

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 696**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/4523 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.04.2010 PCT/EP2010/054396**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.10.2010 WO2010115836**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.04.2010 E 10712432 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.10.2016 EP 2417120**

54 Título: **Piperidinas sustituidas como antagonistas de CCR3**

30 Prioridad:

08.04.2009 EP 09157653
03.11.2009 EP 09174917

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.05.2017

73 Titular/es:

ALKAHEST, INC. (100.0%)
75 Shoreway Road, Suite D
San Carlos, California 94070, US

72 Inventor/es:

GRUNDL, MARC;
DOLLINGER, HORST;
GIOVANNINI, RICCARDO;
HOENKE, CHRISTOPH;
HOFFMANN, MATTHIAS;
KRIEGL, JAN;
MARTYRES, DOMNIC;
RAST, GEORG y
SEITHER, PETER

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

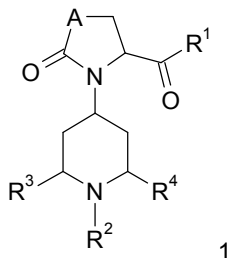
ES 2 613 696 T3

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

Piperidinas sustituidas como antagonistas de CCR3

Un objeto de la presente invención son compuestos novedosos sustituidos de la fórmula 1.



- 5 en la que R¹, R², R³ y R⁴ se definen como en la descripción. Otro objeto de la presente invención es proporcionar antagonistas de CCR3, más particularmente proporcionar composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Información de antecedentes

- 10 Las quimioquinas son citoquinas quimiotácticas, de un peso molecular de 6-15 kDa, que son liberadas por una amplia diversidad de células para atraer y activar, entre otros tipos de células, a macrófagos, linfocitos T y B, eosinófilos, basófilos y neutrófilos (revisado en Luster, *New Eng. J. Med.*, 338, 436-445 (1998). Rollins, *Blood*, 90, 909-928 (1997); Lloyd, *Curr Opin Pharmacol.*, 3, 443-448 (2003); Murray, *Current Drug Targets.*, 7, 579-588 (2006); Smit, *Eur J Pharmacol.*, 533,277-88 (2006)

- 15 Existen dos clases principales de quimioquinas, CXC y CC, dependiendo de si las dos primeras cisteínas en la secuencia de aminoácidos están separadas por un solo aminoácido (CXC) o son adyacentes (CC). Las quimioquinas CXC, tales como interleuquina-8 (IL-8), la proteína activadora de neutrófilos 2 (NAP2) y la proteína estimulante del desarrollo de melanoma (MGSA - siglas en inglés) son quimiotácticas, principalmente para neutrófilos y linfocitos T, mientras que las quimioquinas CC, tales como RANTES, MIP-1a, MIP-1, las proteínas quimiotácticas de monocitos (MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4 y MCP-5) y las eotaxinas (-1, -2 y -3) son quimiotácticas para, entre otros tipos de
20 células, macrófagos, linfocitos T, eosinófilos, mastocitos, células dendríticas y basófilos. También existen las quimioquinas linfotactina-1, linfotactina-2 (ambas quimiotactinas C) y fractalquina (una quimioquina CXXXC) que no cae en ninguna de las subfamilias principales de quimioquinas.

- 25 Las quimioquinas se unen a receptores específicos de la superficie de la célula que pertenecen a la familia de proteínas de siete dominios de transmembrana acopladas a la proteína G (revisado en Horuk, *Trends Pharm. Sci.*, 15, 159-165 (1994); Murphy, *Pharmacol Rev.*, 54 (2):227-229 (2002); Allen, *Annu. Rev. Immunol.*, 25, 787-820 (2007)) que se denominan "receptores de quimioquinas". Al unir sus ligandos afines, los receptores de quimioquina transducen una señal intracelular a través de las proteínas G triméricas asociadas, dando como resultado, entre otras respuestas, un rápido incremento en la concentración intracelular del calcio, activación de proteínas G,
30 cambios en la forma de la célula, una expresión incrementada de las moléculas de adhesión celular, desgranulación, fomento de la migración de células, supervivencia y proliferación. Existen al menos once receptores de quimioquinas humanos que se unen o responden a quimioquinas CC con los siguientes patrones característicos: CCR-1 (o "CKR-1" o "CC-CKR-1") [MIP-1a, MCP-3, MCP-4, RANTES] (Ben-Barruch, et al., *Cell*, 72, 415-425 (1993), Luster, *New Eng. J. Med.*, 338, 436-445 (1998)); CCR-2A y CCR-2B (o "CKR-2A"/"CKR-2B" or "CC-CKR-2A"/"CC-CKR-2B") [MCP-1, MCP2, MCP-3, MCP-4, MCP-5] (Charo et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91, 2752-2756 (1994), Luster, *New Eng. J. Med.*, 338, 436-445 (1998)); CCR3 (o "CKR-3" o "CC-CKR-3") [eotaxina-1, eotaxina-2, RANTES, MCP-3, MCP-4] (Combadiere, et al., *J. Biol. Chem.*, 270, 16491-16494 (1995), Luster, *New Eng. J. Med.*, 338, 436-445 (1998)); CCR-4 (o "CKR-4" o "CC-CKR-4") [TARC, MIP-1a, RANTES, MCP-1] (Power et al., *J. Biol. Chem.*, 270, 19495-19500 (1995), Luster, *New Eng. J. Med.*, 338, 436-445 (1998)); CCR-5 (o "CKR-5" o "CCCKR-5") [MIP-1a, RANTES, MIP-1p] (Sanson, et al., *Biochemistry*, 35, 3362-3367 (1996)); CCR-6 (o "CKR-6" o "CC-CKR-6") [LARC] (Baba et al., *J. Biol. Chem.*, 272, 14893-14898 (1997)); CCR-7 (o "CKR-7" o "CC-CKR-7") [ELC] (Yoshie et al., *J. Leukoc. Biol.* 62, 634-644 (1997)); CCR-8 (o "CKR-8" o "CC-CKR-8") [1-309, TARC, MIP-1p] (Napolitano et al., *J. Immunol.*, 157, 2759-2763 (1996), Bernardini et al., *Eur. J. Immunol.*, 28, 582-588 (1998)); CCR-10 (o "CKR-10" o "CC-CKR-10") [MCP-1, MCP-3] (Bonini et al, *DNA and Cell Biol.*, 16, 1249-1256 (1997)); y CCR31 (o "CKR-11" o "CC-CKR-11") [MCP-1, MCP-2, MCP-4] (Schweickart et al., *J Biol Chem*, 275 9550-9556 (2000)).
45

- Además de los receptores de quimioquinas de mamíferos, los receptores señuelo (*decoy*) CCX-CKR, D6 y DARC/Duffy así como proteínas expresadas por citomegalovirus de mamíferos, herpesvirus y poxvirus, muestran propiedades de unión de receptores de quimioquinas (revisado por Wells y Schwartz, *Curr. Opin. Biotech.*, 8, 741-748 (1997); Comerford, *Bioessays.*, 29(3):237-47 (2007)). Las quimioquinas CC humanas, tales como RANTES y MCP-3, pueden provocar una rápida movilización del calcio a través de estos receptores codificados por virus. La
50

expresión de los receptores puede ser permisiva para la infección, permitiendo la subversión de la vigilancia normal del sistema inmune y la respuesta a la infección. Adicionalmente, receptores de quimioquinas humanos, tales como CXCR-4, CCR2, CCR3, CCR5 y CCR6, pueden actuar como co-receptores para la infección de células de mamíferos por parte de microbios, tal como, por ejemplo, con los virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

5 Los receptores de quimioquina se han implicado como importantes mediadores de trastornos y enfermedades inflamatorias, infecciosas e inmunorreguladores, incluidos el asma y las enfermedades alérgicas, así como patologías autoinmunes, tales como artritis reumatoide, enfermedad de Grave, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y aterosclerosis. Por ejemplo, el receptor de quimioquinas CCR3 se expresa, entre otros, en eosinófilos, basófilos, células TH2, macrófagos alveolares, mastocitos, células epiteliales, células de microglía, astrocitos y fibroblastos. CCR3 juega un papel fundamental en la atracción de eosinófilos a sitios de inflamación alérgica y en la activación subsiguiente de estas células. Los ligandos de quimioquinas para CCR3 inducen un aumento rápido en la concentración de calcio intracelular, un aumento en el intercambio de GTP de proteínas G, una fosforilación de ERK aumentada, una internalización de receptores aumentada, un cambio en la morfología de eosinófilos, una expresión aumentada de moléculas de adhesión celular, desgranulación celular y estimulación de la migración. Por consiguiente, en trastornos y enfermedades de este tipo serían útiles agentes que inhiban los receptores de quimioquinas. Además, también serían útiles agentes que inhiban los receptores de quimioquinas en enfermedades infecciosas, tal como bloqueando la infección de células que expresan CCR3 por parte de VIH o previniendo la manipulación de respuestas celulares inmunes por parte de virus tales como citomegalovirus.

20 Por lo tanto, CCR3 es una diana importante y el antagonismo de CCR3 probablemente será eficaz en el tratamiento de trastornos y enfermedades inflamatorias, eosinofílicas, inmunorreguladoras e infecciosas (Wegmann, *Am J Respir Cell Mol Biol.*, 36(1):61-67 (2007); Fryer *J Clin Invest.*, 116(1):228-236 (2006); De Lucca, *Curr Opin Drug Discov Devel.*, 9(4):516-524 (2006)

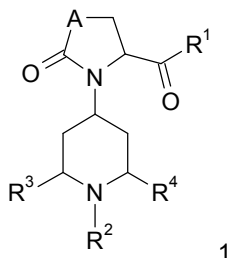
25 Los compuestos de la presente solicitud son útiles para fabricar un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades en las que está implicada la actividad de un receptor CCR3. Se prefiere la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de una gran diversidad de trastornos y enfermedades inflamatorias, infecciosas e inmunorreguladoras de las dolencias respiratorias o gastrointestinales así como enfermedades inflamatorias de las articulaciones y enfermedades alérgicas de la nasofaringe, ojos y piel, incluyendo asma y enfermedades alérgicas, enfermedades eosinofílicas, infección por microbios patógenos (que, por definición, incluyen los virus), así como patologías autoinmunes tales como artritis reumatoide y aterosclerosis.

30 El problema en el que se basó la presente invención era la provisión de nuevos antagonistas de CCR3, preferiblemente con efectos secundarios reducidos. Sorprendentemente, se ha descubierto que las piperidinas sustituidas de fórmula 1 son muy adecuadas como antagonistas de CCR3, y que tienen menos efectos secundarios, por ejemplo, inhibición de transportadores de la recaptación de norepinefrina (NET), dopamina (DAT) o serotonina (5-HTT) como se describe por Watson *PS, Bioorg Med Chem Lett.*, 16(21):5695-5699 (2006), o inhibición de los receptores 5HT2A, 5HT2C o Dopamina D2 como se describe por De Lucca, *J Med Chem.*, 48(6):2194-2211(2005), o inhibición del canal de hERG como se describe por De Lucca, *Curr Opin Drug Discov Devel.*, 9(4):516-524 (2006), o inhibición del receptor adrenérgico alfa1B.

40 Si bien US 2005/182095; Sato et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Pergamon, vol.16 (1), (2008-01-01) y De Lucca et al., *Journal of Medicinal Chemistry*, 45 (17) (2002-01-01) describen también derivados de piperidina que son antagonistas de CCR3, la estructura general misma es una diferente en estas publicaciones.

Descripción detallada de la invención

Una realización de la presente invención son compuestos de fórmula 1, en la que



A es CH₂, O o N-alquilo C₁₋₆;

45 R¹ se selecciona entre

- NHR^{1,1}, NMeR^{1,1};
- NHR^{1,2}, NMeR^{1,2};

• NHCH₂-R^{1,3};

• NH-cicloalquilo C₃₋₆, mientras que, opcionalmente, un átomo de carbono está reemplazado por un átomo de nitrógeno, mientras que el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, NHSO₂-fenilo, NHCONH-fenilo, halógeno, CN, SO₂-alquilo C₁₋₆ y COO-alquilo C₁₋₆;

• un anillo bicíclico C_{9 ó 10}, mientras que uno o dos átomos de carbono está reemplazados por átomos de nitrógeno y el sistema anular se une mediante un átomo de nitrógeno a la estructura básica de fórmula 1 y mientras que el sistema anular está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, COO-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, NO₂, halógeno, CN, NHSO₂-alquilo C₁₋₆ y metoxifenilo;

• un grupo seleccionado entre NHCH(piridinil)CH₂COO-alquilo C₁₋₆ y NHCH(CH₂O-alquilo C₁₋₆)-benzimidazolilo, opcionalmente sustituido con halógeno o CN;

• o 1-aminociclopentilo, opcionalmente sustituido con metil-oxadiazol

R^{1.1} es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆-OH, alqueno C₂₋₆-OH, alquino C₂₋₆-OH, CH₂CON(alquilo C₁₋₆)₂, CH₂NHCONH-cicloalquilo C₃₋₆, CN, CO-piridinilo, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COO-alquilo C₁₋₆, N(SO₂-alquilo C₁₋₆)(CH₂CON(alquilo C₁₋₄)₂) O-alquilo C₁₋₆, O-piridinilo, SO₂-alquilo C₁₋₆, SO₂-alqueno C₁₋₆-OH, SO₂-cicloalquilo C₃₋₆, SO₂-piperidinilo, SO₂NH-alquilo C₁₋₆, SO₂N(alquilo C₁₋₆)₂, halógeno, CN, CO-morfolinilo, CH₂-piridinilo o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, NHalquilo C₁₋₆ y =O;

R^{1.1.1} H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₆, CH₂CON(alquilo C₁₋₆)₂, CH₂CO-azetidino, alqueno C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, CH₂-piranilo, CH₂-tetrahydrofuranilo, CH₂-furanilo, alqueno C₁₋₆-OH o tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;

R^{1.1.2} H, alquilo C₁₋₆ o SO₂alquilo C₁₋₆;

o R^{1.1.1} y R^{1.1.2} forman juntos un anillo carbocíclico de cuatro, cinco o seis miembros, que contiene opcionalmente un N u O, que reemplaza un átomo de carbono del anillo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₄-OH, OH y =O;

o

R^{1.1} es fenilo, donde dos restos adyacentes forman juntos un anillo carbocíclico, aromático o no aromático, de cinco o seis miembros, que contiene opcionalmente e independientemente de cualquier otro uno o dos N, S o SO₂, que reemplaza un átomo de carbono del anillo, donde el anillo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄ o =O;

R^{1.2} se selecciona entre

• heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, CH₂COO-alquilo C₁₋₆, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COR^{1.2.3}, COO-alquilo C₁₋₆, CONH₂, O-alquilo C₁₋₆, halógeno, CN, SO₂N(alquilo C₁₋₆)₂ o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆;

• heteroarilo, opcionalmente sustituido con un anillo carbocíclico no aromático de cinco o seis miembros que contiene independientemente de cualquier otro dos N, O, S o SO₂, que reemplaza un átomo de carbono del anillo;

• un anillo bicíclico C_{9 ó 10} aromático o no aromático, mientras que uno o dos átomos de carbono está reemplazados por N, O o S, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en N(alquilo C₁₋₆)₂, CONH-alquilo C₁₋₆ y =O;

• un anillo heterocíclico no aromático, opcionalmente sustituido con piridinilo;

• 4,5-dihidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente sustituido con NHCO-alquilo C₁₋₆;

R^{1.2.1} H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, alqueno C₁₋₄-fenilo, alqueno C₁₋₄-furanilo, cicloalquilo C₃₋₆, alqueno C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₆ o un anillo carbocíclico no aromático de cinco o seis miembros, que contiene opcionalmente e independientemente de cualquier otro uno o dos N, O, S o SO₂, que reemplaza un átomo de carbono del anillo, opcionalmente sustituido con 4-ciclopropilmetil-piperazinilo

R^{1.2.2} H o alquilo C₁₋₆;

R^{1.2.3} un anillo carbocíclico no aromático de cinco o seis miembros, que contiene opcional e independientemente de cualquier otro uno o dos N, O, S o SO₂, que reemplaza un átomo de carbono del anillo;

5 R^{1.3} se selecciona entre fenilo, heteroarilo o indolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, O-alquilo C₁₋₆, O-haloalquilo C₁₋₆, fenilo y heteroarilo;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en alquileno C₁₋₆-fenilo, alquileno C₁₋₆-naftilo y alquileno C₁₋₆-heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, O-haloalquilo C₁₋₆ y halógeno;

10 R³ es H, alquilo C₁₋₆;

R⁴ es H, alquilo C₁₋₆;

o R³ y R⁴ forman juntos un grupo CH₂-CH₂.

Otra realización de la presente invención son compuestos de fórmula 1, en la que

A es CH₂, O o N-alquilo C₁₋₄;

15 R¹ se selecciona entre

- NHR^{1.1} o NMeR^{1.1};

- NHR^{1.2} o NMeR^{1.2};

- NHCH₂-R^{1.3};

20 R^{1.1} es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquileno C₁₋₆-OH, alquilenilo C₂₋₆-OH, alquinileno C₂₋₆-OH, CH₂CON(alquilo C₁₋₆)₂, CH₂NHCONH-cicloalquilo C₃₋₆, CN, CO-piridinilo, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COO-alquilo C₁₋₆, N(SO₂-alquilo C₁₋₆)(CH₂CON(alquilo C₁₋₄)₂) O-alquilo C₁₋₆, O-piridinilo, SO₂-alquilo C₁₋₆, SO₂-alquilenilo C₁₋₆-OH, SO₂-cicloalquilo C₃₋₆, SO₂-piperidinilo, SO₂NH-alquilo C₁₋₆, SO₂N(alquilo C₁₋₆)₂, halógeno, CN, CO-morfolinilo, CH₂-piridinilo o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, NHalquilo C₁₋₆ y =O;

25 R^{1.1.1} H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₆, CH₂CON(alquilo C₁₋₆)₂, CH₂CO-azetidino, alquilenilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, CH₂-piranilo, CH₂-tetrahydrofuranilo, CH₂-furanilo, alquilenilo C₁₋₆-OH o tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;

30 R^{1.1.2} H, alquilo C₁₋₆ o SO₂alquilo C₁₋₆; o R^{1.1.1} y R^{1.1.2} forman juntos un anillo carbocíclico de cuatro, cinco o seis miembros, que contiene opcionalmente un N u O, que reemplaza un átomo de carbono del anillo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alquilenilo C₁₋₄-OH, OH y =O;

o

35 R^{1.1} es fenilo, donde dos restos adyacentes forman juntos un anillo carbocíclico, aromático o no aromático, de cinco o seis miembros, que contiene opcional e independientemente de cualquier otro uno o dos N, S o SO₂, que reemplaza un átomo de carbono del anillo, donde el anillo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄ o =O;

R^{1.2} se selecciona entre

40 • heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, CH₂COO-alquilo C₁₋₆, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COR^{1.2.3}, COO-alquilo C₁₋₆, CONH₂, O-alquilo C₁₋₆, halógeno, CN, SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂ o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆;

45 • heteroarilo, opcionalmente sustituido con un anillo carbocíclico no aromático de cinco o seis miembros que contiene independientemente de cualquier otro dos N, O, S o SO₂, que reemplaza un átomo de carbono del anillo;

R^{1.2.1} H, alquilo C₁₋₆, alquilenilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, alquilenilo C₁₋₄-fenilo, alquilenilo C₁₋₄-furanilo, cicloalquilo C₃₋₆, alquilenilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₆ o un anillo carbocíclico no aromático de cinco o seis miembros, que contiene opcional e independientemente de cualquier otro uno o dos N, O,

S o SO₂, que reemplaza un átomo de carbono del anillo, opcionalmente sustituido con 4-ciclopropilmetil-piperazinilo

R^{1.2.2} H o alquilo C₁₋₆;

5 R^{1.2.3} un anillo carbocíclico no aromático de cinco o seis miembros, que contiene opcional e independientemente de cualquier otro uno o dos N, O, S o SO₂, que reemplaza un átomo de carbono del anillo;

10 R^{1.3} se selecciona entre fenilo, heteroarilo o indolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, O-alquilo C₁₋₆, O-haloalquilo C₁₋₆, fenilo y heteroarilo; preferiblemente, R^{1.3} se selecciona entre fenilo, pirazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, indolilo u oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, O-alquilo C₁₋₆, O-haloalquilo C₁₋₆, fenilo y pirrolidinilo;

15 R² se selecciona entre el grupo que consiste en alquilenos C₁₋₆-fenilo, alquilenos C₁₋₆-naftilo y alquilenos C₁₋₆-tiofenilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, O-haloalquilo C₁₋₆ y halógeno;

R³ es H o alquilo C₁₋₄;

R⁴ es H o alquilo C₁₋₄;

o R³ y R⁴ forman juntos un grupo CH₂-CH₂.

Otra realización de la presente invención son compuestos de fórmula 1, en la que

20 A es CH₂, O o N-alquilo C₁₋₄;

R¹ se selecciona entre

• NHR^{1.1} o NMeR^{1.1};

25 R^{1.1} es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alquilenos C₂₋₆, alquilenos C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilenos C₁₋₆-OH, alquilenos C₂₋₆-OH, alquilenos C₂₋₆-OH, CH₂CON(alquilo C₁₋₆)₂, CH₂NHCONH-cicloalquilo C₃₋₆, CN, CO-piridinilo, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COO-alquilo C₁₋₆, N(SO₂-alquilo C₁₋₆)(CH₂CON(alquilo C₁₋₄)₂) O-alquilo C₁₋₆, O-piridinilo, SO₂-alquilo C₁₋₆, SO₂-alquilenos C₁₋₆-OH, SO₂-cicloalquilo C₃₋₆, SO₂-piperidinilo, SO₂NH-alquilo C₁₋₆, SO₂N(alquilo C₁₋₆)₂, halógeno, CN, CO-morfolinilo, CH₂-piridinilo o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, NHalquilo C₁₋₆ y =O;

30 R^{1.1.1} H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₆, CH₂CON(alquilo C₁₋₆)₂, CH₂CO-azetidino, alquilenos C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, CH₂-piranilo, CH₂-tetrahidrofuranilo, CH₂-furanilo, alquilenos C₁₋₆-OH o tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;

R^{1.1.2} H, alquilo C₁₋₆ o SO₂alquilo C₁₋₆;

35 o R^{1.1.1} y R^{1.1.2} forman juntos un anillo carbocíclico de cuatro, cinco o seis miembros, que contiene opcionalmente un N u O, que reemplaza un átomo de carbono del anillo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alquilenos C₁₋₄-OH, OH y =O;

o

40 R^{1.1} es fenilo, donde dos restos adyacentes forman juntos un anillo carbocíclico, aromático o no aromático, de cinco o seis miembros, que contiene opcional e independientemente de cualquier otro uno o dos N, S o SO₂, que reemplaza un átomo de carbono del anillo, donde el anillo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄ o =O;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en alquilenos C₁₋₆-fenilo, alquilenos C₁₋₆-naftilo y alquilenos C₁₋₆-tiofenilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, O-haloalquilo C₁₋₆ y halógeno;

45 R³ es H o alquilo C₁₋₄;

R⁴ es H o alquilo C₁₋₄;

o R³ y R⁴ forman juntos un grupo CH₂-CH₂.

Otra realización de la presente invención son compuestos de fórmula 1, en la que

A es CH₂, O o N-alquilo C₁₋₄;

R¹ se selecciona entre

• NHR^{1.2} o NMeR^{1.2};

5 R^{1.2} se selecciona entre

• heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, CH₂COO-alquilo C₁₋₆, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COR^{1.2.3}, COO-alquilo C₁₋₆, CONH₂, O-alquilo C₁₋₆, halógeno, CN, SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂ o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆;

10 • heteroarilo, opcionalmente sustituido con un anillo carbocíclico no aromático de cinco o seis miembros que contiene independientemente de cualquier otro dos N, O, S o SO₂, que reemplaza un átomo de carbono del anillo;

15 • benzotiazolilo, indazolilo, dihidroindolilo, indanilo, tetrahydroquinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en N(alquilo C₁₋₆)₂, CONH-alquilo C₁₋₆ y =O;

• piperidinilo, opcionalmente sustituido con piridinilo;

• 4,5-dihidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente sustituido con NHCO-alquilo C₁₋₆,

20 R^{1.2.1} H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, alqueno C₁₋₄-fenilo, alqueno C₁₋₄-furanilo, cicloalquilo C₃₋₆, alqueno C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₆ o un anillo carbocíclico no aromático de cinco o seis miembros, que contiene opcional e independientemente de cualquier otro uno o dos N, O, S o SO₂, que reemplaza un átomo de carbono del anillo, opcionalmente sustituido con 4-ciclopropilmetil-piperazinilo

R^{1.2.2} H o alquilo C₁₋₆;

25 R^{1.2.3} un anillo carbocíclico no aromático de cinco o seis miembros, que contiene opcional e independientemente de cualquier otro uno o dos N, O, S o SO₂, que reemplaza un átomo de carbono del anillo;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en alqueno C₁₋₆-fenilo, alqueno C₁₋₆-naftilo y alqueno C₁₋₆-tiofenilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, O-haloalquilo C₁₋₆ y halógeno;

R³ es H o alquilo C₁₋₄;

30 R⁴ es H o alquilo C₁₋₄;

o R³ y R⁴ forman juntos un grupo CH₂-CH₂.

