

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 626**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 491/048 (2006.01)

C07D 493/04 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2007** **E 11195099 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2015** **EP 2439205**

54 Título: **Compuestos de carboxamida y su uso como inhibidores de calpaína**

30 Prioridad:

29.12.2006 EP 06127369

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

27.05.2015

73 Titular/es:

ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO KG

(100.0%)

Max-Planck-Ring 2a

65205 Wiesbaden, DE

72 Inventor/es:

KLING, ANDREAS;

HORNBERGER, WILFRIED;

MACK, HELMUT;

MOELLER, ACHIM;

NIMMRICH, VOLKER;

SEEMANN, DIETMAR y

LUBISCH, WILFRIED

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 536 626 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de carboxamida y su uso como inhibidores de calpaína

5 La presente invención se refiere a compuestos novedosos de carboxamida, y su uso para la manufactura de un medicamento. Los compuestos de carboxamida son inhibidores de calpaína (cisteína proteasas dependientes de calcio). Por lo tanto, la invención también se refiere al uso de estos compuestos de carboxamida, para tratar un trastorno asociado con una actividad elevada de la calpaína.

10 Las calpaínas son enzimas proteolíticas intracelulares del grupo de la cisteína proteasa, y se encuentran en muchas células. La enzima calpaína es activada por la concentración elevada de calcio, haciendo una distinción entre la calpaína I o μ -calpaína, que es activada por concentraciones μ -molares de iones de calcio, y la calpaína II o m-calpaína, que es activada por concentraciones m-molares de iones de calcio. Actualmente, también se proponen otras isoenzimas de calpaína (M. E. Saez *et al.*; Drug Discovery Today 2006, 11 (19/20), págs. 917-923; K. Suzuki *et al.*, Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1995, 376 (9), págs. 523-9).

15 Las calpaínas desempeñan un papel importante en varios procesos fisiológicos. Estos procesos incluyen el rompimiento de diferentes proteínas regulatorias, tales como la proteína cinasa C, proteínas citoesqueléticas, tales como MAP 2 y espectrina, y proteínas musculares, degradación de proteínas en la artritis reumatoide, proteínas en la activación de plaquetas, metabolismo neuropeptídico, proteínas en la mitosis y otras que se listan en: M.J. Barrett *et al.*, Life Sci. 1991, 48, págs. 1659-69; K. Wang *et al.*, Trends in Pharmacol. Sci. 1994, 15, págs. 412- 419.

20 Los niveles elevados de calpaína, se han medido en varios procesos fisiopatológicos, por ejemplo: isquemias del corazón (por ejemplo, infarto de miocardio), el sistema renal o el sistema nervioso central (por ejemplo accidente cerebrovascular), inflamaciones, distrofias musculares, cataratas de los ojos, diabetes, trastornos por VIH, lesiones al sistema nervioso central (por ejemplo trauma cerebral), enfermedades de Alzheimer, Huntington, Parkinson, esclerosis múltiple, etcétera (véase K. K. Wang, anteriormente). Se asume que existe una relación entre estas enfermedades y niveles de calcio intracelulares general o persistentemente elevados. Esto da como resultado procesos dependientes de calcio que se vuelven hiperactivados, y que dejan de estar sujetos del control fisiológico normal. Una correspondiente hiperactivación de calpaínas también puede disparar procesos fisiopatológicos.

25 Por esta razón, se propuso que los inhibidores de calpaína podían ser usados para tratar estas enfermedades. Esta suposición se confirmó por una variedad de investigaciones. Por lo tanto, Seung-Chyul Hong *et al.*, Stroke 1994, 25 (3), págs. 663-669, y R. T. Bartus *et al.*, Neurological Res. 1995, 17, págs. 249-258, han demostrado que los inhibidores de calpaína tienen un efecto neuroprotector en las isquemias o alteraciones neurodegenerativas agudas, tales como ocurren después de un derrame cerebral. K. E. Saatman *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996, 93, págs. 3428-3433, describen que después de traumas cerebrales experimentales, los inhibidores de calpaína también mejoraron la recuperación de los déficits de rendimiento de la memoria y las alteraciones neuromotoras. C. L. Edelstein *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1995, 92, págs. 7662-6, encontraron que los inhibidores de calpaína tienen un efecto protector sobre los riñones dañados por hipoxia. Yoshida, Ken Ischi *et al.*, Jap. Circ. J. 1995, 59 (1), págs. 40-48, destacan que los inhibidores de calpaína tienen efectos favorables después del daño cardíaco, el cual fue producido por isquemia o reperfusión.

35 Se ha demostrado en años recientes, que tanto la función y el metabolismo de varias proteínas importantes involucradas en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, son moduladas por la calpaína. Varias influencias externas, tales como por ejemplo, excitotoxinas, estrés oxidativo o de otra manera la acción de la proteína amiloide conduce a la hiperactivación de la calpaína en las células nerviosas, causando, como cascada, una desregulación de la cinasa cdk5 específica del SNC, y subsecuentemente una hiperfosforilación de la así llamada proteína tau. Aunque la tarea real de la proteína tau consiste en estabilizar los microtúbulos y, por lo tanto el citoesqueleto, la proteína tau fosforilada ya no puede cumplir esta función; el citoesqueleto colapsa, el transporte axonal de materia se ve dañado, y por lo tanto eventualmente la célula nerviosa se degenera (G. Patrick *et al.*, Nature 1999, 402, págs. 615-622; E. A. Monaco *et al.*; Curr. Alzheimer Res. 2004, 1 (1), págs. 33-38). La acumulación de la proteína tau fosforilada, adicionalmente conduce la formación de la así llamada maraña neurofibrilar (NFT), la cual, junto con las bien conocidas placas amiloides, representan una importante característica de la enfermedad de Alzheimer.

50 Cambios similares en la proteína tau, generalmente referidos como tautopatías, también se observan en otros trastornos (neuro)degenerativos, tales como por ejemplo, posterior a accidente cerebrovascular, inflamaciones cerebrales, parkinsonismo, hidrocefalia normotensiva y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

55 Ha sido posible demostrar el involucramiento de la calpaína en procesos neurodegenerativos, en ratones transgénicos, con la ayuda de inhibidores apropiados (Higuchi *et al.*; J. Biol. Chem. 2005, 280 (15), págs. 15229-15237). Fue posible con ayuda de un inhibidor de calpaína, reducir marcadamente los signos clínicos de la encefalomielitis autoinmunitaria aguda, en un modelo con ratones con esclerosis múltiple (F. Mokhtarian *et al.*; J. Neuroimmunology 2006, Vol. 180, págs. 135-146). Además se ha demostrado que los inhibidores de calpaína, por un lado bloquean la degeneración de neuronas inducida por A β (Park *et al.*; J. Neurosci. 2005, 25, págs. 5365-5375), y además reducen la liberación de la proteína precursora β -amiloide (β APP) (J. Higaki *et al.*, Neuron, 1995, 14, págs. 651-659). Con este antecedente, los inhibidores de calpaína que tienen suficiente disponibilidad en el SNC,

representan un principio terapéutico novedoso para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos en general, y en particular también de la enfermedad de Alzheimer.

La liberación de la interleucina-1 α , es de igual modo inhibida por los inhibidores de calpaína (N. Watanabe *et al.*, Cytokine 1994, 6(6), págs. 597-601). Adicionalmente, se ha encontrado que los inhibidores de calpaína muestran efectos citotóxicos sobre las células tumorales (E. Shiba *et al.* 20th Meeting Int. Ass. Breast Cancer Res., Sendai Jp, 1994, 25-28. Sept., Int. J. Oncol. S(Suppl.), 1994, 381).

El involucramiento de la calpaína en los trastornos por VIH, sólo se ha demostrado recientemente. Por lo tanto, se ha demostrado que la neurotoxicidad inducida por VIH es mediada por la calpaína (O'Donnell *et al.*; J. Neurosci. 2006, 26 (3), págs. 981-990). También se ha demostrado el involucramiento de la calpaína en la replicación del virus del VIH (Teranishi *et al.*; Biochem. Biophys. Res. Comm. 2003, 303 (3), págs. 940-946).

Investigaciones recientes indican que la calpaína desempeña una parte en la denominada nocicepción, la percepción del dolor. Los inhibidores de calpaína mostraron un efecto benéfico distintivo en varios modelos relevantes preclínicos del dolor, por ejemplo en la hiperalgesia inducida térmicamente en ratas (Kunz *et al.*; Pain 2004, 110, págs. 409-418), en la neuropatía inducida por Taxol (Wang *et al.*; Brain 2004, 127, págs. 671-679) y en procesos inflamatorios agudos y crónicos (Cuzzocrea *et al.*; American Journal of Pathology 2000, 157 (6), págs. 2065-2079).

Otras posibles aplicaciones de los inhibidores de calpaína se detallan en: M. E. Saez *et al.*; Drug Discovery Today 2006, 11 (19/20), págs. 917-923; N. O. Carragher, Curr. Pharm. Design 2006, 12, págs. 615-638; K. K. Wang *et al.*; Drugs of the Future 1998, 23 (7), págs. 741- 749; y Trends in Pharmacol. Sci., 1994, 15, págs. 412-419.

Con los inhibidores de calpaína descritos hasta la fecha, se hizo una distinción general entre los inhibidores irreversibles y reversibles, y los inhibidores peptídicos y no peptídicos.

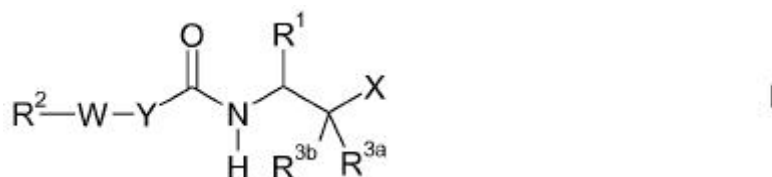
Los inhibidores irreversibles generalmente son sustancias alquilantes. Éstas tienen la desventaja de que primeramente reaccionan de manera no selectiva y/o son inestables en el cuerpo. Por lo tanto, los inhibidores correspondientes a menudo muestran efectos adversos no deseados, tales como toxicidad, y la aplicación de los mismos es por lo tanto marcadamente restringida. Los inhibidores irreversibles incluyen por ejemplo epóxidos tales como E64, α -halocetonas y disulfuros.

Un gran número de inhibidores de calpaína reversibles conocidos, son los aldehídos peptídicos, que son derivados en particular de dipéptidos o tripéptidos tales como, por ejemplo, Z-Val-Phe-H (MDL 28170). También se describen derivados y profármacos estructuralmente derivados de aldehídos, especialmente que corresponden a acetales y hemiacetales (por ejemplo hidroxitetrahidrofuranos, hidroxioxazolindinas, hidroximorfolinas y similares), pero también aminas o hidrazonas. Sin embargo, bajo condiciones fisiológicas, los aldehídos peptídicos y los compuestos relacionados, generalmente tienen la desventaja de que, debido a su reactividad, éstos son frecuentemente inestables, son rápidamente metabolizados y son propensos a reacciones inespecíficas que pueden de igual modo causar efectos tóxicos (J. A. Fehrentz and B. Castro, Synthesis 1983, págs. 676-78).

En años recientes, se han descrito un número de carboxamidas no peptídicas, que tienen una función β -ceto en la porción amina, e inhiben la calpaína. Por lo tanto, la Solicitud de Patente Internacional WO-98/16512 describe derivados del ácido 3-amino-2-oxo carboxílico, en los cuales el grupo amino es amidado con un compuesto del ácido 4-piperidincarboxílico. La Solicitud de Patente Internacional WO-99/17775 describe compuestos similares, los cuales son amidados con un ácido quinolincarboxílico. Las Solicitudes de Patente Internacionales WO-98/25883, WO-98/25899 y WO-99/54294, describen derivados del ácido 3-amino-2-oxo carboxílico cuyo grupo amino es amidado con un ácido benzoico sustituido. La Solicitud Internacional de Patente WO-99/61423 describe derivados del ácido 3-amino-2-oxo carboxílico, cuyo grupo amino es amidado con un ácido carboxílico aromático que porta una tetrahidroquinolina/isoquinolina y un residuo 2,3-dihidroindol/isoindol. Compuestos similares en donde el residuo del ácido carboxílico aromático porta un radical heterocicloalquilo o radical (hetero)arilo, que está opcionalmente conectado a través de un ligando, se describen en las Solicitudes Internacionales de Patente WO-99/54320, WO-99/54310, WO-99/54304 y WO-99/54305. La Solicitud Internacional de Patente WO-99/54293 describe benzamidas de derivados del ácido 4-amino-3-oxo carboxílico. La Solicitud Internacional de Patente WO-03/080182 describe el uso de las amidas anteriormente mencionadas, para el tratamiento de enfermedades pulmonares. Los inhibidores de calpaína no peptídicos mencionados en ese documento, también tienen un número de desventajas, en particular una selectividad baja o ausente con respecto a las cisteína proteasas relacionadas, tales como varias catepsinas, que de igual modo posiblemente conducen a efectos adversos no deseados.

La presente invención por lo tanto, se basa en el objetivo de proporcionar compuestos que inhiban en particular selectivamente, la calpaína aún a concentraciones séricas bajas. Se pretende que los compuestos en particular desplieguen una alta selectividad con relación a la inhibición de la calpaína, es decir, inhibir otras cisteína proteasas, por ejemplo catepsina, no del todo o solamente a concentraciones más elevadas.

Este objetivo y otros objetivos se logran por los compuestos de carboxamida de la fórmula general I, que se describe a continuación, las sales farmacéuticamente adecuadas, los profármacos y los tautómeros de los mismos:



en donde

- R^1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alqueno de 2 a 10 átomos de carbono, alquino de 2 a 10 átomos de carbono, en donde los últimos 3 radicales mencionados pueden estar en parte o completamente halogenados y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, donde un grupo CH_2 en la porción cicloalquilo de los dos últimos radicales mencionados, puede ser reemplazado por O, NH o S, o dos átomos de C adyacentes pueden formar un doble enlace, en donde la porción cicloalquilo puede además tener 1, 2 o 3 radicales R^{1b} , arilo, hetarilo, aril-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, aril-alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o hetaril-alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, donde el arilo y hetarilo en los 6 últimos radicales mencionados, puede no estar sustituido o portar 1, 2, 3 o 4 radicales idénticos o diferentes R^{1c} , donde
- R^{1a} se selecciona independientemente uno del otro de entre OH, SH, COOH, CN, OCH_2COOH , alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, haloalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquiloxi de 3 a 7 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, $COOR^{a1}$, $CONR^{a2}R^{a3}$, $SO_2NR^{a2}R^{a3}$, $-NR^{a2}-SO_2-R^{a4}$, $NR^{a2}-CO-R^{a5}$, SO_2-R^{a4} , $NR^{a6}R^{a7}$,
- R^{1b} se selecciona independientemente uno del otro de entre OH, SH, COOH, CN, OCH_2COOH , halógeno, fenilo que opcionalmente tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} , o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, en donde las porciones alquilo en los últimos 3 sustituyentes mencionados, pueden estar en parte o completamente halogenadas y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , $COOR^{b1}$, $CONR^{b2}R^{b3}$, $SO_2NR^{b2}R^{b3}$, $NR^{b2}-SO_2-R^{b4}$, $NR^{b2}-CO-R^{b5}$, SO_2-R^{b4} , $NR^{b6}R^{b7}$, además dos radicales R^{1b} juntos pueden formar un grupo alqueno de 1 a 4 átomos de carbono, o 2 radicales R^{1b} unidos a los átomos de C adyacentes del cicloalquilo, también pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo benceno,
- R^{1c} se selecciona independientemente uno del otro de entre OH, SH, halógeno, NO_2 , NH_2 , CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , $O-CF_3$, $O-CHF_2$, $O-CH_2F$, COOH, OCH_2COOH , alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, en donde las porciones alquilo en los últimos 4 sustituyentes mencionados, pueden estar en parte o completamente halogenadas y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquiloxi de 3 a 7 átomos de carbono, en donde la porción cicloalquilo de los últimos tres radicales mencionados pueden tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1b} , arilo, hetarilo, O-arilo, $O-CH_2$ -arilo, en donde los últimos tres radicales mencionados no están sustituidos en la porción arilo o pueden portar 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1d} , $COOR^{c1}$, $CONR^{c2}R^{c3}$, $SO_2NR^{c2}R^{c3}$, $NR^{c2}-SO_2-R^{c4}$, $NR^{c2}-CO-R^{c5}$, SO_2-R^{c4} , $-(CH_2)_p-NR^{c6}R^{c7}$ con $p = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ o 6 y $O-(CH_2)_q-NR^{c6}R^{c7}$ con $q = 2, 3, 4, 5$ o 6 ; en donde
- R^{a1} , R^{b1} y R^{c1} son independientemente uno del otro H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hetarilo o hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados, no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} ,
- R^{a2} , R^{b2} y R^{c2} son independientemente uno del otro H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hetarilo o hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados, no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} , y
- R^{a3} , R^{b3} y R^{c3} son independientemente uno del otro H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,

cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hetarilo o hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados, no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} , o los dos radicales R^{a2} y R^{a3} , o R^{b2} y R^{b3} o R^{c2} y R^{c3} forman, junto con el átomo de N, un heterociclo nitrogenado opcionalmente sustituido de 3 a 7 miembros que opcionalmente puede tener 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales diferentes o idénticos del grupo que consiste de O, N, S como miembros del anillo, R^{a4} , R^{b4} y R^{c4} son independientemente uno del otro alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hetarilo o hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados, no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} , y R^{a5} , R^{b5} y R^{c5} tienen independientemente uno del otro, uno de los significados mencionados de R^{a1} , R^{b1} y R^{c1} ; R^{a6} , R^{b6} y R^{c6} son independientemente uno del otro H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, CO-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, CO-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, SO₂-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo, hetarilo, O-arilo, OCH₂-arilo, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), CO-(hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), CO-O-(hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-(aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono) o SO₂-(hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), en donde el arilo y hetarilo en los últimos 18 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} , y R^{a7} , R^{b7} y R^{c7} son independientemente uno del otro H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hetarilo o hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados, no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} , o los dos radicales R^{a6} y R^{a7} , o R^{b6} y R^{b7} o R^{c6} y R^{c7} forman, junto con el átomo de N, un heterociclo nitrogenado opcionalmente sustituido de 3 a 7 miembros que opcionalmente puede tener 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales diferentes o idénticos del grupo que consiste de O, N y S como miembros del anillo, o dos radicales R^{1b} y R^{1c} unidos a los átomos de C adyacentes, forman, junto con los átomos de C a los cuales están unidos, un carbociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos diferentes o idénticos del grupo que consiste de O, N y S como miembros del anillo; R^{1d} se selecciona de halógeno, OH, SH, NO₂, COOH, C(O)NH₂, CHO, CN, NH₂, OCH₂COOH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, haloalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, CO-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, CO-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, NH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, NHCHO, NH-C(O)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y SO₂-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; R^2 se selecciona entre arilo, y heteroarilo, en donde el arilo y el heteroarilo pueden estar sustituidos o portar 1, 2, 3 o 4 radicales R^{2c} idénticos o diferentes; en donde R^{2c} tiene uno de los significados indicados para R^{1c} ; R^{3a} y R^{3b} son independientemente uno del otro hidroxi o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o junto con el átomo de carbono al cual están unidos, son C=O; X es hidrógeno o un radical de las fórmulas C(=O)-O- R^{x1} , C(=O)-NR^{x2} R^{x3} , C(=O)-N(R^{x4})-(alquilenilo de 1 a 6 átomos de carbono)-NR^{x2} R^{x3} o C(=O)-N(R^{x4})NR^{x2} R^{x3} , en donde R^{x1} es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , o alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el alquilo, alquenilo, alcoxi, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 6 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , o arilo, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hetarilo o hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales

mencionados, no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd} ,

R^{x2} es H, OH, CN, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , o alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CO-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, CO-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, SO₂-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en donde el alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 10 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} ,

arilo, O-arilo, O-CH₂-arilo, hetarilo, O-CH₂-hetarilo, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), CO-(hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), CO-O-(hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-(aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono) o SO₂-(hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), en donde el arilo y hetarilo en los últimos 19 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd} , y

R^{x3} es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , o alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el alquilo, alqueno, alcoxi, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 6 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} ,

arilo, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hetarilo o hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados, no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd} , o

los dos radicales R^{x2} y R^{x3} forman, junto con el átomo de N, un heterociclo nitrogenado de 3 a 7 miembros que opcionalmente puede tener 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales diferentes o idénticos del grupo que consiste de O, N, S como miembros del anillo, y que pueden tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xb} ,

R^{x4} es H, OH, CN, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , o alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CO-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, CO-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, SO₂-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en donde alquilo, alqueno, alcoxi, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 9 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , arilo, O-arilo, O-CH₂-arilo, hetarilo, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), CO-(hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), CO-O-(hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-(aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono) o SO₂-(hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), en donde el arilo y hetarilo en los últimos 18 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd} , y

en donde R^{xa} tiene uno de los significados indicados para R^{1a} , R^{xb} tiene uno de los significados indicados para R^{1b} y R^{xd} tiene uno de los significados indicados para R^{1d} ,

Y es un radical divalente aromático o un radical divalente heteroaromático de 6 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo como miembros del anillo y en donde Y opcionalmente tiene 1 o 2 sustituyentes R^y idénticos o diferentes;

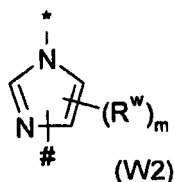
R^y se selecciona independientemente uno del otro de entre OH, SH, halógeno, NO₂, NH₂, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, O-CF₃, O-CHF₂, O-CH₂F, COOH, OCH₂COOH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en donde los últimos 4 radicales mencionados pueden estar en parte o completamente halogenados y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{ya} , cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-O, en donde la porción cicloalquilo en los últimos tres radicales mencionados pueden tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{yb} , arilo, O-arilo, CH₂-arilo, O-CH₂-arilo, en donde los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos en la porción arilo o pueden portar 1, 2, 3 o 4 radicales R^{yd} , COOR^{y1}, CONR^{y2}R^{y3}, SO₂NR^{y2}R^{y3}, -NH-SO₂-R^{y4}, NH-CO-R^{y5}, SO₂-R^{y4}, -(CH₂)_p-NR^{y6}R^{y7} con p = 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y O-(CH₂)_q-N R^{y6}R^{y7} con q = 2, 3, 4, 5 o 6;

o dos radicales R^y unidos a los átomos de C adyacentes, forman, junto con los átomos de C a los cuales están unidos, un carbociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos diferentes o idénticos del grupo que consiste de O, N, S como miembros del anillo, en donde

R^{ya} tiene uno de los significados indicados para R^{1a} , R^{yb} tiene uno de los significados indicados para R^{1b} ,

R^{y^d} tiene uno de los significados indicados para R^{1^d} ,
 R^{y^1} tiene uno de los significados indicados para R^{c^1} ,
 R^{y^2} tiene uno de los significados indicados para R^{c^2} ,
 R^{y^3} tiene uno de los significados indicados para R^{c^3} ,
 R^{y^4} tiene uno de los significados indicados para R^{c^4} ,
 R^{y^5} tiene uno de los significados indicados para R^{c^5} ,
 R^{y^6} tiene uno de los significados indicados para R^{c^6} , y
 R^{y^7} tiene uno de los significados indicados para R^{c^7} ;

W es un radical de la fórmula W2 que está ligado a través de un átomo de nitrógeno:



en donde

* significa el enlace a Y, y # significa el enlace a R^2 ,

m es 0, 1 o 2, y

R^w se selecciona de OH, SH, halógeno, NO_2 , NH_2 , CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , O- CF_3 , O- CHF_2 , O- CH_2F , COOH, OCH_2COOH , alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, en donde los últimos 4 radicales mencionados pueden estar en parte o completamente halogenados y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes

R^{w^a} , cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, en donde la porción cicloalquilo de los últimos tres radicales mencionados pueden tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{w^b} , arilo, O-arilo, O- CH_2 -arilo, hetarilo, en donde los últimos cuatro radicales mencionados no están sustituidos en la porción arilo o pueden portar 1, 2, 3 o 4 radicales R^{w^d} , $COOR^{w^1}$, $CONR^{w^2}R^{w^3}$, $SO_2NR^{w^2}R^{w^3}$, $NR^{w^2}-SO_2-R^{w^4}$, $NR^{w^2}-CO-R^{w^5}$, $SO_2-R^{w^4}$, $-(CH_2)_p-NR^{w^6}R^{w^7}$ con p = 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y O- $(CH_2)_q-NR^{w^8}R^{w^7}$ con q = 2, 3, 4, 5 o 6;

o dos radicales R^w unidos a los átomos de C adyacentes, forman, junto con los átomos de C a los cuales están unidos, un carbociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos diferentes o idénticos del grupo que consiste de O, N, S como miembros del anillo, en donde

R^{w^a} tiene uno de los significados indicados para R^{1^a} ,

R^{w^b} tiene uno de los significados indicados para R^{1^b} ,

R^{w^d} tiene uno de los significados indicados para R^{1^d} ,

R^{w^1} tiene uno de los significados indicados para R^{c^1} ,

R^{w^2} tiene uno de los significados indicados para R^{c^2} ,

R^{w^3} tiene uno de los significados indicados para R^{c^3} ,

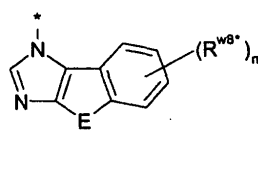
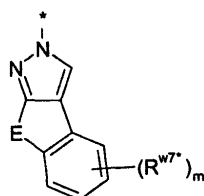
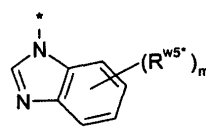
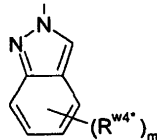
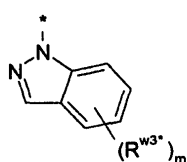
R^{w^4} tiene uno de los significados indicados para R^{c^4} ,

R^{w^5} tiene uno de los significados indicados para R^{c^5} ,

R^{w^6} tiene uno de los significados indicados para R^{c^6} ,

R^{w^7} tiene uno de los significados indicados para R^{c^7} , o

W forma junto con R^2 un radical bi o tricíclico de las fórmulas W3, W4, W5, W7 o W8 que está ligado a través de un átomo de nitrógeno:



en donde

* significa el enlace a Y,

m tiene un valor de 0, 1 o 2, y

R^{w3*} , R^{w4*} , R^{w5*} , R^{w7*} y R^{w8*} tienen, independientemente uno del otro, uno de los significados indicados para R^w , E tiene uno de los siguientes significados: $-\text{CR}_E^2\text{R}_E^3$, $-\text{CHR}_E^2\text{CHR}_E^3$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$, $-\text{CO}$, $-\text{CO-NR}_E^1$, $-\text{NR}_E^1$, $-\text{CO}$, $-\text{O}$, $-\text{CH}_2\text{-O}$, $-\text{O-CH}_2$, $-\text{S}$, $-\text{S-CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{-S}$, $-\text{SO}$, $\text{CH}_2\text{-SO}$, $-\text{SO-CH}_2$, $-\text{SO}_2$, $-\text{CH}_2\text{-SO}_2$, $-\text{SO}_2\text{-CH}_2$, $-\text{NR}_E^1$, $-\text{NR}_E^1\text{-CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{-NR}_E^1$, $-\text{SO}_2\text{-NR}_E^1$, $-\text{NR}_E^1\text{-SO}_2$, $-\text{CO-O}$, $-\text{O-CO}$, $-\text{C(=CR}_E^2\text{R}_E^3)$, $-\text{CR}_E^2=\text{CR}_E^3$,

R_E^1 es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R_E^{1a} , o alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CO-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, CO-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, SO_2 -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo, hetarilo, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), CO-(hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), CO-O-(hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), SO_2 -arilo, SO_2 -hetarilo, SO_2 -(aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono) o SO_2 -(hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), en donde el arilo y hetarilo en los últimos 16 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R_E^{1d} ,

y R_E^2 , R_E^3 se seleccionan independientemente uno del otro, de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, en donde los últimos 4 radicales mencionados pueden estar en parte o completamente halogenados y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R_E^{1a} ,

cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-O, en donde un grupo CH_2 en la porción cicloalquilo de los tres últimos radicales mencionados puede ser reemplazado por O, NH o S, o dos átomos de C adyacentes pueden formar un doble enlace, en donde la porción cicloalquilo adicionalmente puede tener 1, 2, 3 o 4 radicales R_E^{1b} , arilo, hetarilo, aril-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados puede no estar sustituido o portar 1, 2, 3 o 4 radicales idénticos o diferentes R_E^{1d} ; y en donde

R_E^{1a} tiene uno de los significados indicados para R^{1a} , R_E^{1b} tiene uno de los significados indicados para R^{1b} , y R_E^{1d} tiene uno de los significados indicados para R^{1d} ,

en donde W está unido a un átomo de C de Y el cual está ubicado en la posición orto con respecto al átomo de C de Y que está conectado al grupo carbonilo.

