, Ar² y Z son como se ha definido en la reivindicación 1- y Hal representa átomo de halógeno, o

- 15 c.) para preparar los compuestos de fórmula general (IA) -donde Q representa grupo -O⁻ y los significados de Ar¹, R¹, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, Y, Z, Ar² son como se ha definido en la reivindicación 1- un compuesto de la fórmula general (I) preparado por el método a.) o b.) -donde los significados de Ar¹, R¹, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, Y, Z, Ar² son como se ha definido en la reivindicación 1- se oxida, o

- 20 d.) para preparar los compuestos de fórmula general (IA) y sus sales -donde Q representa grupo -N⁻-H y los significados de Ar¹, R¹, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, Y, Z y Ar² son como se ha definido en la reivindicación 1- un compuesto de la fórmula general (I) preparado por el método a.) o b.) -donde los significados de Ar¹, R¹, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, Y, Z, Ar² son como se ha definido en la reivindicación 1- se hace reaccionar con O-tosilhidroxilamina, o

- 25 e.) para preparar los compuestos de fórmula general (IA) y sus sales -donde Q representa grupo -N⁻-CO-R¹⁰ -donde R¹⁰ representa átomo de hidrógeno, grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo cicloalquilo C₃₋₆, grupo fenilo o bencilo -y los significados de Ar¹, R¹, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, Y, Z y Ar² son como se ha definido en la reivindicación 1 - un compuesto de la fórmula general (IA) preparado por el método d.) -donde Q representa grupo -N⁻-H y los significados de Ar¹, R¹, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, Y, Z y Ar² son como se ha definido en la reivindicación 1 - se acila con un grupo de la fórmula general Hlg-CO-R¹⁰ -donde el significado de R¹⁰ es como se ha definido en la reivindicación 1.- e Hlg representa átomo de halógeno, o

- 30 f.) para preparar los compuestos de fórmula general (IA) -donde Q representa grupo -N⁻-CO-R¹⁰ -donde R¹⁰ representa -NH-R¹¹ y los significados de Ar¹, R¹, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, Y, Z, Ar² y R¹¹ son como se ha definido en la reivindicación 1.- un compuesto de la fórmula general (IA) preparado por el método d.) -donde Q representa grupo -N⁻-H y los significados de Ar¹, R¹, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, Y, Z y Ar² son como se ha definido en la reivindicación 1- se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general R¹¹NCO -donde el significado de R¹¹ es como se ha definido en la reivindicación 1,

- 35 y -si se desea- los sustituyentes del compuesto resultante de la fórmula general (I) o (IA) se transforman entre sí por un método conocido *per se*, y/o el compuesto resultante de la fórmula general (I) o (IA) se transforma en su sal, o se libera de su sal y/o se separa en sus isómeros ópticos, o el isómero óptico se transforma en el compuesto racémico y, si se desea, se separan los tautómeros o desmotropos.

10. Composición farmacéutica, caracterizada porque, comprende uno o más de los compuestos de la fórmula general (I) o (IA) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y/o su sal o tautómero, desmotropo o isómero óptico o la sal de éste, y uno o más excipientes usados comúnmente en la industria farmacéutica.
- 5 11. Medicamento, caracterizado porque, comprende uno o más de los compuestos de la fórmula general (I) o (IA) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y/o su sal o tautómero, desmotropo o isómero óptico o la sal de éste.
- 10 12. Uso de los compuestos de la fórmula general (I) o (IA) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y sus sales y tautómeros, desmotropos o isómeros ópticos y la sal de éstos, para la preparación de un medicamento pretendido para el tratamiento de patologías en las que los receptores CCR3 juegan un papel en el desarrollo de la enfermedad seleccionadas de asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, eccema, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, conjuntivitis alérgica, esclerosis múltiple o infección por VIH y enfermedades relacionadas con SIDA.
- 15 13. Compuestos de la fórmula general (I) o (IA) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y sus sales y tautómeros, desmotropos o isómeros ópticos y la sal de éstos para uso en el tratamiento de patologías en las que los receptores CCR3 juegan un papel en el desarrollo de la enfermedad seleccionadas de asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, eccema, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, conjuntivitis alérgica, esclerosis múltiple o infección por VIH y enfermedades relacionadas con SIDA.