Otra realización de la presente invención son compuestos de fórmula 1, en la que

A es CH₂, O o N-alquilo C₁₋₄;

R¹ se selecciona entre

35 • NHR^{1.2} y NMeR^{1.2};

R^{1.2} se selecciona entre

40 • heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, CH₂COO-alquilo C₁₋₆, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COR^{1.2.3}, COO-alquilo C₁₋₆, CONH₂, O-alquilo C₁₋₆, halógeno, CN, SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂ o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆;

• heteroarilo, opcionalmente sustituido con un anillo carbocíclico no aromático de cinco o seis miembros que contiene independientemente de cualquier otro dos N, O, S o SO₂, que reemplaza un átomo de carbono del anillo;

45 R^{1.2.1} H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, alqueno C₁₋₄-fenilo, alqueno C₁₋₄-furanilo, cicloalquilo C₃₋₆, alqueno C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₆ o un anillo carbocíclico no aromático de cinco o seis miembros, que contiene opcional e independientemente de cualquier otro uno o dos N, O, S o SO₂, que

reemplaza un átomo de carbono del anillo, opcionalmente sustituido con 4-ciclopropilmetil-piperazinilo

R^{1.2.2} H o alquilo C₁₋₆;

R^{1.2.3} un anillo carbocíclico no aromático de cinco o seis miembros, que contiene opcional e independientemente de cualquier otro uno o dos N, O, S o SO₂, que reemplaza un átomo de carbono del anillo;

5 R² se selecciona entre el grupo que consiste en alquileo C₁₋₆-fenilo, alquileo C₁₋₆-naftilo y alquileo C₁₋₆-tiofenilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, O-haloalquilo C₁₋₆ y halógeno;

R³ es H o alquilo C₁₋₄;

10 R⁴ es H o alquilo C₁₋₄;

o R³ y R⁴ forman juntos un grupo CH₂-CH₂.

Otra realización de la presente invención son compuestos de fórmula 1, en la que

A es CH₂, O o N-alquilo C₁₋₄;

R¹ se selecciona entre

15 • NHCH₂-R^{1.3};

R^{1.3} se selecciona entre fenilo, pirazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, indolilo u oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, O-alquilo C₁₋₆, O-haloalquilo C₁₋₆, fenilo y pirrolidinilo;

20 R² se selecciona entre el grupo que consiste en alquileo C₁₋₆-fenilo, alquileo C₁₋₆-naftilo y alquileo C₁₋₆-tiofenilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, O-haloalquilo C₁₋₆ y halógeno;

R³ es H o alquilo C₁₋₄;

R⁴ es H o alquilo C₁₋₄;

o R³ y R⁴ forman juntos un grupo CH₂-CH₂.

25 Otra realización de la presente invención son compuestos de fórmula 1, en la que

A es CH₂, O o N-alquilo C₁₋₄;

R¹ se selecciona entre

• NHR^{1.1} o NMeR^{1.1};

• NHR^{1.2} o NMeR^{1.2};

30 • NHCH₂-R^{1.3};

• NH-cicloalquilo C₃₋₆, mientras que, opcionalmente, un átomo de carbono está reemplazado por un átomo de nitrógeno, mientras que el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, NHSO₂-fenilo, NHCONH-fenilo, halógeno, CN, SO₂-alquilo C₁₋₆ y COO-alquilo C₁₋₆;

35 • un anillo bicíclico C₉ ó 10, mientras que uno o dos átomos de carbono está reemplazado por átomos de nitrógeno y el sistema anular se une mediante un átomo de nitrógeno a la estructura básica de fórmula 1 y mientras que el sistema anular está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, COO-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, NO₂, halógeno, CN, NHSO₂-alquilo C₁₋₆ y metoxifenilo;

40 • un grupo seleccionado entre NHCH(piridinil)CH₂COO-alquilo C₁₋₆ y NHCH(CH₂O-alquilo C₁₋₆)-benzimidazolilo, opcionalmente sustituido con Cl;

• o 1-aminociclopentilo, opcionalmente sustituido con metil-oxadiazol;

R^{1.1} es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, CH₂CON(alquilo C₁₋₆)₂, CH₂NHCONH-cicloalquilo C₃₋₆, CN, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2},

COO-alquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, SO₂-alquilo C₁₋₆, SO₂-alquilenos C₁₋₆-OH, SO₂-cicloalquilo C₃₋₆, SO₂-piperidinilo, SO₂NH-alquilo C₁₋₆, SO₂N(alquilo C₁₋₆)₂, halógeno, CN, CO-morfolinilo, CH₂-piridinilo o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, NHalquilo C₁₋₆, =O;

5 R^{1.1.1} H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₆, CH₂CON(alquilo C₁₋₆)₂, CH₂CO-azetindinilo, alquilenos C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, CH₂-piranilo, CH₂-tetrahydrofuranilo, CH₂-furanilo, alquilenos C₁₋₆-OH o tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;

R^{1.1.2} H, alquilo C₁₋₆ o SO₂alquilo C₁₋₆;

10 o R^{1.1.1} y R^{1.1.2} forman juntos un anillo carbocíclico de cuatro, cinco o seis miembros, que contiene opcionalmente un O, que reemplaza un átomo de carbono del anillo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en CH₂OH

R^{1.2} se selecciona entre

15 • heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, CH₂COO-alquilo C₁₋₆, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COO-alquilo C₁₋₆, CONH₂, O-alquilo C₁₋₆, halógeno, CN, CO-pirrolidinilo, CO-morfolinilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆;

• benzotiazolilo, indazolilo, dihidroindolilo, indanilo, tetrahydroquinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en N(alquilo C₁₋₆)₂, CONH-alquilo C₁₋₆ y =O;

20 • piperidinilo, opcionalmente sustituido con piridinilo;

• 4,5-dihidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente sustituido con NHCO-alquilo C₁₋₆,

R^{1.2.1} H o alquilo C₁₋₆;

R^{1.2.2} H o alquilo C₁₋₆;

25 R^{1.3} se selecciona entre fenilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, indolilo u oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, O-alquilo C₁₋₆ y O-haloalquilo C₁₋₆;

30 R² se selecciona entre alquilenos C₁₋₆-fenilo o alquilenos C₁₋₆-naftilo, ambos opcionalmente sustituidos con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, O-haloalquilo C₁₋₆, halógeno; o CH₂-tiofenilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno;

R³ es H o alquilo C₁₋₄;

R⁴ es H o alquilo C₁₋₄;

o R³ y R⁴ forman juntos un grupo CH₂-CH₂.

Otra realización de la presente invención son compuestos de fórmula 1, en la que

35 A es CH₂, O o NMe;

R¹ se selecciona entre

• NHR^{1.1} o NMeR^{1.1};

• NHR^{1.2} o NMeR^{1.2};

• NHCH₂-R^{1.3};

40 • NH-ciclohexilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, NHSO₂-fenilo, NHCONH-fenilo o halógeno;

• NH-pirrolidinilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en SO₂-alquilo C₁₋₄ o COO-alquilo C₁₋₄;

45 • piperidinilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en NHSO₂-alquilo C₁₋₄ y m-metoxifenilo;

• dihidro-indolilo, dihidro-isoindolilo, tetrahidro-quinolinilo o tetrahidro-isoquinolinilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, COO-alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, NO₂ y halógeno;

5 • un grupo seleccionado entre NHCH(piridinil)CH₂COO-alquilo C₁₋₄ y NHCH(CH₂O-alquil C₁₋₄)-benzimidazolilo, opcionalmente sustituido con Cl;

• o 1-aminociclopentilo, opcionalmente sustituido con metil-oxadiazol;

10 R^{1.1} es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, CH₂CON(alquilo C₁₋₄)₂, CH₂NHCONH-cicloalquilo C₃₋₆, CN, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COO-alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, SO₂-alquilo C₁₋₄, SO₂-alquilenilo C₁₋₄-OH, SO₂-cicloalquilo C₃₋₆, SO₂-piperidinilo, SO₂NH-alquilo C₁₋₄, SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂, halógeno, CO-morfolinilo, CH₂-piridinilo o imidazolidinilo, piperidinilo, oxazinanilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo y pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, NHalquilo C₁₋₄ y =O;

15 R^{1.1.1} H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₄, CH₂CON(alquilo C₁₋₄)₂, CH₂CO-azetindinilo, alquilenilo C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₆, CH₂-piranilo, CH₂-tetrahidrofuranilo, CH₂-furanilo, alquilenilo C₁₋₄-OH o tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

R^{1.1.2} H, alquilo C₁₋₄ o SO₂alquilo C₁₋₄;

20 o R^{1.1.1} y R^{1.1.2} forman juntos un anillo carbocíclico de cuatro, cinco o seis miembros, que contiene opcionalmente un O, que reemplaza un átomo de carbono del anillo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en CH₂OH

R^{1.2} se selecciona entre

25 • piridinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo o tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, CH₂COO-alquilo C₁₋₄, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COO-alquilo C₁₋₄, CONH₂, O-alquilo C₁₋₄, halógeno, CO-pirrolidinilo, CO-morfolinilo o pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo o oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄;

30 • benzotiazolilo, indazolilo, dihidroindolilo, indanilo, tetrahidroquinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en N(alquilo C₁₋₄)₂, CONH-alquilo C₁₋₄ y =O;

• piperidinilo, opcionalmente sustituido con piridinilo;

• 4,5-dihidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente sustituido con NHCO-alquilo C₁₋₄,

R^{1.2.1} H o alquilo C₁₋₄;

R^{1.2.2} H o alquilo C₁₋₄;

35 R^{1.3} se selecciona entre fenilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, indolilo u oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, O-alquilo C₁₋₄ y O-haloalquilo C₁₋₄;

40 R² se selecciona entre alquilenilo C₁₋₆-fenilo o alquilenilo C₁₋₆-naftilo, ambos opcionalmente sustituidos con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, O-haloalquilo C₁₋₄, halógeno; o CH₂-tiofenilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno;

R³ es H;

R⁴ es H;

o R³ y R⁴ forman juntos un grupo CH₂-CH₂.

Otra realización de la presente invención son compuestos de fórmula 1, en la que

45 A es CH₂, O o NMe;

R¹ se selecciona entre

• NHR^{1.1} o NMeR^{1.1};

- $\text{NHR}^{1,2}$ o $\text{NMeR}^{1,2}$;
 - $\text{NHCH}_2\text{-R}^{1,3}$;
 - NH-piperidinilo, opcionalmente sustituido con piridinilo;
 - NH-ciclohexilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en t-Bu, NHSO_2 -fenilo, NHCONH -fenilo y F;
 - NH-pirrolidinilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en SO_2Me y COO-t-Bu ;
 - piperidinilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en NHSO_2 -n-Bu y m-metoxifenilo;
 - dihidro-indolilo, dihidro-isoindolilo, tetrahidro-quinolinilo o tetrahidro-isoquinolinilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Me, COOMe , CF_3 , OMe, NO_2 , F y Br;
 - un grupo seleccionado entre $\text{NHCH}(\text{piridinil})\text{CH}_2\text{COOMe}$ y $\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OMe})$ -benzimidazolilo, opcionalmente sustituido con Cl;
 - o 1-aminociclopentilo, opcionalmente sustituido con metil-oxadiazol;
- $\text{R}^{1.1}$ es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Me, Et, t-Bu, CF_3 , $\text{CH}_2\text{CONMe}_2$, CH_2NHCONH -ciclohexilo, CN, $\text{CONR}^{1.1.1}\text{R}^{1.1.2}$, COOMe , COOEt , OMe, SO_2Me , $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, SO_2Et , SO_2 -ciclopropilo, SO_2 -piperidinilo, SO_2NHEt , SO_2NMeEt , F, Cl, CO-morfolinilo, CH_2 -piridinilo, o imidazolidinilo, piperidinilo, oxazinanilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo y pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Me, NHMe y =O;
- $\text{R}^{1.1.1}$ H, Me, Et, t-Bu, i-Pr, ciclopropilo, CH_2 -i-Pr, CH_2 -t-Bu, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, CH_2CHF_2 , $\text{CH}_2\text{CONMe}_2$, CH_2CO -azetindinilo, CH_2 -ciclopropilo, CH_2 -ciclobutilo, CH_2 -piranilo, CH_2 -tetrahidrofuranilo, CH_2 -furanilo, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ o tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con Me;
- $\text{R}^{1.1.2}$ H, Me, Et, SO_2Me o SO_2Et
- o $\text{R}^{1.1.1}$ y $\text{R}^{1.1.2}$ forman juntos un anillo carbocíclico de cuatro, cinco o seis miembros, que contiene opcionalmente un O, que reemplaza un átomo de carbono del anillo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en CH_2OH
- $\text{R}^{1.2}$ se selecciona entre
- piridinilo, pirrolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo o tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Me, Et, Pr, Bu, ciclopropilo, CH_2COOEt , $\text{CONR}^{1.2.1}\text{R}^{1.2.2}$, COOMe , COOEt , CONH_2 , OMe, Cl, Br CO-pirrolidinilo, CO-morfolinilo o pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo o oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con Me;
 - benzotiazolilo, indazolilo, dihidro-indolilo, indanilo o tetrahidro-quinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en NMe_2 , CONHMe y =O;
 - 4,5-dihidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente sustituido con NHCOMe ,
- $\text{R}^{1.2.1}$ H o Me;
- $\text{R}^{1.2.2}$ H o Me;
- $\text{R}^{1.3}$ se selecciona entre fenilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, indolilo u oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Me, Et, Pr, ciclopentilo, OMe y OCHF_2 ;
- R^2 se selecciona entre CH_2 -fenilo o CH_2 -naftilo, ambos opcionalmente sustituidos con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en CH_3 , CF_3 , OCF_3 , F, Cl, Br y Et; o CH_2 -tiofenilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Cl y Br;
- R^3 es H;
- R^4 es H;
- o R^3 y R^4 forman juntos un grupo $\text{CH}_2\text{-CH}_2$.

Otra realización de la presente invención son compuestos de fórmula 1, en la que

A es CH₂, O o NMe;

R¹ se selecciona entre

• NHR^{1.1}

5 • NHR^{1.2},

R^{1.1} es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Me, Et, Pr, Bu, CF₃, CH₂CONMe₂, CH₂NHCONH-ciclohexilo, CN, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COOMe, COOEt, OMe, SO₂Me, SO₂CH₂CH₂OH, SO₂Et, SO₂-ciclopropilo, SO₂-piperidinilo, SO₂NHEt, SO₂NMeEt, F, Cl, CO-morfolinilo, CH₂-piridinilo, o imidazolidinilo, piperidinilo, oxazinanilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo y pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Me, NHMe y =O;

10

R^{1.1.1} H, Me, Et, t-Bu, i-Pr, ciclopropilo, CH₂-i-Pr, CH₂-t-Bu, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CHF₂, CH₂CONMe₂, CH₂CO-azetidinilo, CH₂-ciclopropilo, CH₂-ciclobutilo, CH₂-piranilo, CH₂-tetrahydrofuranilo, CH₂-furanilo, CH₂CH₂OH o tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con Me;

15

R^{1.1.2} H, Me, Et, SO₂Me o SO₂Et

o R^{1.1.1} y R^{1.1.2} forman juntos un anillo carbocíclico de cuatro, cinco o seis miembros, que contiene opcionalmente un O, que reemplaza un átomo de carbono del anillo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en CH₂OH

R^{1.2} se selecciona entre

20 • piridinilo, pirrolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo o tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Me, Et, Pr, Bu, ciclopropilo, CH₂COOEt, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COOMe, COOEt, CONH₂, OMe, Cl, Br CO-pirrolidinilo, CO-morfolinilo o pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo o oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con Me;

25

• benzotiazolilo, indazolilo, dihidro-indolilo, indanilo o tetrahydro-quinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en NMe₂, CONHMe y =O;

• 4,5-dihidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente sustituido con NHCOMe,

R^{1.2.1} H o Me;

R^{1.2.2} H o Me;

30 R² se selecciona entre CH₂-fenilo o CH₂-naftilo, ambos opcionalmente sustituidos con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en CH₃, CF₃, OCF₃, F, Cl, Br y Et;

30

R³ es H;

R⁴ es H.

Otra realización de la presente invención son compuestos de fórmula 1, en la que

A es CH₂, O o NMe;

35 R¹ se selecciona entre

• NHR^{1.1} o NMeR^{1.1};

• NHR^{1.2} o NMeR^{1.2};

• NHCH₂-R^{1.3};

40

R^{1.1} es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Me, Et, Pr, Bu, CF₃, CH₂CONMe₂, CH₂NHCONH-ciclohexilo, CN, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COOMe, COOEt, OMe, SO₂Me, SO₂CH₂CH₂OH, SO₂Et, SO₂-ciclopropilo, SO₂-piperidinilo, SO₂NHEt, SO₂NMeEt, F, Cl, CO-morfolinilo, CH₂-piridinilo, o imidazolidinilo, piperidinilo, oxazinanilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo y pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Me, NHMe y =O;

45

R^{1.1.1} H, Me, Et, Pr, Bu, ciclopropilo, CH₂-Pr, CH₂-Bu, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CHF₂, CH₂CONMe₂,

CH₂CO-azetindinilo, CH₂-ciclopropilo, CH₂-ciclobutilo, CH₂-piranilo, CH₂-tetrahidrofuranilo, CH₂-furanilo, CH₂CH₂OH o tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con Me;

R^{1.1.2} H, Me, Et, SO₂Me o SO₂Et

5 o R^{1.1.1} y R^{1.1.2} forman juntos un anillo carbocíclico de cuatro, cinco o seis miembros, que contiene opcionalmente un O, que reemplaza un átomo de carbono del anillo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en CH₂OH

R^{1.2} se selecciona entre

10 • piridinilo, pirrolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo o tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Me, Et, Pr, Bu, ciclopropilo, CH₂COOEt, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COOMe, COOEt, CONH₂, OMe, Cl, Br CO-pirrolidinilo, CO-morfolinilo o pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo o oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con Me;

• benzotiazolilo, indazolilo, dihidro-indolilo, indanilo o tetrahidro-quinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en NMe₂, CONHMe y =O;

• 4,5-dihidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente sustituido con NHCOMe,

15 R^{1.2.1} H o Me;

R^{1.2.2} H o Me;

R^{1.3} se selecciona entre fenilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, indolilo u oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Me, Et, Pr, ciclopentilo, OMe y OCHF₂;

20 R² se selecciona entre CH₂-fenilo o CH₂-naftilo, ambos opcionalmente sustituidos con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en CH₃, CF₃, OCF₃, F, Cl, Br y Et; o CH₂-tiofenilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Cl y Br;

R³ es H;

R⁴ es H;

25 o R³ y R⁴ forman juntos un grupo CH₂-CH₂.

Otra realización de la presente invención son compuestos de fórmula 1, en la que

A es CH₂, O o NMe;

R¹ se selecciona entre

• NHR^{1.1} o NMeR^{1.1};

30 R^{1.1} es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Me, Et, t-Bu, CF₃, CH₂CONMe₂, CH₂NHCONH-ciclohexilo, CN, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COOMe, COOEt, OMe, SO₂Me, SO₂CH₂CH₂OH, SO₂Et, SO₂-ciclopropilo, SO₂-piperidinilo, SO₂NHEt, SO₂NMeEt, F, Cl, CO-morfolinilo, CH₂-piridinilo, o imidazolidinilo, piperidinilo, oxazinanilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo y pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Me, NHMe y =O;

35 R^{1.1.1} H, Me, Et, Bu, Pr, ciclopropilo, CH₂-Pr, CH₂-Bu, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CHF₂, CH₂CONMe₂, CH₂CO-azetindinilo, CH₂-ciclopropilo, CH₂-ciclobutilo, CH₂-piranilo, CH₂-tetrahidrofuranilo, CH₂-furanilo, CH₂CH₂OH o tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con Me;

R^{1.1.2} H, Me, Et, SO₂Me o SO₂Et

40 o R^{1.1.1} y R^{1.1.2} forman juntos un anillo carbocíclico de cuatro, cinco o seis miembros, que contiene opcionalmente un O, que reemplaza un átomo de carbono del anillo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en CH₂OH;

45 R² se selecciona entre CH₂-fenilo o CH₂-naftilo, ambos opcionalmente sustituidos con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en CH₃, CF₃, OCF₃, F, Cl, Br y Et; o CH₂-tiofenilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Cl y Br;

R³ es H;

R⁴ es H;
o R³ y R⁴ forman juntos un grupo CH₂-CH₂.

Otra realización de la presente invención son compuestos de fórmula 1, en la que

A es CH₂, O o NMe;

5 R¹ se selecciona entre
• NHR^{1.1} o NMeR^{1.1};

10 R^{1.1} es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Me, Et, t-Bu, CF₃, CH₂CONMe₂, CH₂NHCONH-ciclohexilo, CN, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COOMe, COOEt, OMe, SO₂Me, SO₂CH₂CH₂OH, SO₂Et, SO₂-ciclopropilo, SO₂-piperidinilo, SO₂NHEt, SO₂NMeEt, F, Cl, CO-morfolinilo, CH₂-piridinilo, o imidazolidinilo, piperidinilo, oxazinanilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo y pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Me, NHMe y =O;

15 R^{1.1.1} H, Me, Et, Bu, Pr, ciclopropilo, CH₂-Pr, CH₂-Bu, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CHF₂, CH₂CONMe₂, CH₂CO-azetindinilo, CH₂-ciclopropilo, CH₂-ciclobutilo, CH₂-piranilo, CH₂-tetrahydrofuranilo, CH₂-furanilo, CH₂CH₂OH o tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con Me;

R^{1.1.2} H, Me, Et, SO₂Me o SO₂Et

o R^{1.1.1} y R^{1.1.2} forman juntos un anillo carbocíclico de cuatro, cinco o seis miembros, que contiene opcionalmente un O, que reemplaza un átomo de carbono del anillo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en CH₂OH;

20 R² se define como en la tabla 1 que se muestra a continuación;

R³ es H;

R⁴ es H;

Otra realización de la presente invención son compuestos de fórmula 1, en la que

A es CH₂, O o NMe;

25 R¹ se selecciona entre
• NHR^{1.1} o NMeR^{1.1};

30 R^{1.1} es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Me, Et, t-Bu, CF₃, CH₂CONMe₂, CH₂NHCONH-ciclohexilo, CN, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COOMe, COOEt, OMe, SO₂Me, SO₂CH₂CH₂OH, SO₂Et, SO₂-ciclopropilo, SO₂-piperidinilo, SO₂NHEt, SO₂NMeEt, F, Cl, CO-morfolinilo, CH₂-piridinilo, o imidazolidinilo, piperidinilo, oxazinanilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo y pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Me, NHMe y =O;

35 y R^{1.1.1} y R^{1.1.2} forman juntos un anillo carbocíclico de cuatro, cinco o seis miembros, que contiene opcionalmente un O, que reemplaza un átomo de carbono del anillo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en CH₂OH;

R² se define como en la tabla 1 que se muestra a continuación;

R³ es H;

R⁴ es H;

Otra realización de la presente invención son compuestos de fórmula 1, en la que

40 A es CH₂, O o NMe;

R¹ se selecciona entre
• NHR^{1.1} o NMeR^{1.1};

45 R^{1.1} es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Me, Et, t-Bu, CF₃, CH₂CONMe₂, CH₂NHCONH-ciclohexilo, CN, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COOMe, COOEt, OMe, F y Cl;

R^{1.1.1} H, Me, Et, Bu, Pr, ciclopropilo, CH₂-Pr, CH₂-Bu, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CHF₂, CH₂CONMe₂, CH₂CO-azetindinilo, CH₂-ciclopropilo, CH₂-ciclobutilo, CH₂-piranilo, CH₂-tetrahydrofuranilo, CH₂-furanilo, CH₂CH₂OH o tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con Me;

R^{1.1.2} H, Me, Et, SO₂Me o SO₂Et

5 R² se define como en la tabla 1 que se muestra a continuación;

R³ es H;

R⁴ es H;

Otra realización de la presente invención son compuestos de fórmula 1, en la que

A es CH₂, O o NMe;

10 R¹ se selecciona entre

• NHR^{1.1} o NMeR^{1.1};

R^{1.1} es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en SO₂Me, SO₂CH₂CH₂OH, SO₂Et, SO₂-ciclopropilo, SO₂-piperidinilo, SO₂NHET y SO₂NMeEt;

15 R^{1.1.1} H, Me, Et, Bu, Pr, ciclopropilo, CH₂-Pr, CH₂-Bu, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CHF₂, CH₂CONMe₂, CH₂CO-azetindinilo, CH₂-ciclopropilo, CH₂-ciclobutilo, CH₂-piranilo, CH₂-tetrahydrofuranilo, CH₂-furanilo, CH₂CH₂OH o tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con Me;

R^{1.1.2} H, Me, Et, SO₂Me o SO₂Et

R² se define como en la tabla 1 que se muestra a continuación;

R³ es H;

20 R⁴ es H;

Otra realización de la presente invención son compuestos de fórmula 1, en la que

A es CH₂, O o NMe;

R¹ se selecciona entre

• NHR^{1.1} o NMeR^{1.1};

25 R^{1.1} es fenilo, opcionalmente sustituido con un resto seleccionado entre el grupo que consiste en Me, Et, t-Bu, CF₃, CH₂CONMe₂, CH₂NHCONH-ciclohexilo, CN, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COOMe, COOEt, OMe, SO₂Me, SO₂CH₂CH₂OH, SO₂Et, SO₂-ciclopropilo, SO₂-piperidinilo, SO₂NHET, SO₂NMeEt, F y Cl, y además con un resto seleccionado entre el grupo que consiste en CO-morfolinilo, CH₂-piridinilo o imidazolidinilo, piperidinilo, oxazinanilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo y pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Me, NHMe y =O;

30 R^{1.1.1} H, Me, Et, Bu, Pr, ciclopropilo, CH₂-Pr, CH₂-Bu, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CHF₂, CH₂CONMe₂, CH₂CO-azetindinilo, CH₂-ciclopropilo, CH₂-ciclobutilo, CH₂-piranilo, CH₂-tetrahydrofuranilo, CH₂-furanilo, CH₂CH₂OH o tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con Me;

35 R^{1.1.2} H, Me, Et, SO₂Me o SO₂Et

R² se define como en la tabla 1 que se muestra a continuación;

R³ es H;

R⁴ es H;

Otra realización de la presente invención son compuestos de fórmula 1, en la que

40 A es CH₂, O o NMe;

R¹ se selecciona entre

• NHR^{1.2} o NMeR^{1.2};

R^{1.2} se selecciona entre

• piridinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo o tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Me, Et, Pr, Bu, ciclopropilo, CH₂COOEt, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COOMe, COOEt, CONH₂, OMe, Cl, Br CO-pirrolidinilo, CO-morfolinilo o pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo o oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con Me;

• benzotiazolilo, indazolilo, dihidro-indolilo, indanilo o tetrahidro-quinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en NMe₂, CONHMe y =O;

• 4,5-dihidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente sustituido con NHCOMe,

R^{1.2.1} H o Me;

R^{1.2.2} H o Me;

R² se selecciona entre CH₂-fenilo o CH₂-naftilo, ambos opcionalmente sustituidos con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en CH₃, CF₃, OCF₃, F, Cl, Br y Et; o CH₂-tiofenilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Cl y Br;

R³ es H;

R⁴ es H;

o R³ y R⁴ forman juntos un grupo CH₂-CH₂.