La presente invención, por lo tanto, se refiere a los compuestos de carboxamida de la fórmula general I, sus tautómeros, las sales farmacéuticamente adecuadas de los compuestos de carboxamida I, los profármacos de I y las sales farmacéuticamente adecuadas de los profármacos o tautómeros de I, en donde los profármacos son compuestos de la fórmula I, en donde R^1 , R^2 , W, X e Y son tal como se definieron anteriormente y en donde R^{3a} y R^{3b} forman juntos un grupo O-alq-O, S-alq-O o S-alq-S, en donde alq es alcanodilo de 2 a 5 átomos de carbono lineal, que puede estar sustituido o no con 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o halógeno, o en donde R^{3a} y R^{3b} junto con el átomo de carbono forman un grupo C=NR^3 , en donde R^3 se selecciona de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y cicloalquil de 3 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Los compuestos de carboxamida de la invención de la fórmula I, sus sales, sus profármacos y sus tautómeros, inhiben de manera efectiva la calpaína, aun a concentraciones bajas. Éstos adicionalmente se distinguen por una alta selectividad en relación con la inhibición de la calpaína en comparación con otras cisteína proteasas, tales como catepsina B, catepsina K, catepsina L y catepsina S.

Los compuestos de carboxamida de la invención de la fórmula I, sus sales, sus profármacos y sus tautómeros son, por lo tanto, particularmente adecuados para tratar trastornos y enfermedades en seres, en especial seres humanos, que estén asociados con una elevada actividad de calpaína.

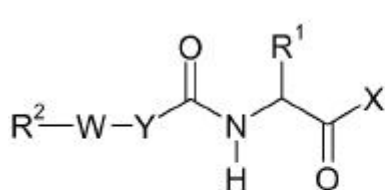
La invención, por lo tanto, también se refiere al uso de los compuestos de carboxamida de la fórmula I, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente adecuadas para la manufactura de un medicamento, en particular de un medicamento que sea adecuado para el tratamiento de un trastorno o una enfermedad que esté asociada con una elevada actividad de calpaína.

La invención además se refiere a un medicamento, en particular un medicamento que sea adecuado para el tratamiento de un trastorno o una enfermedad que esté asociada con una elevada actividad de calpaína. El medicamento comprende al menos un compuesto carboxamida de la fórmula I, como se describe en la presente, un

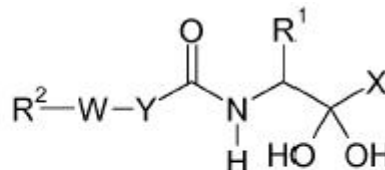
tautómero o una sal farmacéuticamente adecuada del compuesto de la fórmula I o del tautómero o un profármaco de la fórmula I, o una sal o tautómero de dicho profármaco.

Los compuestos de carboxamida de la fórmula I, pueden estar en forma de compuestos β-ceto, es decir, los radicales R^{3a} y R^{3b} en los compuestos de la fórmula I, forman junto con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo carbonilo como el que se muestra en la fórmula de la izquierda en el esquema A. Los compuestos de la invención pueden también estar en forma de hidrato, es decir, los radicales R^{3a} y R^{3b} son cada uno OH, como se muestra en la fórmula de la derecha del esquema A. R^1 , R^2 , W, X e Y en el esquema A, tienen los significados anteriormente mencionados.

Esquema A:



I ($R^{3a}/R^{3b} = O$)

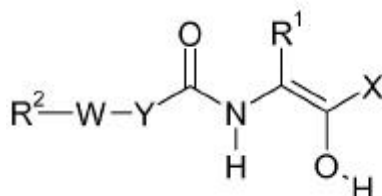


I ($R^{3a} = R^{3b} = OH$)

En presencia de agua, especialmente bajo condiciones fisiológicas, generalmente tanto la forma β-ceto como la forma hidrato, están presentes en una mezcla.

Cuando sólo se indica la forma β-ceto en las siguientes fórmulas y descripciones, esta se pretende incluir también al hidrato y las mezclas del mismo con la forma β-ceto, a menos que se indique de otra manera. Las formas hidrato y β-ceto son igualmente adecuados como inhibidores de calpaína.

Los compuestos de carboxamida de la invención de la fórmula I, también son capaces de formar tautómeros, cuando R^{3a} y R^{3b} forman un grupo carbonilo junto con el átomo de carbono al cual están unidos. Los tautómeros son igualmente adecuados como inhibidores de calpaína. Ejemplos particulares de tautómeros para mencionarse son los compuestos de la fórmula I-T:



I-T

R^1 , R^2 , W, X e Y en la fórmula I-T tienen los significados anteriormente mencionados.

Los compuestos de carboxamida de la invención de la fórmula I, también pueden formar hemiacetales, hemicetales, acetales o cetales con alcoholes. Estos compuestos son igualmente adecuados como inhibidores de calpaína, ya que son profármacos de los compuestos de la fórmula I, en donde $CR^{3a}R^{3b}$ es un grupo carbonilo (es decir $C=O$) o $C(OH)_2$. En consecuencia, los compuestos en donde uno o ambos radicales R^{3a} y R^{3b} son un radical obtenido a partir de un alcohol, y especialmente alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, también se pueden utilizar de acuerdo con la invención.

El término "profármaco", tal como se utiliza en la presente y en las reivindicaciones, se refiere a un compuesto que es transformado en condiciones metabólicas, en un compuesto de la fórmula I. Aparte de los profármacos de hemiacetales, hemicetales, acetales y cetales anteriormente mencionados de los compuestos de la fórmula I, se incluyen los compuestos de la fórmula I, en donde R^{3a} y R^{3b} juntos forman un grupo O-alc-O, S-alc-O o S-alc-S, en donde alc es un alcanodilo de 2 a 5 átomos de carbono lineal, que puede estar sin sustituir o sustituido 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o halógeno, ejemplos de tales grupos incluyen O-(CH_2)₂O, O-(CH_2)₅O, O-(CH_2)₄O, S(CH_2)₂O, S(CH_2)₅O, S(CH_2)₄O, etc. Los profármacos adicionales o los compuestos de I incluyen los compuestos de la fórmula I, en donde R^{3a} y R^{3b} junto con el átomo de carbono, forman un grupo $C=NR^3$, en donde R^3 se selecciona de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alqueno de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. En condiciones

metabólicas, los profármacos anteriormente mencionados son transformados en los correspondientes compuestos β-ceto de la fórmula I ($\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b}$ es $\text{C}=\text{O}$) o en los hidratos del mismo ($\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b}$ es $\text{C}(\text{OH})_2$). Por lo tanto, dichos profármacos y sus sales farmacéuticamente aceptables, también forman parte de la invención.

5 Es igualmente posible utilizar las sales farmacéuticamente adecuadas de los compuestos de carboxamida de la fórmula I de sus tautómeros o de sus profármacos, especialmente las sales de adición de ácido con ácidos fisiológicamente tolerados, orgánicos o inorgánicos. Los ejemplos de ácidos adecuados orgánicos e inorgánicos fisiológicamente tolerados, son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácidos sulfónicos orgánicos que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, por ejemplo ácidos alquilsulfónicos de 1 a 4
10 átomos de carbono, tal como ácido metansulfónico, ácidos sulfónicos cicloalifáticos tales como ácidos S-(+)-10-alcanforosulfónicos, y ácidos sulfónicos aromáticos tales como ácido bencensulfónico y ácido toluensulfónico, ácidos dicarboxílicos y tricarboxílicos y ácidos hidroxycarboxílicos que tienen de 2 a 10 átomos de carbono, tales como ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido mícico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido glicólico y ácido adipico, así como ácido *cis*- y *trans*-cinámico, ácido furan-2-carboxílico y ácido benzoico. Ácidos adicionalmente adecuados se describen en Fortschritte der Arzneimittelforschung, Volumen 10, páginas 224 et seq., Birkhäuser Verlag, Basel y Stuttgart, 1966. Las sales fisiológicamente toleradas de los compuestos de la fórmula I, pueden estar en forma de mono-, di-, tri- o tetrasales, lo que significa que pueden comprender 1, 2, 3 o 4 de las moléculas de ácido anteriormente mencionadas por molécula de la fórmula I. Las moléculas de ácido pueden estar presentes en su forma ácida o como anión.

20 Los compuestos de la invención pueden estar en forma de una mezcla de diastereoisómeros, o de una mezcla de diastereoisómeros en la cual uno de los dos diastereoisómeros está enriquecido, o de compuestos esencial y diastereoisoméricamente puros (exceso diastereomérico de >90%). Los compuestos están de preferencia en forma de compuestos esencial y diastereoisoméricamente puros (exceso diastereomérico de >90%). Los compuestos I de la
25 invención, además pueden estar en forma de una mezcla de enantiómeros (por ejemplo en forma de racemato), de una mezcla de enantiómeros en la cual uno de los dos enantiómeros está enriquecido, o de compuestos esencial y enantioméricamente puros (exceso enantiomérico de >90%). Sin embargo, los compuestos de la invención frecuentemente son propensos a la racemización con respecto a la estereoquímica del átomo de carbono que porta el radical R^1 , de modo que frecuentemente se obtienen mezclas en relación con este átomo de carbono, o
30 compuestos que exhiben una estereoquímica uniforme con relación a este átomo de carbono forman mezclas bajo condiciones fisiológicas. Sin embargo, en relación con otros estereocentros y la aparición de enantiómeros y diastereoisómeros asociados con los mismos, se prefiere emplear los compuestos enantioméricamente puros o diastereoisoméricamente puros.

35 En el contexto de la presente descripción, a menos que se establezca de otra manera, los términos "alquilo", "alcoxi", "alquiltio", "haloalquilo", "haloalcoxi", "haloalquiltio", "alquilenilo", "alquinilo", "alquilenilo" y radicales derivados de los mismos siempre incluyen tanto "alquilo", "alcoxi", "alquiltio", "haloalquilo", "haloalcoxi", "haloalquiltio", "alquilenilo", "alquinilo" y "alquilenilo" ramificado como no ramificado, respectivamente.

40 El prefijo $\text{C}_n\text{-C}_m$ indica el número respectivo de carbonos en la unidad hidrocarburo. A menos que se indique de otra manera, los sustituyentes halogenados de preferencia tienen de uno a cinco átomos de halógeno idénticos o diferentes, especialmente átomos de flúor o cloro. $\text{C}_0\text{-alquilenilo}$ o $(\text{CH}_2)_0$ o expresiones similares en el contexto de la descripción, designan, a menos que se indique de otra manera, un enlace simple.

45 El término "halógeno" designa en cada caso, flúor, bromo, cloro o yodo, específicamente flúor, cloro o bromo.

Ejemplos de otros significados son:

50 Alquilo, y las porciones alquilo por ejemplo en alcoxi, alquiltio, arilalquilo, hetarilalquilo, cicloalquilalquilo o alcoxialquilo: radicales hidrocarburo saturados, de cadena lineal o ramificada que tienen uno o más átomos de C, por ejemplo de 1 a 4, de 1 a 6 o de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo. En una modalidad de la invención, alquilo significa grupos alquilo pequeños tal como alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. En otra modalidad de la invención, alquilo
55 significa grupos alquilo más grandes tal como alquilo de 5 a 10 átomos de carbono.

60 Haloalquilo: un radical alquilo que tiene comúnmente de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de C como se mencionó anteriormente, cuyos átomos de hidrógeno son reemplazados en parte o completamente por átomos de halógeno tal como flúor, cloro, bromo y/o yodo, por ejemplo clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo, 2-fluoropropilo, 3-fluoropropilo, 2,2-difluoropropilo, 2,3-difluoropropilo, 2-cloropropilo, 3-cloropropilo, 2,3-dicloropropilo, 2-bromopropilo, 3-bromopropilo, 3,3,3-

trifluoropropilo, 3,3,3-tricloropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoropropilo, 1-(fluorometil)-2-fluoroetilo, 1-(clorometil)-2-cloroetilo, 1-(bromometil)-2-bromoetilo, 4-fluorobutilo, 4-clorobutilo, 4-bromobutilo y nonafluorobutilo.

Cicloalquilo, y las porciones cicloalquilo, por ejemplo en cicloalcoxi o cicloalquil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono: grupos hidrocarburo saturados, monocíclicos que tienen tres o más átomos de C, por ejemplo 3 a 7 carbonos en el anillo, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

Alquenilo, y porciones alquenilo, por ejemplo en aril-alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono: radicales hidrocarburo monoinsaturados de cadena lineal o ramificada que tienen dos o más átomos de C, por ejemplo 2 a 4, 2 a 6 o 2 a 10 átomos de carbono y un doble enlace en cualquier posición, por ejemplo alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono tal como etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metiletenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo, 1-etil-2-metil-2-propenilo.

Alquinilo: grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen dos o más átomos de C, por ejemplo 2 a 4, 2 a 6 o 2 a 10 átomos de carbono y uno o dos triples enlaces en cualquier posición, pero no adyacentes, por ejemplo alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono tal como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-metil-2-butinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 3-metil-1-butinilo, 1,1-dimetil-2-propinilo, 1-etil-2-propinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 1-metil-2-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 1-metil-4-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 2-metil-4-pentinilo, 3-metil-1-pentinilo, 3-metil-4-pentinilo, 4-metil-1-pentinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1,1-dimetil-2-butinilo, 1,1-dimetil-3-butinilo, 1,2-dimetil-3-butinilo, 2,2-dimetil-3-butinilo, 3,3-dimetil-1-butinilo, 1-etil-2-butinilo, 1-etil-3-butinilo, 2-etil-3-butinilo, 1-etil-1-metil-2-propinilo.

Alcoxi o porciones alcoxi, por ejemplo en alcoxialquilo:

Alquilo como se ha definido anteriormente, que tiene de preferencia de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de C, que está ligado a través de un átomo de O: por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxi, butoxi, 1-metilpropoxi, 2-metilpropoxi o 1,1-dimetiletoxi, pentoxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 1-etilpropoxi, hexoxi, 1-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 4-metilpentoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 1-etilbutoxi, 2-etilbutoxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 1-etil-1-metilpropoxi o 1-etil-2-metilpropoxi.

Haloalcoxi: alcoxi como se ha descrito anteriormente, en donde los átomos de hidrógeno de estos grupos son reemplazados en parte o completamente por átomos de halógeno, es decir, por ejemplo haloalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, tal como clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorofluorometoxi, diclorofluorometoxi, clorodifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 2-bromoetoxi, 2-yodoetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-cloro-2-fluoroetoxi, 2-cloro-2,2-difluoroetoxi, 2,2-dicloro-2-fluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, pentafluoroetoxi, 2-fluoropropoxi, 3-fluoropropoxi, 2,2-difluoropropoxi, 2,3-difluoropropoxi, 2-cloropropoxi, 3-cloropropoxi, 2,3-dicloropropoxi, 2-bromopropoxi, 3-bromopropoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, 3,3,3-tricloropropoxi, 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi, heptafluoropropoxi, 1-(fluorometil)-2-fluoroetoxi, 1-(clorometil)-2-cloroetoxi, 1-(bromometil)-2-bromoetoxi, 4-fluorobutoxi, 4-clorobutoxi, 4-bromobutoxi, nonafluorobutoxi, 5-fluoro-1-pentoxi, 5-cloro-1-pentoxi, 5-bromo-1-pentoxi, 5-yodo-1-pentoxi, 5,5,5-tricloro-1-pentoxi, undecafluoropentoxi, 6-fluoro-1-hexoxi, 6-cloro-1-hexoxi, 6-bromo-1-hexoxi, 6-yodo-1-hexoxi, 6,6,6-tricloro-1-hexoxi o dodecafluorohexoxi, específicamente clorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi.

Alcoxialquilo: un radical alquilo que comúnmente tiene de 1 a 4 átomos de C, en donde un átomo de hidrógeno es reemplazado por un radical alcoxi que comúnmente tiene 1 a 6 o 1 a 4 átomos de C. Son ejemplos de los mismos, $\text{CH}_2\text{-OCH}_3$, $\text{CH}_2\text{-OC}_2\text{H}_5$, n-propoximetilo, $\text{CH}_2\text{-OCH}(\text{CH}_3)_2$, n-butoximetilo, (1-metilpropoxi)metilo, (2-metilpropoxi)metilo, $\text{CH}_2\text{-OC}(\text{CH}_3)_3$, 2-(metoxi)etilo, 2-(etoxi)etilo, 2-(n-propoxi)etilo, 2-(1-metiletoxi)etilo, 2-(n-butoxi)etilo, 2-(1-metilpropoxi)etilo, 2-(2-metilpropoxi)etilo, 2-(1,1-dimetiletoxi)etilo, 2-(metoxi)propilo, 2-(etoxi)propilo, 2-(n-propoxi)propilo, 2-(1-metiletoxi)propilo, 2-(n-butoxi)propilo, 2-(1-metilpropoxi)propilo, 2-(2-metilpropoxi)propilo, 2-(1,1-dimetiletoxi)propilo, 3-(metoxi)propilo, 3-(etoxi)propilo, 3-(n-propoxi)propilo, 3-(1-

metiletoxi)propilo, 3-(n-butoxi)propilo, 3-(1-metil-propoxi)propilo, 3-(2-metilpropoxi)propilo, 3-(1,1-dimiletoxi)propilo, 2-(metoxi)-butilo, 2-(etoxi)butilo, 2-(n-propoxi)butilo, 2-(1-metiletoxi)butilo, 2-(n-butoxi)butilo, 2-(1-metilpropoxi)butilo, 2-(2-metilpropoxi)butilo, 2-(1,1-dimiletoxi)butilo, 3-(metoxi)butilo, 3-(etoxi)butilo, 3-(n-propoxi)butilo, 3-(1-metiletoxi)butilo, 3-(n-butoxi)butilo, 3-(1-metilpropoxi)butilo, 3-(2-metilpropoxi)butilo, 3-(1,1-dimiletoxi)butilo, 4-(metoxi)butilo, 4-(etoxi)butilo, 4-(n-propoxi)butilo, 4-(1-metiletoxi)butilo, 4-(n-butoxi)butilo, 4-(1-metilpropoxi)butilo, 4-(2-metilpropoxi)butilo, 4-(1,1-dimiletoxi)butilo, etc.

Alquilio: alquilo como se ha definido anteriormente tiene de preferencia de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de C, el cual está ligado a través de un átomo de S, por ejemplo metiltio, etiltio, n-propiltio y similares.

Haloalquilio: haloalquilo como se ha definido anteriormente tiene de preferencia de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de C, el cual está ligado a través de un átomo de S, por ejemplo fluorometiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, 2-fluoroetiltio, 2,2-difluoroetiltio, 2,2,2-trifluoroetiltio, pentafluoroetiltio, 2-fluoropropiltio, 3-fluoropropiltio, 2,2-difluoropropiltio, 2,3-difluoropropiltio, y heptafluoropropiltio.

Ariolo: un radical hidrocarburo aromático mono, bi o tricíclico, tal como fenilo o naftilo, especialmente fenilo.

Heterociclo: un radical heterocíclico que puede estar saturado, parcialmente insaturado o ser aromático, y que comúnmente tiene 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos en el anillo, en donde comúnmente 1, 2, 3 o 4, en particular 1, 2 o 3 de los átomos en el anillo son heteroátomos, tal como N, S u O, además de los átomos de carbono del anillo.

Son ejemplos de heterociclos saturados, en particular:

Heterocicloalquilo: es decir, un radical heterocíclico saturado que comúnmente tiene 3, 4, 5, 6 o 7 átomos en el anillo, en donde comúnmente 1, 2 o 3 de los átomos en el anillo son heteroátomos, tales como N, S u O, además de los átomos de carbono del anillo. Éstos incluyen por ejemplo:

Anillos saturados de 3-4 miembros unidos a C tal como, 2-oxiranilo, 2-oxetanilo, 3-oxetanilo, 2-aziridinilo, 3-tietanilo, 1-azetidinilo, 2-azetidinilo.

Anillos saturados de 5 miembros unidos a C tal como, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, tetrahidropirrol-2-ilo, tetrahidropirrol-3-ilo, tetrahidropirazol-3-ilo, tetrahidro-pirazol-4-ilo, tetrahidroisoxazol-3-ilo, tetrahidroisoxazol-4-ilo, tetrahidroisoxazol-5-ilo, 1,2-oxatolano-3-ilo, 1,2-oxatolano-4-ilo, 1,2-oxatolano-5-ilo, tetrahidroisotiazol-3-ilo, tetrahidroisotiazol-4-ilo, tetrahidroisotiazol-5-ilo, 1,2-ditiolan-3-ilo, 1,2-ditiolan-4-ilo, tetrahidroimidazol-2-ilo, tetrahidroimidazol-4-ilo, tetrahidrooxazol-2-ilo, tetrahidrooxazol-4-ilo, tetrahidrooxazol-5-ilo, tetrahidrotiazol-2-ilo, tetrahidrotiazol-4-ilo, tetrahidrotiazol-5-ilo, 1,3-dioxolan-2-ilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, 1,3-oxatolano-2-ilo, 1,3-oxatolano-4-ilo, 1,3-oxatolano-5-ilo, 1,3-ditiolan-2-ilo, 1,3-ditiolan-4-ilo, 1,3,2-dioxatolano-4-ilo.

Anillos saturados de 6 miembros unidos a C, tal como:

tetrahidropirano-2-ilo, tetrahidropirano-3-ilo, tetrahidropirano-4-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, tetrahidrotiopirano-2-ilo, tetrahidrotiopirano-3-ilo, tetrahidrotiopirano-4-ilo, 1,3-dioxan-2-ilo, 1,3-dioxan-4-ilo, 1,3-dioxan-5-ilo, 1,4-dioxan-2-ilo, 1,3-ditiano-2-ilo, 1,3-ditiano-4-ilo, 1,3-ditiano-5-ilo, 1,4-ditiano-2-ilo, 1,3-oxatiano-2-ilo, 1,3-oxatiano-4-ilo, 1,3-oxatiano-5-ilo, 1,3-oxatiano-6-ilo, 1,4-oxatiano-2-ilo, 1,4-oxatiano-3-ilo, 1,2-ditiano-3-ilo, 1,2-ditiano-4-ilo, hexahidropirimidin-2-ilo, hexahidropirimidin-4-ilo, hexahidropirimidin-5-ilo, hexahidropirazin-2-ilo, hexahidropiridazin-3-ilo, hexahidropiridazin-4-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-2-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-4-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-5-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-6-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-2-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-4-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-5-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-6-ilo, tetrahidro-1,4-tiazin-2-ilo, tetrahidro-1,4-tiazin-3-ilo, tetrahidro-1,4-oxazin-2-ilo, tetrahidro-1,4-oxazin-3-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-3-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-4-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-5-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-6-ilo.

Anillos saturados de 5 miembros unidos a N, tal como:

tetrahidropirrol-1-ilo, tetrahidropirazol-1-ilo, tetrahidroisoxazol-2-ilo, tetrahidroisotiazol-2-ilo, tetrahidroimidazol-1-ilo, tetrahidrooxazol-3-ilo, tetrahidrotiazol-3-ilo.

Anillos saturados de 6 miembros unidos a N, tal como:

piperidin-1-ilo, hexahidropirimidin-1-ilo, hexahidropirazin-1-ilo, hexahidropiridazin-1-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-3-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-3-ilo, tetrahidro-1,4-tiazin-4-ilo, tetrahidro-1,4-oxazin-4-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-2-ilo.

Radicales heterocíclicos insaturados que comúnmente tienen 4, 5, 6 o 7 átomos en el anillo, en donde comúnmente 1, 2 o 3 de los átomos en el anillo son heteroátomos tal como N, S u O, además de átomos de carbono como miembros del anillo. Éstos incluyen, por ejemplo:

Anillos parcialmente insaturados de 5 miembros unidos a C, tal como:

2,3-dihidrofuran-2-ilo, 2,3-dihidrofuran-3-ilo, 2,5-dihidrofuran-2-ilo, 2,5-dihidro-furan-3-ilo, 4,5-dihidrofuran-2-ilo, 4,5-dihidrofuran-3-ilo, 2,3-dihidrotien-2-ilo, 2,3-dihidrotien-3-ilo, 2,5-dihidrotien-2-ilo, 2,5-dihidrotien-3-ilo, 4,5-dihidrotien-2-ilo, 4,5-dihidrotien-3-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-2-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirrol-2-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilo, 3,4-dihidro-2H-pirrol-2-ilo, 3,4-dihidro-2H-pirrol-3-ilo, 3,4-dihidro-5H-pirrol-2-ilo, 3,4-dihidro-5H-pirrol-3-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-4-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-5-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-4-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-5-ilo, 4,5-dihidroisoxazol-3-ilo, 4,5-dihidroisoxazol-4-ilo, 4,5-dihidroisoxazol-5-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-3-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-4-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-5-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-3-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-4-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-5-ilo, 4,5-dihidroisotiazol-3-ilo, 4,5-dihidroisotiazol-4-ilo, 4,5-dihidroisotiazol-5-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-3-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-4-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-5-ilo, 2,3-dihidroisotiazol-3-ilo, 2,3-dihidroisotiazol-4-ilo, 2,3-dihidroisotiazol-5-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-4-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-5-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-4-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-imidazol-4-ilo, 4,5-dihidrooxazol-2-ilo, 4,5-dihidrooxazol-4-ilo, 4,5-dihidrooxazol-5-ilo, 2,5-dihidrooxazol-2-ilo, 2,5-dihidrooxazol-4-ilo, 2,5-dihidrooxazol-5-ilo, 2,3-dihidrooxazol-2-ilo, 2,3-dihidrooxazol-4-ilo, 2,3-dihidrooxazol-5-ilo, 4,5-dihidrotiazol-2-ilo, 4,5-dihidrotiazol-4-ilo, 4,5-dihidrotiazol-5-ilo, 2,5-dihidrotiazol-2-ilo, 2,5-dihidrotiazol-4-ilo, 2,5-dihidrotiazol-5-ilo, 2,3-dihidrotiazol-2-ilo, 2,3-dihidrotiazol-4-ilo, 2,3-dihidrotiazol-5-ilo, 1,3-dioxol-2-ilo, 1,3-dioxol-4-ilo, 1,3-ditiol-2-ilo, 1,3-ditiol-4-ilo, 1,3-oxatiol-2-ilo, 1,3-oxatiol-4-ilo, 1,3-oxatiol-5-ilo.

Anillos parcialmente insaturados de 6 miembros unidos a C, tal como:

2H-3,4-dihidropiran-6-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-5-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-4-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-3-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-2-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-6-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-5-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-4-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-3-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-2-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-2-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-3-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-4-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-5-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-6-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-2-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-3-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-4-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-5-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-6-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-5-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-6-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-3-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-4-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-5-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-6-ilo, 4H-piran-2-ilo, 4H-piran-3-ilo, 4H-piran-4-ilo, 4H-tiopiran-2-ilo, 4H-tiopiran-3-ilo, 4H-tiopiran-4-ilo, 1,4-dihidropiridin-2-ilo, 1,4-dihidropiridin-3-ilo, 1,4-dihidropiridin-4-ilo, 2H-piran-2-ilo, 2H-piran-3-ilo, 2H-piran-4-ilo, 2H-piran-5-ilo, 2H-piran-6-ilo, 2H-tiopiran-2-ilo, 2H-tiopiran-3-ilo, 2H-tiopiran-4-ilo, 2H-tiopiran-5-ilo, 2H-tiopiran-6-ilo, 1,2-dihidropiridin-2-ilo, 1,2-dihidropiridin-3-ilo, 1,2-dihidropiridin-4-ilo, 1,2-dihidropiridin-5-ilo, 1,2-dihidropiridin-6-ilo, 3,4-dihidropiridin-2-ilo, 3,4-dihidropiridin-3-ilo, 3,4-dihidropiridin-4-ilo, 3,4-dihidropiridin-5-ilo, 3,4-dihidropiridin-6-ilo, 2,5-dihidropiridin-2-ilo, 2,5-dihidropiridin-3-ilo, 2,5-dihidropiridin-4-ilo, 2,5-dihidropiridin-5-ilo, 2,5-dihidropiridin-6-ilo, 2,3-dihidropiridin-2-ilo, 2,3-dihidropiridin-3-ilo, 2,3-dihidropiridin-4-ilo, 2,3-dihidropiridin-5-ilo, 2,3-dihidropiridin-6-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-3-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-3-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-3-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-3-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-3-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-4-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-5-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridazin-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-3-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-5-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-6-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridazin-3-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-2-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-6-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-2-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-6-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-3-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-4-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirazin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirazin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-6-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-2-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-3-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-5-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-6-ilo, 2H-1,3-oxazin-2-ilo, 2H-1,3-oxazin-4-ilo, 2H-1,3-oxazin-5-ilo, 2H-1,3-oxazin-6-ilo, 2H-1,3-tiazin-2-ilo, 2H-1,3-tiazin-4-ilo, 2H-1,3-tiazin-5-ilo, 2H-1,3-tiazin-6-ilo, 4H-1,3-oxazin-2-ilo, 4H-1,3-oxazin-4-ilo, 4H-1,3-oxazin-5-ilo, 4H-1,3-oxazin-6-ilo, 4H-1,3-tiazin-2-ilo, 4H-1,3-tiazin-4-ilo, 4H-1,3-tiazin-5-ilo, 4H-1,3-tiazin-6-ilo, 6H-1,3-oxazin-2-ilo, 6H-1,3-oxazin-4-ilo, 6H-1,3-oxazin-5-ilo, 6H-1,3-oxazin-6-ilo, 6H-1,3-tiazin-2-ilo, 6H-1,3-tiazin-4-ilo, 6H-1,3-tiazin-5-ilo, 6H-1,3-tiazin-6-ilo, 2H-1,4-oxazin-2-ilo, 2H-1,4-oxazin-3-ilo, 2H-1,4-oxazin-5-ilo, 2H-1,4-oxazin-6-ilo, 2H-1,4-tiazin-2-ilo, 2H-1,4-tiazin-3-ilo, 2H-1,4-tiazin-5-ilo, 2H-1,4-tiazin-6-ilo.

ilo, 4H-1,4-oxazin-2-ilo, 4H-1,4-oxazin-3-ilo, 4H-1,4-tiazin-2-ilo, 4H-1,4-tiazin-3-ilo, 1,4-dihidropiridazin-3-ilo, 1,4-dihidro-piridazin-4-ilo, 1,4-dihidropiridazin-5-ilo, 1,4-dihidropiridazin-6-ilo, 1,4-dihidro-pirazin-2-ilo, 1,2-dihidropirazin-2-ilo, 1,2-dihidropirazin-3-ilo, 1,2-dihidropirazin-5-ilo, 1,2-dihidropirazin-6-ilo, 1,4-dihidropirimidin-2-ilo, 1,4-dihidropirimidin-4-ilo, 1,4-dihidropirimidin-5-ilo, 1,4-dihidropirimidin-6-ilo, 3,4-dihidropirimidin-2-ilo, 3,4-dihidropirimidin-4-ilo, 3,4-dihidropirimidin-5-ilo o 3,4-dihidropirimidin-6-ilo.

Anillos parcialmente insaturados de 5 miembros unidos a N, tal como:

2,3-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-1-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirazol-1-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-2-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-2-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-2-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-2-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-1-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo, 2,3-dihidrooxazol-3-ilo, 2,3-dihidrotiazol-3-ilo.

Anillos parcialmente insaturados de 6 miembros unidos a N, tal como:

1,2,3,4-tetrahidropiridin-1-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-ilo, 1,4-dihidropiridin-1-ilo, 1,2-dihidropiridin-1-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-2-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-2-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-2-ilo, 2,3,4,5-tetrahidro-piridazin-2-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-1-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-2-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridazin-1-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirazin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-3-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-4-ilo, 2H-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-1,2-tiazin-2-ilo, 4H-1,4-oxazin-4-ilo, 4H-1,4-tiazin-4-ilo, 1,4-dihidropiridazin-1-ilo, 1,4-dihidropirazin-1-ilo, 1,2-dihidropirazin-1-ilo, 1,4-dihidropirimidin-1-ilo o 3,4-dihidropirimidin-3-ilo.

Hetarilo: un radical heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que comúnmente tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno o un heteroátomo que se selecciona de oxígeno y azufre y, si es apropiado, 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno como miembros del anillo además de los átomos de carbono del anillo: por ejemplo

radicales heteroaromáticos de 5 miembros unidos a C que tienen 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno o un heteroátomo seleccionado entre oxígeno y azufre y, si es apropiado, que tienen 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno como miembros del anillo, tal como: 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,2,3-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazolil-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, tetrazol-5-ilo.

radicales heteroaromáticos de 6 miembros unidos a C, que tienen 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno como miembros del anillo, tal como:

piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, 1,3,5-triazin-2-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo, 1,2,4-triazin-5-ilo, 1,2,4-triazin-6-ilo, 1,2,4,5-tetrazin-3-ilo.

radicales heteroaromáticos de 5 miembros unidos a N, que tienen 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno como miembros del anillo, tal como:

pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, tetrazol-1-ilo.

El heterociclilo también incluye heterociclos bicíclicos que tienen uno de los anillos heterocíclicos de 5 o 6 miembros anteriormente mencionados y un carbociclo adicional saturado, insaturado o aromático fusionado al mismo, por ejemplo un anillo benceno, ciclohexano, ciclohexeno o ciclohexadieno o un anillo adicional heterocíclico de 5 o 6 miembros fusionado al mismo, en donde éste último puede igualmente estar saturado, insaturado o ser aromático. Éstos incluyen, por ejemplo quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, indolizínilo, isoindolilo, indazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzo[b]tiazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo y bencimidazolilo. Ejemplos de compuestos heteroaromáticos de 5 a 6 miembros que comprenden un anillo benceno fusionado incluyen dihidroindolilo, dihidroindolizínilo, dihidroisoindolilo, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, cromenilo y cromanilo.

Arilalquilo: un radical arilo como se definió anteriormente, el cual está ligado a través de un grupo alquileo, en particular a través de un grupo metileno, 1,1-etileno o 1,2-etileno, por ejemplo bencilo, 1-feniletilo y 2-feniletilo.

Arilalquenilo: un radical arilo como se definió anteriormente, el cual está ligado a través de un grupo alquilenilo, en particular a través de un grupo 1,1-etenilo, 1,2-etenilo o 1,3-propenilo, por ejemplo 2-feniletén-1-ilo y 1-feniletén-1-ilo.

Cicloalcoxi: un radical cicloalquilo como se definió anteriormente el cual está ligado a través de un átomo de oxígeno, por ejemplo ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi o ciclohexiloxi.

Cicloalquilalquilo: un radical cicloalquilo como se definió anteriormente el cual está ligado a través de un grupo alquileo, en particular a través de un grupo metileno, 1,1-etileno o 1,2-etileno, por ejemplo ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo o ciclohexilmetilo.

Heterociclilalquilo y hetarilalquilo: un radical heterociclilo o hetarilo como se definió anteriormente el cual está ligado a través de un grupo alquileo, en particular a través de un grupo metileno, 1,1-etileno o 1,2-etileno.

La expresión "opcionalmente sustituido" significa en el contexto de la presente invención, que la respectiva porción es sustituida o tiene 1, 2 o 3, en particular 1, sustituyentes que se seleccionan de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, SH, CN, CF₃, O-CF₃, COOH, O-CH₂-COOH, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, COO-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, CONH₂, CONH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, SO₂NH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, CON-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)₂, SO₂N-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)₂, NH-SO₂-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, NH-CO-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, SO₂-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, O-fenilo, O-CH₂-fenilo, CONH-fenilo, SO₂NH-fenilo, CONH-hetarilo, SO₂NH-hetarilo, SO₂-fenilo, NH-SO₂-fenilo, NH-CO-fenilo, NH-SO₂-hetarilo y NH-CO-hetarilo, en donde fenilo y hetarilo en los últimos 11 radicales mencionados no están sustituidos o pueden tener 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono y haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.

Con relación a su uso como inhibidores de calpaína, las variables R¹, R², W, X e Y de preferencia tienen los siguientes significados, en donde éstos representan, tanto considerados por sí solos y como considerados en combinación con otro, configuraciones especiales de los compuestos de la fórmula I:

R¹ es alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, de preferencia alquilo de 3 a 8 átomos de carbono, el cual puede estar en parte o completamente halogenado y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a}, en particular alquilo no sustituido de 1 a 10 átomos de carbono, específicamente alquilo no sustituido de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, específicamente cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-metilo, 1-(cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono)etilo o 2-(cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono)etilo, en donde la porción cicloalquilo puede tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1b}, muy específicamente ciclohexilmetilo, fenil-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en particular bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, hetarilmetilo, 1-hetariletilo, 2-hetariletilo tal como tienilmetilo, piridinilmetilo, en donde fenilo y hetarilo en los últimos radicales mencionados pueden no estar sustituidos o portar 1, 2, 3 o 4 radicales idénticos o diferentes R^{1c}.

Compuestos de la fórmula I que se prefieren son aquellos, en los cuales el átomo de carbono que porta el grupo R¹ tiene una configuración S.

En este sentido, R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} cuando están presentes, tienen los significados anteriormente mencionados. En particular:

R^{1a} es alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono;
 R^{1b} es halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono; y
 R^{1c} es halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, SH, CN, CF₃, O-CF₃, COOH, O-CH₂-COOH, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, COO-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, CONH₂, CONH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, SO₂NH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, CON-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)₂, SO₂N-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)₂, NH-SO₂-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, NH-CO-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, SO₂-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, O-fenilo, O-CH₂-fenilo, CONH-fenilo, SO₂NH-fenilo, CONH-hetarilo, SO₂NH-hetarilo, SO₂-fenilo, NH-SO₂-fenilo, NH-CO-fenilo, NH-SO₂-hetarilo, NH-CO-hetarilo, en donde el fenilo y hetarilo en los últimos 11 radicales mencionados no están sustituidos o pueden tener 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono y haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, -(CH₂)_p-NR^{6b}SR^{6c} con p = 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6, en particular 0, y -O-(CH₂)_q-NR^{6b}R^{6c} con q = 2, 3, 4, 5 o 6, en particular 2, en donde R^{6b}, R^{6c} son independientemente uno del otro, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, son un residuo morfolina, piperidina, pirrolidina, azetidina o piperazina, en donde los últimos 5 radicales mencionados no están sustituidos o pueden portar 1, 2, 3 o 4 radicales que se seleccionan de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono. R^{1c} es en particular halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.
 R² arilo o heteroarilo, en donde arilo y heteroarilo en los últimos 2 radicales mencionados puede estar no sustituidos o portar 1, 2, 3 o 4 radicales idénticos o diferentes R^{2c},

Los preferidos de entre éstos, son aquellos compuestos de la fórmula general I, en donde R² se selecciona de fenilo, tienilo y piridilo, en donde el fenilo, tienilo y piridilo pueden estar no sustituidos o portar 1, 2, 3 o 4, en particular 1 o 2 radicales idénticos o diferentes R^{2c},

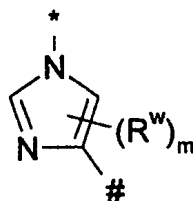
En este sentido, R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} cuando están presentes, tienen los significados anteriormente mencionados. En particular:

R^{2c} es halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, SH, CN, CF_3 , $O-CF_3$, $COOH$, $O-CH_2-COOH$, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, COO -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $CONH_2$, $CONH$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, SO_2NH -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, CON -(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) $_2$, SO_2N -(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) $_2$, $NH-SO_2$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $NH-CO$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, SO_2 -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, O -fenilo, $O-CH_2$ -fenilo, $CONH$ -fenilo, SO_2NH -fenilo, $CONH$ -hetarilo, SO_2NH -hetarilo, SO_2 -fenilo, $NH-SO_2$ -fenilo, $NH-CO$ -fenilo, $NH-SO_2$ -hetarilo, $NH-CO$ -hetarilo, en donde fenilo y hetarilo en los últimos 11 radicales mencionados no están sustituidos o pueden tener 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono y haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, $-(CH_2)_p-NR^{c6}R^{c7}$ con $p = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ o 6 , en particular 0 , y $-O-(CH_2)_q-NR^{c6}R^{c7}$ con $q = 2, 3, 4, 5$ o 6 , en particular 2 , en donde R^{c6} , R^{c7} son independientemente uno del otro, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, son un residuo morfolina, piperidina, pirrolidina, azetidina o piperazina, en donde los últimos 5 radicales mencionados no están sustituidos o pueden portar 1, 2, 3 o 4 radicales que se seleccionan de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.

R^{3a} , R^{3b} en particular OH o el grupo $CR^{3a}R^{3b}$ es un grupo carbonilo.

W un radical de fórmula W2.

En la fórmula W2, R^2 de preferencia está unido al carbono en la posición 4, como se muestra en la siguiente fórmula W2a:



W2a

En la fórmula W2a, los significados de *, #, m y R^w son los mencionados anteriormente. En particular, m es 0 o 1 y específicamente 0 . Cuando m es 1 , R^w de preferencia se selecciona de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono el cual es sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{wa} , u OH, SH, CN, CF_3 , $O-CF_3$, $COOH$, $O-CH_2-COOH$, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, COO -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $CONH_2$, $CONH$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, SO_2NH -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, CON -(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) $_2$, SO_2N -(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) $_2$, $NH-SO_2$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $NH-CO$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, SO_2 -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, O -fenilo, $O-CH_2$ -fenilo, $CONH$ -fenilo, SO_2NH -fenilo, $CONH$ -hetarilo, SO_2NH -hetarilo, SO_2 -fenilo, $NH-SO_2$ -fenilo, $NH-CO$ -fenilo, $NH-SO_2$ -hetarilo, $NH-CO$ -hetarilo, en donde fenilo y hetarilo en los últimos 11 radicales mencionados no están sustituidos o pueden tener 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono y haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono. R^w en particular se selecciona de OH, F, Cl, CN, CF_3 , alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que no está sustituido o pueden tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{wa} , o haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, haloalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono. En este sentido, R^{wa} tiene los significados anteriormente mencionados y es en particular alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono. Particularmente R^w de preferencia se selecciona de F, Cl, CN, CF_3 , CH_3 , C_2H_5 y OCH_3 .

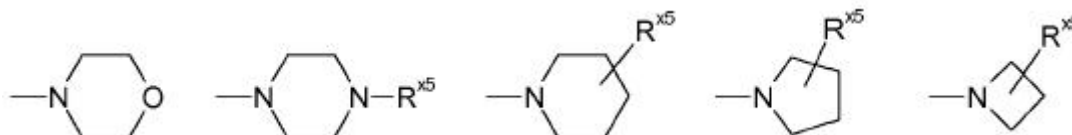
X es un radical $C(=O)-NR^{x2}R^{x3}$ en donde R^{x2} y R^{x3} tienen uno de los significados anteriormente mencionados. Los compuestos preferidos entre éstos, son aquellos en donde:

R^{x2} es H, OH, CN, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , o alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, hetarilo, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados, no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd} . En particular, R^{x2} es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1 o 2 sustituyentes R^{xa} , cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4

átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, hetarilo, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. R^{x2} es muy particularmente de preferencia, hidrógeno.

R^{x3} es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} . En particular, R^{x3} es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1 o 2 sustituyentes R^{xa} . Muy particularmente, R^{x3} es de preferencia, hidrógeno.

Los compuestos de la fórmula I, que son igualmente preferidos, son aquellos en donde el grupo $NR^{x2}R^{x3}$ es un heterociclo nitrogenado de las siguientes fórmulas:



en donde R^{x5} es hidrógeno o tiene el significado indicado para R^{xb} . En particular, R^{x5} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , o cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 2 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd} , o COO-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, CONH₂, CONH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, SO₂NH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, CON-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)₂, SO₂N-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)₂, NH-SO₂-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, CONH-fenilo, SO₂NH-fenilo, CONH-hetarilo, SO₂NH-hetarilo, en donde fenilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o pueden tener 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono y haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono. En particular, R^{x5} es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En una modalidad particularmente preferida de la invención, X es C(O)-NH₂.

En otra modalidad de la invención, X es hidrógeno.

En otra modalidad de la invención, X es C(O)OR^{x1} en donde R^{x1} tiene los significados anteriormente mencionados. En particular, R^{x1} es parte de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , o cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, hetarilo, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados, no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd} . En este sentido, R^{xa} tiene los significados anteriormente mencionados y es en particular alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono. En este sentido, R^{xd} tiene los significados anteriormente mencionados y es de preferencia F, Cl, OH, COOH, C(O)NH₂, CN, NH₂, OCH₂COOH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquiltio de 1 a 4 átomos de carbono, CO-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CO-O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, NH-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, NH-C(O)alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o SO₂-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Y es un radical heteroaromático divalente de 6 miembros, que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo y que de preferencia se selecciona de pirindinilo y pirimidinilo, y que opcionalmente tiene 1 o 2 sustituyentes idénticos o diferentes R^y . Y es en particular pirindinilo que no está sustituido o tiene 1 o 2 sustituyentes idénticos o diferentes R^y . Y en particular no está sustituido o tiene un sustituyente R^y .

W de preferencia está unido a un átomo de C de Y el cual está ubicado en la posición orto con respecto al átomo de C de Y que está conectado al grupo carbonilo. De conformidad con esto, Y de preferencia se selecciona de piridin-2,3-diilo, piridin-3,4-diilo y pirimidin-5,6-diilo. Un átomo de nitrógeno de preferencia está presente en la otra posición orto con respecto al átomo de C de Y, al cual W está unido.

Cuando R^y está presente, R^y de preferencia se selecciona de OH, F, Cl, NH₂, CN, CF₃, CHF₂, O-CF₃, O-CHF₂, O-CH₂F, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CONR^{y2}R^{y3}, SO₂NR^{y2}R^{y3}, NH-SO₂-R^{y4}, -(CH₂)_p-NR^{y6}R^{y7}, NH-CO-R^{y5}, en donde p tiene un valor de 0, 1, 2, 3, 4 o 5, y en donde

- R^{y2} , R^{y3} , R^{y4} , R^{y5} , R^{y6} , R^{y7} tienen los significados anteriormente mencionados, de preferencia el significado mencionado como se prefiere más adelante, y son en particular H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, bencilo y O-bencilo, en donde el anillo fenilo en los últimos 3 grupos mencionados, puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan de halógeno, OH, SH, NO₂, COOH, C(O)NH₂, CHO, CN, NH₂, OCH₂COOH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, haloalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, CO-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, CO-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, NH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, NHCHO, NH-C(O)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y SO₂-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.
- En particular, R^y es OH, F, Cl, NH₂, CN, CF₃, CHF₂, O-CF₃, O-CHF₂, O-CH₂F, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CONH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, SO₂N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)₂, NH-SO₂-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, NH-CO-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (CH₂)_p-N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)₂, en donde p tiene un valor de 2, 3 o 4.
- En particular, R^y es de preferencia F, Cl, CN, CF₃, CHF₂, O-CF₃, O-CHF₂, O-CH₂F o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.
- Por otro lado, los radicales R^{x4} , R^{ya} , R^{wa} , R_E^{1a} , R^{yb} , R^{wb} , R_E^{1b} , R^{yd} , R^{wd} , R_E^{1d} , R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{y1} , R^{w1} , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , R^{y2} , R^{w2} , R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} , R^{y3} , R^{w3} , R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , R^{y4} , R^{w4} , R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} , R^{y5} , R^{w5} , R^{a6} , R^{b6} , R^{c6} , R^{y6} , R^{w6} , R^{a7} , R^{b7} , R^{c7} , R^{y7} y R^{w7} tienen, a menos que se indique de otra manera, independientemente uno de otro, de preferencia uno de los siguientes significados:
- R^{x4} : hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.
- R^{ya} , R^{wa} , R_E^{1a} independientemente uno de otro: alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.
- R^{yb} , R^{wb} , R_E^{1b} independientemente uno de otro: halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.
- R^{yd} , R^{wd} , R_E^{1d} independientemente uno de otro: F, Cl, OH, COOH, C(O)NH₂, CN, NH₂, OCH₂COOH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquiltio de 1 a 4 átomos de carbono, CO-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CO-O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, NH-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, NH-C(O)alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o SO₂-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.
- R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{y1} , R^{w1} independientemente uno de otro: hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, bencilo, hetarilo y hetarilmetilo, en donde fenilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono y haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.
- R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , R^{y2} , R^{w2} independientemente uno de otro: hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, bencilo, hetarilo y hetarilmetilo, en donde fenilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono y haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.
- R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} , R^{y3} , R^{w3} independientemente uno de otro: hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o R^{a2} con R^{a3} (e igualmente R^{b2} con R^{b3} , R^{c2} con R^{c3} , R^{y2} con R^{y3} y R^{w2} con R^{w3}) junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, son un residuo morfolina, piperidina, pirrolidina, azetidina o piperazina, en donde los últimos 5 radicales mencionados no están sustituidos o pueden portar 1, 2, 3 o 4 radicales que se seleccionan de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.
- R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , R^{y4} , R^{w4} independientemente uno de otro: hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, bencilo, hetarilo y hetarilmetilo, en donde fenilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono y haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.
- R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} , R^{y5} , R^{w5} independientemente uno de otro: hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, bencilo, hetarilo y hetarilmetilo, en donde fenilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están

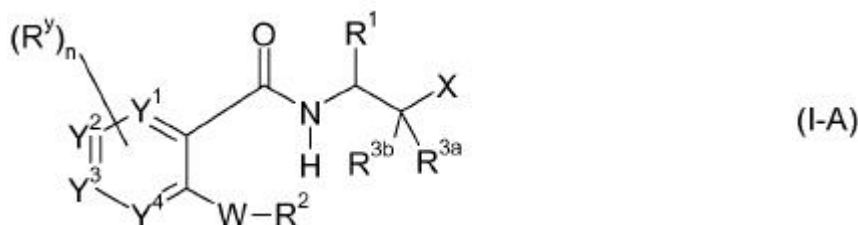
sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono y haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.