Otra realización de la presente invención son compuestos de fórmula 1, en la que

A es CH₂, O o NMe;

R¹ se selecciona entre

• NHR^{1.2} o NMeR^{1.2};

R^{1.2} se selecciona entre piridinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo o tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Me, Et, n-Pr, i-Pr, Bu, ciclopropilo, CH₂COOEt, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COOMe, COOEt, CONH₂, OMe, Cl, Br CO-pirrolidinilo, CO-morfolinilo o pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo o oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con Me;

R^{1.2.1} H o Me;

R^{1.2.2} H o Me;

R² se selecciona entre CH₂-fenilo o CH₂-naftilo, ambos opcionalmente sustituidos con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en CH₃, CF₃, OCF₃, F, Cl, Br y Et; o CH₂-tiofenilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Cl y Br;

R³ es H;

R⁴ es H;

o R³ y R⁴ forman juntos un grupo CH₂-CH₂.

Otra realización de la presente invención son compuestos de fórmula 1, en la que

A es CH₂, O o NMe;

R¹ se selecciona entre

• NHCH₂-R^{1.3};

R^{1.3} se selecciona entre fenilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, indolilo u oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Me, Et, Pr, ciclopentilo, OMe y OCHF₂;

R² se selecciona entre CH₂-fenilo o CH₂-naftilo, ambos opcionalmente sustituidos con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en CH₃, CF₃, OCF₃, F, Cl, Br y Et; o CH₂-tiofenilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Cl y Br;

R³ es H;

R⁴ es H;

o R³ y R⁴ forman juntos un grupo CH₂-CH₂.

Otra realización de la presente invención son compuestos de fórmula 1, en la que

A es CH₂, O o NMe;

5 R¹ se selecciona entre

- NH-piperidinilo, opcionalmente sustituido con piridinilo;
- NH-ciclohexilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en t-Bu, NHSO₂-fenilo, NHCONH-fenilo y F;
- 10 • NH-pirrolidinilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en SO₂Me y COO-t-Bu;
- piperidinilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en NHSO₂-n-Bu y m-metoxifenilo;
- dihidro-indolilo, dihidro-isoindolilo, tetrahidro-quinolinilo o tetrahidro-isoquinolinilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Me, COOMe, CF₃, OMe, NO₂, F y Br;
- 15 • un grupo seleccionado entre NHCH(piridinil)CH₂COOMe y NHCH(CH₂OMe)-benzoimidazolilo, opcionalmente sustituido con Cl;
- o 1-aminociclopentilo, opcionalmente sustituido con metil-oxadiazol;

20 R² se selecciona entre CH₂-fenilo o CH₂-naftilo, ambos opcionalmente sustituidos con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en CH₃, CF₃, OCF₃, F, Cl, Br y Et; o CH₂-tiofenilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Cl y Br;

R³ es H;

R⁴ es H;

o R³ y R⁴ forman juntos un grupo CH₂-CH₂.

25 Otra realización de la presente invención son compuestos de fórmula 1, en la que A es CH₂, O o NMe, R¹ se selecciona entre NHR^{1.2} y NMeR^{1.2}; R² se define como en la tabla 1 que se muestra a continuación; R³ es H; R⁴ es y R^{1.2} se selecciona entre

- piridinilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Me, Et, i-Pr, n-Bu, ciclopropilo, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COOMe, COOEt, CONH₂, OMe, Cl, Br CO-pirrolidinilo, CO-morfolinilo o pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo o oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con Me;
- 30 • pirrolilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Me, Et, COOMe y COOEt;
- pirazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Me, Et, ciclopropilo, COOEt y CO-pirrolidinilo;
- 35 • isoxazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en t-Bu y COOEt;
- tiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Me, n-Pr, i-Pr, Bu, COOMe, COOEt, CH₂COOEt y CONR^{1.2.1}R^{1.2.2};
- tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en COOEt;
- 40 • benzotiazolilo, indazolilo, dihidro-indolilo, indanilo o tetrahidro-quinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en NMe₂, CONHMe y =O;
- 4,5-dihidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente sustituido con NHCMe,

y

R^{1.2.1} es H o Me;

R^{1.2.2} es H o Me.

Otra realización de la presente invención son compuestos de fórmula 1, en la que A es CH₂, O o NMe, R¹ se selecciona entre NHR^{1.2}, NMeR^{1.2}; R² se define como en la tabla 1 que se muestra a continuación; R³ es H; R⁴ es y R^{1.2} se selecciona entre

- 5
- piridinilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Me, Et, i-Pr, n-Bu, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COOMe, COOEt, CONH₂, OMe, Cl y Br;
 - pirrolilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Me, Et, COOMe y COOEt;
 - pirazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Me, Et, ciclopropilo, COOEt y CO-pirrolidinilo;
 - isoxazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en t-Bu y COOEt;
 - tiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Me, n-Pr, i-Pr, Bu, COOMe, COOEt y CONR^{1.2.1}R^{1.2.2};
 - tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en COOEt;
 - benzotiazolilo, indazolilo, dihidro-indolilo, indanilo o tetrahidro-quinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en NMe₂, CONHMe y =O;

y

R^{1.2.1} es H o Me;

20 R^{1.2.2} es H o Me.

Otra realización de la presente invención son compuestos de fórmula 1, en la que

- 25
- A es CH₂, O o NMe, R¹ se selecciona entre NHR^{1.2} y NMeR^{1.2}; R² se define como en la tabla 1 que se muestra a continuación; R³ es H; R⁴ es H; R^{1.2} es piridinilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Me, Et, i-Pr, n-Bu, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COOMe, COOEt, CONH₂, OMe, Cl y Br; R^{1.2.1} es H o Me y R^{1.2.2} es H o Me.
 - A es CH₂, O o NMe, R¹ se selecciona entre NHR^{1.2} y NMeR^{1.2}; R² se define como en la tabla 1 que se muestra a continuación; R³ es H; R⁴ es H; R^{1.2} es pirrolilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Me, Et, COOMe y COOEt; R^{1.2.1} es H o Me y R^{1.2.2} es H o Me.
 - A es CH₂, O o NMe, R¹ se selecciona entre NHR^{1.2} y NMeR^{1.2}; R² se define como en la tabla 1 que se muestra a continuación; R³ es H; R⁴ es H; R^{1.2} es pirazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Me, Et, ciclopropilo, COOEt y CO-pirrolidinilo; R^{1.2.1} es H o Me y R^{1.2.2} es H o Me.
 - A es CH₂, O o NMe, R¹ se selecciona entre NHR^{1.2} y NMeR^{1.2}; R² se define como en la tabla 1 que se muestra a continuación; R³ es H; R⁴ es H; R^{1.2} es isoxazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en t-Bu y COOEt; R^{1.2.1} es H o Me y R^{1.2.2} es H o Me.
 - A es CH₂, O o NMe, R¹ se selecciona entre NHR^{1.2} y NMeR^{1.2}; R² se define como en la tabla 1 que se muestra a continuación; R³ es H; R⁴ es H; R^{1.2} es tiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Me, n-Pr, i-Pr, Bu, COOMe, COOEt y CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}; R^{1.2.1} es H o Me y R^{1.2.2} es H o Me.
 - A es CH₂, O o NMe, R¹ se selecciona entre NHR^{1.2} y NMeR^{1.2}; R² se define como en la tabla 1 que se muestra a continuación; R³ es H; R⁴ es H; R^{1.2} es tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en COOEt; R^{1.2.1} es H o Me y R^{1.2.2} es H o Me.
 - A es CH₂, O o NMe, R¹ se selecciona entre NHR^{1.2} y NMeR^{1.2}; R² se define como en la tabla 1 que se muestra a continuación; R³ es H; R⁴ es H; R^{1.2} es benzotiazolilo, indazolilo, dihidro-indolilo, indanilo o tetrahidro-quinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en NMe₂, CONHMe y =O; R^{1.2.1} es H o Me y R^{1.2.2} es H o Me.
- 45

Otra realización de la presente invención son compuestos de fórmula 1, en la que todos los grupos se definen como antes, con la excepción de que R^{1.3} se selecciona entre

- fenilo, opcionalmente sustituido con OCHF₂;

- pirazolilo, opcionalmente sustituido con Me o Et;
- isoxazolilo, opcionalmente sustituido con Pr;
- pirimidinilo, opcionalmente sustituido con dos OMe;
- indolilo;

5 • oxadiazolilo, opcionalmente sustituido con ciclopentilo.

Otra realización de la presente invención son compuestos de fórmula 1, en la que todos los grupos se definen como antes, con la excepción de que A es CH₂.

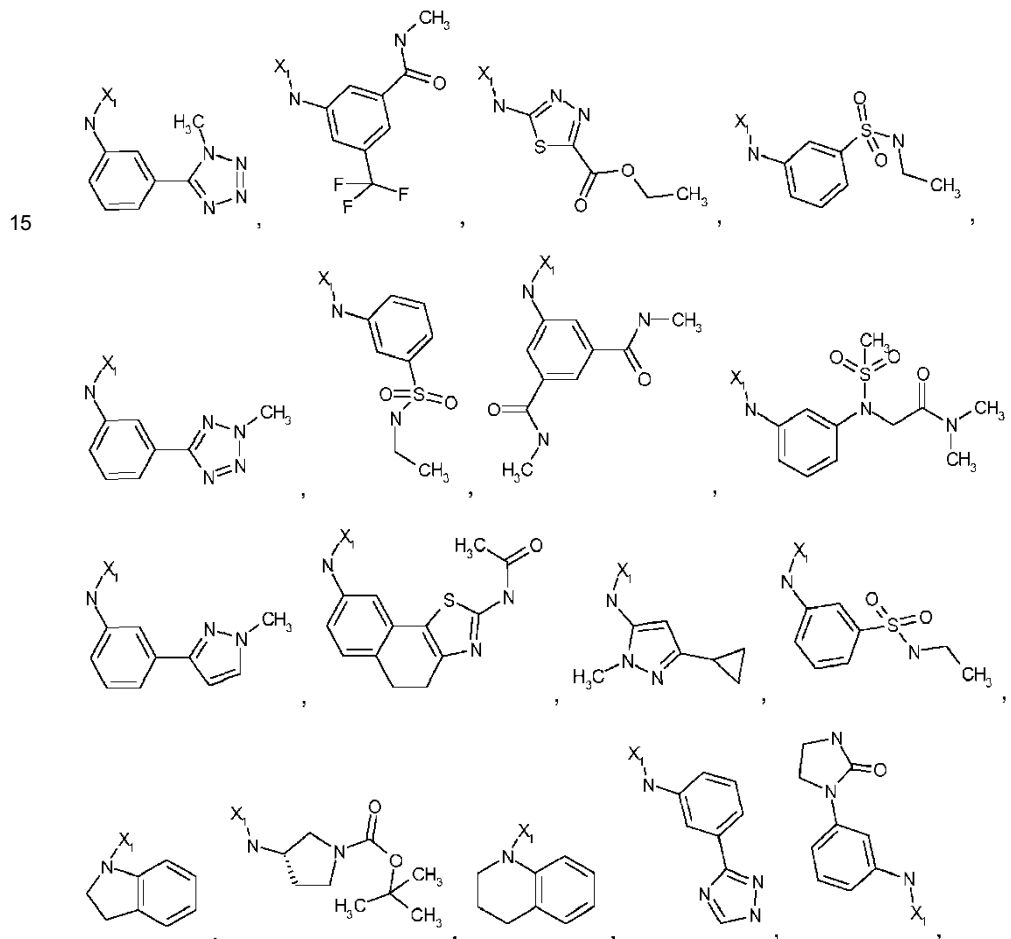
Otra realización de la presente invención son compuestos de fórmula 1, en la que todos los grupos se definen como antes, con la excepción de que A es O.

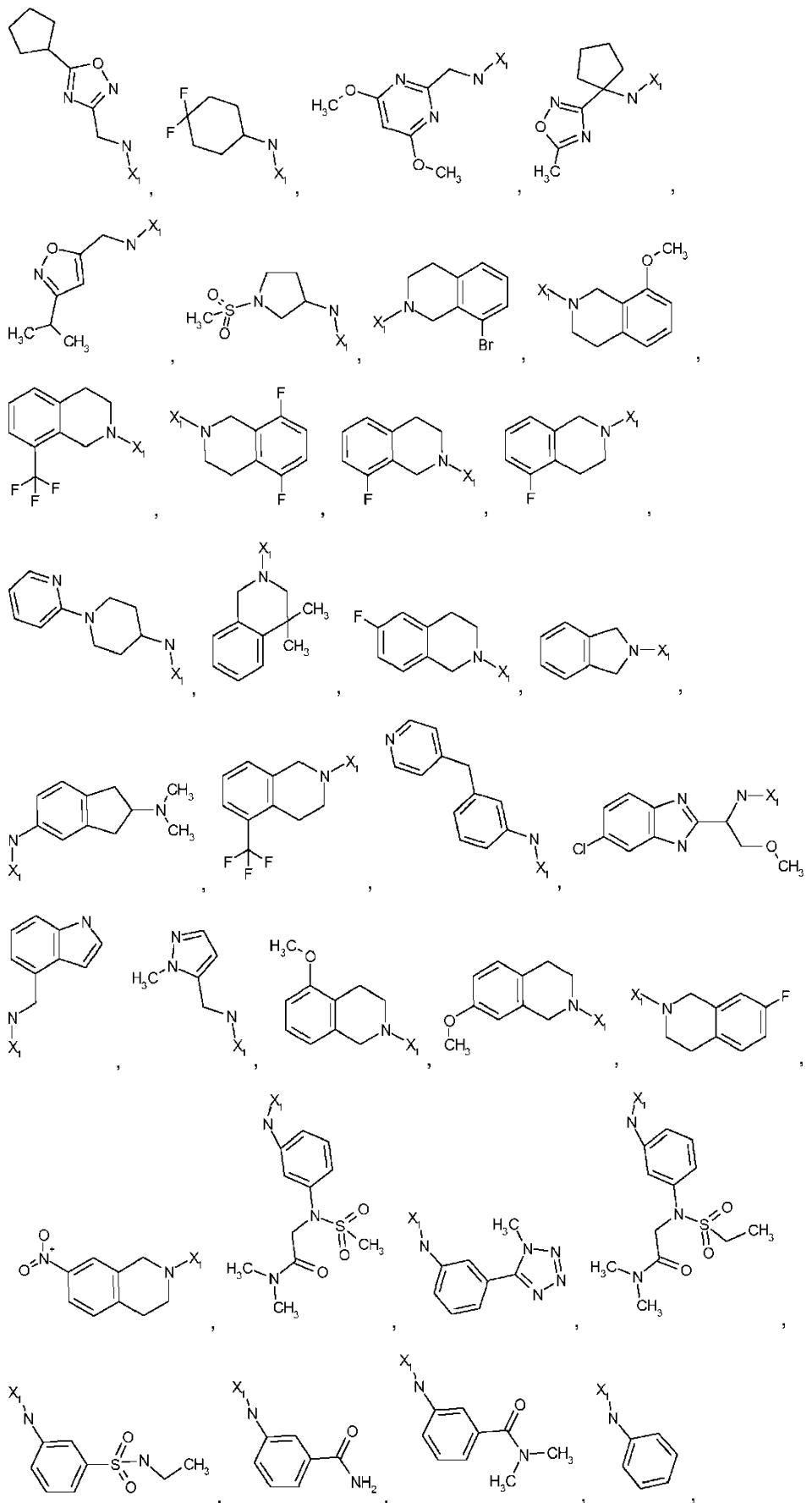
10 Otra realización de la presente invención son compuestos de fórmula 1, en la que todos los grupos se definen como antes, con la excepción de que A es NMe.

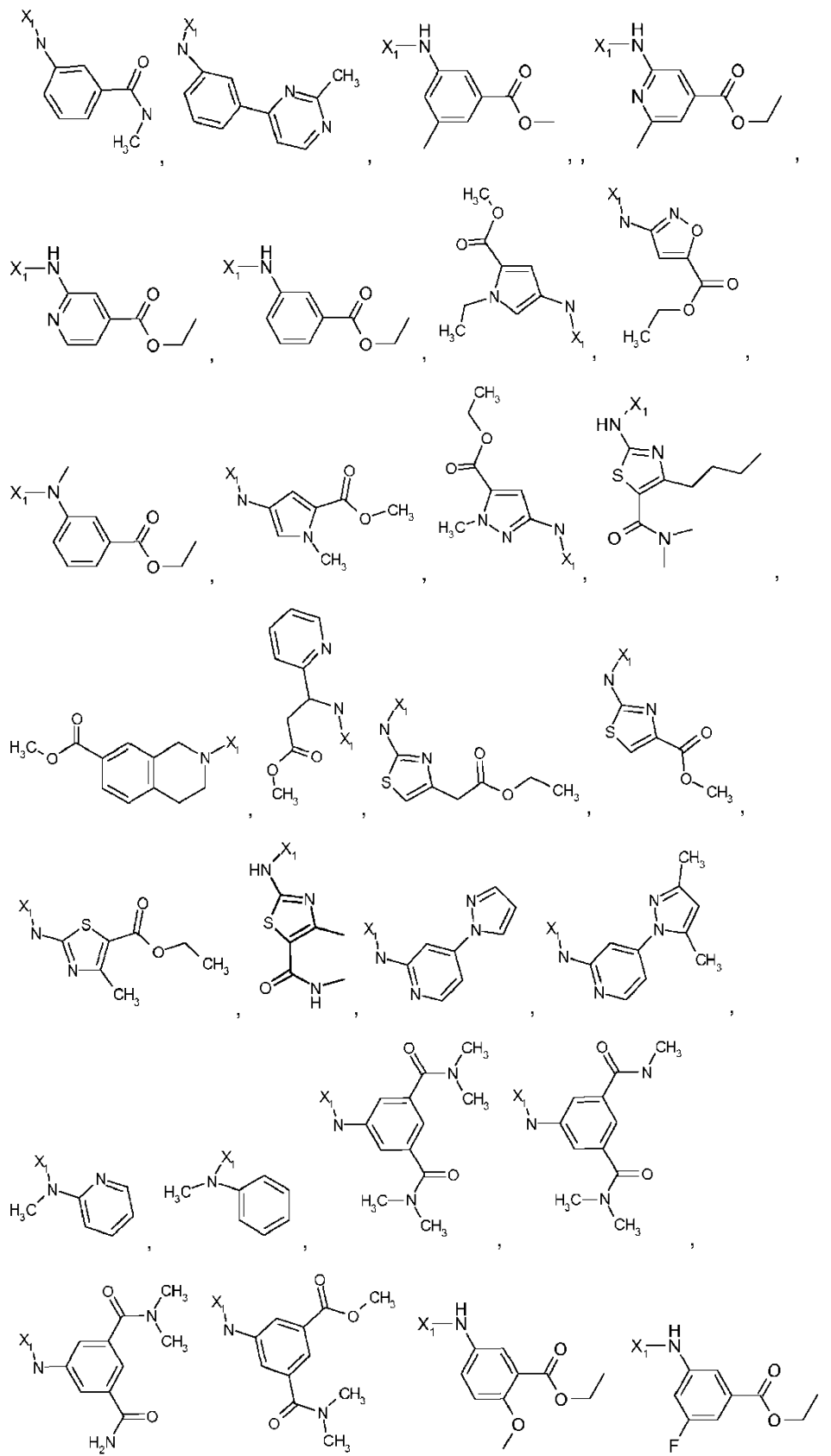
Otra realización de la presente invención son compuestos de fórmula 1, en la que

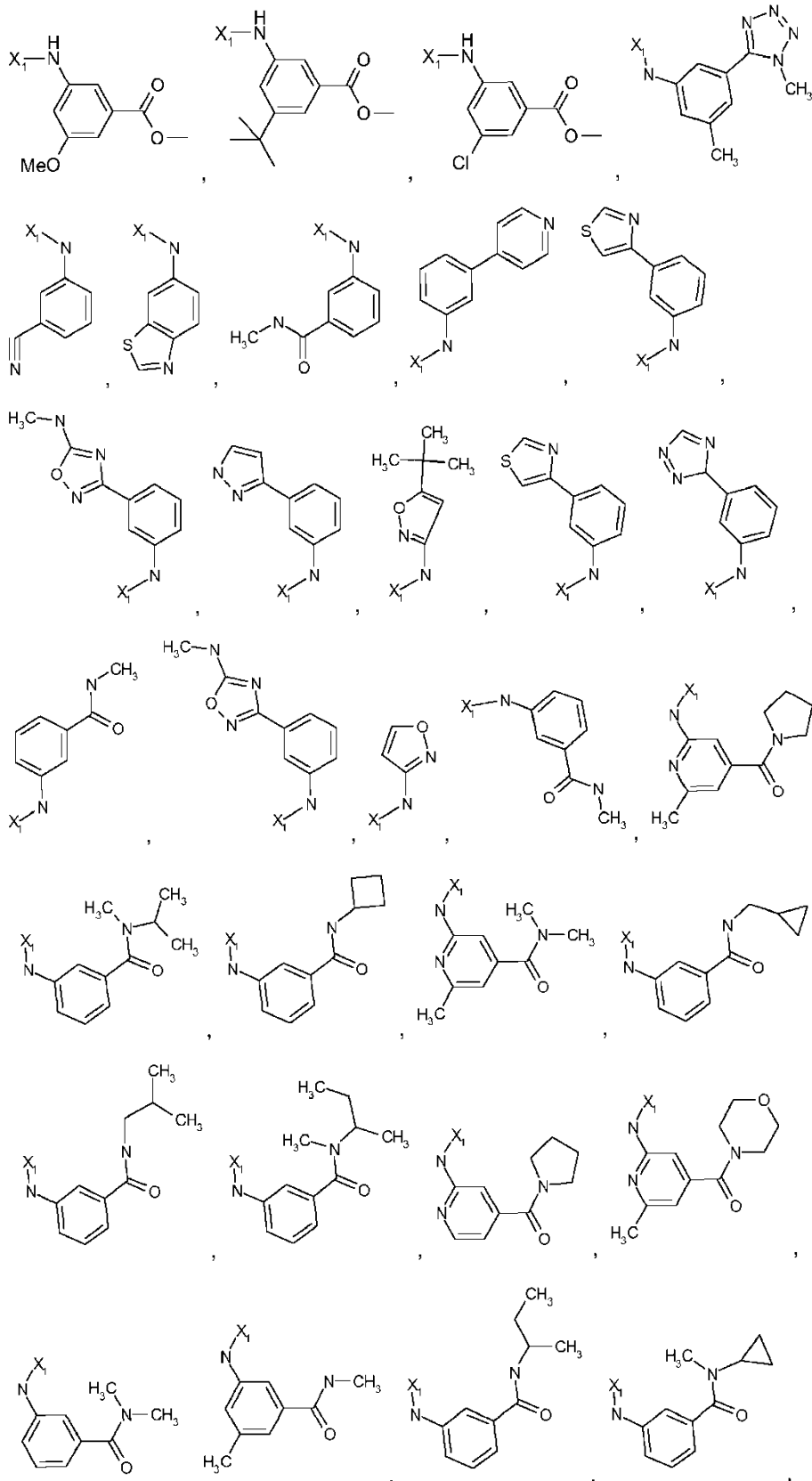
A es CH₂, O o NMe;