R^{a6} , R^{b6} , R^{c6} , R^{y6} , R^{w6} independientemente uno de otro: hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, bencilo, hetarilo y hetarilmetilo, en donde fenilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono y haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.

R^{a7} , R^{b7} , R^{c7} , R^{y7} , R^{w7} independientemente uno de otro: hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

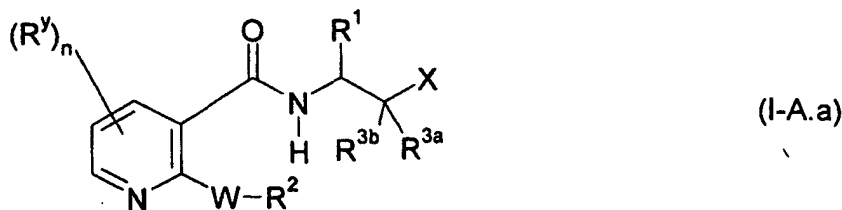
o R^{a6} con R^{a7} (e igualmente R^{b6} con R^{b7} , R^{c6} con R^{c7} , R^{y6} con R^{y7} y R^{w6} con R^{w7}) junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, son un residuo morfolina, piperidina, pirrolidina, azetidina o piperazina, en donde los últimos 5 radicales mencionados no están sustituidos o pueden portar 1, 2, 3 o 4 radicales que se seleccionan de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.

Los compuestos preferidos entre los compuestos de carboxamida de la invención de la fórmula I, son aquellos que corresponden a la fórmula general I-A,



en donde X, W, R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^y tienen los significados anteriormente mencionados, en particular los significados mencionados como preferidos, n es 0, 1 o 2, en particular 0 o 1, una de las variables Y^1 , Y^2 , Y^3 e Y^4 es un átomo de nitrógeno y las variables restantes Y^1 , Y^2 , Y^3 o Y^4 son CH (o C- R^y si n es diferente de 0). También se prefieren los tautómeros de I-A, las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos y los tautómeros de las mismas.

Los compuestos preferidos, a su vez, entre los compuestos de carboxamida de la invención de la fórmula I-A, son aquellos que corresponden a la fórmula general I-A.a,



en donde m, X, W, R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^y los significados anteriormente mencionados, especialmente los significados mencionados como preferidos, y es 0, 1 o 2, en particular 0 o 1. También se prefieren los tautómeros de I-A.a, las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos y los tautómeros de las mismas.

Los compuestos de la fórmula general I-A.a que se indican en las tablas 1 a 20 más adelante, y en donde $CR^{3a}R^{3b}$ es un grupo funcional carbonilo o un grupo $C(OH)_2$, y sus tautómeros, profármacos y sales farmacéuticamente aceptables, representan *per se*, modalidades preferidas de la presente invención. Los significados para R^1 , R^2 y W que se indican en la tabla A más adelante, representan modalidades de la invención que son igualmente preferidas, independientemente unas de otras y especialmente en combinación.

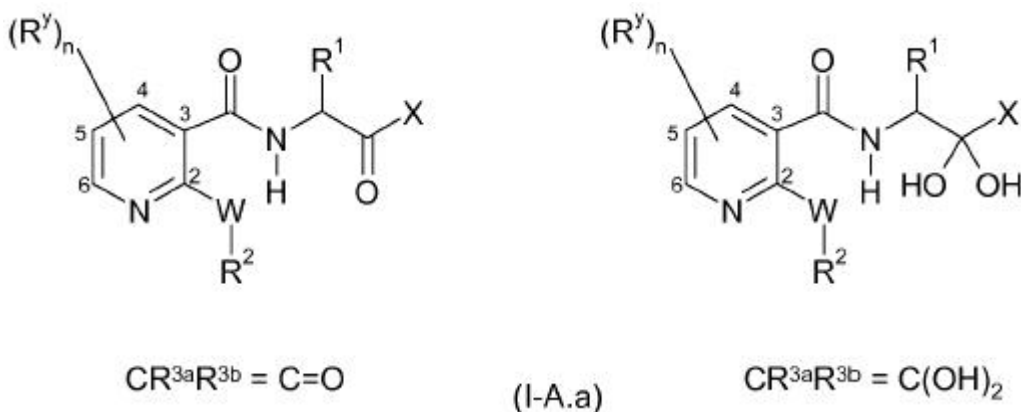


Tabla 1

- 5 Los compuestos de la fórmula I-A.a en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es carbamoilo, $n = 0$, i.e. $(R^y)_n$ está ausente, y la combinación de R^1 , R^2 y W de un compuesto en cada caso, corresponde a un renglón de la tabla A.

Tabla 2

- 10 Los compuestos de la fórmula I-A.a en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es carbamoilo, $(R^y)_n$ es 5-F, y la combinación de R^1 , R^2 y W de un compuesto en cada caso, corresponde a un renglón de la tabla A.

Tabla 3

- 15 Los compuestos de la fórmula I-A.a en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es carbamoilo, $(R^y)_n$ es 5-Cl, y la combinación de R^1 , R^2 y W de un compuesto en cada caso, corresponde a un renglón de la tabla A.

Tabla 4

- 20 Los compuestos de la fórmula I-A.a en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es carbamoilo, $(R^y)_n$ es 5-CN, y la combinación de R^1 , R^2 y W de un compuesto en cada caso, corresponde a un renglón de la tabla A.

Tabla 5

- 25 Los compuestos de la fórmula I-A.a en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es carbamoilo, $(R^y)_n$ es 5-CH₃, y la combinación de R^1 , R^2 y W de un compuesto en cada caso, corresponde a un renglón de la tabla A.

Tabla 6

- 30 Los compuestos de la fórmula I-A.a en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $-C(O)NHCH_3$, $n = 0$, i.e. $(R^y)_n$ está ausente, y la combinación de R^1 , R^2 y W de un compuesto en cada caso, corresponde a un renglón de la tabla A.

Tabla 7

- 35 Los compuestos de la fórmula I-A.a en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $-C(O)NHCH_3$, $(R^y)_n$ es 5-F, y la combinación de R^1 , R^2 y W de un compuesto en cada caso, corresponde a un renglón de la tabla A.

Tabla 8

- 40 Los compuestos de la fórmula I-A.a en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $-C(O)NHCH_3$, $(R^y)_n$ es 5-Cl, y la combinación de R^1 , R^2 y W de un compuesto en cada caso, corresponde a un renglón de la tabla A.

Tabla 9

- 45 Los compuestos de la fórmula I-A.a en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $-C(O)NHCH_3$, $(R^y)_n$ es 5-CN, y la combinación de R^1 , R^2 y W de un compuesto en cada caso, corresponde a un renglón de la tabla A.

Tabla 10

- 50 Los compuestos de la fórmula I-A.a en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $-C(O)NHCH_3$, $(R^y)_n$ es 5-CH₃, y la combinación de R^1 , R^2 y W de un compuesto en cada caso, corresponde a un renglón de la tabla A.

Tabla 11

Los compuestos de la fórmula I-A.a en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es carbamoilo, $n = 0$, i.e. $(R^y)_n$ está ausente, y la combinación de R^1 , R^2 y W de un compuesto en cada caso, corresponde a un renglón de la tabla A.

Tabla 12

Los compuestos de la fórmula I-A.a en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es carbamoilo, $(R^y)_n$ es 5-F, y la combinación de R^1 , R^2 y W de un compuesto en cada caso, corresponde a un renglón de la tabla A.

Tabla 13

Los compuestos de la fórmula I-A.a en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es carbamoilo, $(R^y)_n$ es 5-Cl, y la combinación de R^1 , R^2 y W de un compuesto en cada caso, corresponde a un renglón de la tabla A.

Tabla 14

Los compuestos de la fórmula I-A.a en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es carbamoilo, $(R^y)_n$ es 5-CN, y la combinación de R^1 , R^2 y W de un compuesto en cada caso, corresponde a un renglón de la tabla A.

Tabla 15

Los compuestos de la fórmula I-A.a en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es carbamoilo, $(R^y)_n$ es 5-CH₃, y la combinación de R^1 , R^2 y W de un compuesto en cada caso, corresponde a un renglón de la tabla A.

Tabla 16

Los compuestos de la fórmula I-A.a en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $-C(O)NHCH_3$, $n = 0$, i.e. $(R^y)_n$ está ausente, y la combinación de R^1 , R^2 y W de un compuesto en cada caso, corresponde a un renglón de la tabla A.

Tabla 17

Los compuestos de la fórmula I-A.a en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $-C(O)NHCH_3$, $(R^y)_n$ es 5-F, y la combinación de R^1 , R^2 y W de un compuesto en cada caso, corresponde a un renglón de la tabla A.

Tabla 18

Los compuestos de la fórmula I-A.a en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $-C(O)NHCH_3$, $(R^y)_n$ es 5-Cl, y la combinación de R^1 , R^2 y W de un compuesto en cada caso, corresponde a un renglón de la tabla A.

Tabla 19

Los compuestos de la fórmula I-A.a en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $-C(O)NHCH_3$, $(R^y)_n$ es 5-CN, y la combinación de R^1 , R^2 y W de un compuesto en cada caso, corresponde a un renglón de la tabla A.

Tabla 20

Los compuestos de la fórmula I-A.a en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $-C(O)NHCH_3$, $(R^y)_n$ es 5-CH₃, y la combinación de R^1 , R^2 y W de un compuesto en cada caso, corresponde a un renglón de la tabla A.

Tabla A

Nº	R ¹	R ²	W
A-689	n-butilo	Fenilo	W2a (m = 0)
A-690	n-butilo	2-metilfenilo	W2a (m = 0)
A-691	n-butilo	2-metoxifenilo	W2a (m = 0)
A-692	n-butilo	2-clorofenilo	W2a (m = 0)
A-693	n-butilo	2-fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-694	n-butilo	2-trifluorometilfenilo	W2a (m = 0)
A-695	n-butilo	3-metilfenilo	W2a (m = 0)
A-696	n-butilo	3-metoxifenilo	W2a (m = 0)
A-697	n-butilo	3-clorofenilo	W2a (m = 0)
A-698	n-butilo	3-fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-699	n-butilo	3-trifluorometilo	W2a (m = 0)
A-700	n-butilo	3-[(fenilmetil)oxi]fenilo	W2a (m = 0)
A-701	n-butilo	3-morfolin-4-il-fenilo	W2a (m = 0)

N°	R ¹	R ²	W
A-702	n-butilo	3-(morfolin-4-il-metil)fenilo	W2a (m = 0)
A-703	n-butilo	3-pirrolidin-1-il-fenilo	W2a (m = 0)
A-704	n-butilo	4-metilfenilo	W2a (m = 0)
A-705	n-butilo	4-(1-metiletil)fenilo	W2a (m = 0)
A-706	n-butilo	4-metoxifenilo	W2a (m = 0)
A-707	n-butilo	4-clorofenilo	W2a (m = 0)
A-708	n-butilo	4-fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-709	n-butilo	4-trifluorometilfenilo	W2a (m = 0)
A-710	n-butilo	4-dietilaminofenilo	W2a (m = 0)
A-711	n-butilo	4-[(dietilamino)metil]fenilo	W2a (m = 0)
A-712	n-butilo	4-cianofenilo	W2a (m = 0)
A-713	n-butilo	4-(piperidin-1-il)fenilo	W2a (m = 0)
A-714	n-butilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo	W2a (m = 0)
A-715	n-butilo	4-pirrolidin-1-il-fenilo	W2a (m = 0)
A-716	n-butilo	4-(1H-imidazol-1-il)fenilo	W2a (m = 0)
A-717	n-butilo	4-morfolin-4-il-fenilo	W2a (m = 0)
A-718	n-butilo	4-(morfolin-4-il-metil)fenilo	W2a (m = 0)
A-719	n-butilo	2,4-difluorofenilo	W2a (m = 0)
A-720	n-butilo	2,6-difluorofenilo	W2a (m = 0)
A-721	n-butilo	3,5-difluorofenilo	W2a (m = 0)
A-722	n-butilo	2,4-diclorofenilo	W2a (m = 0)
A-723	n-butilo	2,6-diclorofenilo	W2a (m = 0)
A-724	n-butilo	3,5-diclorofenilo	W2a (m = 0)
A-725	n-butilo	2-cloro-4-fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-726	n-butilo	2-cloro-4-morfolin-4-il-fenilo	W2a (m = 0)
A-727	n-butilo	2-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilo	W2a (m = 0)
A-728	n-butilo	Piridin-2-ilo	W2a (m = 0)
A-729	n-butilo	Piridin-4-ilo	W2a (m = 0)
A-730	n-butilo	Tien-2-ilo	W2a (m = 0)
A-731	n-butilo	2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-ilo	W2a (m = 0)
A-732	Isobutilo	Fenilo	W2a (m = 0)
A-733	Isobutilo	2-metilfenilo	W2a (m = 0)
A-734	Isobutilo	2-metoxifenilo	W2a (m = 0)
A-735	Isobutilo	2-clorofenilo	W2a (m = 0)
A-736	Isobutilo	2-fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-737	Isobutilo	2-trifluorometilfenilo	W2a (m = 0)
A-738	Isobutilo	3-metilfenilo	W2a (m = 0)
A-739	Isobutilo	3-metoxifenilo	W2a (m = 0)
A-740	Isobutilo	3-clorofenilo	W2a (m = 0)
A-741	Isobutilo	3-fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-742	Isobutilo	3-trifluorometilo	W2a (m = 0)
A-743	Isobutilo	3-[(fenilmetil)oxi]fenilo	W2a (m = 0)
A-744	Isobutilo	3-morfolin-4-il-fenilo	W2a (m = 0)
A-745	Isobutilo	3-(morfolin-4-il-metil)fenilo	W2a (m = 0)
A-746	Isobutilo	3-pirrolidin-1-il-fenilo	W2a (m = 0)
A-747	Isobutilo	4-metilfenilo	W2a (m = 0)
A-748	Isobutilo	4-(1-metiletil)fenilo	W2a (m = 0)
A-749	Isobutilo	4-metoxifenilo	W2a (m = 0)
A-750	Isobutilo	4-clorofenilo	W2a (m = 0)
A-751	Isobutilo	4-fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-752	Isobutilo	4-trifluorometilfenilo	W2a (m = 0)
A-753	Isobutilo	4-dietilaminofenilo	W2a (m = 0)
A-754	Isobutilo	4-[(dietilamino)metil]fenilo	W2a (m = 0)
A-755	Isobutilo	4-cianofenilo	W2a (m = 0)
A-756	Isobutilo	4-(piperidin-1-il)fenilo	W2a (m = 0)
A-757	Isobutilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo	W2a (m = 0)
A-758	Isobutilo	4-pirrolidin-1-il-fenilo	W2a (m = 0)
A-759	Isobutilo	4-(1H-imidazol-1-il)fenilo	W2a (m = 0)
A-760	Isobutilo	4-morfolin-4-il-fenilo	W2a (m = 0)
A-761	Isobutilo	4-(morfolin-4-il-metil)fenilo	W2a (m = 0)
A-762	Isobutilo	2,4-difluorofenilo	W2a (m = 0)
A-763	Isobutilo	2,6-difluorofenilo	W2a (m = 0)

N°	R ¹	R ²	W
A-764	Isobutilo	3,5-difluorofenilo	W2a (m = 0)
A-765	Isobutilo	2,4-diclorofenilo	W2a (m = 0)
A-766	Isobutilo	2,6-diclorofenilo	W2a (m = 0)
A-767	Isobutilo	3,5-diclorofenilo	W2a (m = 0)
A-768	Isobutilo	2-cloro-4-fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-769	Isobutilo	2-cloro-4-morfolin-4-il-fenilo	W2a (m = 0)
A-770	Isobutilo	2-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilo	W2a (m = 0)
A-771	Isobutilo	Piridin-2-ilo	W2a (m = 0)
A-772	Isobutilo	Piridin-4-ilo	W2a (m = 0)
A-773	Isobutilo	Tien-2-ilo	W2a (m = 0)
A-774	Isobutilo	2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-ilo	W2a (m = 0)
A-775	bencilo	Fenilo	W2a (m = 0)
A-776	bencilo	2-metilfenilo	W2a (m = 0)
A-777	bencilo	2-metoxifenilo	W2a (m = 0)
A-778	bencilo	2-clorofenilo	W2a (m = 0)
A-779	bencilo	2-fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-780	bencilo	2-trifluorometilfenilo	W2a (m = 0)
A-781	bencilo	3-metilfenilo	W2a (m = 0)
A-782	bencilo	3-metoxifenilo	W2a (m = 0)
A-783	bencilo	3-clorofenilo	W2a (m = 0)
A-784	bencilo	3-fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-785	bencilo	3-trifluorometilo	W2a (m = 0)
A-786	bencilo	3-[(fenilmetil)oxi]fenilo	W2a (m = 0)
A-787	bencilo	3-morfolin-4-il-fenilo	W2a (m = 0)
A-788	bencilo	3-(morfolin-4-il-metil)fenilo	W2a (m = 0)
A-789	bencilo	3-pirrolidin-1-il-fenilo	W2a (m = 0)
A-790	bencilo	4-metilfenilo	W2a (m = 0)
A-791	bencilo	4-(1-metiletil)fenilo	W2a (m = 0)
A-792	bencilo	4-metoxifenilo	W2a (m = 0)
A-793	bencilo	4-clorofenilo	W2a (m = 0)
A-794	bencilo	4-fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-795	bencilo	4-trifluorometilfenilo	W2a (m = 0)
A-796	bencilo	4-dietilaminofenilo	W2a (m = 0)
A-797	bencilo	4-[(dietilamino)metil]fenilo	W2a (m = 0)
A-798	bencilo	4-cianofenilo	W2a (m = 0)
A-799	bencilo	4-(piperidin-1-il)fenilo	W2a (m = 0)
A-800	bencilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo	W2a (m = 0)
A-801	bencilo	4-pirrolidin-1-il-fenilo	W2a (m = 0)
A-802	bencilo	4-(1H-imidazol-1-il)fenilo	W2a (m = 0)
A-803	bencilo	4-morfolin-4-il-fenilo	W2a (m = 0)
A-804	bencilo	4-(morfolin-4-il-metil)fenilo	W2a (m = 0)
A-805	bencilo	2,4-difluorofenilo	W2a (m = 0)
A-806	bencilo	2,6-difluorofenilo	W2a (m = 0)
A-807	bencilo	3,5-difluorofenilo	W2a (m = 0)
A-808	bencilo	2,4-diclorofenilo	W2a (m = 0)
A-809	bencilo	2,6-diclorofenilo	W2a (m = 0)
A-810	bencilo	3,5-diclorofenilo	W2a (m = 0)
A-811	bencilo	2-cloro-4-fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-812	bencilo	2-cloro-4-morfolin-4-il-fenilo	W2a (m = 0)
A-813	bencilo	2-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilo	W2a (m = 0)
A-814	bencilo	Piridin-2-ilo	W2a (m = 0)
A-815	bencilo	Piridin-4-ilo	W2a (m = 0)
A-816	bencilo	Tien-2-ilo	W2a (m = 0)
A-817	bencilo	2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-ilo	W2a (m = 0)
A-818	4-clorobencilo	Fenilo	W2a (m = 0)
A-819	4-clorobencilo	2-metilfenilo	W2a (m = 0)
A-820	4-clorobencilo	2-metoxifenilo	W2a (m = 0)
A-821	4-clorobencilo	2-clorofenilo	W2a (m = 0)
A-822	4-clorobencilo	2-fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-823	4-clorobencilo	2-trifluorometilfenilo	W2a (m = 0)
A-824	4-clorobencilo	3-metilfenilo	W2a (m = 0)
A-825	4-clorobencilo	3-metoxifenilo	W2a (m = 0)

N°	R ¹	R ²	W
A-826	4-clorobencilo	3-clorofenilo	W2a (m = 0)
A-827	4-clorobencilo	3-fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-828	4-clorobencilo	3-trifluorometilo	W2a (m = 0)
A-829	4-clorobencilo	3-[(fenilmetil)oxi]fenilo	W2a (m = 0)
A-830	4-clorobencilo	3-morfolin-4-il-fenilo	W2a (m = 0)
A-831	4-clorobencilo	3-(morfolin-4-il-metil)fenilo	W2a (m = 0)
A-832	4-clorobencilo	3-pirrolidin-1-il-fenilo	W2a (m = 0)
A-833	4-clorobencilo	4-metilfenilo	W2a (m = 0)
A-834	4-clorobencilo	4-(1-metiletil)fenilo	W2a (m = 0)
A-835	4-clorobencilo	4-metoxifenilo	W2a (m = 0)
A-836	4-clorobencilo	4-clorofenilo	W2a (m = 0)
A-837	4-clorobencilo	4-fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-838	4-clorobencilo	4-trifluorometilfenilo	W2a (m = 0)
A-839	4-clorobencilo	4-dietilaminofenilo	W2a (m = 0)
A-840	4-clorobencilo	4-[(dietilamino)metil]fenilo	W2a (m = 0)
A-841	4-clorobencilo	4-cianofenilo	W2a (m = 0)
A-842	4-clorobencilo	4-(piperidin-1-il)fenilo	W2a (m = 0)
A-843	4-clorobencilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo	W2a (m = 0)
A-844	4-clorobencilo	4-pirrolidin-1-il-fenilo	W2a (m = 0)
A-845	4-clorobencilo	4-(1H-imidazol-1-il)fenilo	W2a (m = 0)
A-846	4-clorobencilo	4-morfolin-4-il-fenilo	W2a (m = 0)
A-847	4-clorobencilo	4-(morfolin-4-il-metil)fenilo	W2a (m = 0)
A-848	4-clorobencilo	2,4-difluorofenilo	W2a (m = 0)
A-849	4-clorobencilo	2,6-difluorofenilo	W2a (m = 0)
A-850	4-clorobencilo	3,5-difluorofenilo	W2a (m = 0)
A-851	4-clorobencilo	2,4-diclorofenilo	W2a (m = 0)
A-852	4-clorobencilo	2,6-diclorofenilo	W2a (m = 0)
A-853	4-clorobencilo	3,5-diclorofenilo	W2a (m = 0)
A-854	4-clorobencilo	2-cloro-4-fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-855	4-clorobencilo	2-cloro-4-morfolin-4-il-fenilo	W2a (m = 0)
A-856	4-clorobencilo	2-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilo	W2a (m = 0)
A-857	4-clorobencilo	Piridin-2-ilo	W2a (m = 0)
A-858	4-clorobencilo	Piridin-4-ilo	W2a (m = 0)
A-859	4-clorobencilo	Tien-2-ilo	W2a (m = 0)
A-860	4-clorobencilo	2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-ilo	W2a (m = 0)
A-861	4-metoxibencilo	Fenilo	W2a (m = 0)
A-862	4-metoxibencilo	2-metilfenilo	W2a (m = 0)
A-863	4-metoxibencilo	2-metoxifenilo	W2a (m = 0)
A-864	4-metoxibencilo	2-clorofenilo	W2a (m = 0)
A-865	4-metoxibencilo	2-fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-866	4-metoxibencilo	2-trifluorometilfenilo	W2a (m = 0)
A-867	4-metoxibencilo	3-metilfenilo	W2a (m = 0)
A-868	4-metoxibencilo	3-metoxifenilo	W2a (m = 0)
A-869	4-metoxibencilo	3-clorofenilo	W2a (m = 0)
A-870	4-metoxibencilo	3-fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-871	4-metoxibencilo	3-trifluorometilo	W2a (m = 0)
A-872	4-metoxibencilo	3-[(fenilmetil)oxi]fenilo	W2a (m = 0)
A-873	4-metoxibencilo	3-morfolin-4-il-fenilo	W2a (m = 0)
A-874	4-metoxibencilo	3-(morfolin-4-il-metil)fenilo	W2a (m = 0)
A-875	4-metoxibencilo	3-pirrolidin-1-il-fenilo	W2a (m = 0)
A-876	4-metoxibencilo	4-metilfenilo	W2a (m = 0)
A-877	4-metoxibencilo	4-(1-metiletil)fenilo	W2a (m = 0)
A-878	4-metoxibencilo	4-metoxifenilo	W2a (m = 0)
A-879	4-metoxibencilo	4-clorofenilo	W2a (m = 0)
A-880	4-metoxibencilo	4-fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-881	4-metoxibencilo	4-trifluorometilfenilo	W2a (m = 0)
A-882	4-metoxibencilo	4-dietilaminofenilo	W2a (m = 0)
A-883	4-metoxibencilo	4-[(dietilamino)metil]fenilo	W2a (m = 0)
A-884	4-metoxibencilo	4-cianofenilo	W2a (m = 0)
A-885	4-metoxibencilo	4-(piperidin-1-il)fenilo	W2a (m = 0)
A-886	4-metoxibencilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo	W2a (m = 0)
A-887	4-metoxibencilo	4-pirrolidin-1-il-fenilo	W2a (m = 0)