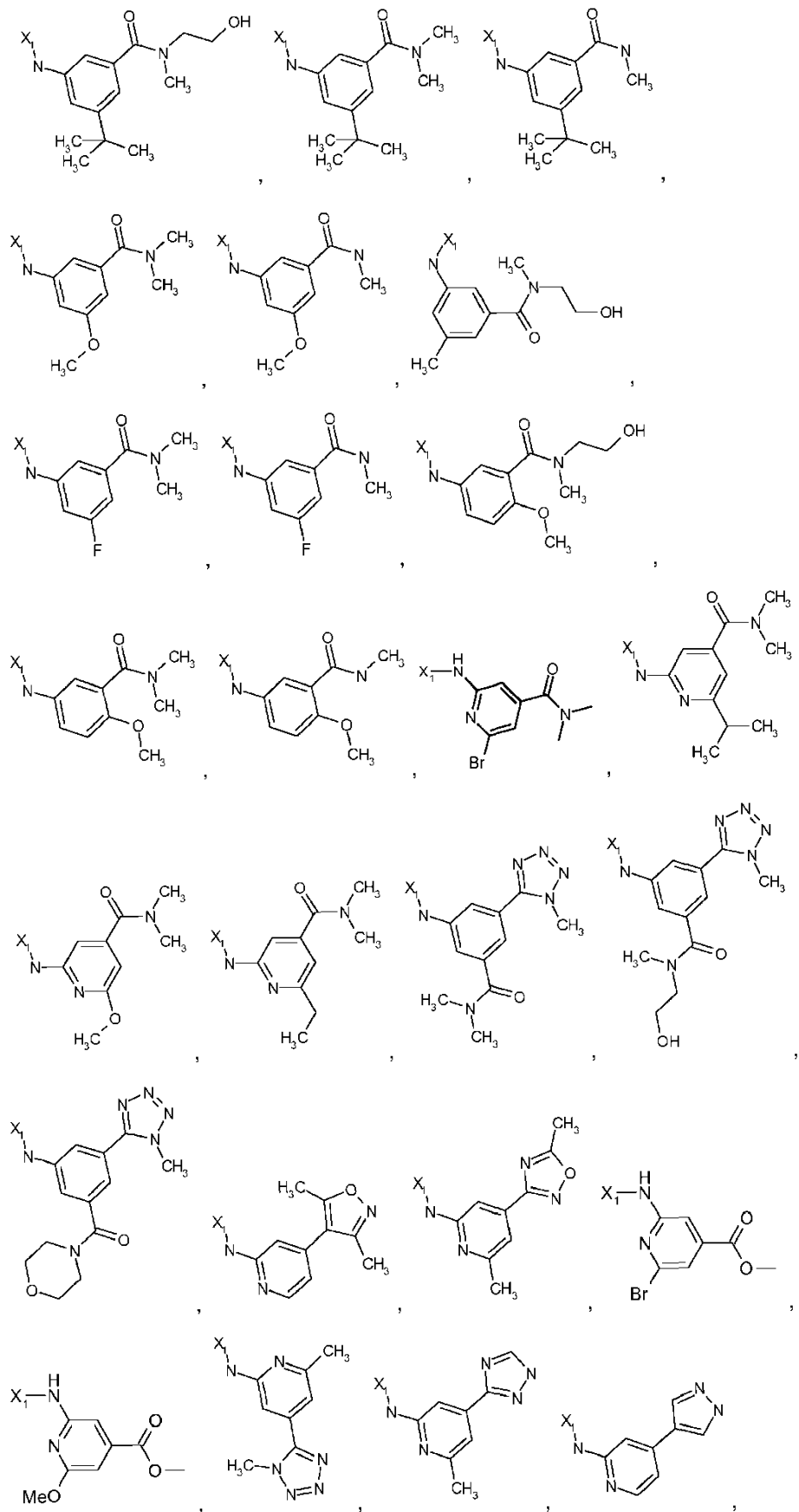
R¹ se selecciona entre

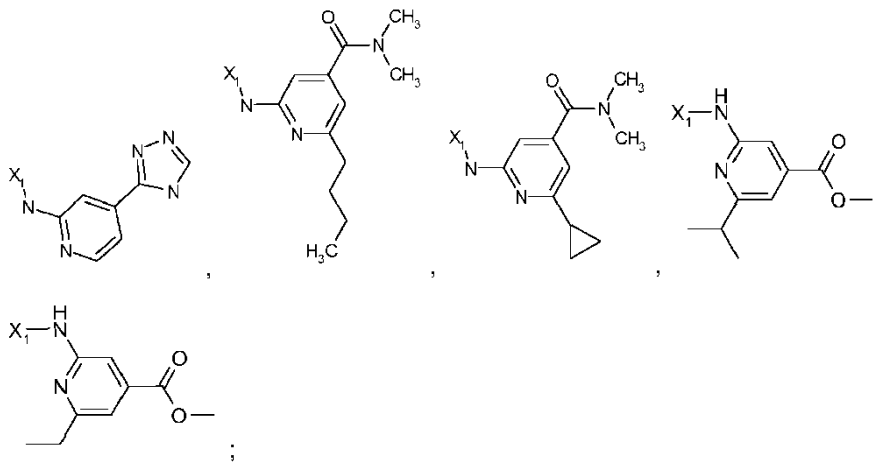




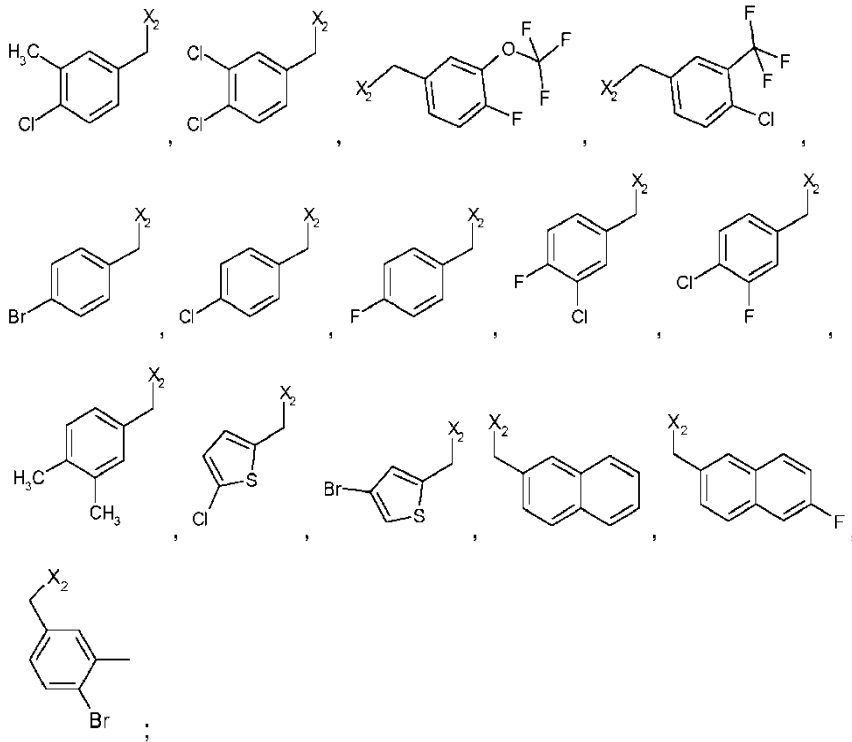








R² se selecciona entre

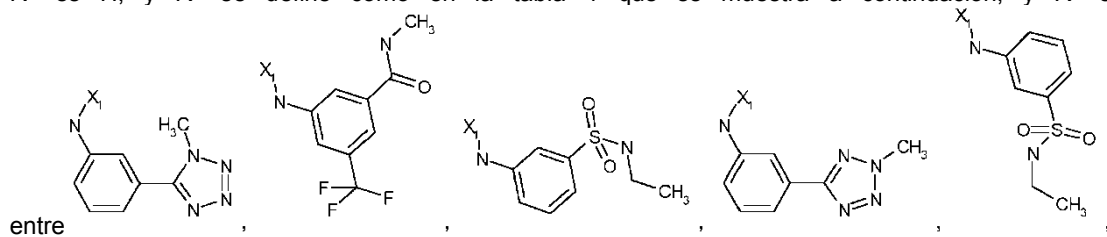


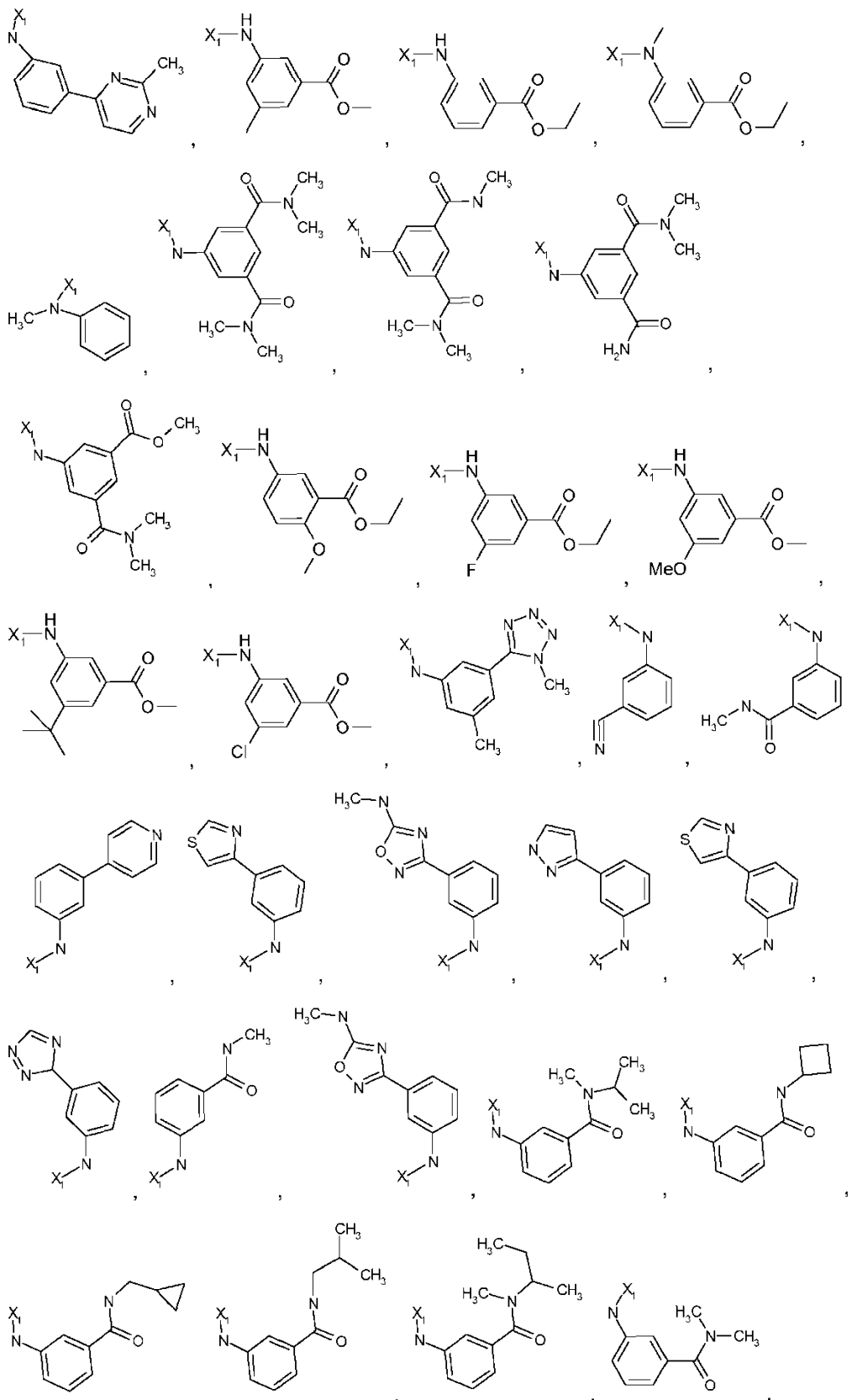
R³ es H;

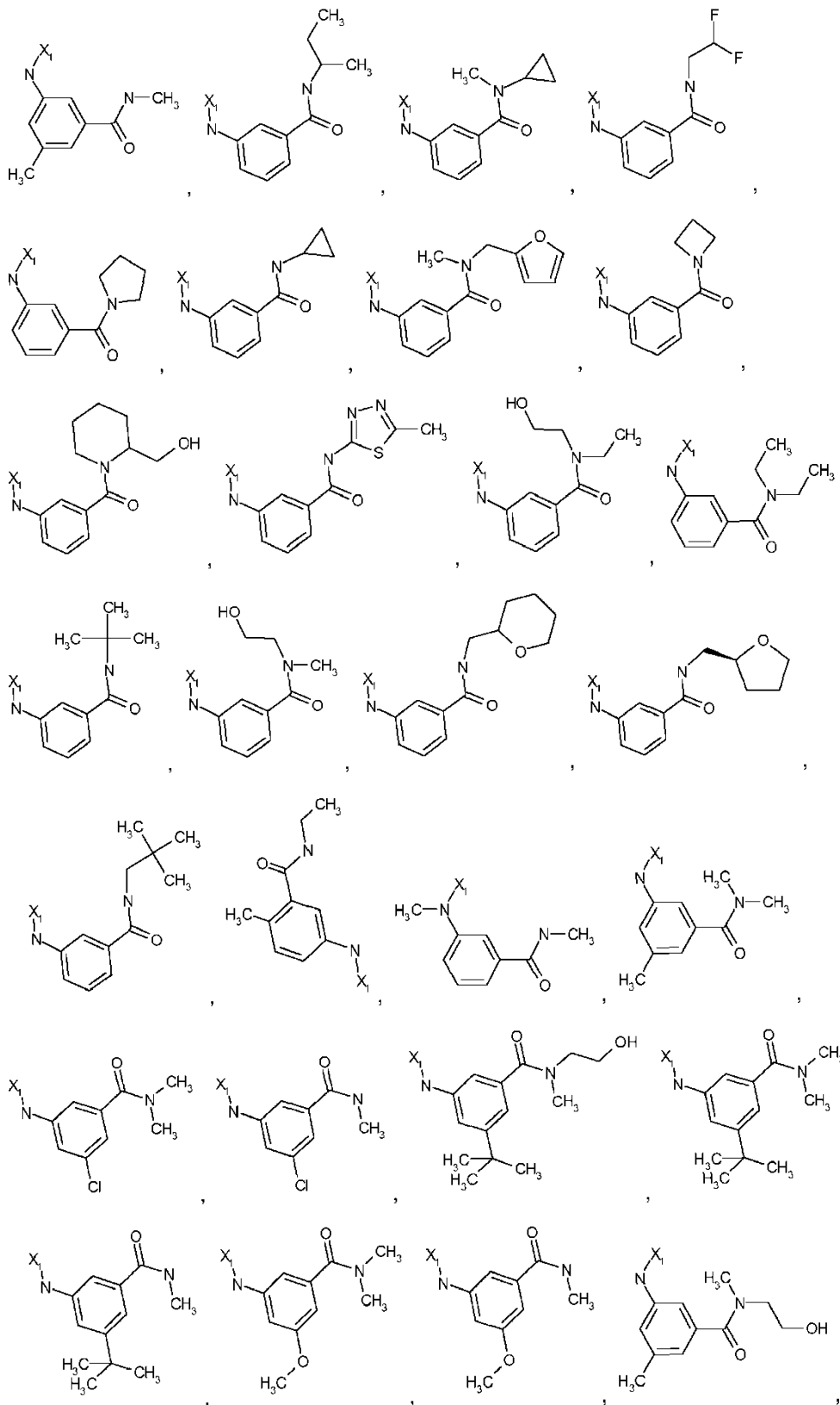
R⁴ es H;

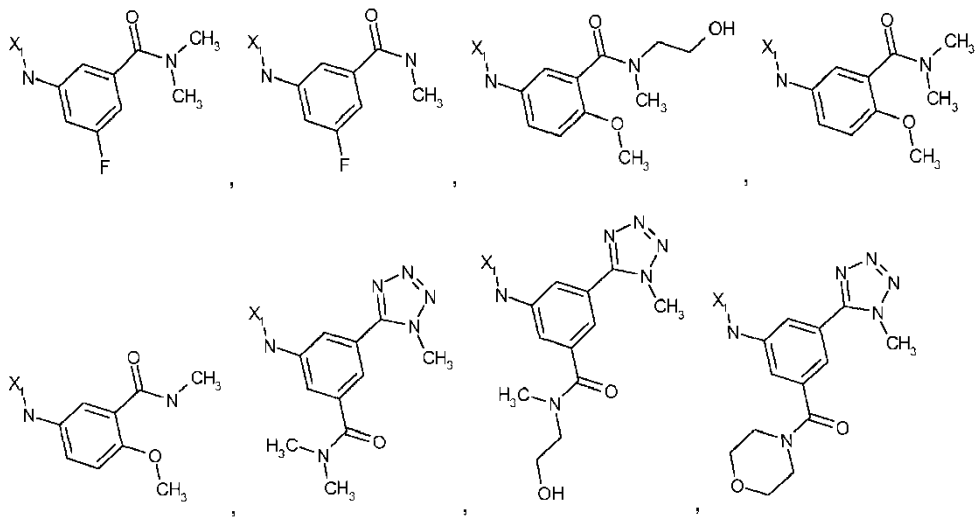
10 o R³ y R⁴ forman juntos un grupo CH₂-CH₂.

Otra realización de la presente invención son compuestos de fórmula 1, en la que A se define como antes; R³ es H; R⁴ es H; y R² se define como en la tabla 1 que se muestra a continuación; y R¹ se selecciona

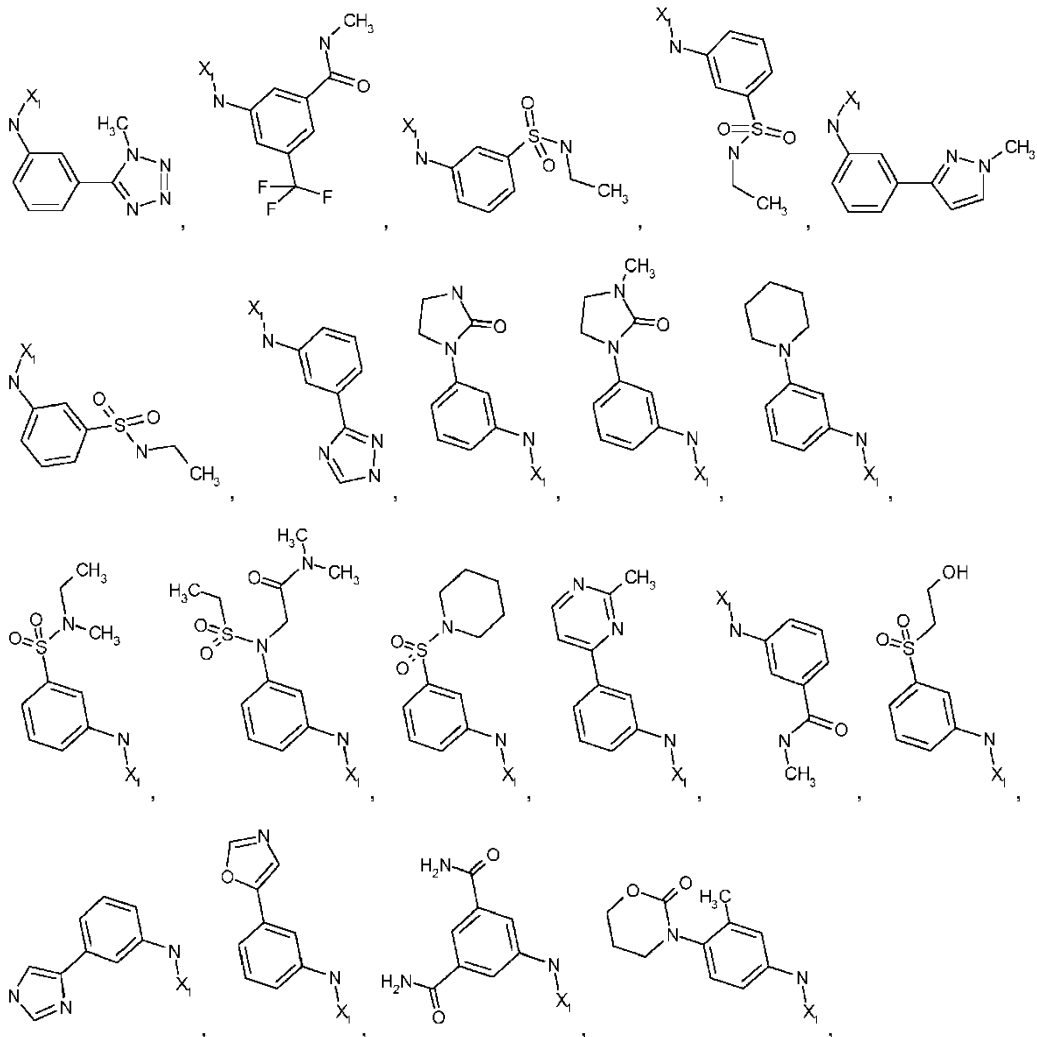


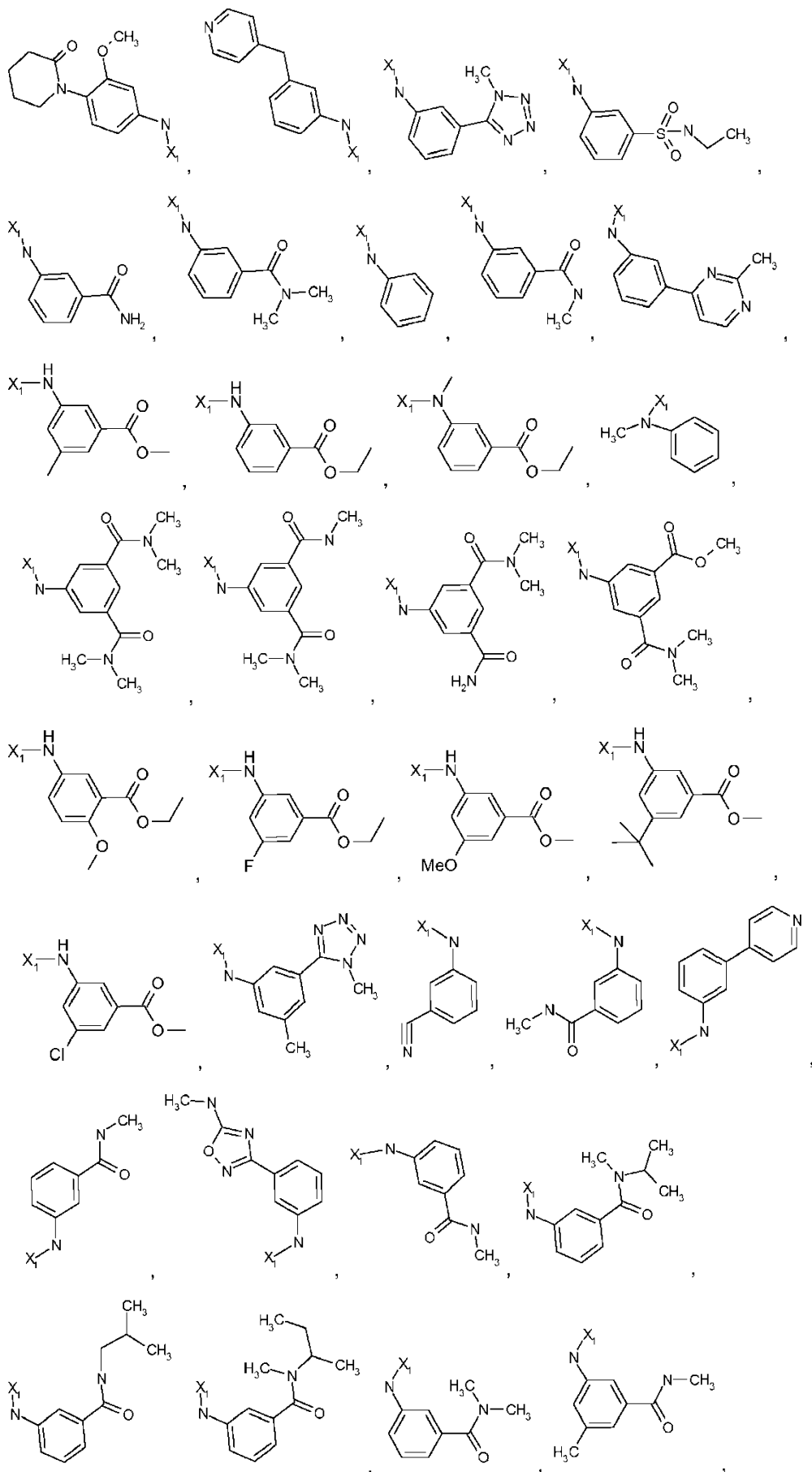


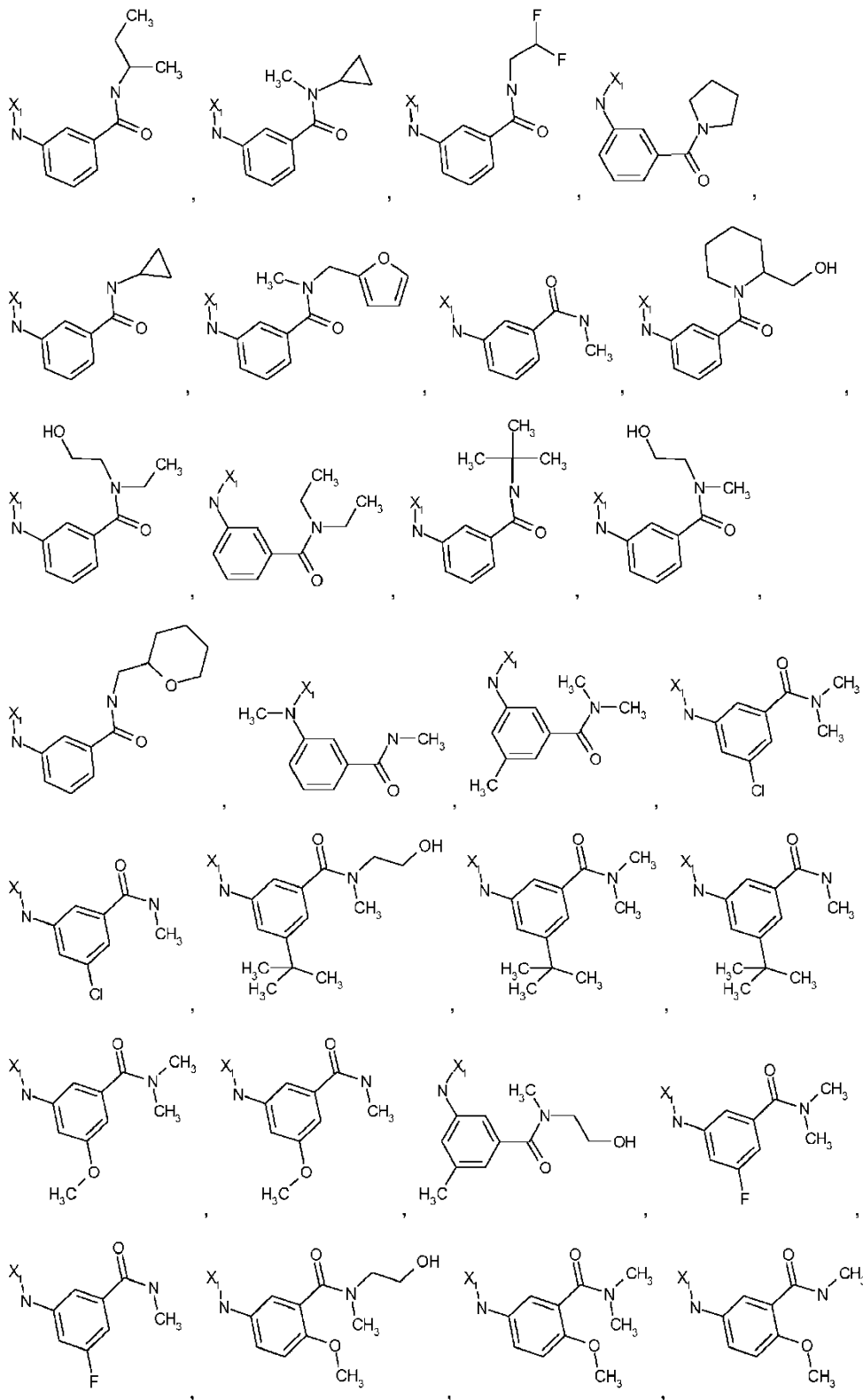




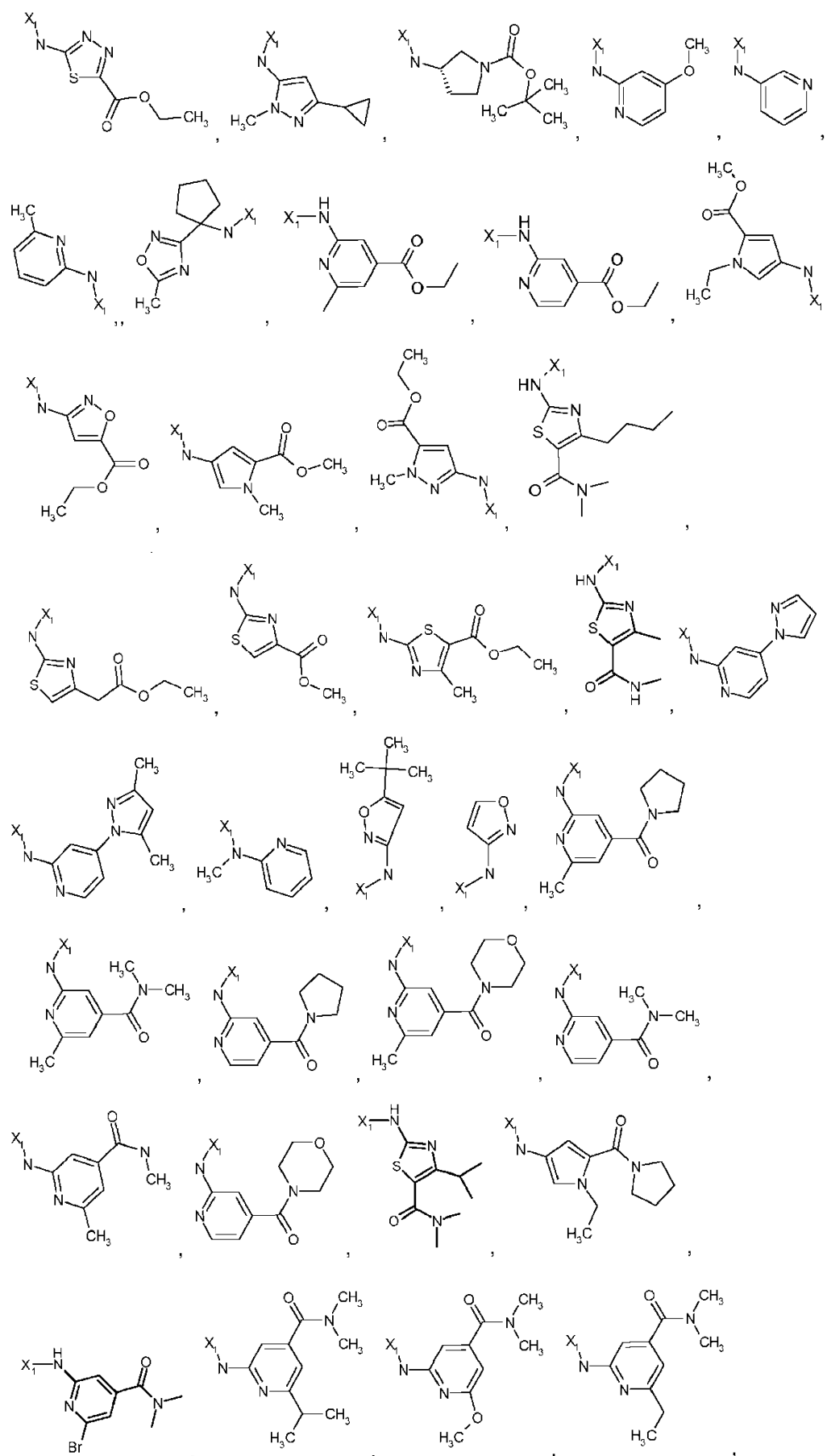
Otra realización de la presente invención son compuestos de fórmula 1, en la que A se define como antes; R³ es H; R⁴ es H; y R² se define como en la tabla 1 que se muestra a continuación; y R¹ se selecciona entre

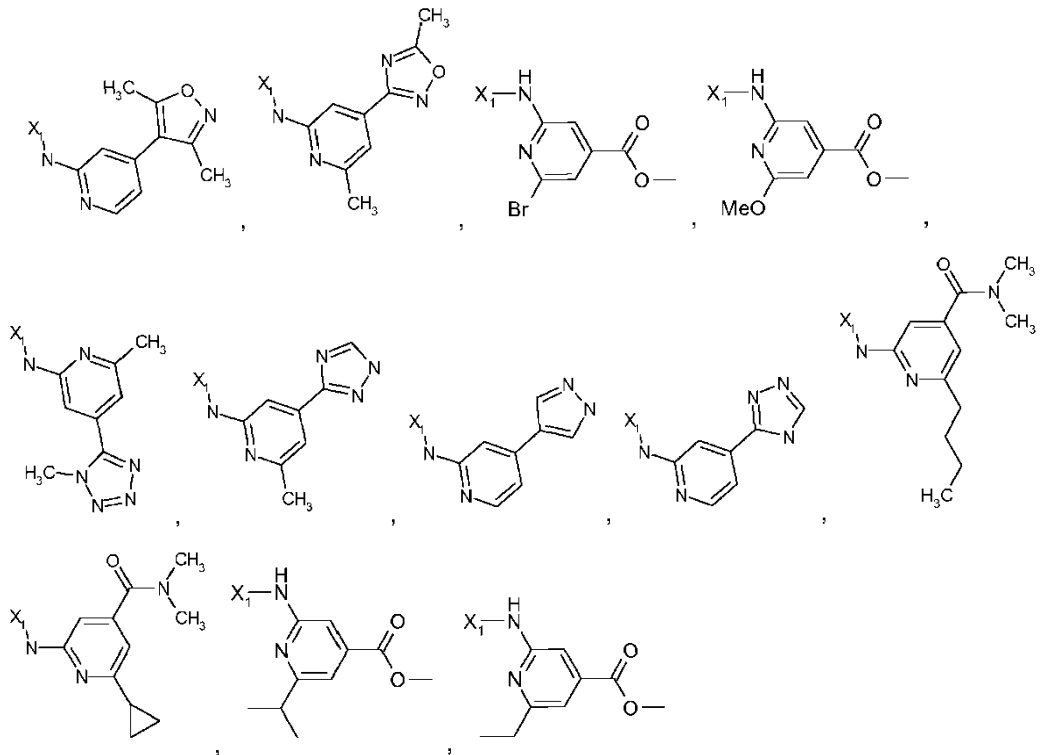




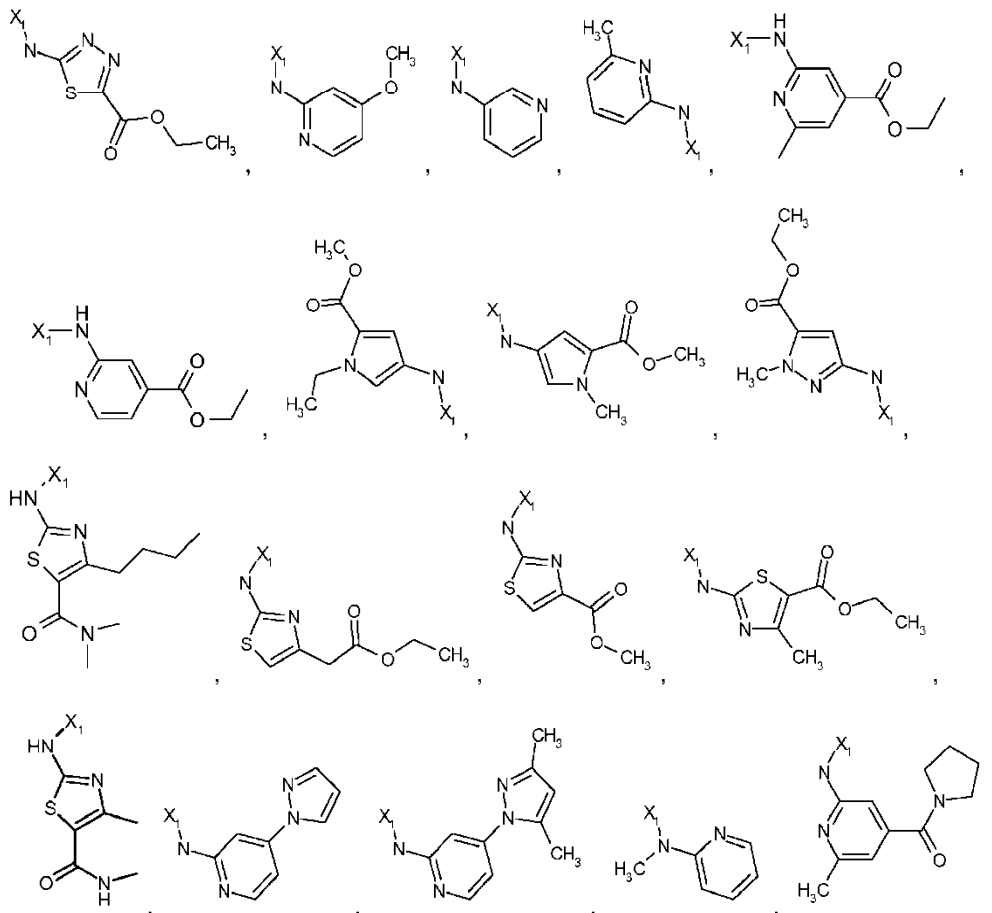


Otra realización de la presente invención son compuestos de fórmula 1, en la que A se define como antes; R³ es H; R⁴ es H; y R² se define como en la tabla 1 que se muestra a continuación; R¹ se selecciona entre





5 Otra realización de la presente invención son compuestos de fórmula 1, en la que A se define como antes; R³ es H; R⁴ es H; y R² se define como en la tabla 1 que se muestra a continuación; R¹ se selecciona entre



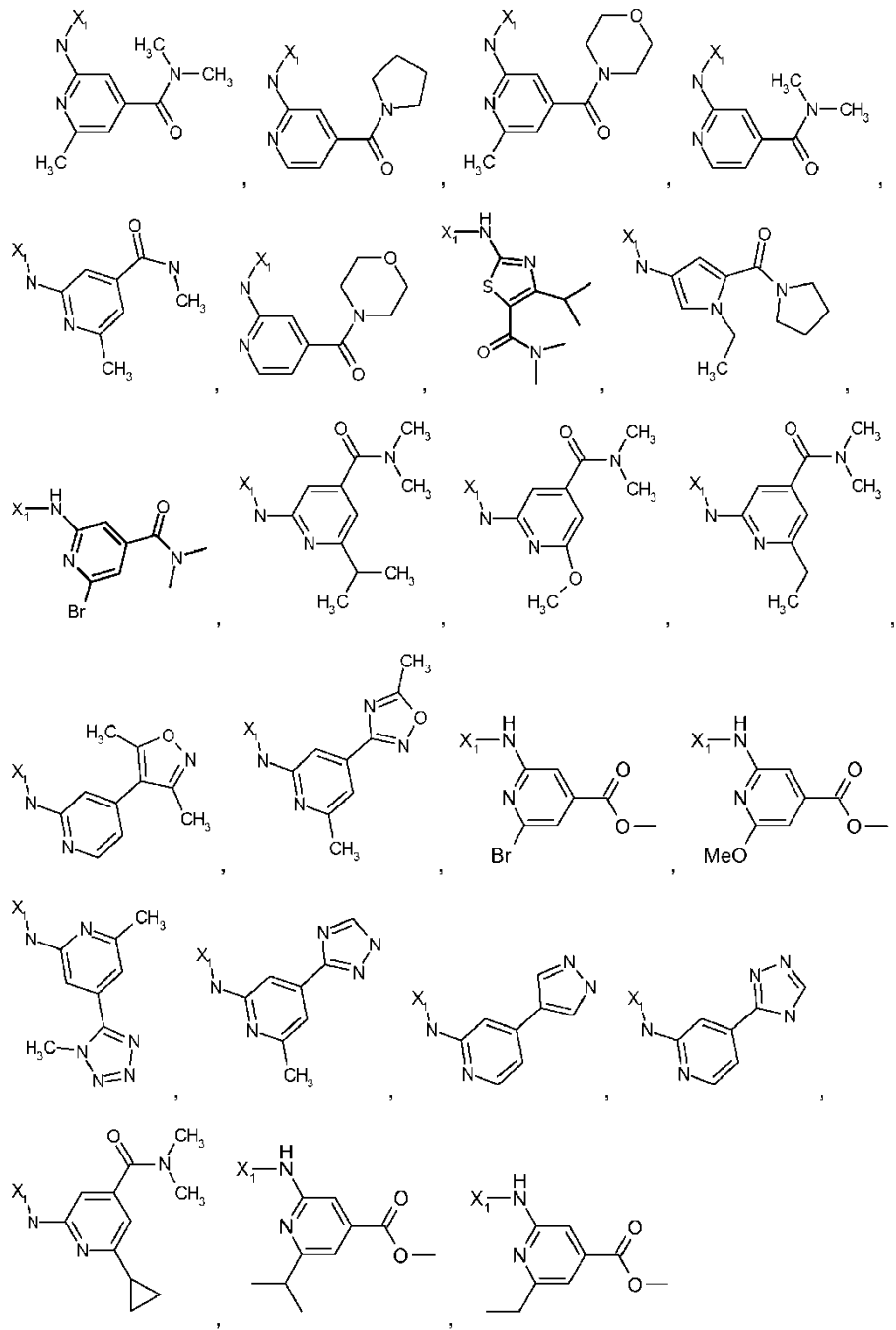
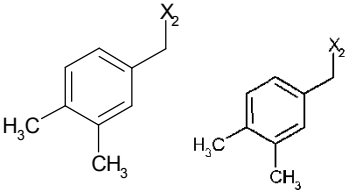
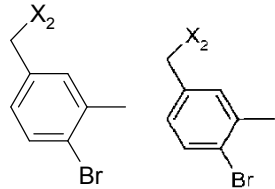
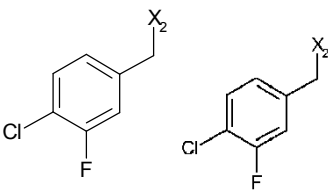


Tabla 1: R² se define como uno de los grupos que se muestran a continuación en las definiciones 1 a 4:

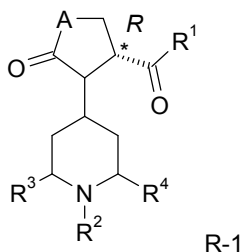
Definición 1				

<p>Definición 2</p>	
<p>Definición 3</p>	
<p>Definición 4</p>	
<p>Definición 5</p>	
<p>Definición 6</p>	
<p>Definición 7</p>	

Definición 8	
Definición 9	
Definición 10	

Una realización adicional de la invención son compuestos de fórmula 1, en la que los compuestos de fórmula 1 están presentes en forma de los isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, preferiblemente en forma de los compuestos enantioméricamente puros. Especialmente preferido es el enantiómero R de los compuestos de fórmula 1, que es de la siguiente fórmula R-1

5



Una realización adicional de la invención son compuestos de fórmula 1, en la que los compuestos de fórmula 1 están presentes en forma de las sales de adición de ácidos de los mismos con ácidos farmacológicamente aceptables así como opcionalmente en forma de los solvatos y/o hidratos.

10 Términos, expresiones y definiciones utilizados

Los términos que no se definen de forma específica en la presente memoria deben tener el significado que les dan los expertos en la técnica a la luz de la descripción y el contexto. Sin embargo, tal como se utilizan en la memoria descriptiva, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado y a ello se adhieren los siguientes convenios.

15 En los grupos, radicales o restos que se definen a continuación, el número de átomos de carbono se especifica a menudo detrás del grupo, por ejemplo, -alquilo C1-6 significa un grupo o radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. En general, para los grupos que comprenden dos o más subgrupos, el grupo mencionado en último lugar es el punto de fijación al radical, por ejemplo "tioalquilo" significa un radical monovalente de la fórmula HS-Alk-. A menos que se especifique de otro modo más adelante, las definiciones convencionales de los términos, control y

20 valencias atómicas estables convencionales, se presumen y se establecen en todas las fórmulas y grupos.

En general, se incluyen todas las formas tautoméricas y formas isoméricas y mezclas, ya sean isómeros geométricos individuales o isómeros ópticos o mezclas racémicas o no racémicas de isómeros, de una estructura o compuesto químico, a menos que en el nombre o estructura del compuesto se indique la estereoquímica o forma isómera específica.

25 El término "sustituido", como se usa en la presente memoria, significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo designado está reemplazado por una selección del grupo indicado, con la condición de que no se supere la

valencia normal del átomo designado, y de que la sustitución dé como resultado un compuesto estable.

Por la expresión "opcionalmente sustituido" se entiende, dentro del alcance de la invención, el grupo mencionado antes, opcionalmente sustituido con un grupo molecular inferior. Son ejemplos de grupos moleculares inferiores considerados químicamente significativos grupos que consisten en 1-200 átomos. Preferiblemente, tales grupos no tienen un efecto negativo sobre la eficacia farmacológica de los compuestos. Por ejemplo, los grupos pueden comprender:

- Cadenas de carbono lineales o ramificadas, opcionalmente interrumpidas con heteroátomos, opcionalmente sustituidas con anillos, heteroátomos u otros grupos funcionales comunes.
- Sistemas anulares aromáticos o no aromáticos que consisten en átomos de carbono y opcionalmente heteroátomos, que a su vez pueden estar sustituidos con grupos funcionales.
- Una diversidad de sistemas anulares aromáticos o no aromáticos que consisten en átomos de carbono y opcionalmente heteroátomos que pueden estar unidos mediante una o más cadenas de carbono, opcionalmente interrumpidas con heteroátomos, opcionalmente sustituidas con heteroátomos u otros grupos funcionales comunes.

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden existir en forma de sales terapéuticamente aceptables. La presente invención incluye los compuestos indicados anteriormente en forma de sales, incluyendo sales de adición de ácidos. Las sales adecuadas incluyen las que se forman con ácidos orgánicos e inorgánicos. Normalmente, estas sales de adición de ácidos son farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, las sales que no son farmacéuticamente aceptables pueden tener utilidad en la preparación y purificación del compuesto en cuestión. También pueden formarse sales de adición básicas y ser farmacéuticamente aceptables. Para un análisis más completo de la preparación y selección de sales, hágase referencia a *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (Stahl, P. Heinrich. Wiley- VCHA, Zurich, Suiza, 2002).

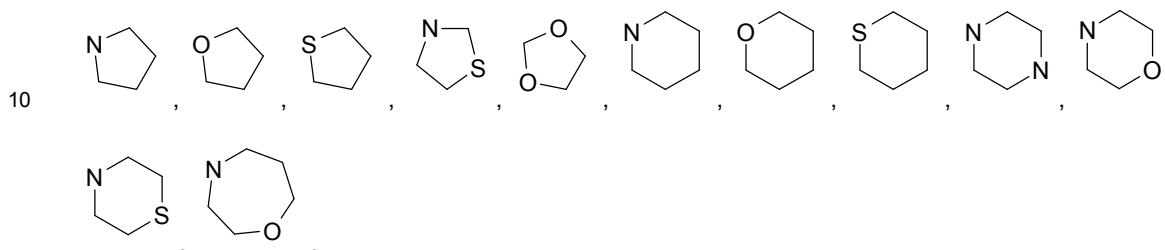
La expresión "sal terapéuticamente aceptable", como se usa en la presente memoria, representa sales o formas zwitteriónicas de los compuestos descritos en la presente memoria que son solubles o dispersables en agua o aceite y terapéuticamente aceptables como se ha definido en la presente memoria. Las sales pueden prepararse durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos o haciendo reaccionar por separado el compuesto apropiado en forma de la base libre con un ácido adecuado. Las sales de adición de ácidos representativas incluyen acetato, adipato, alginato, L-ascorbato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, digluconato, formiato, fumarato, gentisato, glutarato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxi-etansulfonato (isetionato), lactato, maleato, malonato, DL-mandelato, mesitileno-sulfonato, metanosulfonato, naftileno-sulfonato, nicotinato, 2-naftaleno-sulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfonato, picrato, pivalato, propionato, piroglutamato, succinato, sulfonato, tartrato, L-tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para- tolueno-sulfonato (p-tosilato) y undecanoato. Además, los grupos básicos en los compuestos descritos en la presente memoria pueden cuaternizarse con cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y esterilo; y bromuros de bencilo y fenetilo. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición terapéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, y ácidos orgánicos tales como oxálico, maleico, succínico y cítrico. También pueden formarse sales por coordinación de los compuestos con un ión de metal alcalino o alcalinotérreo. Por lo tanto, la presente invención incluye sales de sodio, potasio, magnesio y calcio de los compuestos descritos en la presente memoria, y similares.

Pueden prepararse sales de adición básicas durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos haciendo reaccionar un grupo carboxi con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico o con amoníaco o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Los cationes de sales terapéuticamente aceptables incluyen litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, así como cationes de amina cuaternaria no tóxicos tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dicitohexilamina, procaina, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina, 1-efenamina y N,P-dibenciletilendiamina. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina y piperazina.

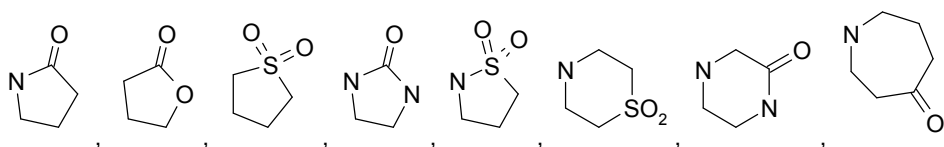
Aunque puede ser posible que los compuestos de la presente invención se administren en forma de la sustancia química en bruto, también es posible presentarlos en forma de una formulación farmacéutica. Por consiguiente, en la presente memoria se proporcionan formulaciones farmacéuticas que comprenden uno o más de ciertos compuestos descritos en la presente memoria, o una o más sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, profármacos, amidas o solvatos de los mismos, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables de los mismos y opcionalmente uno o más ingredientes terapéuticos distintos. El vehículo o vehículos deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no nocivos para el destinatario de la misma. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Puede usarse cualquiera de las técnicas, vehículos y excipientes bien conocidos, que son adecuados y reconocidos en la técnica; por ejemplo, en

Remington's Pharmaceutical Sciences. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden fabricarse de cualquier manera conocida en la técnica, por ejemplo, por medio de procesos de mezclado, disolución, granulación, formación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, inmovilización o compresión convencionales.

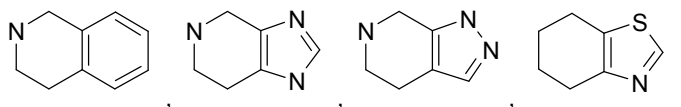
- 5 Por el término anillos heterocíclicos ("het") se entienden anillos heterocíclicos, saturados o insaturados, de cinco, seis o siete miembros, o anillos hetero bicíclicos, de 5-10 miembros, que pueden contener uno, dos o tres heteroátomos, seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno; el anillo puede unirse a la molécula mediante un átomo de carbono o, si está presente, mediante un átomo de nitrógeno. Lo siguiente son ejemplos de anillos heterocíclicos, saturados o insaturados, de cinco, seis o siete miembros:



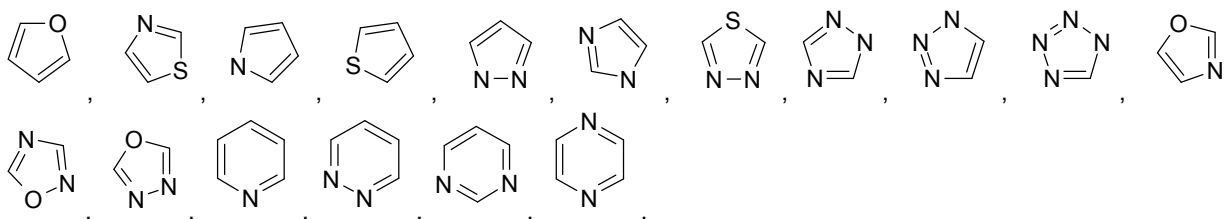
A menos que se indique otra cosa, un anillo heterocíclico puede proporcionarse con un grupo ceto. Los ejemplos incluyen:



- 15 Son ejemplos de anillos hetero bicíclicos, de 5-10 miembros, pirrolizina, indol, indolizina, isoindol, indazol, purina, quinolina, isoquinolina, benzoimidazol, benzofurano, benzopirano, benzotiazol, benzoisotiazol, piridopirimidina, pteridina y pirimidopirimidina.



- 20 Aunque la expresión anillos heterocíclicos incluye grupos heterocíclicos aromáticos, la expresión grupos heterocíclicos aromáticos ("hetarilo") se refiere a grupos aromáticos, heterocíclicos, de cinco o seis miembros, o a anillos hetero bicíclicos, de 5-10 miembros, que pueden contener uno, dos o tres heteroátomos, seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, que contienen suficientes enlaces conjugados para que se forme un sistema aromático. El anillo puede unirse a la molécula a través de un átomo de carbono o, si está presente, a través de un átomo de oxígeno. A continuación se proporcionan ejemplos de grupos aromáticos, heterocíclicos, de cinco o seis miembros:
- 25



- Los ejemplos de anillos hetarilo, bicíclicos, de 5-10 miembros, incluyen pirrolizina, indol, indolizina, isoindol, indazol, purina, quinolina, isoquinolina, benzoimidazol, benzofurano, benzopirano, benzotiazol, benzoisotiazol, piridopirimidina, pteridina y pirimidopirimidina.
- 30

El término "halógeno", como se usa en la presente memoria, significa un sustituyente halógeno seleccionado de flúor, cloro, bromo o yodo.

- Por la expresión "alquilo C₁₋₆" (incluyendo los que son parte de otros grupos) se entienden grupos alquilo ramificados y sin ramificar con 1 a 6 átomos de carbono, y por la expresión "alquilo C₁₋₄" se entienden grupos alquilo ramificados y sin ramificar con 1 a 4 átomos de carbono. Se prefieren grupos alquilo con 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de éstos incluyen: metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *iso*-pentilo,
- 35

neo-pentilo o hexilo. Las abreviaturas Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu, *t*-Bu, etc. también pueden usarse opcionalmente para los grupos mencionados anteriormente. A menos que se indique otra cosa, las definiciones propilo, butilo, pentilo y hexilo incluyen todas las formas isoméricas posibles de los grupos en cuestión. Por lo tanto, por ejemplo, propilo incluye *n*-propilo e *iso*-propilo, butilo incluye *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, etc.