N°	R ¹	R ²	W
A-888	4-metoxibencilo	4-(1H-imidazol-1-il)fenilo	W2a (m = 0)
A-889	4-metoxibencilo	4-morfolin-4-il-fenilo	W2a (m = 0)
A-890	4-metoxibencilo	4-(morfolin-4-il-metil)fenilo	W2a (m = 0)
A-891	4-metoxibencilo	2,4-difluorofenilo	W2a (m = 0)
A-892	4-metoxibencilo	2,6-difluorofenilo	W2a (m = 0)
A-893	4-metoxibencilo	3,5-difluorofenilo	W2a (m = 0)
A-894	4-metoxibencilo	2,4-diclorofenilo	W2a (m = 0)
A-895	4-metoxibencilo	2,6-diclorofenilo	W2a (m = 0)
A-896	4-metoxibencilo	3,5-diclorofenilo	W2a (m = 0)
A-897	4-metoxibencilo	2-cloro-4-fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-898	4-metoxibencilo	2-cloro-4-morfolin-4-il-fenilo	W2a (m = 0)
A-899	4-metoxibencilo	2-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilo	W2a (m = 0)
A-900	4-metoxibencilo	Piridin-2-ilo	W2a (m = 0)
A-901	4-metoxibencilo	Piridin-4-ilo	W2a (m = 0)
A-902	4-metoxibencilo	Tien-2-ilo	W2a (m = 0)
A-903	4-metoxibencilo	2,3-dihidrobencobenzofuran-5-ilo	W2a (m = 0)
A-904	ciclohexilmetilo	Fenilo	W2a (m = 0)
A-905	ciclohexilmetilo	2-metilfenilo	W2a (m = 0)
A-906	ciclohexilmetilo	2-metoxifenilo	W2a (m = 0)
A-907	ciclohexilmetilo	2-clorofenilo	W2a (m = 0)
A-908	ciclohexilmetilo	2-fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-909	ciclohexilmetilo	2-trifluorometilfenilo	W2a (m = 0)
A-910	ciclohexilmetilo	3-metilfenilo	W2a (m = 0)
A-911	ciclohexilmetilo	3-metoxifenilo	W2a (m = 0)
A-912	ciclohexilmetilo	3-clorofenilo	W2a (m = 0)
A-913	ciclohexilmetilo	3-fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-914	ciclohexilmetilo	3-trifluorometilo	W2a (m = 0)
A-915	ciclohexilmetilo	3-[(fenilmetil)ossi]fenilo	W2a (m = 0)
A-916	ciclohexilmetilo	3-morfolin-4-il-fenilo	W2a (m = 0)
A-917	ciclohexilmetilo	3-(morfolin-4-il-metil)fenilo	W2a (m = 0)
A-918	ciclohexilmetilo	3-pirrolidin-1-il-fenilo	W2a (m = 0)
A-919	ciclohexilmetilo	4-metilfenilo	W2a (m = 0)
A-920	ciclohexilmetilo	4-(1-metiletil)fenilo	W2a (m = 0)
A-921	ciclohexilmetilo	4-metoxifenilo	W2a (m = 0)
A-922	ciclohexilmetilo	4-clorofenilo	W2a (m = 0)
A-923	ciclohexilmetilo	4-fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-924	ciclohexilmetilo	4-trifluorometilfenilo	W2a (m = 0)
A-925	ciclohexilmetilo	4-dietilaminofenilo	W2a (m = 0)
A-926	ciclohexilmetilo	4-[(dietilamino)metil]fenilo	W2a (m = 0)
A-927	ciclohexilmetilo	4-cianofenilo	W2a (m = 0)
A-928	ciclohexilmetilo	4-(piperidin-1-il)fenilo	W2a (m = 0)
A-929	ciclohexilmetilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo	W2a (m = 0)
A-930	ciclohexilmetilo	4-pirrolidin-1-il-fenilo	W2a (m = 0)
A-931	ciclohexilmetilo	4-(1H-imidazol-1-il)fenilo	W2a (m = 0)
A-932	ciclohexilmetilo	4-morfolin-4-il-fenilo	W2a (m = 0)
A-933	ciclohexilmetilo	4-(morfolin-4-il-metil)fenilo	W2a (m = 0)
A-934	ciclohexilmetilo	2,4-difluorofenilo	W2a (m = 0)
A-935	ciclohexilmetilo	2,6-difluorofenilo	W2a (m = 0)
A-936	ciclohexilmetilo	3,5-difluorofenilo	W2a (m = 0)
A-937	ciclohexilmetilo	2,4-diclorofenilo	W2a (m = 0)
A-938	ciclohexilmetilo	2,6-diclorofenilo	W2a (m = 0)
A-939	ciclohexilmetilo	3,5-diclorofenilo	W2a (m = 0)
A-940	ciclohexilmetilo	2-cloro-4-fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-941	ciclohexilmetilo	2-cloro-4-morfolin-4-il-fenilo	W2a (m = 0)
A-942	ciclohexilmetilo	2-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilo	W2a (m = 0)
A-943	ciclohexilmetilo	Piridin-2-ilo	W2a (m = 0)
A-944	ciclohexilmetilo	Piridin-4-ilo	W2a (m = 0)
A-945	ciclohexilmetilo	Tien-2-ilo	W2a (m = 0)
A-946	ciclohexilmetilo	2,3-dihidrobencobenzofuran-5-ilo	W2a (m = 0)
A-947	2-tienilmetilo	Fenilo	W2a (m = 0)
A-948	2-tienilmetilo	2-metilfenilo	W2a (m = 0)
A-949	2-tienilmetilo	2-metoxifenilo	W2a (m = 0)

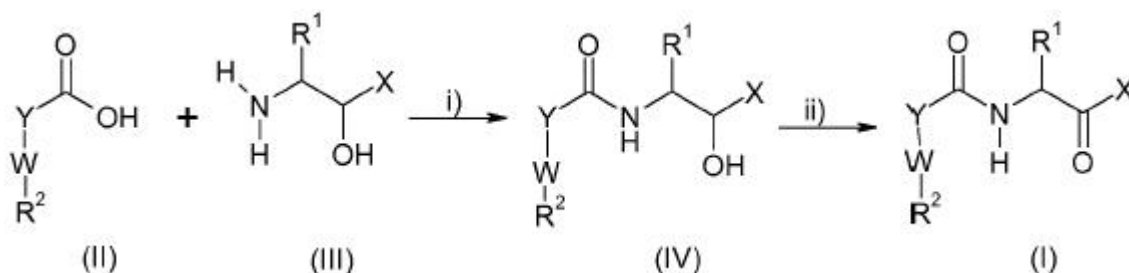
N°	R ¹	R ²	W
A-950	2-tienilmetilo	2-clorofenilo	W2a (m = 0)
A-951	2-tienilmetilo	2-fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-952	2-tienilmetilo	2-trifluorometilfenilo	W2a (m = 0)
A-953	2-tienilmetilo	3-metilfenilo	W2a (m = 0)
A-954	2-tienilmetilo	3-metoxifenilo	W2a (m = 0)
A-955	2-tienilmetilo	3-clorofenilo	W2a (m = 0)
A-956	2-tienilmetilo	3-fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-957	2-tienilmetilo	3-trifluorometilo	W2a (m = 0)
A-958	2-tienilmetilo	3-[(fenilmetil)oxi]fenilo	W2a (m = 0)
A-959	2-tienilmetilo	3-morfolin-4-il-fenilo	W2a (m = 0)
A-960	2-tienilmetilo	3-(morfolin-4-il-metil)fenilo	W2a (m = 0)
A-961	2-tienilmetilo	3-pirrolidin-1-il-fenilo	W2a (m = 0)
A-962	2-tienilmetilo	4-metilfenilo	W2a (m = 0)
A-963	2-tienilmetilo	4-(1-metiletil)fenilo	W2a (m = 0)
A-964	2-tienilmetilo	4-metoxifenilo	W2a (m = 0)
A-965	2-tienilmetilo	4-clorofenilo	W2a (m = 0)
A-966	2-tienilmetilo	4-fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-967	2-tienilmetilo	4-trifluorometilfenilo	W2a (m = 0)
A-968	2-tienilmetilo	4-dietilaminofenilo	W2a (m = 0)
A-969	2-tienilmetilo	4-[(dietilamino)metil]fenilo	W2a (m = 0)
A-970	2-tienilmetilo	4-cianofenilo	W2a (m = 0)
A-971	2-tienilmetilo	4-(piperidin-1-il)fenilo	W2a (m = 0)
A-972	2-tienilmetilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo	W2a (m = 0)
A-973	2-tienilmetilo	4-pirrolidin-1-il-fenilo	W2a (m = 0)
A-974	2-tienilmetilo	4-(1H-imidazol-1-il)fenilo	W2a (m = 0)
A-975	2-tienilmetilo	4-morfolin-4-il-fenilo	W2a (m = 0)
A-976	2-tienilmetilo	4-(morfolin-4-il-metil)fenilo	W2a (m = 0)
A-977	2-tienilmetilo	2,4-difluorofenilo	W2a (m = 0)
A-978	2-tienilmetilo	2,6-difluorofenilo	W2a (m = 0)
A-979	2-tienilmetilo	3,5-difluorofenilo	W2a (m = 0)
A-980	2-tienilmetilo	2,4-diclorofenilo	W2a (m = 0)
A-981	2-tienilmetilo	2,6-diclorofenilo	W2a (m = 0)
A-982	2-tienilmetilo	3,5-diclorofenilo	W2a (m = 0)
A-983	2-tienilmetilo	2-cloro-4-fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-984	2-tienilmetilo	2-cloro-4-morfolin-4-il-fenilo	W2a (m = 0)
A-985	2-tienilmetilo	2-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilo	W2a (m = 0)
A-986	2-tienilmetilo	Piridin-2-ilo	W2a (m = 0)
A-987	2-tienilmetilo	Piridin-4-ilo	W2a (m = 0)
A-988	2-tienilmetilo	Tien-2-ilo	W2a (m = 0)
A-989	2-tienilmetilo	2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-ilo	W2a (m = 0)
A-990	piridin-3-il-metilo	Fenilo	W2a (m = 0)
A-991	piridin-3-il-metilo	2-metilfenilo	W2a (m = 0)
A-992	piridin-3-il-metilo	2-metoxifenilo	W2a (m = 0)
A-993	piridin-3-il-metilo	2-clorofenilo	W2a (m = 0)
A-994	piridin-3-il-metilo	2-fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-995	piridin-3-il-metilo	2-trifluorometilfenilo	W2a (m = 0)
A-996	piridin-3-il-metilo	3-metilfenilo	W2a (m = 0)
A-997	piridin-3-il-metilo	3-metoxifenilo	W2a (m = 0)
A-998	piridin-3-il-metilo	3-clorofenilo	W2a (m = 0)
A-999	piridin-3-il-metilo	3-fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-1000	piridin-3-il-metilo	3-trifluorometilo	W2a (m = 0)
A-1001	piridin-3-il-metilo	3-[(fenilmetil)oxi]fenilo	W2a (m = 0)
A-1002	piridin-3-il-metilo	3-morfolin-4-il-fenilo	W2a (m = 0)
A-1003	piridin-3-il-metilo	3-(morfolin-4-il-metil)fenilo	W2a (m = 0)
A-1004	piridin-3-il-metilo	3-pirrolidin-1-il-fenilo	W2a (m = 0)
A-1005	piridin-3-il-metilo	4-metilfenilo	W2a (m = 0)
A-1006	piridin-3-il-metilo	4-(1-metiletil)fenilo	W2a (m = 0)
A-1007	piridin-3-il-metilo	4-metoxifenilo	W2a (m = 0)
A-1008	piridin-3-il-metilo	4-clorofenilo	W2a (m = 0)
A-1009	piridin-3-il-metilo	4-fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-1010	piridin-3-il-metilo	4-trifluorometilfenilo	W2a (m = 0)
A-1011	piridin-3-il-metilo	4-dietilaminofenilo	W2a (m = 0)

Nº	R ¹	R ²	W
A-1012	piridin-3-il-metilo	4-[(dietilamino)metil]fenilo	W2a (m = 0)
A-1013	piridin-3-il-metilo	4-cianofenilo	W2a (m = 0)
A-1014	piridin-3-il-metilo	4-(piperidin-1-il)fenilo	W2a (m = 0)
A-1015	piridin-3-il-metilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo	W2a (m = 0)
A-1016	piridin-3-il-metilo	4-pirrolidin-1-il-fenilo	W2a (m = 0)
A-1017	piridin-3-il-metilo	4-(1H-imidazol-1-il)fenilo	W2a (m = 0)
A-1018	piridin-3-il-metilo	4-morfolin-4-il-fenilo	W2a (m = 0)
A-1019	piridin-3-il-metilo	4-(morfolin-4-il-metil)fenilo	W2a (m = 0)
A-1020	piridin-3-il-metilo	2,4-difluorofenilo	W2a (m = 0)
A-1021	piridin-3-il-metilo	2,6-difluorofenilo	W2a (m = 0)
A-1022	piridin-3-il-metilo	3,5-difluorofenilo	W2a (m = 0)
A-1023	piridin-3-il-metilo	2,4-diclorofenilo	W2a (m = 0)
A-1024	piridin-3-il-metilo	2,6-diclorofenilo	W2a (m = 0)
A-1025	piridin-3-il-metilo	3,5-diclorofenilo	W2a (m = 0)
A-1026	piridin-3-il-metilo	2-cloro-4-fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-1027	piridin-3-il-metilo	2-cloro-4-morfolin-4-il-fenilo	W2a (m = 0)
A-1028	piridin-3-il-metilo	2-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilo	W2a (m = 0)
A-1029	piridin-3-il-metilo	Piridin-2-ilo	W2a (m = 0)
A-1030	piridin-3-il-metilo	Piridin-4-ilo	W2a (m = 0)
A-1031	piridin-3-il-metilo	Tien-2-ilo	W2a (m = 0)
A-1032	piridin-3-il-metilo	2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-ilo	W2a (m = 0)
A-1034	n-butilo	1-H-Indazol-1-ilo	
A-1035	n-butilo	2-H-Indazol-2-ilo	
A-1038	isobutilo	1-H-Indazol-2-ilo	
A-1039	isobutilo	2-H-Indazol-1-ilo	
A-1042	bencilo	1-H-Indazol-2-ilo	
A-1043	bencilo	2-H-Indazol-2-ilo	
A-1046	4-Clorobencilo	1-H-Indazol-1-ilo	
A-1047	4-Clorobencilo	2-H-Indazol-2-ilo	
A-1050	4-Metoxibencilo	1-H-Indazol-1-ilo	
A-1051	4-Metoxibencilo	2-H-Indazol-2-ilo	
A-1054	Ciclohexilmetilo	1-H-Indazol-1-ilo	
A-1055	Ciclohexilmetilo	2-H-Indazol-2-ilo	
A-1058	2-Tlenilmetilo	1-H-Indazol-1-ilo	
A-1059	2-Tlenilmetilo	2-H-Indazol-2-ilo	
A-1062	Piridin-3-ilmetilo	1-H-Indazol-1-ilo	
A-1063	Piridin-3-ilmetilo	2-H-Indazol-2-ilo	

Los compuestos de la invención de la fórmula general I y las materiales de partida utilizadas para prepararlos, se pueden preparar de manera análoga a procesos conocidos en la química orgánica, como se describen en los trabajos estándar de la química orgánica, por ejemplo Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie", Thieme-Verlag, Stuttgart, Jerry March "Advanced Organic Chemistry", 5ª edición, Wiley & Sons y la literatura citada en la misma, y R. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", 2ª edición, Weinheim, 1999 y la literatura citada en la misma. Los compuestos de carboxamida de la invención de la fórmula general I, ventajosamente se preparan mediante los métodos descritos a continuación y/o en la sección experimental.

Los compuestos de la fórmula I, se pueden preparar de manera análoga a los esquemas de reacción y métodos descritos en la Solicitud Internacional de Patente WO 99/54305, págs. 6-10. Un importante acceso a los compuestos de la fórmula I, se presenta en el Esquema 1.

Esquema 1



En el esquema de reacción 1, R^1 , R^2 , W, Y y X tienen los significados anteriormente mencionados.

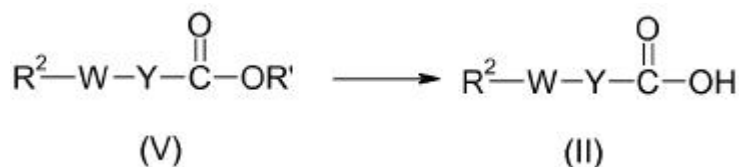
En un primer paso i), un ácido carboxílico II es transformado mediante la reacción con un aminoalcohol III, en la correspondiente hidroxiamida IV. A este respecto, los métodos de acoplamiento de péptidos convencionales, se utilizan de manera ordinaria como se describe por ejemplo en R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publisher, 1989, páginas 972-976, o en Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie*, 4ª edición, E5, Cap. V. Primeramente puede ser ventajoso activar el ácido carboxílico II. Para este propósito, por ejemplo, el ácido carboxílico II, se hace reaccionar con una carbodiimida, tal como diciclohexilcarbodiimida (DCC) o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), en presencia de hidroxibenzotriazol (HOBt), nitrofenol, pentafluorofenol, 2,4,5-triclorofenol o N-hidroxisuccinimida, para obtener un éster IIa activado. Además puede ser ventajoso preparar el éster activado IIa, en presencia de una base, por ejemplo una amina terciaria. El éster IIa activado, subsecuente se hace reaccionar con el aminoalcohol de la fórmula III, o su sal hidroháluro, para obtener la hidroxiamida IV. La reacción normalmente se lleva a cabo en disolventes inertes anhidros, tal como hidrocarburos clorados, por ejemplo diclorometano o dicloroetano, éteres, por ejemplo tetrahidrofuran o 1,4-dioxano o carboxamidas, por ejemplo N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidona. El paso i) generalmente se lleva a cabo a temperaturas en el rango de -20°C a $+25^{\circ}\text{C}$.

Subsecuentemente, en un segundo paso ii), el compuesto hidroxiamida IV es oxidado en el compuesto carboxamida I de la invención. Diversas reacciones de oxidación convencionales, son adecuadas para esto (véase R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publisher, 1989, página 604 *et seq.*) tal como, por ejemplo, oxidación de Swern y oxidaciones análogas de Swern (T. T. Tidwell, *Synthesis* 1990, págs. 857-870) u oxidación de Pfitzner-Moffatt. Los agentes oxidantes adecuados son dimetilsulfóxido (DMSO) en combinación con diciclohexilcarbodiimida o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, dimetilsulfóxido en combinación con complejo piridina- SO_3 o dimetilsulfóxido en combinación con cloruro de oxalilo, hipocloruro de sodio/TEMPO (S. L. Harbenson *et al.*, *J. Med. Chem.* 1994, 37, 2918-2929) o el reactivo de Dess-Martin (*J. Org. Chem.* 1983, 48, 4155). Dependiendo del agente oxidante utilizado, la oxidación del compuesto hidroxiamida IV, se lleva a cabo a temperaturas desde -50 a $+25^{\circ}\text{C}$.

Los compuestos de la fórmula I, en donde X es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{x4})-(\text{alquileo de 1 a 6 átomos de carbono})-\text{NR}^{x2}\text{R}^{x3}$ o es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{x4})\text{NR}^{x2}\text{R}^{x3}$, en donde R^{x2} , R^{x3} y R^{x4} , tienen los significados anteriormente mencionados, pueden ser preparados adicionalmente haciendo reaccionar compuestos de la fórmula I, en donde X es COOH , con compuestos hidrazina de la fórmula $\text{NH}(\text{R}^{x4})\text{NR}^{x2}\text{R}^{x3}$ o diaminas de la fórmula $\text{NH}(\text{R}^{x4})-(\text{alquileo de 1 a 6 átomos de carbono})-\text{NR}^{x2}\text{R}^{x3}$. La reacción se puede llevar a cabo de manera análoga al paso i), en el Esquema 1.

Los aminoalcoholes III, se pueden obtener en el comercio, o se pueden preparar por procesos descritos en la literatura (para derivados del ácido amino hidroxicarboxílico, véase por ejemplo S. L. Harbenson *et al.*, *J. Med. Chem.* 1994, 37, 2918-2929 o J. P. Burkhardt *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 3433-3436), o de manera análoga a los procesos descritos en los ejemplos de preparaciones.

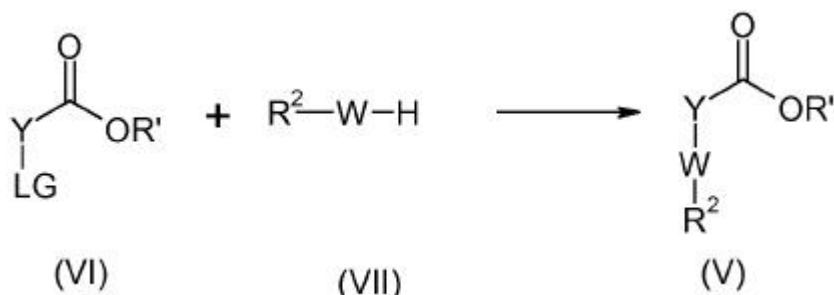
El ácido carboxílico II, se puede preparar al hidrolizar el éster carboxílico V, con ácidos o bases bajo condiciones generalmente rutinarias. La hidrólisis de preferencia se lleva a cabo con bases, tales como hidróxidos de metales alcalinos o hidróxidos de metales alcalinotérreos, por ejemplo hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, en medio acuoso o en una mezcla de agua y disolventes orgánicos, por ejemplo alcoholes tales como metanol o etanol, éteres, tales como tetrahidrofuran o dioxano, a temperatura ambiente o a temperatura elevada, tal como de 25 a 100°C .



En las fórmulas II y V, R^2 , W e Y tienen los significados anteriormente mencionados. En la fórmula V, R' es alquilo, de preferencia alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

El éster carboxílico de la fórmula V, ventajosamente se puede obtener haciendo reaccionar el éster carboxílico de la fórmula general VI, con un compuesto imidazol o pirazol VII, véase el Esquema 2.

Esquema 2



- 5 En el esquema 2, LG representa un grupo saliente nucleofílicamente desplazable. Ejemplos de grupos salientes adecuados nucleofílicamente desplazables, son halógeno, por ejemplo cloro o bromo, o tosilato. R' es alquilo, de preferencia alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. R², Y y W tienen los significados anteriormente mencionados.

10 Como se muestra en el Esquema 2, un éster VI se hace reaccionar con un compuesto imidazol o pirazol apropiado de la fórmula VII. La reacción comúnmente es llevada a cabo bajo condiciones convencionales, en presencia de una base en un disolvente inerte a temperatura elevada. Puede ser ventajoso, cuando sea apropiado, llevar a cabo la reacción en presencia de cantidades catalíticamente activas de un metal de transición, en particular de un metal del grupo 10 u 11 de la tabla periódica.

15 En el caso en donde Y es un radical heteroaromático divalente, en particular un radical heteroaromático que contiene nitrógeno divalente, la reacción de preferencia se lleva a cabo a temperatura elevada sin diluyente o en un disolvente inerte tal como un éter, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, carboxamidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidona, o un hidrocarburo aromático, tal como benceno, tolueno u o-xileno, m-xileno o p-xileno. La reacción se lleva a cabo en presencia de bases inorgánicas u orgánicas, y de un éter de corona. Las bases inorgánicas adecuadas son amidas de metales alcalinos o amidas de metales alcalinotérreos, tales como amida de sodio, carbonatos de metales alcalinos o carbonatos de metales alcalinotérreos, tal como carbonato de potasio o carbonato de cesio, o hidruros de metales alcalinos, tal como hidruro de sodio. Las bases orgánicas adecuadas son aminas terciarias tales como, por ejemplo, trimetilamina o trietilamina. Un éter de corona adecuado es 18-corona-6. Una sal de Cu(I) tal como, por ejemplo, CuI, CuCN, Cu₂O, es agregada cuando sea apropiado como catalizador (véase por ejemplo la Patente Norteamericana US 4,826,835 y la Solicitud Internacional de Patente WO 88/00468).

25 En el caso en donde Y es un radical aromático divalente, la reacción del éster carboxílico VI con el compuesto pirazol o imidazol VII de preferencia se lleva a cabo mediante N-arilación catalizada por un metal de transición, como se describe por ejemplo por H.J. Cristeau *et al.*, Eur. J. Org. Chem. 2004, págs. 695-709, y S. L. Buchwald *et al.*; J. Org. Chem. 2004, 69, páginas 5578-5587. La reacción frecuentemente se lleva a cabo en presencia de cantidades catalíticamente activas de un metal del grupo 10 de la tabla periódica, especialmente en presencia de un compuesto de níquel(II), compuesto de Pd(II) o compuesto de Pd(0). Un ejemplo de un método adecuado es el acoplamiento cruzado de Buchwald.

35 El acoplamiento cruzado de Buchwald normalmente se lleva a cabo en presencia de un ligando que contiene fósforo, especialmente de un ligando fosfina monodentado o bidentado. Los ligandos preferidos en el paladio son fosfinas voluminosas monodentadas o bidentadas, tales como trifenilfosfina, tri(o-tolil)fosfina, tri(ciclohexil)fosfina, BINAP (2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo), o las fosfinas de Buchwald. El ligando puede estar presente en el compuesto de paladio o ser agregado por separado. Los compuestos de paladio adecuados incluyen tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), cloruro de paladio(II) bis(o-tolil)fosfina y acetato de paladio(II). El acoplamiento cruzado de Buchwald normalmente se lleva a cabo en un disolvente orgánico. Los disolventes orgánicos adecuados son hidrocarburos aromáticos, tal como benceno o tolueno, hidrocarburos aromáticos halogenados, tal como clorobenceno, hidrocarburos halogenados tal como diclorometano, triclorometano, dicloroetano; éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, etilenglicol dimetiléter, metil terc-butil éter, o amidas tal como dimetilformamida o N-metilpirrolidona, y mezclas de los mismos. La reacción de acoplamiento de Buchwald se puede llevar a cabo bajo condiciones normales o con el uso de microondas.

40 Los compuestos imidazol o pirazol VII, pueden ser adquiridos en el comercio o se pueden preparar por métodos convencionales, los cuales se señalan brevemente más adelante, a partir de precursores que puedan obtenerse en el comercio.

45 Una revisión general de la preparación de imidazoles se encuentra en W. M. Menge, Pharmacochimistry Library 1998, 30, páginas 145-158. Los compuestos imidazol VII utilizados, en particular son ventajosamente preparados por el método descrito por Brederick *et al.* (Chem. Ber. 1953, 86, páginas 88-96), en donde las alfa-halo-cetonas o alfa-hidroxi-cetonas se hacen reaccionar con formamida -comúnmente con calentamiento- para obtener los

imidazoles VII.

Los métodos generales para preparar pirazoles de la fórmula general VII, se describen por ejemplo en R. Fusco in "The Chemistry of Heterocyclic Compounds: Pyrazoles, Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazoles and Condensed Rings", Wiley, R. H., editor; Wiley: New York, 1967; Vol. 22, páginas 1-174; o J. Elguero, en "Comprehensive Heterocyclic Chemistry"; Potts, K. T., Ed.; Pergamon: Oxford 1984; Vol. 5, páginas 291-298. Uno de los métodos más comúnmente utilizados es la ciclocondensación de los compuestos 1,3-dicarbonilo, o análogos correspondientemente reactivos con hidrazina o derivados de hidrazina sustituidos.

Los pirazoles 3-aril-sustituidos o 3-hetaril-sustituidos VII, en particular son ventajosamente preparados haciendo reaccionar compuestos 1-aril- o 1-hetaril-3-dimetilamino-2-propeno con hidrazina, de manera análoga a los procesos descritos por ejemplo en M.A. Halcrow *et al.*; J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1997, páginas 4025-4035. El 1-aril- o 1-hetaril-3-dimetilamino-2-propeno requerido como material de partida, puede ser fácilmente preparado al condensar los compuestos acetilo aromáticos análogos con N,N-dimetilformamida dimetil acetal (o de manera análoga utilizando el correspondiente dietil acetal). La reacción normalmente se lleva a cabo sin diluyente o en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, dimetilformamida o tolueno, a temperatura elevada. Es particularmente ventajoso introducir la energía de activación necesaria para la reacción en la mezcla de reacción, también por medio de microondas y para llevar a cabo la reacción a presión elevada, tal como se describe en A.K. Pleier, Synthesis 2001, 1, páginas 55-62.

Los análogos pirazoles 4-sustituidos de la fórmula general VII, se preparan por ejemplo partiendo de los ácidos aril- o hetarilacéticos, los cuales son transformados por medio del reactivo de Vilsmeier en los correspondientes gamma-dimetilamino-2-propenales, con ciclización subsecuente con hidrazina, véase por ejemplo la Patente Norteamericana US 4,888,352.

Una posibilidad general adicional para preparar pirazoles sustituidos de la fórmula VII, es el acoplamiento de Suzuki de ácidos pirazolborónicos apropiados o ésteres pirazolborónicos, como se describe por ejemplo en: N. Zhe *et al.*; J. Med. Chem. 2005, 48 (5), páginas 1569-1609; Young *et al.*; J. Med. Chem. 2004, 47 (6), págs. 1547-1552; C. Slee *et al.*; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 9, páginas 3243-3253. Una alternativa apropiada también es el acoplamiento de Stille de derivados pirazol halogenados con organilos de estaño apropiados, como se describe por ejemplo por J. Elguero *et al.*; Synthesis 1997, 5, págs. 563-566.

La preparación de los 1,4-dihidrobenzopirano-pirazoles, se puede realizar de conformidad con los métodos descritos por Chandrasekhar, S. *et al.*; Tetrahedron Letters 2001, 42(37), 6599-6601.

Las mezclas de reacción se procesan de una manera convencional, por ejemplo mezclando con agua, separando las fases y, cuando sea apropiado, purificando los productos crudos por cromatografía. Los intermediarios y productos finales, en algunos casos dan como resultado la forma de aceites viscosos incoloros o de color pasdusco pálido, que son liberados de compuestos volátiles o purificados a presión reducida, a temperatura elevada moderada. Si los intermediarios y productos finales se obtienen en forma de sólidos, la purificación también se puede llevar a cabo por recristalización o digestión.

Si los compuestos individuales I no pueden obtenerse mediante las rutas descritas anteriormente, éstos se pueden preparar mediante derivación de otros compuestos I.

Los compuestos de la invención exhiben valores K_i extremadamente bajos en relación con la inhibición de la calpaína y, de este modo, permiten la inhibición de la calpaína, especialmente la calpaína I, a concentraciones séricas bajas. Los compuestos de la invención comúnmente exhiben valores K_i en relación con la inhibición de calpaína *in vitro* de <500 nM, en particular <100 nM y específicamente ≤40 nM. Los compuestos de la invención son por lo tanto, particularmente adecuados para el tratamiento de trastornos asociados con una actividad elevada de calpaína.

Además, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de calpaína, es decir la inhibición de otras cisteína proteasas, tales como catepsina B, catepsina K, catepsina L o catepsina S tiene lugar sólo a concentraciones que son distintivamente más elevadas que las concentraciones necesarias para la inhibición de la calpaína. De conformidad con esto, los compuestos de la invención deberían mostrar distintivamente menos efectos adversos que los compuestos de la técnica anterior, que son comparativamente no selectivos con relación a la inhibición de la calpaína e igualmente inhiben otras cisteína proteasas.

De conformidad con esto, los compuestos preferidos según la invención, tienen una selectividad en relación con la inhibición con la catepsina B, expresada en la forma de la relación del valor K_i para la inhibición de la catepsina B con respecto al valor K_i para la inhibición de la calpaína de ≥10, en particular ≥30.

De conformidad con esto, los compuestos preferidos según la invención, tienen una selectividad en relación con la inhibición con la catepsina K, expresada en la forma de la relación del valor K_i para la inhibición de la catepsina K con respecto al valor K_i para la inhibición de la calpaína de ≥10, en particular ≥30.

De conformidad con esto, los compuestos preferidos según la invención, tienen una selectividad en relación con la inhibición con la catepsina L, expresada en la forma de la relación del valor K_i para la inhibición de la catepsina L con respecto al valor K_i para la inhibición de la calpaína de ≥ 30 , en particular ≥ 50 .

- 5 De conformidad con esto, los compuestos preferidos según la invención, tienen una selectividad en relación con la inhibición con la catepsina S, expresada en la forma de la relación del valor K_i para la inhibición de la catepsina S con respecto al valor K_i para la inhibición de la calpaína de ≥ 50 , en particular ≥ 100 .

10 Debido a su efecto inhibitorio sobre la calpaína y su selectividad para la calpaína, en comparación con otras cisteína proteasas, los compuestos de la invención de la fórmula I, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente adecuadas, son particularmente apropiados para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad que se asocie con una actividad elevada de calpaína, como se describe por ejemplo en la técnica anterior citada anteriormente.

15 Los trastornos asociados con una actividad elevada de calpaína, en particular son trastornos neurodegenerativos, especialmente aquellos trastornos degenerativos que ocurren como resultado de un déficit crónico de suministro de sangre al cerebro, de una isquemia (accidente cerebrovascular), o de un trauma tal como trauma cerebral, y los trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad de Huntington, también la esclerosis múltiple y el daño al sistema nervioso asociado con la misma, especialmente daño al nervio óptico (neuritis óptica) y los nervios que controlan el movimiento de los ojos. De
20 conformidad con esto, las modalidades preferidas de la invención se refieren al tratamiento de trastornos neurodegenerativos, especialmente de los trastornos neurodegenerativos anteriormente mencionados en seres humanos, y al uso de los compuestos de la invención de la fórmula I, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente adecuadas para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de estos trastornos.

25 Los trastornos asociados con una actividad elevada de calpaína, también incluyen epilepsia. De conformidad con ello, las modalidades preferidas de la invención se refieren al tratamiento de la epilepsia en seres humanos, y al uso de los compuestos de la invención de la fórmula I, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente adecuadas para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de la epilepsia.

30 Los trastornos o enfermedades asociados con una actividad elevada de calpaína, también incluyen dolor y enfermedades dolorosas. De conformidad con esto, las modalidades preferidas de la invención se refieren al tratamiento del dolor y enfermedades dolorosas en mamíferos, especialmente en seres humanos, y al uso de los compuestos de la invención de la fórmula I, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente adecuadas para la manufactura de un medicamento para el tratamiento del dolor y enfermedades dolorosas.

35 Los trastornos o enfermedades asociados con una actividad elevada de calpaína, también incluyen daño al corazón posterior a isquemias cardíacas, daño renal posterior a isquemias renales, daño del músculo esquelético, distrofias musculares, daño que surge por la proliferación de células del músculo liso, vasoespasmos coronarios, vasoespasmos cerebrales, degeneración macular, cataratas de los ojos, o reestenosis de vasos sanguíneos
40 posterior a angioplastia. De conformidad con esto, las modalidades preferidas de la invención se refieren al tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con daño al corazón posterior a isquemias cardíacas, daño renal posterior a isquemias renales, daño del músculo esquelético, distrofias musculares, daño que surge por la proliferación de células del músculo liso, vasoespasmos coronarios, vasoespasmos cerebrales, degeneración macular, cataratas de los ojos, o reestenosis de vasos sanguíneos posterior a angioplastia en mamíferos,
45 especialmente en seres humanos, y al uso de los compuestos de la invención de la fórmula I sus tautómeros, profármacos y sus sales farmacéuticamente adecuadas para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de estos trastornos.

50 Ha tomado auge adicionalmente, que la inhibición de la calpaína provoca efectos citotóxicos sobre las células tumorales. De conformidad con esto, los compuestos de la invención son adecuados para la quimioterapia de tumores y metástasis de los mismos. Las modalidades preferidas de la invención, por lo tanto, se refieren al uso de los compuestos de la invención de la fórmula I, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente adecuadas en la terapia de tumores y metástasis, y a su uso para la manufactura de un medicamento para la terapia de tumores y metástasis.

55 Se ha encontrado adicionalmente, que diversos daños asociados con un trastorno por VIH, especialmente alteraciones a los nervios (neurotoxicidad inducida por VIH), son mediados por la calpaína y, por lo tanto, la inhibición de la calpaína permite que tales alteraciones sean tratadas o aliviadas. De conformidad con esto, los compuestos de la invención de la fórmula I, sus tautómeros, sus profármacos y sus sales farmacéuticamente
60 adecuadas, son apropiados para el tratamiento de pacientes con VIH. Las modalidades preferidas de la invención, por lo tanto, se refieren al uso de los compuestos de la invención de la fórmula I, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente adecuadas para el tratamiento de pacientes infectados con VIH, especialmente el tratamiento de aquellas alteraciones causadas por una neurotoxicidad inducida por VIH, y a su uso para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de pacientes con VIH.

65

Adicionalmente, se ha encontrado que la liberación de la interleucina-I, FNT o péptidos beta-amiloides (A β o A β -péptidos), pueden ser reducidos o completamente inhibidos por los inhibidores de calpaína. De conformidad con ello, las alteraciones o trastornos asociados con un nivel elevado de interleucina-I, FNT o A β , pueden ser tratados utilizando los compuestos de la invención de la fórmula I, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente adecuadas.

Las modalidades preferidas de la invención, por lo tanto, se refieren al uso de los compuestos de la invención de la fórmula I, sus tautómeros, sus profármacos y sus sales farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento de alteraciones o trastornos asociados con un nivel elevado de interleucina-I, FNT o A β , tal como reumatismo, artritis reumatoide, y a su uso para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de tales alteraciones o trastornos.

Los compuestos de la fórmula general (I), se distinguen en particular también por una buena estabilidad metabólica. La estabilidad metabólica de un compuesto, se puede medir por ejemplo incubando una solución de este compuesto con microsomas hepáticos de especies particulares (por ejemplo ratas, perros o seres humanos), y determinando la vida media del compuesto bajo estas condiciones (RS Obach, Curr Opin Drug Discov Devel. 2001, 4, 36-44). Es posible concluir a partir de vidas medias más largas, que la estabilidad metabólica del compuesto se ve mejorada. La estabilidad en presencia de microsomas hepáticos humanos es de interés particular, debido a que hace posible predecir la degradación metabólica del compuesto en el hígado humano. Los compuestos con estabilidad metabólica incrementada son, por lo tanto, probablemente también degradados más lentamente en el hígado (medido por la prueba de microsomas hepáticos). La degradación metabólica más lenta en el hígado, puede causar concentraciones más elevadas y/o duraderas (niveles efectivos) del compuesto en el cuerpo, por lo que la vida media de eliminación de los compuestos de la invención se ve incrementada. Los niveles efectivos aumentados y/o duraderos, pueden causar una mejor eficacia del compuesto en el tratamiento o profilaxis de diversas enfermedades dependientes de calpaína. Una estabilidad metabólica mejorada, puede adicionalmente causar una biodisponibilidad aumentada después de la administración oral, debido a que el compuesto es sometido, después de ser absorbido en el intestino, a una menor degradación metabólica en el hígado (denominado "el efecto de primer paso"). Un aumento en la biodisponibilidad oral puede, debido a que la concentración (nivel efectivo) del compuesto es aumentada, conducir a una mejor eficacia del compuesto después de la administración oral.

Los compuestos de la invención de la fórmula I, se distinguen adicionalmente al exhibir una mejorada actividad farmacológica, en comparación con los compuestos de carboxamida de la fórmula I divulgados en la técnica anterior, en pacientes o en modelos animales relevantes, lo cual permite hacer pronósticos de su uso en tratamientos.

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas (es decir medicamentos), que comprenden al menos un compuesto de la invención de la fórmula I, o un tautómero o una sal farmacéuticamente adecuada del mismo y, cuando sea apropiado, uno o más vehículos farmacéuticos adecuados.

Estos vehículos farmacéuticos son seleccionados de conformidad con la forma farmacéutica y la vía de administración deseada.

Los compuestos de la invención de la fórmula general I, sus tautómeros y las sales farmacéuticamente adecuadas de estos compuestos, se pueden utilizar para la manufactura de composiciones farmacéuticas para administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, y ser administrados a animales o seres humanos en formas farmacéuticas unitarias, mezcladas con vehículos farmacéuticos convencionales, para la profilaxis o tratamiento de las alteraciones o enfermedades anteriores.

Las formas de dosis unitarias adecuadas incluyen formas para administración oral, tales como tabletas, cápsulas de gelatina, polvos, gránulos y soluciones o suspensiones para la ingesta oral, formas para administración sublingual, bucal, intratraqueal, o intranasal; aerosoles, implantes, formas de administración subcutánea, intramuscular o intravenosa, y formas para administración rectal.

Los compuestos de la invención se pueden utilizar en forma de cremas, ungüentos o lociones para administración tópica.

Con el fin de alcanzar el efecto profiláctico o terapéutico deseado, la dosis del ingrediente básico activo, puede variar entre 0,01 y 50 mg por kg de peso corporal, y por día.

Cada dosis unitaria puede comprender de 0,05 a 5000 mg, de preferencia 1 a 1000 mg, del ingrediente activo en combinación con un vehículo farmacéutico. Esta dosis unitaria puede ser administrada 1 a 5 veces al día, para que se administre una dosis diaria de 0,5 a 25000 mg, de preferencia 1 a 5000 miligramos.

Si una composición sólida se prepara en forma de tabletas, el ingrediente principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, tal como gelatina, almidón, lactosa, estearato de magnesio, talco, dióxido de silicio o similares.

Las tabletas pueden estar recubiertas con sacarosa, un derivado de celulosa u otra sustancia adecuada o ser tratadas de otra manera, con el fin de mostrar una actividad prolongada o retardada, y con el fin de liberar una cantidad predeterminada del ingrediente básico activo de manera continua.

Una preparación en forma de cápsulas de gelatina, se obtiene al mezclar el ingrediente activo con un extendedor y recogiendo la mezcla resultante en cápsulas de gelatina blanda o dura.

Una preparación en la forma de un jarabe o elixir, o para administración en forma de gotas, puede comprender ingredientes activos junto con un edulcorante, el cual de preferencia esté libre de calorías, metilparabeno o propilparabeno como antisépticos, un saborizante y un colorante adecuado.

Los polvos o gránulos dispersables en agua pueden comprender los ingredientes activos mezclados con dispersantes, agentes humectantes o agentes suspensores, tales como polivinilpirrolidonas, y edulcorantes o mejoradores del sabor.

La administración rectal se logra mediante el uso de supositorios, los cuales se preparan con aglutinantes que se funden a temperatura rectal, por ejemplo manteca de cacao o polietilenglicoles. La administración parenteral se lleva a cabo utilizando suspensiones acuosas, soluciones salinas isotónicas o soluciones estériles e inyectables, que comprendan los dispersantes y/o agentes humectantes farmacológicamente adecuados, por ejemplo propilenglicol o polietilenglicol.

El ingrediente básico activo también se puede formular como microcápsulas o liposomas/centrosomas, si es adecuado, con uno o más vehículos o aditivos.

Además de los compuestos de la fórmula general I, sus tautómeros o sus sales farmacéuticamente adecuadas, las composiciones de la invención pueden comprender otros ingredientes básicos activos, que pueden ser benéficos para el tratamiento de las alteraciones o enfermedades indicadas anteriormente.

La presente invención por lo tanto, se refiere adicionalmente a composiciones farmacéuticas en donde una pluralidad de ingredientes básicos activos está presentes juntos, en donde al menos uno de los mismos es un compuesto de la invención.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin restringirla. Dependiendo del manejo de la reacción y procesamiento, los compuestos de la fórmula general I, resultan en mezclas de la forma carbonilo y los correspondientes hidratos. La transformación a los compuestos carbonilo puros, generalmente se lleva a cabo al tratar las sustancias con HCl en un disolvente inerte.

Ejemplos de preparación

Ejemplo 1:

N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il) nicotinamida

1.1 2-(4-Fenil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-carboxilato de etilo

Una mezcla de 5,0 g de 2-cloronicotinato de etilo (26,94 mmol), 3,4 g de 4-fenilimidazol (23,58 mmol), 7,6 g de K_2CO_3 y 80 mg de 18-corona-6 en 18 ml de N,N-dimetilformamida se calentó en un microondas a 160°C durante aproximadamente 1 hora. Esto fue seguido por concentración, recogida del residuo con diclorometano, lavado con agua y solución saturada de NaCl, secado sobre $MgSO_4$, filtrado y evaporación. La cromatografía en gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2 /metanol 2%-5%) dio como resultado 2 g de un aceite oscuro, que inmediatamente se hizo reaccionar adicionalmente; IEA-EM $[M+H]^+ = 294,15$.

1.2 Ácido 2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-carboxílico

Se agregaron 15 ml de una solución de NaOH 2N a una solución de 2,0 g de 2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-carboxilato de etilo (6,82 mmol) en 30 ml de metanol, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción posteriormente se evaporó hasta sequedad, se mezcló con 10 ml de H_2O y se neutralizó agregando HCl 2N. La filtración con succión y el secado del precipitado formado dio como resultado 1,3 g del ácido, en forma de un sólido amorfo de color pardo.

IEA-EM $[M+H]^+ = 266,05$.

RMN- 1H (500 MHz DMSO) δ ppm: 13,99-13,45 (s amplio, 1H), 8,74 (m, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,25 (m, 1H).

1.3 N-[3-Amino-2-hidroxi-3-oxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-carboxamida

0,75 g de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), 0,51 g de hidroxil-benzotriazol (HOBt) y 0,55 ml de trietilamina (Et_3N) se agregaron sucesivamente a una solución de 1,0 g de ácido 2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-carboxílico (3,77 mmol) en 50 ml de diclorometano a 0-4°C, y la mezcla se agitó a 0-4°C durante 1 hora. Posteriormente se agregaron 0,9 g de clorhidrato de 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida (3,9 mmol) y 0,55 ml de Et_3N y, después de aproximadamente 5 minutos, se ajustó a un pH de 8-9 agregando 0,5 ml de Et_3N . La mezcla se

agitó a 0-4°C durante 1 hora y posteriormente a temperatura ambiente durante una noche. Después se añadieron 50 ml de una solución saturada de NaHCO₃ a la mezcla, y la fase orgánica se separó. El secado y la evaporación del disolvente dieron como resultado 620 mg de un aceite rojizo, que adicionalmente se hizo reaccionar inmediatamente sin purificación adicional.

5 IEA-EM [M+H]⁺ = 442,15.

1.4 N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)nicotinamida

10 2,7 g de EDC y 0,5 ml de ácido dicloroacético se agregaron a 620 mg de N-[3-amino-2-hidroxi-3-oxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-carboxamida (1,45 mmol) en 15 ml de dimetilsulfóxido seco, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. Para procesar la mezcla de reacción, se mezcló con 40 ml de solución de NaCl y solución saturada de NaHCO₃ (1:1), y el sólido resultante se filtró con succión, se secó y agitó con metil terc-butil éter. El residuo obtenido de esta manera se purificó adicionalmente

15 agitando con HCl 2N y posteriormente con 10 ml de acetonitrilo/agua 1:1. El residuo restante se filtró con succión y se secó. 50 mg del compuesto objetivo se obtuvieron en forma de un sólido amorfo pálido, de esta manera.

IEA-EM [M+H₂O+H]⁺ = 458,15.

RMN-¹H (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,51 (d, 1H), 8,72 (dd, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,88 (m, 2H), 7,70 (dd, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,27 (m, 4H), 7,19 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 3,24 (dd, 1H), 2,87 (dd, 1H).

20 **Ejemplo 2:**

N-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)nicotinamida

2.1 N-[1-(2-Amino-1-hidroxi-2-oxoetil)pentil]-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-carboxamida

25 La preparación se llevó a cabo de manera análoga a 1.3, utilizando 0,23 g de clorhidrato de 3-amino-2-hidroxiheptanamida (1,17 mmol). Durante el procesamiento acostumbrado, el producto objetivo precipitó en forma de un sólido de color blanco a partir de la fase acuosa. El sólido se filtró con succión y se secó a 40°C en un horno de secado al vacío. Se obtuvieron 219 mg del compuesto del título.

30 IEA-EM [M+H]⁺ = 408,15.

2.2 N-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)nicotinamida

35 200 mg de N-[1-(2-amino-1-hidroxi-2-oxoetil)pentil]-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-carboxamida (0,49 mmol) se oxidaron de manera análoga al ejemplo 1.4. El producto crudo obtenido después del procesamiento se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/metanol 0%-7%). La evaporación del disolvente dio como resultado 37 mg del compuesto del título.

IEA-EM [M+H]⁺ = 406,15.

40 RMN-¹H (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,15 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,84 (m, 3H), 7,56 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 5,16 (m, 1H), 1,77 y 1,50 (cada m, H), 1,26 (m, 4H), 0,77 (m, 3H).

Ejemplo 3: (no según la invención)

45 N-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

3.1 2-(4-Fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxilato de etilo

50 Una mezcla de 3,6 g de 2-cloronicotinato de etilo (19,4 mmol), 1,3 g de 4-fenilpirazol (8,12 mmol), 4,4 g de K₂CO₃, 40 mg de 18-corona-6 y 30 mg de KI in 30 ml de N,N-dimetilformamida se agitó a 130°C durante 6 horas. Para el procesamiento, se agregó H₂O y, después de la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con H₂O y solución saturada de NaCl. El producto crudo obtenido después de secar y concentrar la solución se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/metanol 1-10%). En total, se obtuvieron 1,9 g de un aceite, que cristalizó por completo al reposar en un refrigerador.

55 IEA-EM [M+H]⁺ = 294,15.

3.2 Ácido 2-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxílico

60 La hidrólisis de 1,0 g de 2-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxilato de etilo (6,48 mmol) se llevó a cabo de manera análoga a 1.2. Se obtuvieron 0,8 g del ácido carboxílico en forma de un sólido amorfo de color blanco.

IEA-EM [M+H]⁺ = 266,1

RMN-¹H (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,64 (s, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,24 (m, 1H).

65 3.3 N-[1-(2-Amino-1-hidroxi-2-oxoetil)pentil]-2-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida

La preparación se llevó a cabo de manera análoga a 1.3, utilizando 0,19 g de clorhidrato de 3-amino-2-hidroxiheptanamida (1,0 mmol). La conclusión de la reacción fue seguida por concentración, adición de H₂O y filtración del precipitado resultante con succión y secado. La cristalización del producto crudo en etanol produjo 290 mg del compuesto del título, en forma de un sólido amorfo de color blanco.

5 IEA-EM [M+H]⁺ = 408,3.

3.4 *N*-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

10 0,47 g de EDC y 0,08 ml de ácido dicloroacético se agregaron a 100 mg de *N*-[1-(2-amino-1-hidroxi-2-oxoetil)pentil]-2-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida (0,25 mmol) en 4 ml de dimetilsulfóxido, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se vertió en H₂O, y el precipitado resultante se filtró con succión y se secó en un horno de secado al vacío a 40°C. Se obtuvieron 77 mg del compuesto del título, en forma de un sólido amorfo de color blanco.

IEA-EM [M+H]⁺ = 406,2

15 RMN-¹H (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,87 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,60 (dd, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,55 (dd, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 5,11 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,35-1,25 (m, 4H), 0,85-0,82 (m, 3H).

Ejemplo 4 (no según la invención)

20

N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

4.1 *N*-[3-Amino-2-hidroxi-3-oxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida

25 0,23 g de clorhidrato de 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida (1,0 mmol) se hicieron reaccionar con ácido 2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-carboxílico de manera análoga al ejemplo 3.3, dando como resultado 280 mg del compuesto del título de un sólido amorfo de color blanco.

IEA-EM [M+H]⁺ = 442,4.

30 4.2 *N*-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

250 mg de *N*-[3-amino-2-hidroxi-3-oxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida (0,57 mmol) se oxidaron de manera análoga al ejemplo 3.4, dando como resultado 228 mg del compuesto del título, en forma de un sólido de color blanco.

35 IEA-EM [M+H]⁺ = 440,1.

RMN-¹H (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,92 (d, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,58 (dd, 1H), 8,05 (s, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,49 (dd, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,30 (m, 5H), 7,20 (m, 1H), 5,39 (m, 1H), 3,18 (dd, 1H), 2,91 (dd, 1H).

Ejemplo 5: (no según la invención)

40

N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

5.1 2-(3-Fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxilato de etilo

45 La reacción de 4,3 g de 3-fenil-1H-pirazol (29,82 mmol) de una manera análoga al Ejemplo 3.1 y la cromatografía del producto crudo resultante en gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂), produjo 9,7 g del compuesto del título, en forma de un aceite pálido.