5 Por la expresión "alquileo C₁₋₆" (incluyendo los que son parte de otros grupos) se entienden grupos alquileo ramificados y sin ramificar con 1 a 6 átomos de carbono, y por la expresión "alquileo C₁₋₄" se entienden grupos alquileo ramificados y sin ramificar con 1 a 4 átomos de carbono. Se prefieren grupos alquileo con 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen: metileno, etileno, propileno, 1-metiletileno, butileno, 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno, 1,2-dimetiletileno, pentileno, 1,1-dimetilpropileno, 2,2-dimetilpropileno, 1,2-dimetilpropileno, 1,3-dimetilpropileno o hexileno. A menos que se indique otra cosa, las definiciones propileno, butileno, pentileno y hexileno también incluyen todas las formas isoméricas posibles de los grupos pertinentes con el mismo número de carbonos. Por lo tanto, por ejemplo, propilo también incluye 1-metiletileno y butileno incluye 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno y 1,2-dimetiletileno.

15 El término "alqueno C₂₋₆" (incluyendo los que son parte de otros grupos) representa grupos alqueno ramificados y sin ramificar con 2 a 6 átomos de carbono y el término "alqueno C₂₋₄" representa grupos alqueno ramificados y sin ramificar con 2 a 4 átomos de carbono, con la condición de que tengan al menos un doble enlace. Se prefieren grupos alqueno con 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen: etenilo o vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo o hexenilo. A menos que se indique otra cosa, las definiciones propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo incluyen todas las formas isoméricas posibles de los grupos en cuestión. Así, por ejemplo, propenilo incluye 1-propenilo y 2-propenilo, butenilo incluye 1-, 2- y 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, etc.

25 Por la expresión "alqueniilo (C₂₋₆)" (incluidos los que forman parte de otros grupos) se entienden grupos alqueniilo ramificados y no ramificados con 2 a 6 átomos de carbono, y por la expresión "alqueniilo (C₂₋₄)" se entienden grupos alqueniilo ramificados y no ramificados con 2 a 4 átomos de carbono. Se prefieren grupos alqueniilo con 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen: etenileno, propenileno, 1-metiletenileno, butenileno, 1-metilpropenileno, 1,1-dimetiletenileno, 1,2-dimetiletenileno, pentenileno, 1,1-dimetilpropenileno, 2,2-dimetilpropenileno, 1,2-dimetilpropenileno, 1,3-dimetilpropenileno o hexenileno. A menos que se indique otra cosa, las definiciones de propenileno, butenileno, pentenileno y hexenileno, incluyen todas las formas isómeras posibles de los grupos respectivos con el mismo número de carbonos. Así, por ejemplo, propenilo también incluye 1-metiletenileno y butenileno incluye 1-metilpropenileno, 1,1-dimetiletenileno y 1,2-dimetiletenileno.

30 Por la expresión "alquinilo (C₂₋₆)" (incluidos los que forman parte de otros grupos) se entienden grupos alquinilo ramificados y no ramificados con 2 a 6 átomos de carbono, y por la expresión "alquinilo (C₂₋₄)" se entienden grupos alquinilo ramificados y no ramificados con 2 a 4 átomos de carbono, con la condición de que tengan al menos un triple enlace. Se prefieren grupos alquinilo con 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen: etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo o hexinilo. A menos que se indique otra cosa, las definiciones propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo incluyen todas las formas isoméricas posibles de los grupos respectivos. Por lo tanto, por ejemplo, propinilo incluye 1-propinilo y 2-propinilo, butinilo incluye 1-, 2- y 3-butinilo, 1-metil-1-propinilo, 1-metil-2-propinilo, etc.

40 Por la expresión "alquinileno (C₂₋₆)" (incluidos los que forman parte de otros grupos) se entienden grupos alquinileno ramificados y no ramificados con 2 a 6 átomos de carbono, y por la expresión "alquinileno (C₂₋₄)" se entienden grupos alquinileno ramificados y no ramificados con 2 a 4 átomos de carbono. Se prefieren grupos alquinileno con 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen: etinileno, propinileno, 1-metiletinileno, butinileno, 1-metilpropinileno, 1,1-dimetiletinileno, 1,2-dimetiletinileno, pentinileno, 1,1-dimetilpropinileno, 2,2-dimetilpropinileno, 1,2-dimetilpropinileno, 1,3-dimetilpropinileno o hexinileno. A menos que se indique otra cosa, las definiciones propinileno, butinileno, pentinileno y hexinileno incluyen todas las formas isoméricas posibles de los grupos respectivos con el mismo número de carbonos. Por lo tanto, por ejemplo, propinilo también incluye 1-metiletinileno y butinileno incluye 1-metilpropinileno, 1,1-dimetiletinileno y 1,2-dimetiletinileno.

45 La expresión "cicloalquilo C₃₋₆" (incluidas las que son parte de otros grupos) como se usa en la presente memoria, se refiere a grupos alquilo con 3 a 8 átomos de carbono, y se prefieren los grupos alquilo cíclicos con 5 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

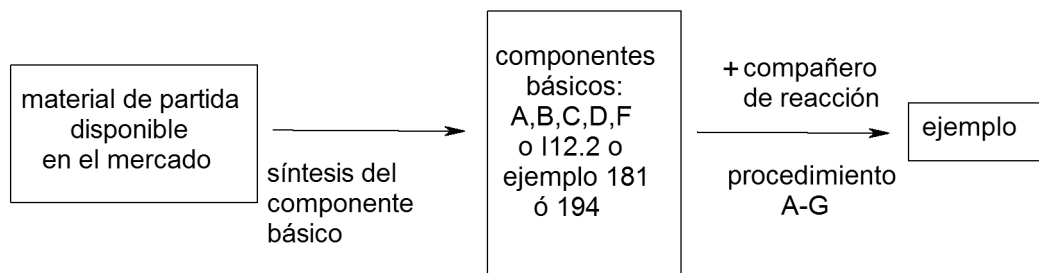
50 Por el término "haloalquilo C₁₋₆" (incluyendo los que son parte de otros grupos) se entienden grupos alquilo ramificados y sin ramificar con 1 a 6 átomos de carbono en los que uno o más átomos de hidrógeno está reemplazado por un átomo de halógeno seleccionado entre flúor, cloro o bromo, preferiblemente flúor y cloro, particular y preferiblemente flúor. Por el término "haloalquilo C₁₋₄" se entienden grupos alquilo proporcionalmente ramificados y sin ramificar con 1 a 4 átomos de carbono, en los que uno o más átomos de hidrógeno está reemplazado de forma análoga a la indicada anteriormente. Se prefiere haloalquilo C₁₋₄. Los ejemplos incluyen: CH₂F, CHF₂, CF₃,

Ejemplos

S. Procedimientos de síntesis general para los ejemplos

Los ejemplos de la presente invención se sintetizan de acuerdo con los siguientes esquemas generales:

Esquema de síntesis general:

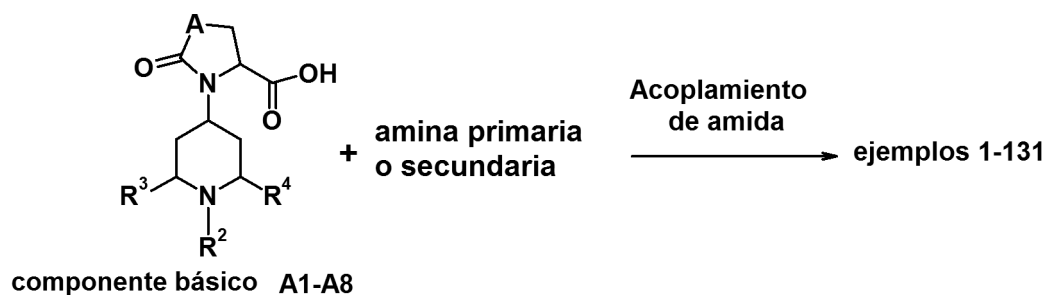


5 donde "componente básico" y "compañero de reacción" se definen para los procedimientos A-G a continuación en los que A, R¹, R², R³ y R⁴ se definen como antes. En caso de que un componente básico o compañero de reacción no esté disponible en el mercado, su síntesis se describe a continuación, comenzando por un material de partida disponible en el mercado, y cuando sea necesario, implicando intermedio(s), "I".

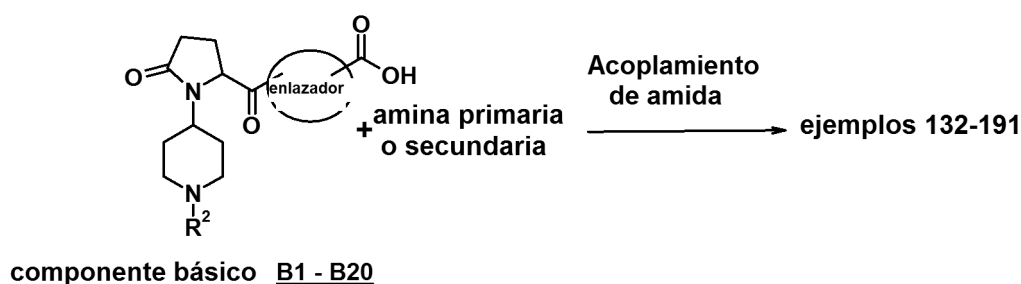
10 El término "enlazador" se usa para indicar un resto químico cuya definición se restringe a la de R1 y es capaz de transportar el grupo funcional específico que se ha indicado con el fin de que experimente la reacción del procedimiento. En el procedimiento E, la síntesis parte del intermedio I12.2 que define el "componente básico". En el procedimiento G, la síntesis parte del ejemplo 181 ó 194 que define el "componente básico"

S.1. Procedimientos A - G:

Procedimiento A:

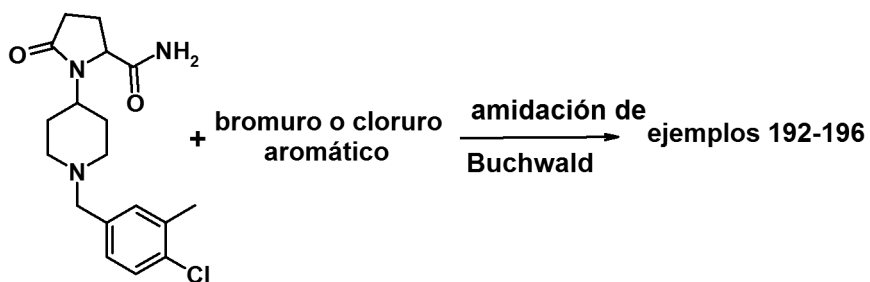


Procedimiento B:



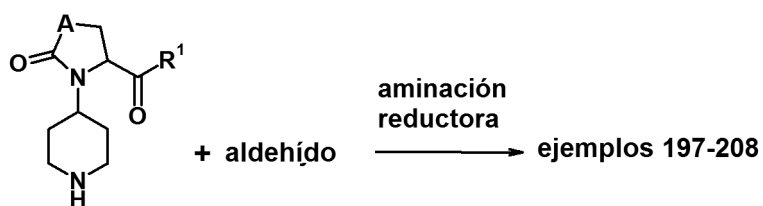
15

Procedimiento C:



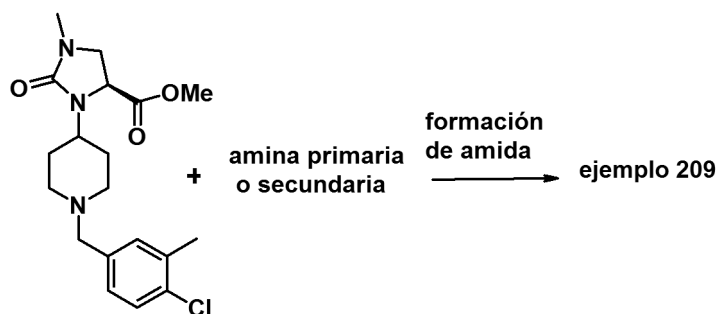
componente básico C1

Procedimiento D:



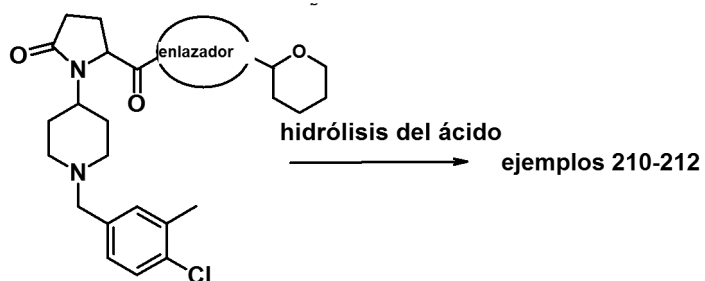
componente básico : D1 -D2

5 Procedimiento E:



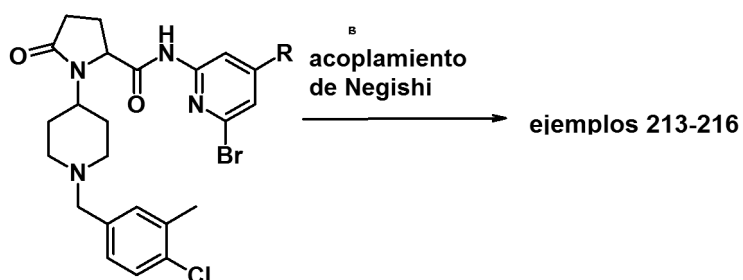
112.2 (véase la síntesis del componente básico A7)

Procedimiento F:



componente básico F1 - F3

Procedimiento G:



ejemplo 181 ó 194

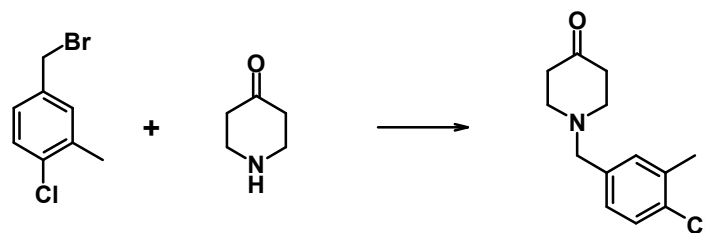
S.2. Síntesis de Componentes Básicos

S.2.1 Síntesis de componentes básicos de fórmula A

5 Síntesis de componentes básicos A1 - A4

Síntesis del componente básico A1

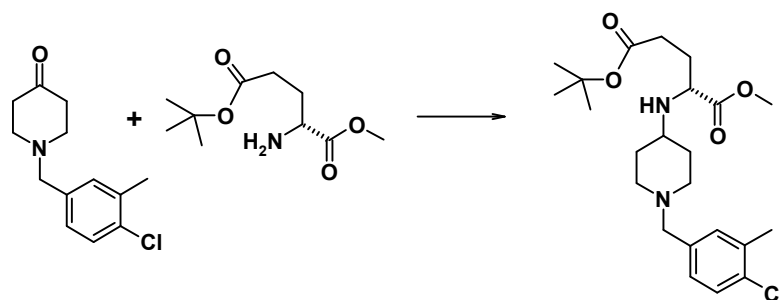
Etapa 1:



I1

10 Se calentaron bromuro de 4-cloro-3-metilbencilo (20 g) [sintetizado de acuerdo con la bibliografía: J.L. Kelley, J.A. Linn, J.W.T. Selway, *J. Med. Chem.* 1989, 32(8), 1757-1763], 4-Piperidona (22 g) y K_2CO_3 (26 g) en acetonitrilo (300 ml) a 50°C durante 14 h. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (1:1 de ciclohexano/EtOAc) para producir 17,4 g del intermedio I1.

Etapa 2:



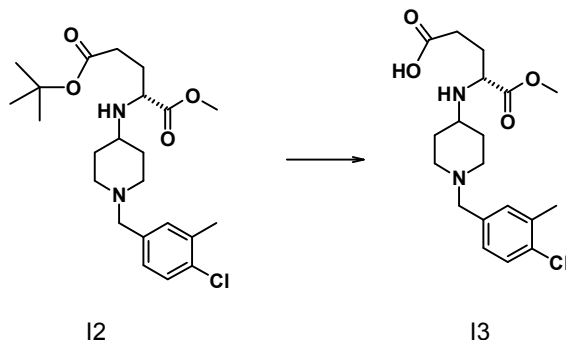
15

I1

I2

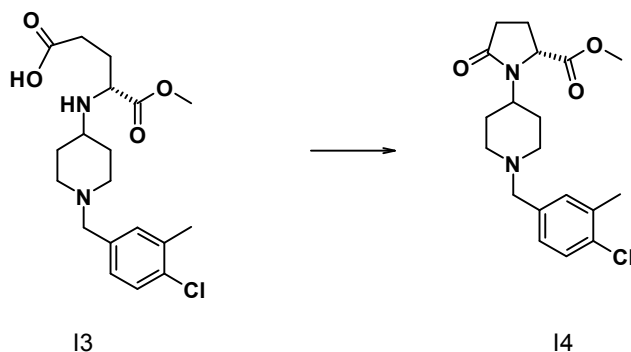
20 El intermedio I1 (10 g) y D-H-Glu(O^tBu)-OMe (10,8 g) se disolvieron en DMF (200 ml) y HOAc (5 ml). Después, se añadieron tamices moleculares (1,0 g, 4 Å, polvo) y la suspensión se agitó durante una noche. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (37,5 g) y la suspensión se agitó hasta que se observó la conversión completa del intermedio que formó la imina. Se consiguió un pH básico por adición lenta (¡formación de espuma!) de una solución acuosa de $NaHCO_3$ antes de que se añadieran más cantidad de agua y DCM (500 ml). La fase orgánica se separó y la fase de agua se extrajo con DCM (500 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró al vacío para producir 19,5 g (74% de pureza) del intermedio I2.

Etapa 3:



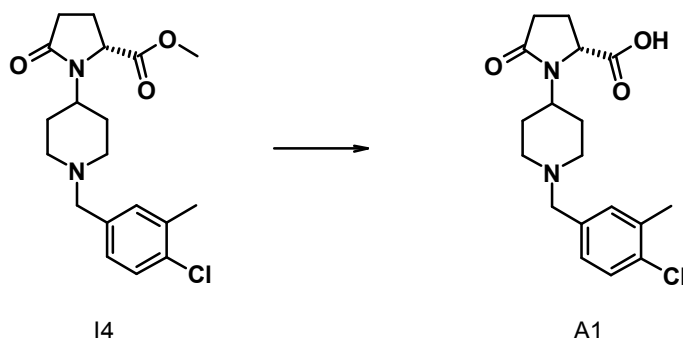
5 El intermedio I2 (19,5 g, 74% de pureza) se disolvió en DCM (40 ml) y ácido trifluoroacético (20 ml, TFA). La solución se agitó a 25°C durante 14 h antes de que se añadieran 40 ml de TFA y la solución continuó en agitación durante 7 h más. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió en tolueno y se concentró de nuevo para proporcionar 29,5 g (pureza de 55%) del intermedio I3.

Etapa 4:



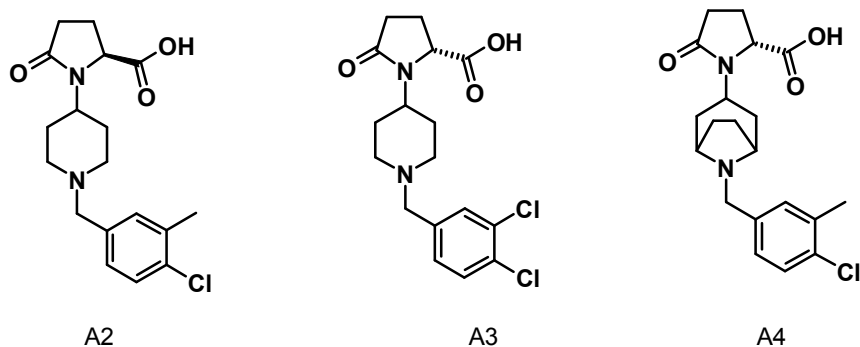
10 El intermedio I3 (29 g, pureza de 55%) se disolvió en DCM (100 ml) y DIPEA (22 ml). Se añadió TBTU (15 g) y la solución se agitó durante 30 min. Después, se añadieron DCM (150 ml), agua (100 ml) y una solución saturada de NaHCO₃ (100 ml), la fase orgánica se separó y la fase de agua se extrajo una vez con DCM (100 ml). La fase orgánica se secó y se concentró para proporcionar un aceite que después se fraccionó por HPLC de fase inversa.
 15 Las fracciones que contenían el componente básico D1 se concentraron al vacío, después se ajustaron a un pH básico mediante la adición de una solución de NaHCO₃ y el producto se extrajo con DCM para proporcionar 8,1 g del intermedio I4.

Etapa 5:



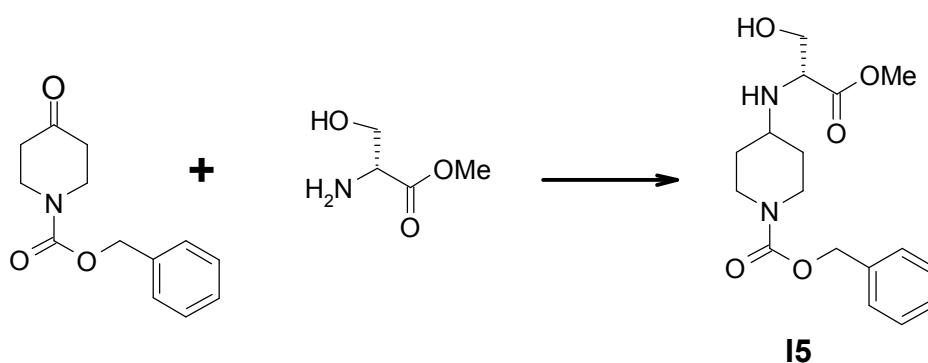
20 El intermedio I4 (7 g) se disolvió en dioxano (50 ml). Se añadieron una solución 2,5 M de LiOH (23 ml) y agua (20 ml) y la mezcla se agitó a 25°C durante una noche. La solución se acidificó con HCl acuoso 4 N y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua, acetonitrilo y una pequeña cantidad de dioxano y se liofilizó para proporcionar 10,4 g de sólido (71% de pureza) del componente básico A1.

25 Los componentes básicos se sintetizaron de forma análoga al ácido A1:



Síntesis del componente básico A5

Etapla 1:



5

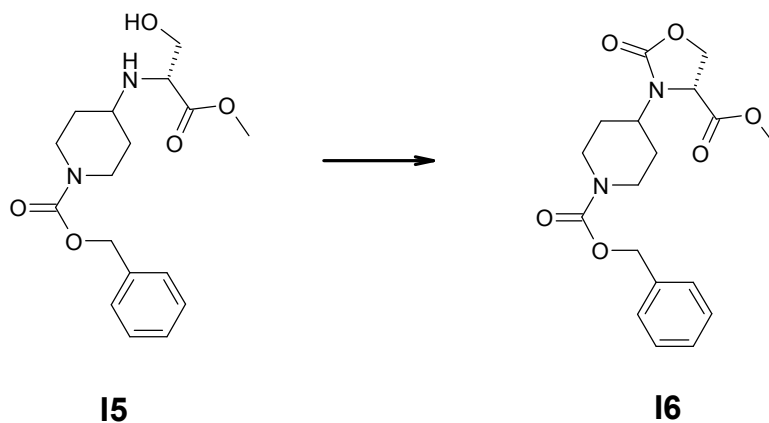
Se añadió ácido acético (5,7 ml) a una suspensión agitada de hidrocloreuro de éster metílico del ácido (R)-2-amino-3-hidroxi-propiónico (5,98 g) y éster bencílico del ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico (9,86 g) en DCM (382 ml) y las condiciones se mantuvieron durante 70 min. Después, a la solución resultante se le añadió en una porción triacetoxiborohidruro sódico (28,51 g) y la suspensión resultante se agitó durante una noche. Después, la mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , la fase orgánica se concentró a presión reducida hasta alcanzar un volumen de 60 ml, se basificó (pH 8,5) con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y Na_2CO_3 sólido, se añadió MeOH (20 ml), las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo dos veces con una mezcla 3:1 de DCM:MeOH y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron a sequedad para producir el producto. El producto I5 en bruto (17,58 g) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10

15

HPLC (T_r) = 2,48 min (método I)

Etapla 2:



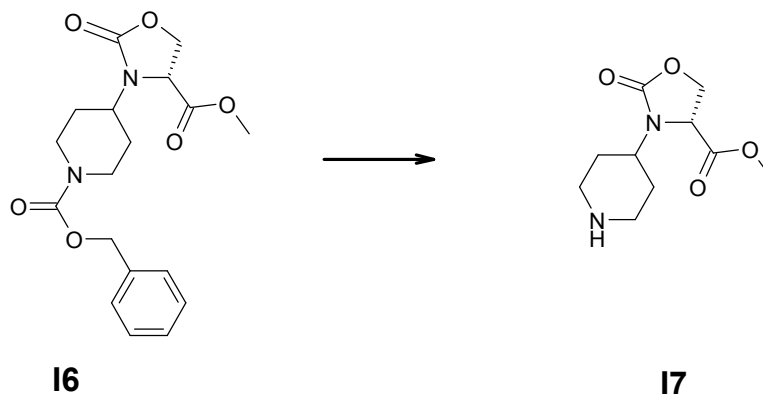
El intermedio I5 (8 g, 35% de contenido) se disolvió en THF (250 ml), después se añadieron en secuencia trietilamina (3,48 ml), 4-dimetilamino piridina (100 mg) y 1,1'-carbonyldiimidazol (5,40 g) y la mezcla entera se agitó y se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 48 h. El disolvente y los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo resultante se recogió en EtOAc (150 ml) y se lavó con agua (3 x 100 ml), ácido cítrico al 10%

20

(100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad para producir el producto (6,6 g). Éste se purificó dos veces (cartucho de 50 g de gel de sílice Isolute[®], eluyendo en la primera purificación con 80/20 de EtOAc/n-hexano y con EtOAc al 100% en la segunda purificación); el compuesto del título (1,27 g).