IEA-EM [M+H]⁺ = 294,0.

50 5.2 Ácido 2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxílico

La hidrólisis se llevó a cabo de manera análoga al Ejemplo 1.2. Después de que la reacción concluyó, la mezcla de reacción se sometió a extracción con acetato de etilo, y la fase acuosa se acidificó con HCl 2N y se sometió a extracción con diclorometano. Lavando con H₂O y solución saturada de NaCl, el secado y la evaporación produjeron 5,1 g del ácido en forma de un sólido pálido.

55

IEA-EM [M+H]⁺ = 266,0.

RMN-¹H (500 MHz DMSO) δ ppm: 13,2 (s amplio, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,52-7,39 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,08 (m, 1H).

60 5.3 *N*-[1-(2-Amino-1-hidroxi-2-oxoetil)pentil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida

El acoplamiento y procesamiento de una manera análoga al Ejemplo 3.3, produjeron 5,1 g del compuesto del título, en forma de un sólido de color blanco.

IEA-EM [M+H]⁺ = 442,1.

65

5.4 *N*-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

La oxidación de 5,1 g de *N*-[1-(2-amino-1-hidroxi-2-oxoetil)pentil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida (11,55 mmol) de una manera análoga al Ejemplo 3.4, y la purificación del producto crudo por recristalización en acetato de etilo, produjeron 3,5 g del compuesto del título, en forma de un sólido de color blanco con un punto de fusión de 190°C.

IEA-EM $[M+H]^+ = 440,0$.

RMN-¹H (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,93 (d, 1H), 8,56 (dd, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,73 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,42-7,35 (m, 3H), 7,19 (m, 5H), 7,02 (d, 1H), 5,58 (m, 1H), 3,15 (dd, 1H), 2,81 (dd, 1H).

Ejemplo 6: (no según la invención)*N*-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

La preparación de manera análoga al Ejemplo 5 por acoplamiento del ácido 2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxílico y clorhidrato de 3-amino-2-hidroxiheptanamida y posterior oxidación produjeron 40 mg del compuesto del título, en forma de un sólido de color blanco.

IEA-EM $[M+H]^+ = 406,1$

RMN-¹H (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,73 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,90-7,85 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 5,17 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,46 (m, 1H), 1,15 (m, 4H), 0,70 (m, 3H).

Ejemplo 7:*N*-{1-[Amino(oxo)acetil]-3-metilbutil}-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)nicotinamida7.1 *N*-[1-(2-Amino-1-hidroxi-2-oxoetil)-3-metilbutil]-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-carboxamida

El acoplamiento de 0,39 g del clorhidrato de 3-amino-2-hidroxi-5-metilhexanamida (1,0 mmol) con ácido 2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-carboxílico de una manera análoga al Ejemplo 3.3 produjo 280 mg del compuesto del título, en forma de un sólido amorfo de color blanco.

IEA-EM $[M+H]^+ = 442,4$.

7.2 *N*-{1-[Amino(oxo)acetil]-3-metilbutil}-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)nicotinamida

La oxidación de 200 mg de *N*-[3-amino-2-hidroxi-3-oxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida (0,49 mmol) produjo 102 mg del compuesto del título, en forma de un sólido pálido.

IEA-EM $[M+H]^+ = 406,24$.

RMN-¹H (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,18 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,13 (m, 2H), 8,01 (dd, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,61 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,53 (dd, 1H), 1,44 (dd, 1H).

Los compuestos de los Ejemplos 8 a 13 se pueden preparar de una manera análoga a los ejemplos anteriores.

Ejemplo 8:*N*-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida

IEA-EM $[M+H]^+ = 458,15$.

RMN-¹H (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,34 (m, 1H), 8,63 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,91-7,75 (m, 5H), 7,56 (m, 1H), 7,31-7,20 (m, 7H), 5,50 (m, 1H), 3,22 (m solapado por H₂O), 2,83 (dd, 1H).

Ejemplo 9:*N*-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[4-(4-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida

IEA-EM $[M+H]^+ = 474,15$.

RMN-¹H (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,38 (m, 1H), 8,64 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,94-7,91 (m, 2H), 7,83-7,81 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,31-7,21 (m, 5H), 5,45 (m, 1H), 3,23 (m solapado por H₂O), 2,82 (dd, 1H).

Ejemplo 10:*N*-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-[4-(4-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida

IEA-EM $[M+H]^+ = 440,2$.

RMN- 1H (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,20 (m, 1H), 8,69 (dd, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,89 (m, 3H), 7,61 (dd, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 5,18 (m, 1H), 1,78 y 1,52 (cada dd, 1H), 1,26 (m, 4H), 0,79 (m, 3H).

5 Ejemplo 11:

N-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida

IEA-EM $[M+H]^+ = 424,2$.

10 RMN- 1H (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,17 (m, 1H), 8,68 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,11 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,91-7,86 (m, 3H), 7,60 (m, 1H), 7,24 (m, 3H), 5,17 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,27 (m, 4H), 0,79 (m, 3H).

Ejemplo 12:

15 *N*-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-[4-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida

IEA-EM $[M+H]^+ = 436,25$.

20 RMN- 1H (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,19 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,11 (m, 2H), 8,01 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 6,99 (m, 2H), 5,19 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,79 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,29 (m, 4H), 0,80 (m, 3H).

Ejemplo 13:

N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[4-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida

25 RMN- 1H (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,45 (d, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,30-7,24 (m, 5H), 7,01 (d, 1H), 5,46 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,26 (dd, 1H), 2,85 (dd, 1H).

Ejemplo 14:

30 *N*-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[4-(4-morfolin-4-il-fenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida

14.1 4-[4-(1H-imidazol-4-il)fenil]morfolina

35 3,0 g de 2-bromo-1-(4-morfolin-4-ilfenil)etanona y 8 ml de formamida se calentaron en un microondas a 180°C durante aproximadamente 30 minutos. Posteriormente, la mezcla se vertió en 150 ml de H₂O, el pH se ajustó a 10-12, agregando una solución de NaOH 2N, y el sólido resultante se filtró con succión y se secó, dando como resultado 2,2 g del compuesto del título.

IEA-EM $[M+H]^+ = 230,1$.

40 14.2 2-[4-(4-Morfolin-4-il-fenil)-1H-imidazol-1-il]piridin-3-carboxilato de etilo

Partiendo de 0,9 g de 4-[4-(1H-imidazol-4-il)fenil]morfolina (3,93 mmol) y reacción de manera análoga al Ejemplo 3.2, dio como resultado 0,6 g del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo.

45 IEA-EM $[M+H]^+ = 379,15$.

Otras reacciones se llevaron a cabo de manera análoga a los ejemplos anteriores, dando como resultado 78 mg de *N*-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[4-(4-morfolin-4-il-fenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida.

IEA-EM $[M+H_2O+H]^+ = 543,2$.

50 Ejemplo 15:

Clorhidrato de *N*-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-2-[4-(4-morfolin-4-ilfenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida

55 El compuesto del título se preparó de manera análoga a los ejemplos anteriores. IEA-EM $[M+H]^+ = 491,29$.

Ejemplo 16:

Clorhidrato de *N*-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[4-(4-(dietilamino)fenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida

60 16.1 N,N-Dietil-4-(1H-imidazol-4-il)anilina

La preparación se llevó a cabo de una manera análoga al Ejemplo 14.1. La cromatografía en gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/metanol 2-7%) dio como resultado 1,1 g del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

65 IEA-EM $[M+H]^+ = 216,15$.

El compuesto del título se preparó de manera análoga a los ejemplos anteriores, dando como resultado 32 mg de clorhidrato de *N*-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[4-[4-(dietilamino)fenil]-1H-imidazol-1-il]nicotinamida.

RMN-¹H (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,43 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,68-7,52 (m, 5H), 7,35-7,17 (m, 7H), 6,72 (s amplio, 2H), 5,47 (m, 1H), 3,38 y 3,28 (solapado por H₂O), 2,86 (dd, 1H), 1,14 (m, 6H).

Ejemplo 17:

Clorhidrato de *N*-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-2-[4-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il]nicotinamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a los ejemplos anteriores. IEA-EM [M+H]⁺ = 474,21.

RMN-¹H (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,24 (m, 1H), 8,74 (m, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,15-8,12 (m, 4H), 7,88 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 6,13 (s amplio), 5,17 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,25 (m, 4H), 0,77 (m, 3H).

Ejemplo 18:

Clorhidrato de *N*-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[4-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il]nicotinamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a los ejemplos anteriores. IEA-EM [M+H]⁺ = 508,26.

RMN-¹H (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,46 (m, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,20 (m, 2H), 8,07 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (m, 3H), 7,65 (m, 1H), 7,28 (m, 4H), 7,21 (m, 1H), 5,47 (m, 1H), 5,27 (s amplio), 3,26 y 2,86 (cada dd, 1H).

Ejemplo 19:

Clorhidrato de *N*-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[4-(2-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a los ejemplos anteriores. IEA-EM [M+H₂O+H]⁺ = 492,17.

RMN-¹H (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,46 (m, 1H), 8,71 (m, 2H), 8,14 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,24 (m, 5H), 7,14 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 3,23 y 2,84 (cada dd, 1H).

Ejemplo 20:

Clorhidrato de *N*-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-2-[4-(2-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a los ejemplos anteriores. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/metanol 1-10%) y se liofilizó después de la adición de 1 equivalente de HCl, para obtener 50 mg del compuesto del título, en forma de un sólido de color blanco.

IEA-EM [M+H]⁺ = 440,21.

RMN-¹H (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,17 (d, 1H), 8,72 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 5,16 (m, 1H), 4,09 (s amplio), 1,75 y 1,49 (cada m, 1H), 1,21 (m, 4H), 0,74 (m, 3H).

Ejemplo 21:

N-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-[4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida El compuesto del título se preparó de manera análoga a los ejemplos anteriores. IEA-EM [M+H]⁺ = 440,21.

RMN-¹H (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,16 (m, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,14-8,03 (m, 4H), 7,91-7,82 (m, 3H), 7,62 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 5,16 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,25 (m, 4H), 0,79 (m, 3H).

Ejemplo 22:

N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a los ejemplos anteriores. IEA-EM [M+H₃O]⁺ = 492,14.

RMN-¹H (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,40 (dd, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,33-7,25 (m, 5H), 7,22 (m, 1H), 5,46 (m, 1H), 3,26 (dd, solapado por H₂O), 2,84 (dd, 1H).

Ejemplo 23:

Clorhidrato de *N*-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-5-cloro-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)nicotinamida

5,4 g de 2,5-dicloronicotinato de metilo (26,2 mmol) y 2,8 g de 4-fenilimidazol se hicieron reaccionar de una manera análoga al Ejemplo 3,1. La purificación por cromatografía dio como resultado 1,7 g de 5-cloro-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-carboxilato de metilo, en forma de un aceite de color pardo.

IEA-EM $[M+H]^+ = 314,05$.

El compuesto del título se preparó de manera análoga a los ejemplos anteriores partiendo de 5-cloro-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-carboxilato de metilo. Se obtuvieron 110 mg del compuesto del título, en forma de un sólido pálido.

IEA-EM $[M+H_2O+H]^+ = 492,11$.

RMN- 1H (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,54 (dd, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,27 (m, 4H), 7,21 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 4,97 (s amplio), 3,26 y 2,89 (cada dd, 1H).

Ejemplo 24:

Clorhidrato de *N*-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-5-cloro-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)nicotinamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a los ejemplos anteriores. IEA-EM $[M+H]^+ = 440,19$.

RMN- 1H (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,26 (m, 1H), 8,77 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,13 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,89-7,84 (m, 3H), 7,41 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 5,19 (m, 1H), 1,79 y 1,54 (cada m, 1H), 1,28 (m, 4H), 0,80 (m, 3H).

Ejemplo 25:

N-{1-[Amino(oxo)acetil]-3-metilbutil}-5-cloro-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)nicotinamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a los ejemplos anteriores. IEA-EM $[M+H]^+ = 440,2$.

RMN- 1H (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,26 (m, 1H), 8,78 (m, 1H), 8,13 (m, 3H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,41 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 5,26 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 0,87 (m, 6H).

Ejemplo 26:

Clorhidrato de *N*-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-{4-[4-(morfolin-4-il-metil)fenil]-1H-imidazol-1-il}nicotinamida

26.1 1-[4-(Morfolin-4-il-metil)fenil]etanona

4,7 g de carboxilato de 1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridina y 1,3 g de triflato de escandio se agregaron a 2,75 g de 4-acetilbenzaldehído (18,56 mmol), 1,7 ml de morfolina y 3 g de tamices moleculares de 4Å en 100 ml de tetrahidrofurano bajo atmósfera de argón, y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se concentró. El residuo se mezcló con acetato de etilo y lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ y solución saturada de NaCl. El secado y evaporación de la mezcla dio como resultado un producto crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 40-80%). Se obtuvieron 1,85 g de un aceite de color amarillento.

IEA-EM $[M+H]^+ = 220,1$.

26.2 4-[[4-(1H-Imidazol-4-il)fenil]metil]morfolina

0,55 ml de bromo (disueltos en 5 ml de HBr al 47%) se agregaron por goteo a 1,76 g de 1-[4-(morfolin-4-il-metil)fenil]etanona (8,03 mmol) en 15 ml de HBr al 47% a 5°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. Posteriormente se agregó agua a la mezcla de reacción, y ésta se neutralizó agregando $NaHCO_3$ y se sometió a extracción con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron y se evaporaron. El aceite de color amarillento resultante (2,7 g) se mezcló con 8 ml de formamida y calentó en un microondas a 185°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se procesó diluyendo con H_2O , ajustando el pH a 11-12 agregando NaOH 2N, extrayendo con diclorometano y lavando las fases orgánicas combinadas nuevamente, con una solución saturada de NaCl. El secado de la fase orgánica y la evaporación del disolvente, fue seguido por un tratamiento del residuo restante con metil terc-butil éter, dando como resultado 1,3 g del compuesto del título en forma de un aceite de color marrón.

IEA-EM $[M+H]^+ = 244,15$.

El compuesto del título se preparó de manera análoga a los ejemplos anteriores. Se obtuvieron 115 mg de *N*-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-{4-[4-(morfolin-4-il-metil)fenil]-1H-imidazol-1-il}nicotinamida, en forma de clorhidrato.

IEA-EM $[M+H]^+ = 541,1$.

Fue posible preparar los compuestos de los Ejemplos 77 y 78 de una manera análoga a los ejemplos anteriores.

Ejemplo 77:

N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-(1H-indazol-1-il)nicotinamida

77.1 2-(1H-Indazol-1-il)piridin-3-carboxilato de etilo y 2-(2H-indazol-2-il)piridin-3-carboxilato de etilo

La reacción de 4,7 g de 2-cloronicotinato de etilo (25,39 mmol) con 2,5 g de indazol (21,16 mmol) produjo una mezcla de los isómeros que fueron separados por cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 5-40%).

Fracción 1: 2-(1H-indazol-1-il)piridin-3-carboxilato de etilo aproximadamente 80%, contaminada con la fracción 2.

RMN-¹H (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,74 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 4,23 (q, 2H), 1,12 (t, 3H).

Fracción 2: 2-(2H-indazol-2-il)piridin-3-carboxilato de etilo

RMN-¹H (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,11 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 4,26 (q, 2H), 1,05 (t, 3H).

N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-(1H-indazol-1-il)nicotinamida:

IEA-EM [M+H]⁺ = 414,05.

RMN-¹H (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,93 (d, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,30 (dd, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,26 (m, 5H), 5,36 (m, 1H), 3,15 y 2,19 (cada dd, 1H).

Ejemplo 78:

N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-(2H-indazol-2-il)nicotinamida

IEA-EM [M + H]⁺ = 414,05.

RMN-¹H (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,07 (d, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,86-7,79 (m, 3H), 7,62 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,32-7,19 (m, 6H), 7,12 (m, 1H), 5,41 (m, 1H), 3,18 y 2,92 (cada dd, 1H).

Investigación biológica de la inhibición de calpaína y catepsinas

Se emplearon las siguientes soluciones y soluciones reguladoras:

- HBS (para 40 ml): 800 μ l de HEPES 1M; 2,16 ml de KCl 100 mM; 4,8 ml de NaCl 1M; 3,59 ml de glucosa al 5%; 60 μ l de MgSO₄ 1M; 400 μ l de piruvato de Na 100 mM, 28,19 ml de agua; pH 7,2-7,5.
- solución de lisis (para 20 ml): 400 μ l de Tris 1M, pH 8,2; 2,74 ml de NaCl 1M; 520 μ l de AEDT 0,5M; 2 ml de triton X-100 al 10%; 0,8 ml (= 1:25) de CompletePlus (1 comprimido/2 ml de H₂O); 200 μ l de Pefabloc 100 Mm; 13,34 ml de agua, pH 8,2.
- TBST (10x) (para 1 l): Tris 100 mM (12,1 g); NaCl 1,5M (87 g); Tween 20 al 1% (10 g), ajustado a pH 8.

I Inhibición de enzimas *in vitro*

La prueba para bloquear las correspondientes actividades enzimáticas se llevó a cabo por medio de ensayos de fluorescencia cinética (excitación 390 nm, emisión 460 nm).

Los valores de K_i aparentes se calcularon a partir de los valores de Cl₅₀ determinados experimentalmente mediante la relación de Cheng-Prusoff, asumiendo una inhibición enzimática competitiva reversible. Los valores de K_m de los sustratos utilizados bajo las condiciones de ensayo indicadas anteriormente fueron: 90 μ M (Z-Phe-Arg-AMC, catepsina B), 10 μ M (Z-Gly-Pro-Arg-AMC, catepsina K), 2 μ M (Z-Phe-Arg-AMC, catepsina L), y 30 μ M (Z-Val-Val-Arg-AMC, catepsina S9).

Los valores de K_i indicados son los promedios de las constantes de inhibición calculadas basándose en de 2 a 4 gráficas independientes de dosis-efecto.

Se utilizaron los siguientes ensayos:

1. Calpaína I:

Calpaína-I 20 nM - aislada de eritrocitos humanos (Calbiochem n.º 208713), Suc-Leu-Tyr-AMC 100 μ M (Bachem n.º I-1355) como sustrato en solución reguladora con imidazol 62 mM, CaCl₂ 0,3 mM, CHAPS al 0,10%, ASB al 0,05%, DTT 1 mM a pH 7,3 y temperatura ambiente.

2. Catepsina B:

Catepsina B 0,25 nM - aislada de hígado humano (Calbiochem n.º 219362), Z-Phe-Arg-AMC 100 μ M (Bachem n.º I-1160) como sustrato en MES 50 mM, AEDT 2 mM, Brij 35 al 0,05%, L-cisteína 2,5 mM, pH 6,0, temperatura ambiente.

3. Catepsina K:

Catepsina K 3 nM - activada a partir de procatepsina K humana recombinante de *E. coli* (Calbiochem n.º 342001), Z-Gly-Pro-Arg-AMC 10 µM (Biomol n.º P-142) como sustrato en MES 50 mM, AEDT 2 mM, Brij 35 al 0,05%, L-cisteína 2,5 mM, pH 6,0, temperatura ambiente.

4. Catepsina L:

Catepsina L 1 nM - aislada de hígado humano (Calbiochem n.º 219402), Z-Phe-Arg-AMC 2 µM (Bachem n.º I-1160) como sustrato en MES 50 mM, AEDT 2 mM, Brij 35 al 0,05%, L-cisteína 2,5 mM, pH 6,0, temperatura ambiente.

5. Catepsina S:

Catepsina S humana recombinante 0,5 nM de *E. coli* (Calbiochem n.º 219343), Z-Val-Val-Arg-AMC 20 µM (Bachem n.º I-1540) como sustrato en MES 50 mM, AEDT 2 mM, Brij 35 al 0,05%, L-cisteína 2,5 mM, pH 6,0, temperatura ambiente.

Los resultados de la determinación *in vitro* se indican en la Tabla 1. Se utilizaron las siguientes abreviaturas en la Tabla 1:

La columna "actividad de calpaína", ++ representa una K_i de calpaína ($K_i(\text{calpaína})$) de ≤ 40 nM y + significa: $40 \text{ nM} < K_i(\text{calpaína}) \leq 100$ nM.

La columna "Sel. cat. B" indica la relación $K_i(\text{catepsina B})/K_i(\text{calpaína})$. En este sentido, ++ significa una relación $K_i(\text{catepsina B})/K_i(\text{calpaína})$ de ≥ 30 y + significa $10 \leq K_i(\text{catepsina B})/K_i(\text{calpaína}) < 30$.

La columna "Sel. cat. K" indica la relación $K_i(\text{catepsina K})/K_i(\text{calpaína})$. En este sentido, ++ significa una relación $K_i(\text{catepsina K})/K_i(\text{calpaína})$ de ≥ 30 y + significa $10 \leq K_i(\text{catepsina K})/K_i(\text{calpaína}) < 30$.

La columna "Sel. cat. L" indica la relación $K_i(\text{catepsina L})/K_i(\text{calpaína})$. En este sentido, ++ significa una relación $K_i(\text{catepsina L})/K_i(\text{calpaína})$ de ≥ 50 y + significa $30 \leq K_i(\text{catepsina L})/K_i(\text{calpaína}) < 50$.

La columna "Sel. cat. S" indica la relación $K_i(\text{catepsina S})/K_i(\text{calpaína})$. En este sentido, ++ significa una relación $K_i(\text{catepsina S})/K_i(\text{calpaína})$ de ≥ 100 y + significa $50 \leq K_i(\text{catepsina S})/K_i(\text{calpaína}) < 100$.

Tabla 1:

Ejemplo	Actividad de calpaína	Sel cat. B	Sel cat. K	Sel cat. L	Sel cat. S
2	++			++	
9	++				++
10	++				
12	++				
13	+			++	+
14	+				++
15	++			++	+
16	+			+	+
17	++			++	+
18	++			+	++
19	++				
20	++				
21	++				
22	++			+	++
23	++			+	
24	++			+	
25	++				
26	++				++
77	++				
78	+			++	+

Ensayo de espectrina en células Molt-4, para determinar la inhibición de calpaína a nivel celular:

El diseño y procedimiento del ensayo fueron tal como se describe por Chatterjee; BMC 1998, 6, págs. 509-522; los valores CE_{50} se calcularon a partir del porcentaje de degradación de la espectrina como función de la dosis.

Condiciones de cultivo celular: las células Molt-4 se mantuvieron en medio RPMI 1640 + Glutamax™ I (Gibco), con SFT al 10% y 50 µg/ml de gentamicina a 37°C, CO₂ al 5% y divididos en una relación de 1:15, dos veces a la semana.

- 5 Preparación de las células Molt-4: las células se lavaron, se contaron y se recogieron en solución reguladora HBS a una concentración de 2×10^7 células/ml.

10 Dilución de las sustancias inhibitorias: todos los inhibidores se disolvieron en una concentración de DMSO 10^{-2} M. La solución madre posteriormente se diluye 1:15 en DMSO ($= 6,67 \times 10^{-4}$ M). Después la solución madre diluida 1:15 se diluyó 1:4 en DMSO en dos etapas ($= 1,67 \times 10^{-4}$ M y $4,17 \times 10^{-5}$ M). Después, estas tres soluciones madre adicionalmente se diluyeron en solución reguladora HBS 1:50, para obtener soluciones que tienen una concentración de $1,33 \times 10^{-5}$ M, $3,36 \times 10^{-6}$ M y $8,34 \times 10^{-7}$ M.

15 Mezcla de prueba: para cada mezcla, se introdujeron 10^6 células (véase anteriormente) en un tubo Eppendorf de 1,5 ml. A estos se les agregó, en cada caso, 150 µl de las sustancias diluidas (conc. final 10^{-5} M; $2,5 \times 10^{-6}$ M y $6,25 \times 10^{-7}$ M), y se mezcló meticulosamente. Se utilizaron como controles un control negativo y uno positivo. En este caso, inicialmente sólo 150 µl de solución reguladora HBS se pipetearon a las células. Todas las mezclas se incubaron a 37°C, CO₂ al 5%, en una incubadora durante 10 minutos. Posteriormente, excepto para el control negativo, en cada caso se agregaron CaCl₂ (conc. final 5 mM) y ionomicina (conc. final 5 µM), se mezcló meticulosamente y se incubó a 37°C, CO₂ al 5% en una incubadora durante 30 minutos. Posteriormente, se centrifugó a 700 g durante 5 minutos. Los sobrenadantes se desecharon y los sedimentos se recogieron en 20 µl de solución de lisis. Las mezclas posteriormente se colocaron en hielo durante 30-60 min., y después se centrifugaron a 15000 g durante 15 minutos. Los sobrenadantes se separaron y se colocaron en nuevos tubos Eppendorf. La determinación de proteínas se llevó a cabo posteriormente, por ejemplo mediante un ensayo MicroBCA (Pierce).

25 Electroforesis en EGPA-DSS: 10 µg de proteína total de cada mezcla se colocaron en un nuevo tubo Eppendorf y, después de pipetear en el mismo volumen de 2x solución reguladora de muestra Tris-glicina DSS (Invitrogen) y 1/10 volúmenes de DTT 1M, se mezcló meticulosamente y se calentó a 95°C durante 15 minutos. Las soluciones se centrifugaron brevemente y se cargaron en un gel de DSS al 6% (Invitrogen). El gel se corrió a 100V con 1x de solución reguladora de laemmli Tris-glicina (Biomol), hasta que la banda inferior del marcador haya alcanzado la base del gel.