5 HPLC (T_r) = 3,16 min (método G)

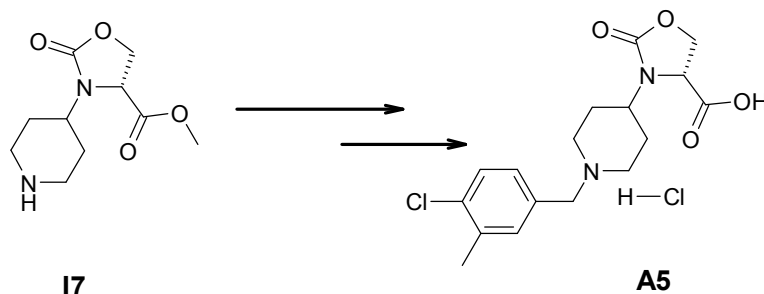
Eta3a 3:



10 Una suspensión de Pd al 10%/C (380 mg) en MeOH ac. al 50% (4 ml) se añadió a una solución agitada del intermedio I6 (3,79 g) en MeOH (28 ml). Después, la mezcla se agitó a una presión positiva de hidrógeno durante 14 h. Después, la mezcla de reacción se filtró sobre Celite[®], la torta se lavó con MeOH (4 x 10 ml) y el filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida para producir la amina libre deseada (2,2 g).

HPLC (T_r) = 0,51 min (método I)

Etapas 4 + 5:

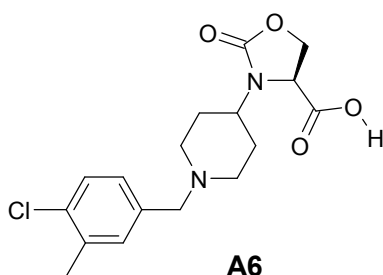


15 El intermedio I7 (1,01 g) se suspendió en acetonitrilo seco (17,8 ml) en una atmósfera de nitrógeno; se añadieron en secuencia 4-bromometil-1-cloro-2-metil-benceno (1,46 g) y K_2CO_3 (1,22 g) y toda la mezcla se agitó durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se recogió en EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (1 x 30 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (1 x 50 ml) y una mezcla 3:1 de DCM:MeOH (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se recogió en DCM y se cargó en un cartucho SCX de 10 g eluyendo con DCM (50 ml), MeOH (50 ml) y después amoniaco (50 ml de una solución MeOH 0,5 M). La evaporación a presión reducida de las fracciones de MeOH y amoniaco metanólico produjo el producto (895 mg) al vacío, en forma de una mezcla de los ésteres metílico y bencílico (4,5:1 por LC-MS).

25 La mezcla de ésteres (895 mg) se suspendió en THF (10 ml) y después se añadió MeOH (2 ml); la solución se enfrió con hielo y se añadieron secuencialmente LiOH·H₂O (155 mg) y agua (10 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y la solución resultante se agitó durante 70 min. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (10 ml), las fases se separaron; después la fase acuosa se acidificó a un valor de pH de 4 mediante la adición gota a gota de HCl 6 N y se liofilizó durante una noche para producir la sal hidroclo ru ro del ácido carboxílico. El residuo se suspendió en una mezcla 4:1 de DCM:iPrOH, se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, después se filtró sobre algodón y el disolvente se evaporó a sequedad a presión reducida para producir el producto (844 mg).

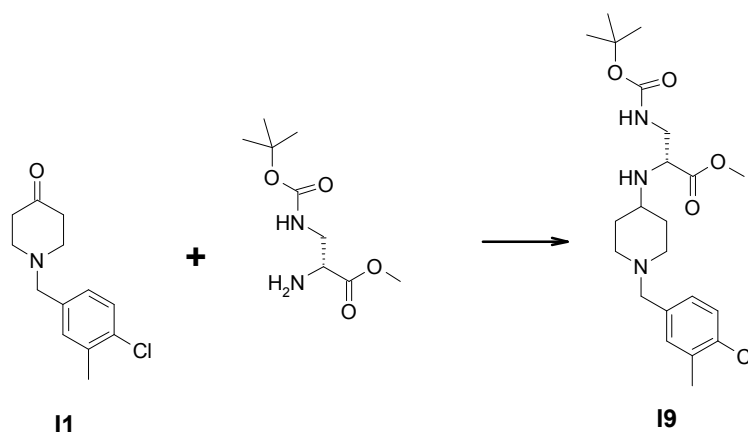
HPLC (T_r) = 2,12 min (método H)

Los siguientes componentes básicos se sintetizaron de forma análoga al ácido A5:



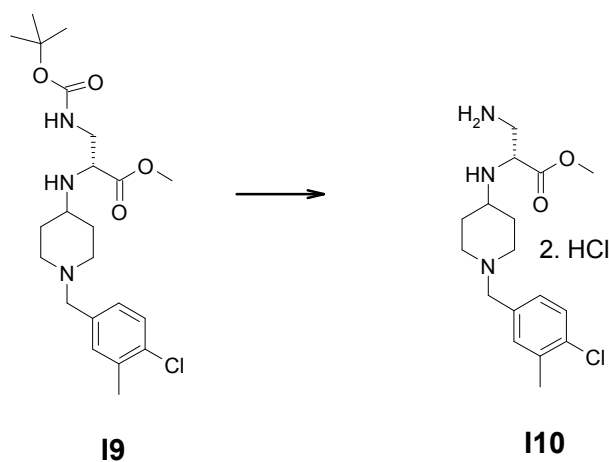
Síntesis del componente básico A7

Etapla 1:



- 5 A una suspensión agitada de hidrocioruro de éster metílico del ácido (R)-2-amino-3-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (5,0 g) y 1-(4-cloro-3-metil-bencil)-piperidin-4-ona (5,13 g) en DCM (200 ml) se le añadió ácido acético (2,81 ml). Después de 70 min, se añadió en una porción triacetoxiborohidruro sódico (14,56 g) y la suspensión resultante se agitó durante 48 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (1 x 150 ml), las dos capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con DCM (1 x 200 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad para producir el producto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage® SP1; cartucho de gel de sílice 65M; gradiente de elución: de 98/2/0,2 a 80/20/2 de DCM/MeOH/NH₃ en 12 volúmenes de columna) produciendo I9 (7,0 g). HPLC (T_r) = 10,03 min (método O)
- 10

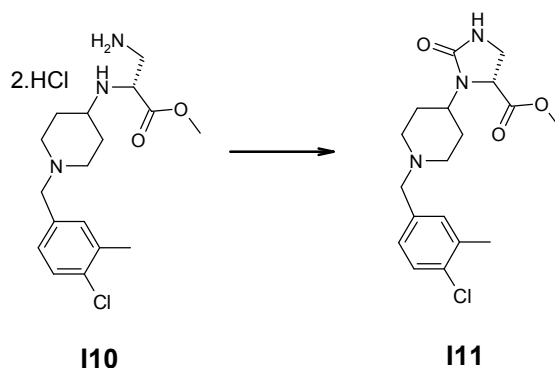
Etapla 2:



15

A una solución agitada de Intermedio I9 (7,00 g en dioxano (50 ml), a temperatura ambiente, se le añadió gota a gota HCl (39,78 ml de una solución 4 N en 1,4-dioxano). Después, se añadió MeOH (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. Los disolventes y los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico, produciendo el producto I10 (6,1 g). HPLC (T_r) = 1,89 min (método H)

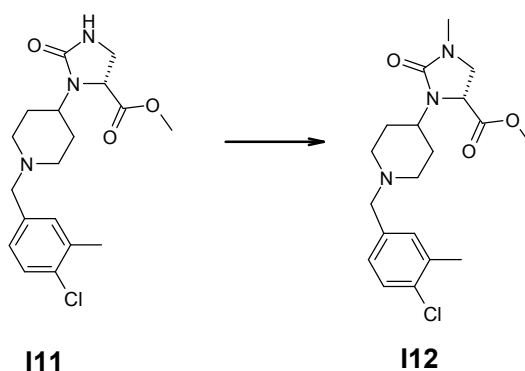
Etapa 3:



5 El intermedio I10 (6,1 g) se suspendió en THF (300 ml), después se añadieron secuencialmente trietilamina (12,41 ml) y 1,1'-carbonyldiimidazol (5,99 g) y la reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 100 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se filtró, el filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage® SP1; cartucho de gel de sílice 65M; gradiente de elución: de 98/2/0,2 a 80/20/2 de DCM/MeOH/NH₃ en 12 volúmenes de columna), produciendo un sólido que se trituró con éter dietílico, para dar I11 (1,85 g)

HPLC (T_r) = 8,37 min (método O)

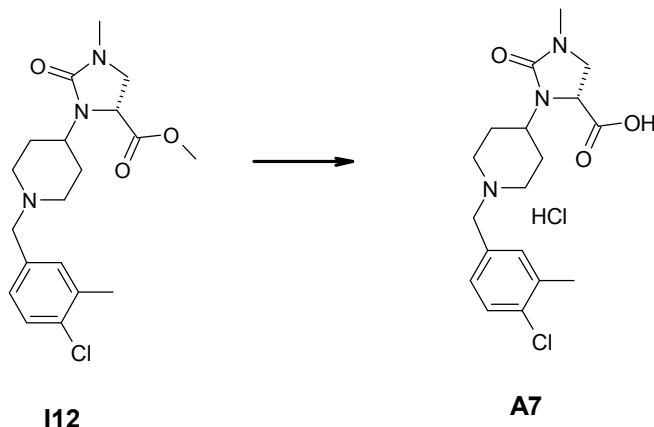
10 Etapa 4:



15 Una solución agitada de *t*-butoxido potásico en THF (7,38 ml, 1 M) a -50°C en una atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota a una solución del intermedio I11 (1,80 g) en THF seco (45 ml). Después de 1 h, a la suspensión resultante se le añadió gota a gota una solución de yodometano (0,46 ml) en THF seco (5 ml) y se dejó que la temperatura aumentara hasta 0°C durante 1 h. Después de este tiempo, el exceso de yodometano se retiró a presión reducida a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con NH₄Cl saturado (ac.) (10 ml), las sales se retiraron por filtración, el filtrado se diluyó con EtOAc (30 ml) y salmuera (15 ml), las capas se separaron y la capa orgánica se lavó una vez más con salmuera (15 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad para producir un aceite incoloro, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage® SP1; cartucho de gel de sílice 65M; gradiente de elución: de 98/2 a 80/20 de DCM/MeOH en 15 volúmenes de columna), produciendo el producto I12 (600 mg).

20 HPLC (T_r) = 8,92 min (método O)

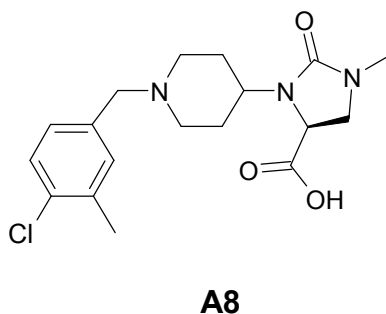
Etapa 5:



El intermedio I12 (0,9 g) se disolvió en HCl 4 N (30 ml) y se calentó a reflujo durante 1 h. El disolvente se evaporó para producir un residuo oleoso que se recogió en acetona y se evaporó a sequedad para producir un sólido de color blanco, que se trituró con éter diisopropílico para producir el componente básico A7 (0,79 g).

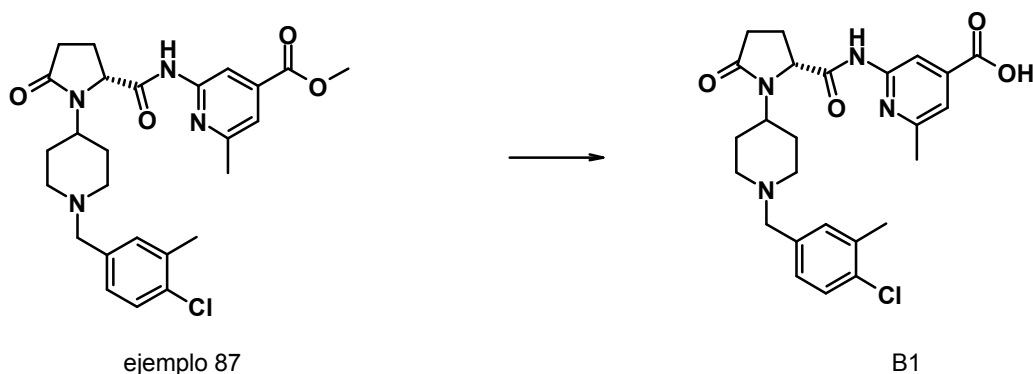
HPLC (T_r) = 5,48 min (método O)

El componente básico A8 se sintetizó de forma análoga a A7:



S.2.2. Síntesis de componentes básicos con fórmula B

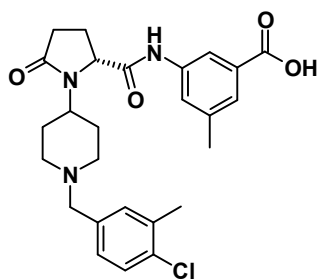
10 Síntesis del componente básico B1



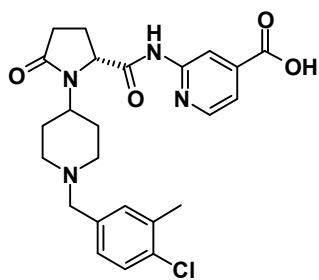
A una solución agitada del ejemplo 87 (350 mg) en dioxano (10 ml) a 25°C se le añadieron LiOH (ac.) (0,7 ml, 2,5 M) y agua (2 ml). Después de 3 h, se añadió una solución de HCl 4 N (ac.) para ajustar el pH a 1-2. La solución se concentró al vacío, se añadieron agua y acetonitrilo y la mezcla se liofilizó, dando el componente básico B1. HPLC: 1,25 min (método D). Este material se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Síntesis de componentes básicos B2 - B15

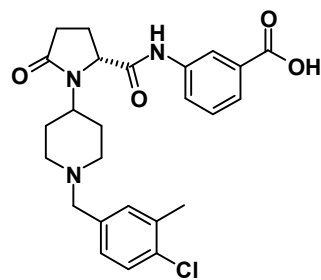
Los componentes básicos B2-B15 se sintetizaron de forma análoga al componente básico B1 a partir de los ejemplos 88 - 92 (B2-B6), 110 (B7), 113 (B8), 111 (B9), 112 (B10), 109 (B11), 216 (B12), 215 (B13), 195 (B14), 194 (B15)



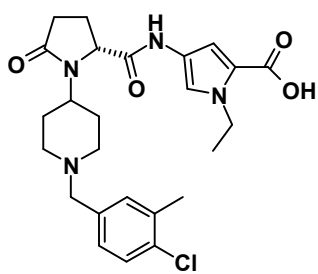
B2



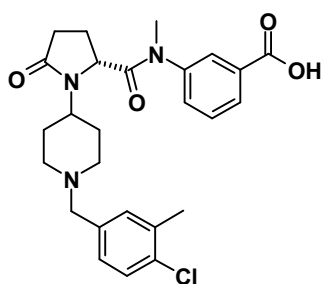
B3



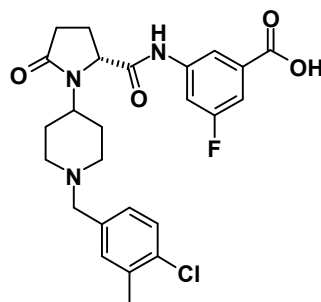
B4



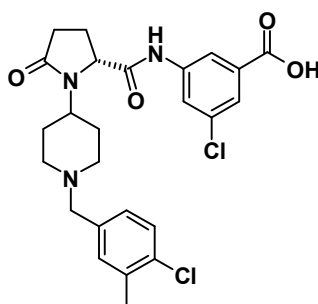
B5



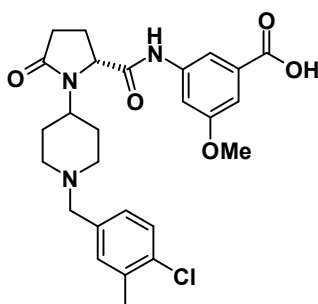
B6



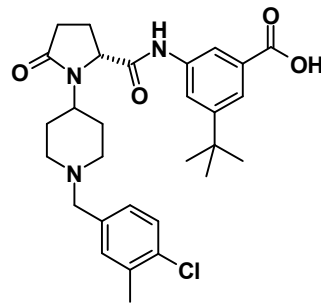
B7



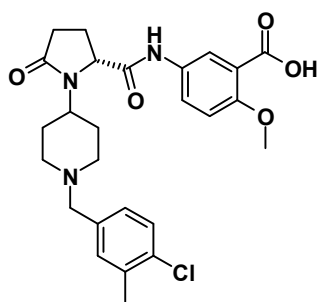
B8



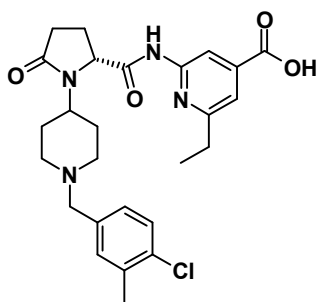
B9



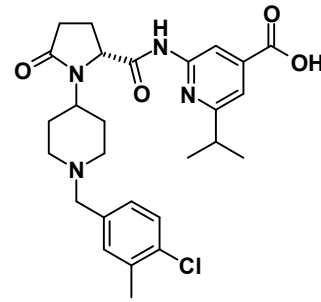
B10



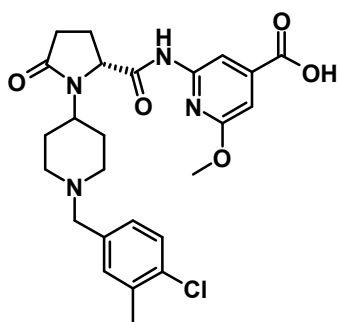
B11



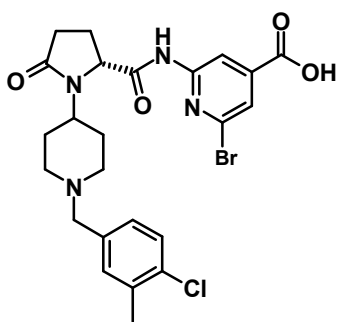
B12



B13

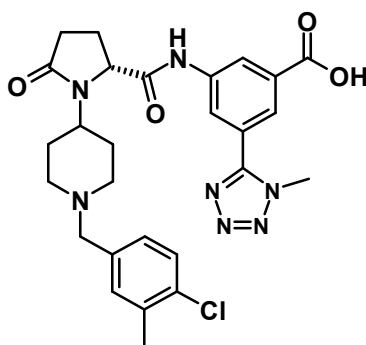


B14



B15

Síntesis del componente básico B16



B16

5

Etapa 1:

3-Bromo-N-metil-5-nitro-benzamida

A una solución de ácido 3-bromo-5-nitro-benzoico (2,1 g) en DCM (50 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (1,5 ml). Se añadió 1 gota de DMF y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se concentró al vacío. Se disolvió en THF y se añadió gota a gota a una solución 2 M enfriada previamente de metilamina en THF (22 ml) a 0°C. Se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró al vacío para dejar el producto (2,1 g). T_r 1,37 min (método D)

10

Etapa 2:

15 5-(3-Bromo-5-nitro-fenil)-1-metil-1H-tetrazol

A una solución de 3-bromo-N-metil-5-nitro-benzamida (0,6 g) en DCM (15 ml) a -15°C se le añadió anhídrido trifílico (0,6 ml) y la reacción se agitó durante 30 min. Se añadió azida sódica (226 mg) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante una noche. Se añadió NaHCO_3 (ac.) para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo en EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (de 9:1 a 2:8 de ciclohexano:EtOAc) para dar el compuesto del título (290 mg). $F_r = 0,51$ (3:2 de ciclohexano:EtOAc).

20

Etapa 3:

3-Bromo-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilamina

Una solución de 5-(3-Bromo-5-nitro-fenil)-1-metil-1H-tetrazol (2,1 g) en EtOAc (100 ml) se hidrogenó en un aparato H-cube® a 20°C y a presión ambiental con un caudal de 1 ml/min usando un cartucho de Ni Raney. Después de que se completara la reacción, la mezcla se concentró al vacío y se trituró con MeOH. El sólido se filtró, se trituró adicionalmente y se secó al aire para dar el compuesto del título (290 mg). T_r 1,25 min (método D).

25

Etapa 4:

[3-Bromo-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido 1-[1-(4-cloro-3-metil-bencil)-piperidin-4-il]-5-oxo-pirrolidina-2-carboxílico

30

5 A una solución de ácido 1-[1-(4-cloro-3-metil-bencil)-piperidin-4-il]-5-oxo-pirrolidina-2-carboxílico en forma de la sal DIPEA (2,6 g) en DMF (100 ml) se le añadieron DIPEA (2,1 g) y HATU (4 g). Se añadió 3-bromo-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilamina (1,4 g) y la reacción se agitó durante una noche a ta. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de 100:0 a 95:5 de DCM:MeOH) para dar el compuesto del título (400 mg). $F_r = 0,19$ (95:5 de DCM:MeOH).

Etapa 5:

Éster metílico del ácido 3-({1-[1-(4-cloro-3-metil-bencil)-piperidin-4-il]-5-oxo-pirrolidina-2-carbonil}-amino)-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-benzoico

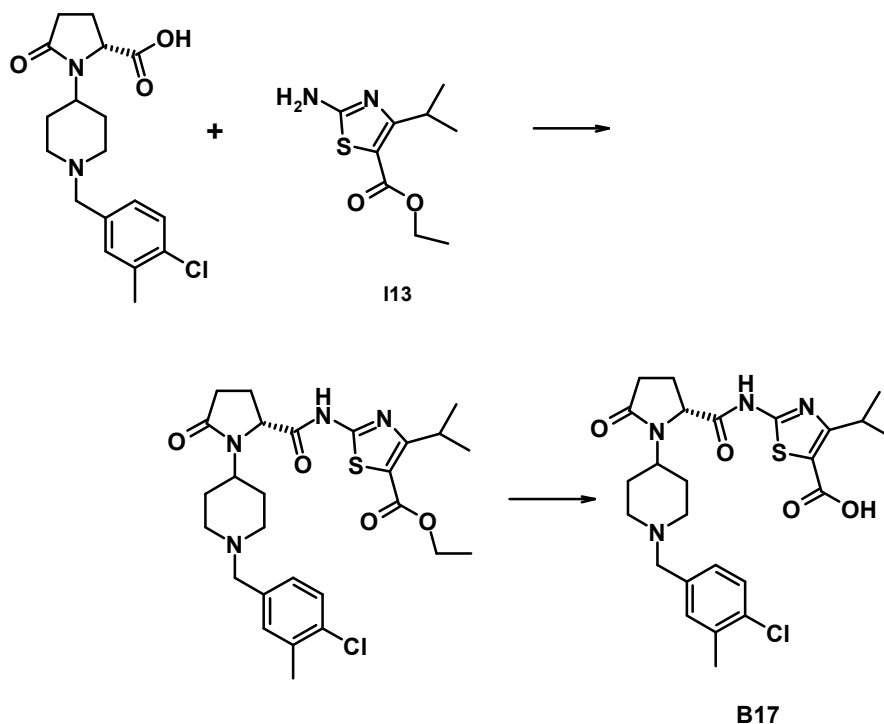
10 A una solución de [3-bromo-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido 1-[1-(4-cloro-3-metil-bencil)-piperidin-4-il]-5-oxo-pirrolidina-2-carboxílico (400 mg) en MeOH (20 ml) se le añadieron trietilamina (140 μ l), DMF (5 ml) y cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocen]paladio (II) (50 mg) y la reacción se agitó durante 2 d a 80°C en una atmósfera de 3 bar de CO. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre agua y EtOAc y después la capa orgánica se separó, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de 100:0 a 95:5 de DCM:MeOH) para dar el compuesto del título (400 mg). $F_r = 0,37$ (95:5 de DCM:MeOH).

Etapa 6:

Ácido 3-({1-[1-(4-cloro-3-metil-bencil)-piperidin-4-il]-5-oxo-pirrolidina-2-carbonil}-amino)-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-benzoico

20 A una solución de éster metílico del ácido 3-({1-[1-(4-cloro-3-metil-bencil)-piperidin-4-il]-5-oxo-pirrolidina-2-carbonil}-amino)-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-benzoico (270 mg) en MeOH (10 ml) a temperatura ambiente se le añadió NaOH 4 M (ac.) (10 ml) y la reacción se agitó durante una noche. Las capas orgánicas y acuosas se separaron y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se trituró sucesivamente en tolueno y éter dietílico, dejando el compuesto del título (220 mg). $T_r = 0,96$ min (método E)

25 Síntesis del componente básico B17



Etapa 1:

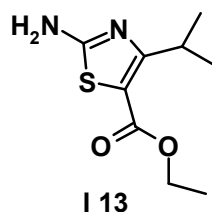
30 A una solución agitada de ácido 1-[1-(4-cloro-3-metil-bencil)-piperidin-4-il]-5-oxo-pirrolidina-2-carboxílico (500 mg) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente se le añadió DIPEA (1,1 ml) seguido de HATU (1,1 g). Después de 45 min, se añadió el intermedio I13 (0,34 g) y la reacción se agitó durante una noche a ta. Se añadió una solución saturada de salmuera seguido de EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC para dar el producto (557 mg). (T_r 1,50 min, método D)

Etapa 2:

A una solución agitada del producto de la etapa 1 (557 mg) en dioxano (5 ml) se le añadió hidróxido de litio (195 mg) disuelto en una cantidad suficiente de agua. Después de una noche de agitación, la reacción se acidificó con HCl (ac.) (4 M) y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para producir el componente básico B17 (155 mg).

(Tr 1.34 min, método D).