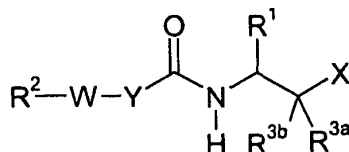
35 Método de Western blot: el gel se retiró del aparato y se realizó la transferencia de manchas a nitrocelulosa en 1x de solución reguladora de transferencia Tris-glicina (Invitrogen) + metanol al 20% con 1,5 A/cm² en una cámara FastBlot (Biometra), durante 30 minutos. El filtro de nitrocelulosa se retiró, se lavó brevemente en solución reguladora TBST y se bloqueó en TBST/leche en polvo al 5% durante 1 h a TA (temperatura ambiente). La nitrocelulosa bloqueada se incubó posteriormente con un Ab contra espectrina (Chemicon) (1:10000 en TBST/leche en polvo al 5%) a TA, durante 3 h o a 4°C toda la noche. La nitrocelulosa se lavó 3x en solución reguladora TBST. Posteriormente se incubó con anticuerpo contra IgG de ratón (POD) (Sigma) (1:10000 en TBST/leche en polvo al 5%) a temperatura ambiente, durante 1 hora.

45 La nitrocelulosa posteriormente se lavó 5x en solución reguladora TBST. En la siguiente etapa, 5 ml de solución preparada del sustrato de quimioluminiscencia SuperSignal® West Pico (Pierce) se colocaron en el filtro y se incubó durante 5 minutos. Entonces la nitrocelulosa se recogió de la solución, se secó suavemente y se insertó en una placa para revelado de película (Tropix). Se utilizó un sistema de análisis de imagen digital (VersaDoc, Biorad), para registrar y cuantificar la ECL (QuantityOne), y se calculó el porcentaje de degradación de la espectrina a partir de los datos. Se utilizó el software Graph-pad Prism para ajustar el porcentaje de degradación del espectro como función de la dosis a una gráfica sigmoidea de dosis-efecto (el extremo superior se fija al 100% y el inferior al 0%), y se calculó la CE 50%.

50

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de carboxamida de la fórmula I



en donde

R^1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alquénilo de 2 a 10 átomos de carbono, alquínilo de 2 a 10 átomos de carbono, en donde los últimos 3 radicales mencionados pueden estar en parte o completamente halogenados y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde un grupo CH_2 en la porción cicloalquilo de los dos últimos radicales mencionados, puede ser reemplazado por O, NH o S, o dos átomos de C adyacentes pueden formar un doble enlace, en donde la porción cicloalquilo puede además tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1b} , arilo, hetarilo, aril-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, aril-alquénilo de 2 a 6 átomos de carbono, hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o hetaril-alquénilo de 2 a 6 átomos de carbono, en donde el arilo y hetarilo en los 6 últimos radicales mencionados, puede no estar sustituido o portar 1, 2, 3 o 4 radicales idénticos o diferentes R^{1c} ; en donde

R^{1a} se selecciona independientemente uno del otro de entre OH, SH, COOH, CN, OCH_2COOH , alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, haloalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquiloxi de 3 a 7 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, $COOR^{a1}$, $CONR^{a2}R^{a3}$, $SO_2NR^{a2}R^{a3}$, $-NR^{a2}-SO_2-R^{a4}$, $NR^{a2}-CO-R^{a5}$, SO_2-R^{a4} , $NR^{a6}R^{a7}$,

R^{1b} se selecciona independientemente uno del otro de entre OH, SH, COOH, CN, OCH_2COOH , halógeno, fenilo que opcionalmente tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} , o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, en donde las porciones alquilo en los últimos 3 sustituyentes mencionados, pueden estar en parte o completamente halogenadas y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , $COOR^{b1}$, $CONR^{b2}R^{b3}$, $SO_2NR^{b2}R^{b3}$, $NR^{b2}-SO_2-R^{b4}$, $NR^{b2}-CO-R^{b5}$, SO_2-R^{b4} , $NR^{b6}R^{b4}$, en donde

además dos radicales R^{1b} juntos pueden formar un grupo alquénilo de 1 a 4 átomos de carbono, o 2 radicales R^{1b} unidos a los átomos de C adyacentes del cicloalquilo, también pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo benceno,

R^{1c} se selecciona independientemente uno del otro de entre OH, SH, halógeno, NO_2 , NH_2 , CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , $O-CF_3$, $O-CHF_2$, $O-CH_2F$, COOH, OCH_2COOH , alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, en donde las porciones alquilo en los últimos 4 sustituyentes mencionados, pueden estar en parte o completamente halogenadas y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, en donde la porción cicloalquilo de los últimos tres radicales mencionados pueden tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1b} ,

arilo, hetarilo, O-arilo, $O-CH_2$ -arilo, en donde los últimos tres radicales mencionados no están sustituidos en la porción arilo o pueden portar 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1d} , $COOR^{c1}$, $CONR^{c2}R^{c3}$, $SO_2NR^{c2}R^{c3}$, $NR^{c2}-SO_2-R^{c4}$, $NR^{c2}-CO-R^{c5}$, SO_2-R^{c4} ,

$-(CH_2)_p-NR^{c6}R^{c7}$ con $p = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ o 6 y

$O-(CH_2)_q-NR^{c6}R^{c7}$ con $q = 2, 3, 4, 5$ o 6 ; en donde

R^{a1} , R^{b1} y R^{c1} son independientemente uno del otro H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o alquénilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquínilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hetarilo o hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados, no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} ,

R^{a2} , R^{b2} y R^{c2} son independientemente uno del otro H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o alquénilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquínilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hetarilo o hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados, no están

sustituídos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} , y

R^{a3} , R^{b3} y R^{c3} son independientemente uno del otro H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hetarilo o hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados, no están sustituídos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} ,

o los dos radicales R^{a2} y R^{a3} , o R^{b2} y R^{b3} o R^{c2} y R^{c3} forman, junto con el átomo de N, un heterociclo nitrogenado opcionalmente sustituido de 3 a 7 miembros que opcionalmente puede tener 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales diferentes o idénticos del grupo que consiste de O, N, S como miembros del anillo,

R^{a4} , R^{b4} y R^{c4} son independientemente uno del otro alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hetarilo o hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados, no están sustituídos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} , y

R^{a5} , R^{b5} y R^{c5} tienen independientemente uno del otro, uno de los significados mencionados de R^{a1} , R^{b1} y R^{c1} .

R^{a6} , R^{b6} y R^{c6} son independientemente uno del otro H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CO-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, CO-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, SO_2 -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo, hetarilo, O-arilo, OCH_2 -arilo, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), CO-(hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), CO-O-(hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), SO_2 -arilo, SO_2 -hetarilo, SO_2 -(aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono) o SO_2 -(hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), en donde el arilo y hetarilo en los últimos 18 radicales mencionados no están sustituídos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} , y

R^{a7} , R^{b7} y R^{c7} son independientemente uno del otro H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hetarilo o hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados, no están sustituídos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} , o

los dos radicales R^{a6} y R^{a7} , o R^{b6} y R^{b7} o R^{c6} y R^{c7} forman, junto con el átomo de N, un heterociclo nitrogenado opcionalmente sustituido de 3 a 7 miembros que opcionalmente puede tener 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales diferentes o idénticos del grupo que consiste de O, N y S como miembros del anillo,

o dos radicales R^{1b} y R^{1c} unidos a los átomos de C adyacentes, forman, junto con los átomos de C a los cuales están unidos, un carbociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos diferentes o idénticos del grupo que consiste de O, N y S como miembros del anillo;

R^{1d} se selecciona de halógeno, OH, SH, NO_2 , COOH, $C(O)NH_2$, CHO, CN, NH_2 , OCH_2COOH , alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, haloalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, CO-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, CO-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, NH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, NHCHO, NH-C(O)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y SO_2 -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^2 se selecciona entre arilo y heteroarilo, en donde el arilo y heteroarilo pueden no estar sustituídos o portar 1, 2, 3 o 4 radicales R^{2c} iguales o diferentes; en donde

R^{2c} tiene uno de los significados indicados para R^{1c} ;

R^{3a} y R^{3b} son independientemente uno del otro hidroxi o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o junto con el

átomo de carbono al cual están unidos, son C=O;

X es hidrógeno o un radical de las fórmulas C(=O)-O-R^{x1}, C(=O)-NR^{x2}R^{x3}, C(=O)-N(R^{x4})-(alquileo de 1 a 6 átomos de carbono)-NR^{x2}R^{x3} o C(=O)-N(R^{x4})NR^{x2}R^{x3}, en donde

R^{x1} es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa}, o alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el alquilo, alquenilo, alcoxi, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 6 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa}, o arilo, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hetarilo o hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados, no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd},

R^{x2} es H, OH, CN, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa}, o alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CO-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, CO-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, SO₂-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en donde el alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 10 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa},

arilo, O-arilo, O-CH₂-arilo, hetarilo, O-CH₂-hetarilo, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), CO-(hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), CO-O-(hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-(aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono) o SO₂-(hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), en donde el arilo y hetarilo en los últimos 19 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd}, y

R^{x3} es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa}, o alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el alquilo, alquenilo, alcoxi, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 6 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa},

arilo, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hetarilo o hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados, no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd}, o

los dos radicales R^{x2} y R^{x3} forman, junto con el átomo de N, un heterociclo nitrogenado de 3 a 7 miembros que opcionalmente puede tener 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales diferentes o idénticos del grupo que consiste de O, N, S como miembros del anillo, y que pueden tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xb},

R^{x4} es H, OH, CN, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa}, o alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CO-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, CO-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, SO₂-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en donde alquilo, alquenilo, alcoxi, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 9 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa},

arilo, O-arilo, O-CH₂-arilo, hetarilo, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), CO-(hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), CO-O-(hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-(aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono) o SO₂-(hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), en donde el arilo y hetarilo en los últimos 18 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd}, y

en donde R^{xa} tiene uno de los significados indicados para R^{1a}, R^{xb} tiene uno de los significados indicados para R^{1b}, y R^{xd} tiene uno de los significados indicados para R^{1d},

Y es un radical divalente aromático o un radical divalente heteroaromático de 6 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo y que opcionalmente tiene 1 o 2 sustituyentes idénticos o diferentes R^y;

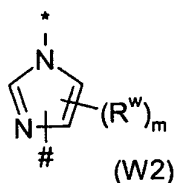
R^y se selecciona independientemente uno del otro de entre OH, SH, halógeno, NO₂, NH₂, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, O-CF₃, O-CHF₂, O-CH₂F, COOH, OCH₂COOH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de

carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, en donde los últimos 4 radicales mencionados pueden estar en parte o completamente halogenados y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{ya} , cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-O, en donde la porción cicloalquilo en los últimos tres radicales mencionados pueden tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{yb} , arilo, O-arilo, CH_2 -arilo, O- CH_2 -arilo, en donde los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos en la porción arilo o pueden portar 1, 2, 3 o 4 radicales R^{yd} , $COOR^{y1}$, $CONR^{y2}R^{y3}$, $SO_2NR^{y2}R^{y3}$, $-NH-SO_2-R^{y4}$, $NH-CO-R^{y5}$, SO_2-R^{y4} , $-(CH_2)_p-NR^{y6}R^{y7}$ con $p = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ o 6 , y $O-(CH_2)_q-NR^{y6}R^{y7}$ con $q = 2, 3, 4, 5$ o 6 ;

o dos radicales R^y unidos a los átomos de C adyacentes, forman, junto con los átomos de C a los cuales están unidos, un carbociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos diferentes o idénticos del grupo que consiste de O, N, S como miembros del anillo, en donde

R^{ya} tiene uno de los significados indicados para R^{1a} ,
 R^{yb} tiene uno de los significados indicados para R^{1b} ,
 R^{yd} tiene uno de los significados indicados para R^{1d} ,
 R^{y1} tiene uno de los significados indicados para R^{c1} ,
 R^{y2} tiene uno de los significados indicados para R^{c2} ,
 R^{y3} tiene uno de los significados indicados para R^{c3} ,
 R^{y4} tiene uno de los significados indicados para R^{c4} ,
 R^{y5} tiene uno de los significados indicados para R^{c5} ,
 R^{y6} tiene uno de los significados indicados para R^{c6} , y
 R^{y7} tiene uno de los significados indicados para R^{c7} ;

W es un radical de la fórmula W2 que está ligado a través de nitrógeno:



en donde

* significa el enlace a Y, y # significa el enlace a R^2 ,
 m tiene un valor de 0, 1 o 2, y

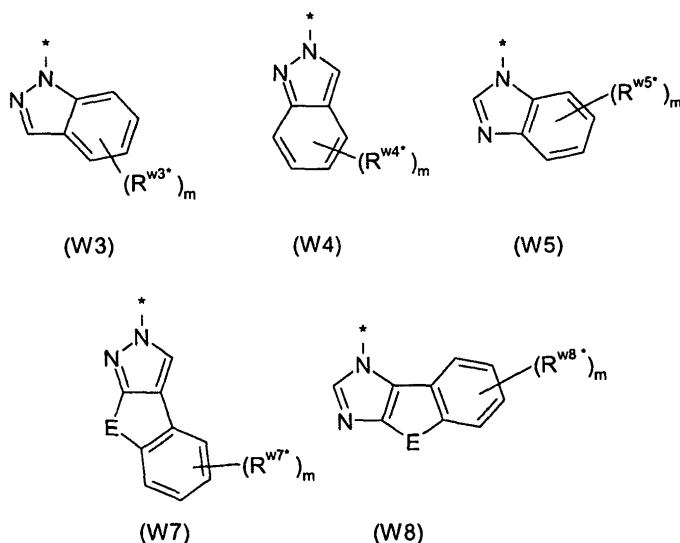
R^w se selecciona de OH, SH, halógeno, NO_2 , NH_2 , CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , O- CF_3 , O- CHF_2 , O- CH_2F , $COOH$, OCH_2COOH , alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, en donde los últimos 4 radicales mencionados pueden estar en parte o completamente halogenados y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{wa} , cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, en donde la porción cicloalquilo de los últimos tres radicales mencionados pueden tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{wb} , arilo, O-arilo, O- CH_2 -arilo, hetarilo, en donde los últimos cuatro radicales mencionados no están sustituidos en la porción arilo o pueden portar 1, 2, 3 o 4 radicales R^{wd} , $COOR^{w1}$, $CONR^{w2}R^{w3}$, $SO_2NR^{w2}R^{w3}$, $NR^{w2}-SO_2-R^{w4}$, $NR^{w2}-CO-R^{w5}$, SO_2-R^{w4} , $-(CH_2)_p-NR^{w6}R^{w7}$ con $p = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ o 6 , y $O-(CH_2)_q-NR^{w6}R^{w7}$ con $q = 2, 3, 4, 5$ o 6 ;

o dos radicales R^w unidos a los átomos de C adyacentes, forman, junto con los átomos de C a los cuales están unidos, un carbociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos diferentes o idénticos del grupo que consiste de O, N, S como miembros del anillo, en donde

R^{wa} tiene uno de los significados indicados para R^{1a} ,
 R^{wb} tiene uno de los significados indicados para R^{1b} ,
 R^{wd} tiene uno de los significados indicados para R^{1d} ,
 R^{w1} tiene uno de los significados indicados para R^{c1} ,
 R^{w2} tiene uno de los significados indicados para R^{c2} ,
 R^{w3} tiene uno de los significados indicados para R^{c3} ,
 R^{w4} tiene uno de los significados indicados para R^{c4} ,
 R^{w5} tiene uno de los significados indicados para R^{c5} ,
 R^{w6} tiene uno de los significados indicados para R^{c6} ,
 R^{w7} tiene uno de los significados indicados para R^{c7} ;

O

W forma junto con R^2 un radical bi o tricíclico de las fórmulas W3, W4, W5, W7 o W8 que está ligado a través de nitrógeno:



en donde

* significa el enlace a Y,

m es 0, 1 o 2, y

R^{w3*} , R^{w4*} , R^{w5*} , R^{w7*} y R^{w8*} tienen, independientemente unos de los otros, uno de los significados indicados para R^w ,

E tiene uno de los siguientes significados: $-CR_E^2R_E^3$, $-CHR_E^2-CHR_E^3$, $CH_2-CH_2-CH_2$, $-CO-$, $-CO-NR_E^1$, $-NR_E^1-CO-$, $-O-$, $-CH_2-O-$, $-O-CH_2-$, $-S-$, $-S-CH_2-$, $-CH_2-S-$, $-SO_2-$, CH_2-SO_2- , $-SO_2-CH_2-$, $-NR_E^1$, $-NR_E^1-CH_2-$, $-CH_2-NR_E^1$, $-SO_2-NR_E^1$, $-NR_E^1-SO_2-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-C(=CR_E^2R_E^3)-$, $-CR_E^2=CR_E^3-$, en donde

R_E^1 es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R_E^{1a} , o alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CO-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, CO-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, SO_2 -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), CO-(hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), CO-O-(hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), SO_2 -arilo, SO_2 -hetarilo, SO_2 -(aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono) o SO_2 -(hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), en donde el arilo y hetarilo en los últimos 16 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R_E^{1d} , y

R_E^2 , R_E^3 se seleccionan independientemente uno del otro, de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, en donde los últimos 4 radicales mencionados pueden estar en parte o completamente halogenados y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R_E^{1a} ,

cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-O, en donde un grupo CH_2 en la porción cicloalquilo de los tres últimos radicales mencionados puede ser reemplazado por O, NH o S, o dos átomos de C adyacentes pueden formar un doble enlace, en donde la porción cicloalquilo adicionalmente puede tener 1, 2, 3 o 4 radicales R_E^{1b} ,

arilo, hetarilo, aril-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados puede no estar sustituido o portar 1, 2, 3 o 4 radicales idénticos o diferentes R_E^{1d} , y en donde

R_E^{1a} tiene uno de los significados indicados para R^{1a} , R_E^{1b} tiene uno de los significados indicados para R^{1b} , y R_E^{1d} tiene uno de los significados indicados para R^{1d} ,

en donde W está unido a un átomo de C de Y, el cual está ubicado en la posición orto con respecto al átomo de C de Y, el cual está conectado al grupo carbonilo;

y los tautómeros, profármacos y sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos, en donde los profármacos son compuestos de la fórmula I, en donde R^1 , R^2 , W, X e Y son tal como se definieron

anteriormente y en donde R^{3a} y R^{3b} forman juntos un grupo O-alk-O, S-alk-O o S-alk-S, en donde alk es alcanodiilo de 2 a 5 átomos de carbono lineal, que puede estar sustituido o no con 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o halógeno, o en donde R^{3a} y R^{3b} junto con el átomo de carbono forman un grupo $C=NR^3$, en donde R^3 se selecciona de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y cicloalquil de 3 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

2. El compuesto de carboxamida según lo reivindicado en la reivindicación 1, en donde W es un radical de la fórmula W2.

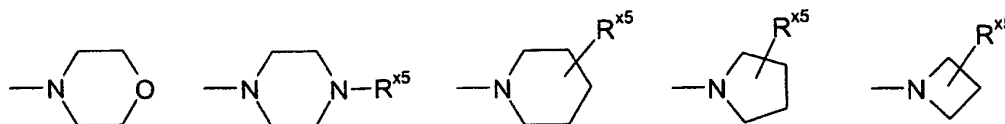
3. El compuesto de carboxamida según lo reivindicado en la reivindicación 2, en donde m es 0 o 1 y, cuando m = 1, R^w se selecciona de entre OH, F, Cl, CN, CF_3 , alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, el cual puede no estar sustituido o pueden tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{wa} , o haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, haloalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono.

4. El compuesto de carboxamida según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde

X en la fórmula I es un radical $C(=O)-NR^{x2}R^{x3}$, en donde R^{x2} y R^{x3} tienen uno de los significados anteriormente mencionados, en donde

R^{x2} es H, OH, CN, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde C1-C4-alkyl, where aryl and hetaryl in the last en donde el arilo y heteroarilo en los últimos 4 radicales mencionados están no sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd} , y

R^{x3} es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , o $NR^{x2}R^{x3}$ es un heterociclo nitrogenado de las siguientes fórmulas:



en donde R^{x5} es hidrógeno o tiene el significado indicado en la reivindicación 1 para R^{xb} .

5. El compuesto de carboxamida según lo reivindicado en la reivindicación 4, en donde X es $C(O)-NH_2$.

6. El compuesto de carboxamida según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R^1 se selecciona de:

alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, el cual puede estar en parte o completamente halogenado y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} ,

cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde la porción cicloalquilo puede tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1b} ,

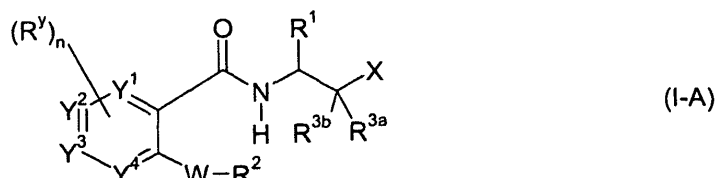
fenil-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde fenilo y hetarilo en los 2 últimos radicales mencionados pueden no estar sustituidos o portar 1, 2, 3 o 4 radicales idénticos o diferentes R^{1c} .

7. El compuesto de carboxamida según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde Y en la fórmula I es un radical divalente heteroaromático que se selecciona de piridinidilo y pirimidinilo y tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes R^y idénticos o diferentes.

8. El compuesto de carboxamida según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R^y se selecciona de OH, F, Cl, NH_2 , CN, CF_3 , $-CHF_2$, $O-CF_3$, $O-CHF_2$, $O-CH_2F$, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $CONR^{y2}R^{y3}$, $SO_2NR^{y2}R^{y3}$, $-NH-SO_2-R^{y4}$, $-(CH_2)_p-NR^{y6}R^{y7}$, $NH-CO-R^{y5}$, en donde p tiene un valor de 1, 2, 3, 4 o 5, y R^{y2} , R^{y3} , R^{y4} , R^{y5} , R^{y6} , R^{y7} son H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, bencilo y O-bencilo, en donde el anillo fenilo en los últimos 3 grupos mencionados, puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan de halógeno, OH, SH, NO_2 , $COOH$, $C(O)NH_2$, CHO, CN, NH_2 , OCH_2COOH , alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,

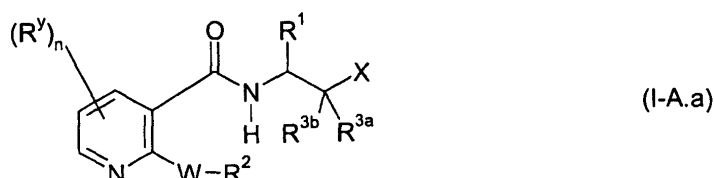
haloalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, CO-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, CO-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, NH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, NHCHO, NH-C(O)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y SO₂-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

- 5 9. El compuesto de carboxamida según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, el cual corresponde a la fórmula I-A



10 en donde X, W, R¹, R², R³ᵃ, R³ᵇ, Rʸ, tienen los significados anteriormente mencionados, n es de 0, 1 o 2, una de las variables Y¹, Y², Y³ e Y⁴ es un átomo de nitrógeno, y las variables restantes Y¹, Y², Y³ e Y⁴ son CH, los tautómeros, los profármacos y las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos, en donde los profármacos son como se han definido en la reivindicación 1.

- 15 10. El compuesto de carboxamida según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, el cual corresponde a la fórmula I-A.a,



20 en donde X, W, R¹, R², R³ᵃ, R³ᵇ, Rʸ, tienen los significados anteriormente mencionados, n es de 0, 1 o 2, los tautómeros, los profármacos y las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos, en donde los profármacos son como se han definido en la reivindicación 1.

- 25 11. El compuesto de la fórmula I que se selecciona de

N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)nicotinamida
N-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)nicotinamida
N-{1-[Amino(oxo)acetil]-3-metilbutil}-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)nicotinamida
N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida
N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[4-(4-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida
N-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-[4-(4-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida
N-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida
N-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-[4-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida
N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[4-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida
N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[4-(4-morfolin-4-ilfenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida
N-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-[4-(4-morfolin-4-ilfenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida
N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[4-[4-(dietilamino)fenil]-1H-imidazol-1-il]nicotinamida
N-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-[4-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il]nicotinamida
N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[4-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il]nicotinamida
N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[4-(2-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida
N-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-[4-(2-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida
N-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-[4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida
N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida
N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-5-cloro-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)nicotinamida
N-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-5-cloro-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)nicotinamida
N-{1-[Amino(oxo)acetil]-3-metilbutil}-5-cloro-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)nicotinamida
N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[4-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-imidazol-1-il]nicotinamida
N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-(1H-indazol-1-il)nicotinamida
N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-(2H-indazol-2-il)nicotinamida
 y las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos.

- 50 12. El compuesto de carboxamida según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, el cual tiene la configuración S en el átomo de carbono que porta el grupo R¹.

13. Un medicamento que comprende al menos un compuesto de carboxamida, según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, un tautómero, un profármaco o una sal farmacéuticamente adecuada del mismo, en donde los profármacos son como se han definido en la reivindicación 1.
- 5 14. El compuesto de carboxamida según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en terapia de un trastorno, una alteración o una afección que está asociada con una elevada actividad de calpaína.
- 10 15. Los compuestos de carboxamida según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para utilizarse en la terapia de un trastorno, una alteración o enfermedad que se seleccionan de trastornos o alteraciones neurodegenerativas, epilepsia, dolor, daño al corazón posterior a isquemias cardíacas, daño renal posterior a isquemias renales, daño del músculo esquelético, distrofias musculares, daño que surge por la proliferación de células del músculo liso, vasoespasmos coronarios, vasoespasmos cerebrales, degeneración macular, cataratas de los ojos, reestenosis de vasos sanguíneos posterior a angioplastia, y un trastorno o una alteración asociada con un nivel elevado de interleucina-I, FNT o Aβ.
- 15 16. Los compuestos de carboxamida según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para utilizarse en la quimioterapia de tumores y metástasis de los mismos.
- 20 17. Los compuestos de carboxamida según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para utilizarse en el tratamiento de pacientes con VIH.
- 25 18. El compuesto de carboxamida según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para utilizarse en el tratamiento trastornos o alteraciones neurodegenerativas, en donde está envuelto el trastorno neurodegenerativo que sucede como resultado de un déficit de suministro cerebral crónico, una isquemia o un trauma.
- 30 19. El compuesto de carboxamida según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para utilizarse en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica o enfermedad de Huntington.
20. El compuesto de carboxamida según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para utilizarse en el tratamiento de las esclerosis múltiple y el daño concomitante al sistema nervioso.