Síntesis de I13 para el componente básico B17:



Etapa 1:

10 2-Bromo-4-metil-3-oxopentanoato de etilo

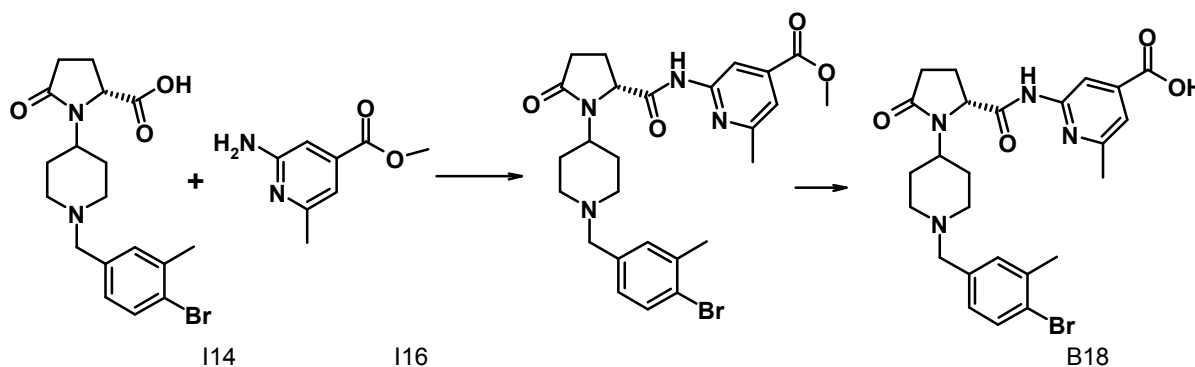
A una suspensión de acetato sódico (1,9 g) en ácido acético glacial (15 ml) se le añadió éster etílico del ácido 4-metil-3-oxo-pentanoico (2 g) y la mezcla de reacción se enfrió a 10°C. Después, se añadió gota a gota bromo (0,7 ml). La solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La reacción se completó (por TLC) y se concentró al vacío, produciendo 3,8 g del producto de etilo en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2:

2-Amino-4-isopropiltiazol-5-carboxilato de etilo (I13)

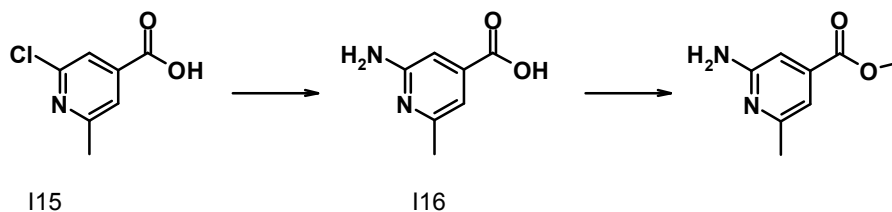
Una solución de tiourea (1,1 g) en etanol (10 ml) se llevó a la temperatura de reflujo. Después, se añadió 2-bromo-4-metil-3-oxopentanoato de etilo (3,0 g) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo adicionalmente durante 1 h. La reacción se completó (por TLC) y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (DCM al 100% → 90:10 de DCM:MeOH) produjo el producto (1,1 g).

Síntesis del componente básico B18



25 El intermedio I14 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento D con saponificación posterior.

Síntesis del intermedio I16:



Etapa 1:

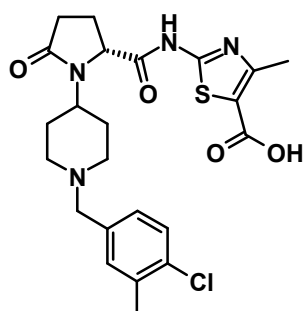
Se añadieron ácido 2-cloro-6-metilnicotínico (9 g), amoníaco ac. (44 ml), Cu(II)SO₄ (0,9 g) y sulfuro sódico (0,32 g) a un autoclave y la mezcla se calentó a 155°C durante una noche. El producto en bruto se suspendió en agua para producir el producto I15 (3,6 g). El filtrado se concentró y se suspendió de nuevo en agua para producir 1,9 g más del producto I15. HPLC: T_r = 0,37 min (método D)

Etapa 2:

A 50 ml de MeOH se le añadió gota a gota cloruro de acetilo (3 ml) a ta. Después de 15 min, se añadió el intermedio I15 (2,3 g) y la mezcla se agitó durante una noche a 50°C. Después de concentrar la solución, el residuo resultante se suspendió en acetona y después se filtró y se secó a 50°C al vacío, para producir el producto I16 (4,1 g).

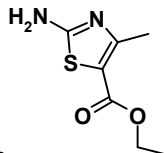
10 HPLC: T_r = 0,91 min (método D)

Síntesis del componente básico B19



B19

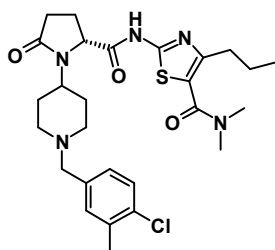
Se sintetizó B19 de forma análoga a B17. La síntesis de I13a para el componente básico B19 fue análoga a la de I13.



I13a

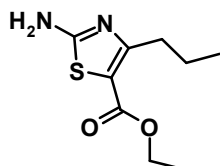
15

Síntesis del componente básico B20



B20

Se sintetizó B20 de forma análoga a B17. La síntesis de I13b para el componente básico B20 fue análoga a la de I13.

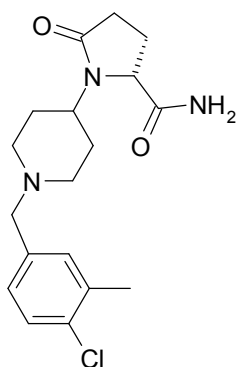


I13b

20

S.2.3. Síntesis de componentes básicos con fórmula C

Síntesis del componente básico C1

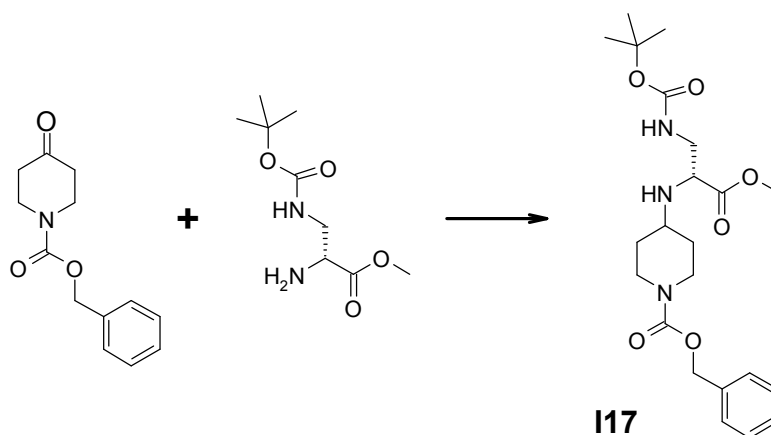


El componente básico A1, en forma de su sal N,N-diisopropiletilamina (500 mg), se suspendió en DMF seca (7 ml) en una atmósfera inerte y se añadió TBTU (836 mg), seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,53 ml). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, se añadió hexametildisilazano (0,44 ml) y la mezcla se agitó durante 6 h. Se añadieron porciones adicionales de TBTU (334 mg) y hexametildisilazano (0,22 ml) y la reacción se agitó durante 18 h más. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y EtOAc. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho de 20 g de gel de sílice Isolute®; eluyente: 95/5/0,5 de DCM/MeOH/NH₄OH), produciendo el compuesto del título. (295 mg). UPLC (T_r) = 1,24 min (método M)

S.2.4. Síntesis de componentes básicos con fórmula D

Síntesis del componente básico D1

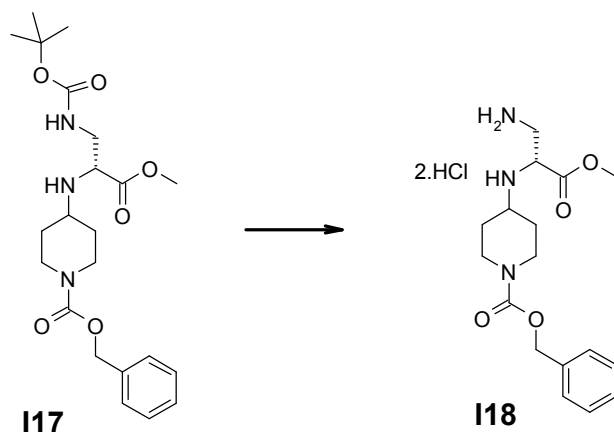
Etapa 1:



El intermedio I17 se preparó partiendo de hidrocloreto de éster metílico del ácido (R)-2-amino-3-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (10,00 g) y éster fenílico del ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico (12,07 g), siguiendo los procedimientos que se han descrito para la síntesis de I9. Producto obtenido 19,50 g (contenido 70%). HPLC (T_r) = 3,20 min (método Q)

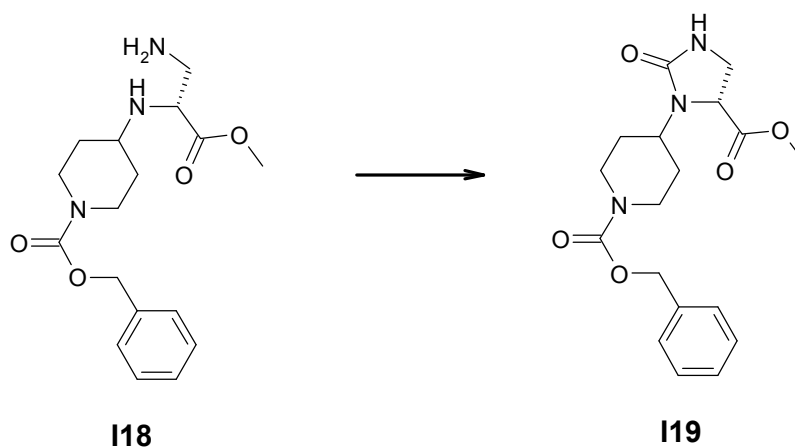
20

Etapa 2:



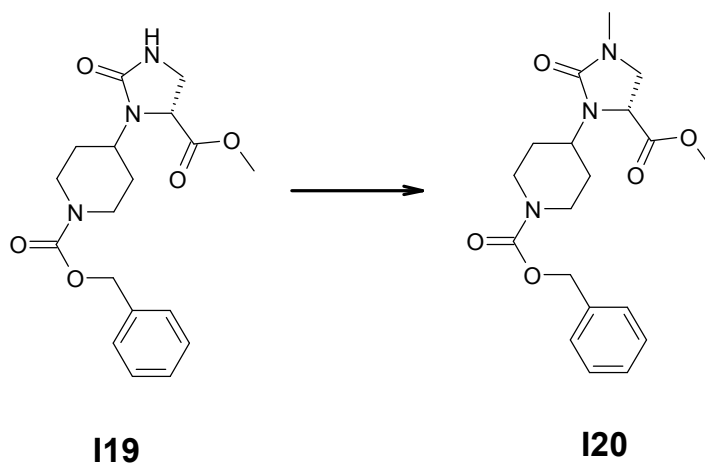
El intermedio I18 se preparó partiendo de I17 (19,5 g, contenido 70%) y siguiendo los procedimientos que se han descrito para la síntesis de I10. Producto obtenido 12,50 g (contenido 75%). HPLC (T_r) = 1,96 min (método H)

5 Etapa 3:



El intermedio I19 se preparó partiendo de I18 12,50 g (contenido 75%) y siguiendo los procedimientos que se han descrito para la síntesis de I11. Producto obtenido = 2,90 g. HPLC (T_r) = 2,79 min (método H)

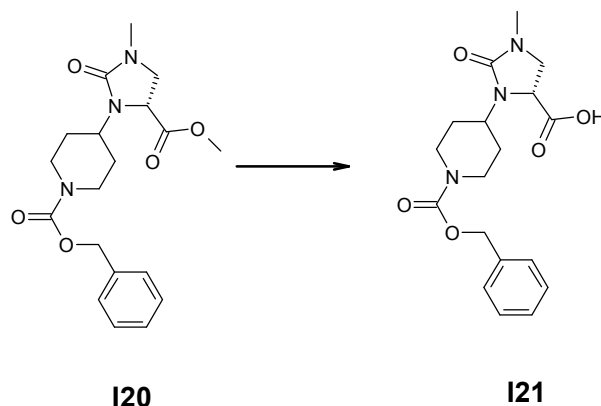
Etapa 4:



10

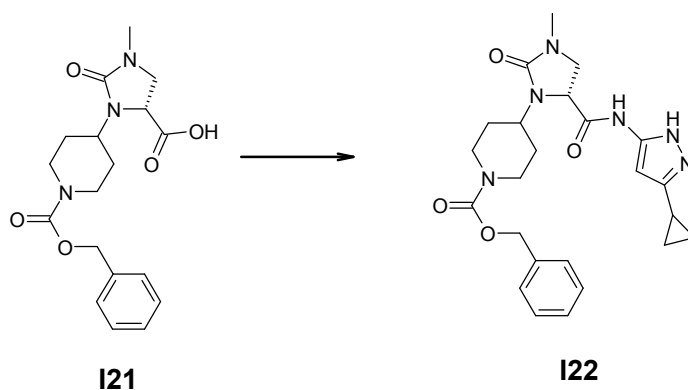
El intermedio I20 se preparó partiendo de I19 (2,70 g) y siguiendo los procedimientos que se han descrito para la síntesis de I12. El producto obtenido = 2,45 g (contenido 85%) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC (T_r) = 3,00 min (método H)

Etapa 5:



5 A una solución enfriada con hielo del intermedio I20 (2,40 g, contenido 85%) en THF (60 ml) y agua (10 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (0,68 g, 16,30 mmol). Se dejó que la temperatura aumentara hasta 25°C y la solución resultante se agitó hasta que se produjo la completa desaparición del material de partida (3 h). El disolvente orgánico se evaporó a presión reducida y el residuo acuoso se diluyó con agua (10 ml) y se acidificó a pH 2,5 con HCl 4 N. Se añadió EtOAc (50 ml), las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El residuo se trituroó con una mezcla 1/1 de *n*-hexano/Et₂O y el sólido se secó a 40°C al vacío para producir I21 (1,90 g). HPLC (T_r) = 2,65 min (método H)

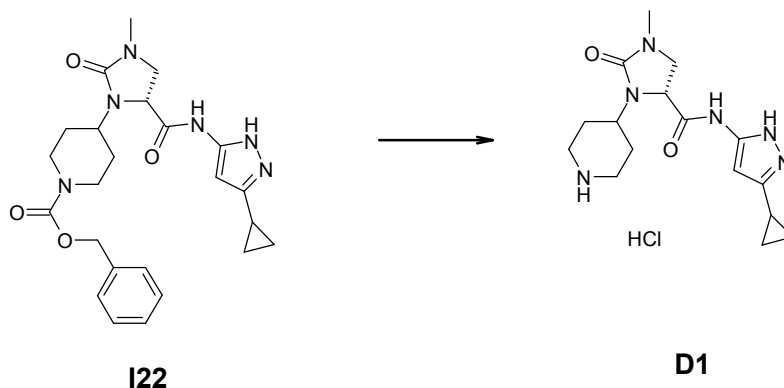
10 Etapa 6:



15 El intermedio I21 (1,80 g) se disolvió en DMF seca (15 ml) y la solución resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron secuencialmente HATU (2,46 g) y DIPEA (3,22 ml) y toda la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se añadió en una porción 3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-amina (1,02 g) y la mezcla de reacción se calentó a 40°C durante una noche. Después, se añadieron más cantidad de HATU (2,27 g) y 3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-amina (0,68 g) y el calentamiento se mantuvo durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo resultante se diluyó con agua (40 ml) y EtOAc (50 ml). Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M (3 x 20 ml), Na₂CO₃ ac. al 10% (2 x 20 ml), agua (1 x 20 ml) y salmuera (1 x 25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad, produciendo un sólido. El residuo se trituroó con éter diisopropílico, produciendo el producto I22 (1,70 g). HPLC (T_r) = 2,85 min (método H)

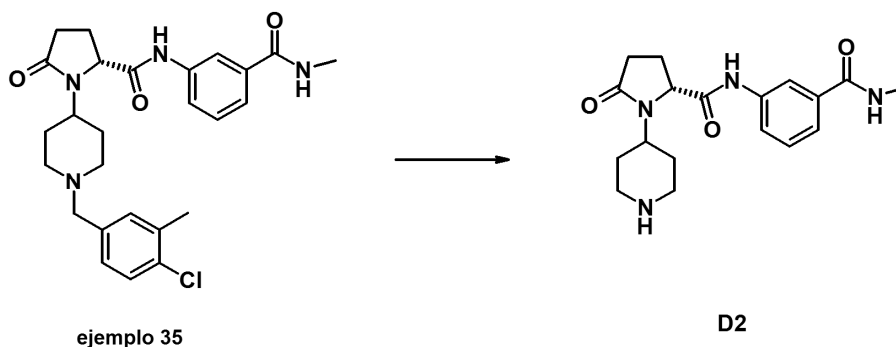
20

Etapa 7:



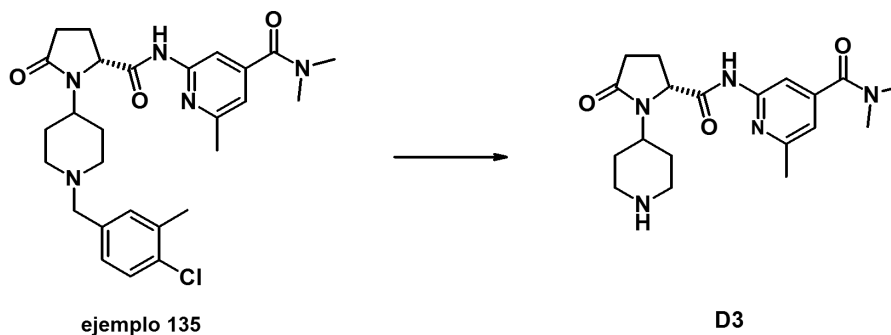
Una suspensión de Pd al 10%/C (211 mg) en etanol ac. al 80% (5 ml) se añadió a una solución agitada del intermedio I22 (1,7 g, contenido 90%) en EtOH (30 ml). Después, toda la mezcla se agitó a una presión positiva de hidrógeno. Después de 4 h, se añadió más cantidad de catalizador (100 mg) y las condiciones se mantuvieron durante una noche. Después, la mezcla de reacción se filtró sobre Celite[®], la torta se lavó cuidadosamente con EtOH (3 x 10 ml) y el filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla 8/2 de EtOAc/MeOH (30 ml) y se trató con HCl (6 ml de una solución 4 N en 1,4 dioxano) para formar la sal hidrocioruro correspondiente. El disolvente se evaporó a sequedad y el residuo se trituró con MTBE, el sólido se filtró y se secó a 40°C al vacío para producir el componente básico D1 (1,20 g). HPLC (T_r) = 1,60 min (método H)

Síntesis del componente básico D2



El ejemplo 35 (1,0 g) se disolvió en MeOH (20 ml), se añadió Pd/C y la mezcla se hidrogenó a 50°C y a 344,74 kPa (50 psi) durante 12 h. Después de este periodo, se añadió más cantidad de Pd/C y la mezcla se hidrogenó de nuevo a 50°C y a 344,74 kPa (50 psi) durante 7 h. Después, la solución se filtró y se concentró al vacío para dar 0,62 g del componente básico D2 que se usó sin purificación adicional. HPLC: 0,98 min (método D).

Síntesis del componente básico D3



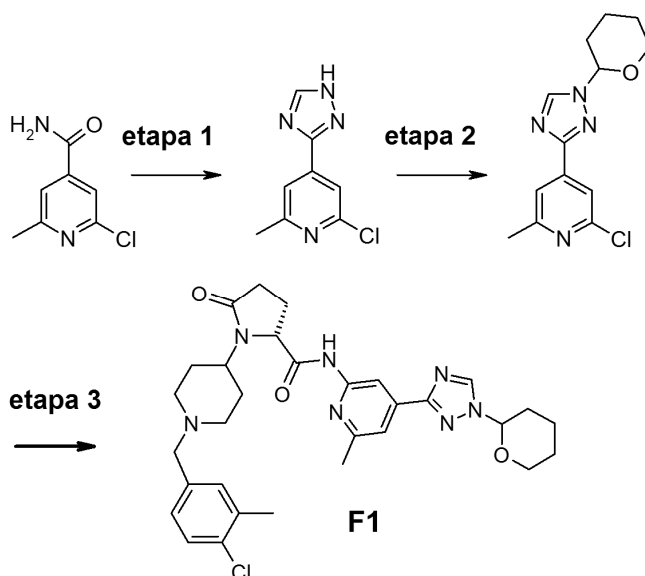
El componente básico D3 se preparó de forma análoga al componente básico D2 partiendo del ejemplo 135.

S.2.5 Síntesis del intermedio I12.2 (Componente básico para el procedimiento E)

Véase la síntesis del componente básico A6, etapa 4.

S.2.6. Síntesis de componentes básicos con fórmula F

Síntesis del componente básico F1



5 Etapa 1:

Se disolvieron 2-cloro-6-metil-isonicotinamida (1,23 g) y N,N-dimetilformamida dimetil acetal (1,05 ml) en DMF seca (4 ml) en una atmósfera inerte y la solución resultante se calentó a 90°C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió gota a gota una solución de acetato de hidrazina (3,32 g) en ácido acético (8 ml). La mezcla se calentó a 90°C y se agitó durante 1 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de 10 g de gel de sílice Isolute[®]; gradiente de elución: de 1/1 a 3/7 de hexano/EtOAc), produciendo 2-cloro-6-metil-4-(1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina (0,92 g). GC (T_r) = 13,21 min (método = 3A)

15 Etapa 2:

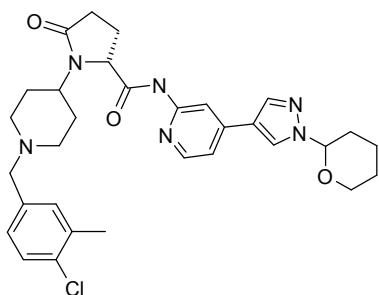
Se suspendieron 2-cloro-6-metil-4-(1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina (120 mg) y 3,4-dihidro-2H-pirano (84 μl) en DCM seco (3,5 ml) en una atmósfera inerte y se añadió p-toluenosulfonato de piridinio (15,5 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La solución se diluyó con DCM, se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de 10 g de gel de sílice Isolute[®]; eluyente: 3/7 de hexano/EtOAc), produciendo el producto (155 mg). UPLC (T_r) = 1,51 min (método M)

Etapa 3:

Se disolvieron 2-cloro-6-metil-4-[1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piridina (33,0 mg, 0,12 mmol) y el componente básico C1 en dioxano seco (1,2 ml) en una atmósfera inerte y después se añadieron acetato de paladio (II) (2,12 mg), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (10,9 mg) y carbonato de cesio (81,0 mg). La mezcla se calentó a 100°C y se agitó durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de 10 g de gel de sílice Isolute[®]; gradiente de elución: de 97/3 a 95/5 de DCM/MeOH), produciendo el componente básico F1 (70 mg). UPLC (T_r) = 1,75 min (método M)

Síntesis de los componentes básicos F2 y F3

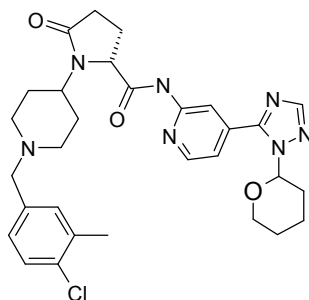
Los componentes básicos F2 y F3 se prepararon de forma análoga al componente básico F1



F2

UPLC (T_r) = 1,69 min

método M



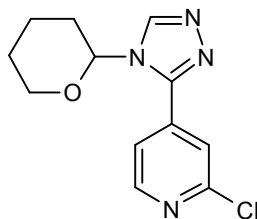
F3

UPLC (T_r) = 3,10 min

método M

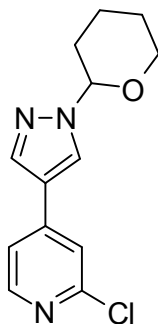
- 5 Las cloropiridinas se prepararon como se indica a continuación:

2-Cloro-4-[4-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piridina



Se preparó 2-cloro-4-[4-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piridina de forma análoga a 2-cloro-6-metil-4-[1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piridina. UPLC (T_r) = 1,68 min (método M)

- 10 2-Cloro-4-[1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]-piridina

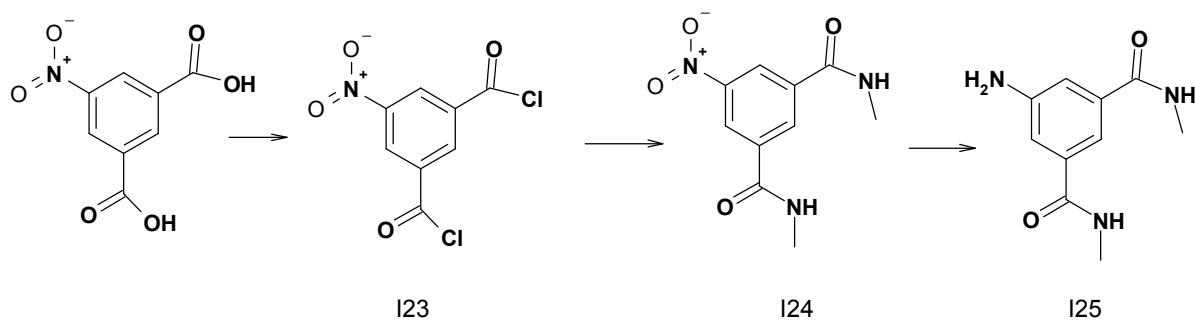


- 15 Se disolvieron 4-bromo-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazol (0,73 g) y ácido 2-cloropiridina-4-borónico (0,20 g) en DMF seca (2 ml) en una atmósfera inerte y se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloro paladio (II) (102 mg) seguido de carbonato de cesio (0,84 g). La mezcla de reacción se calentó a 80°C y se agitó durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y las sales orgánicas se retiraron por filtración. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho de 20 g de gel de sílice Isolute®; gradiente de elución: de 10/0 a 8,5/1,5 de hexano/EtOAc), produciendo el compuesto del título (144 mg). UPLC (T_r) = 1,39 min (método M)

- 20 S.3 Síntesis de compañeros de reacción para los procedimientos A - F

S.3.1. Síntesis de aminas primarias o secundarias para los procedimientos A y B

Síntesis de (I25) para el ejemplo 7



Etapa 1:

5 A una mezcla agitada de ácido 5-nitrosoftálico (20,0 g) en DCM se le añadió cloruro de oxalilo (36 ml, 2 M en DCM), seguido de DMF (0,5 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, antes de que los volátiles se retiraran al vacío. El residuo se suspendió en tolueno seco y se concentró de nuevo para producir el producto I23 en bruto (10 g), que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapa 2:

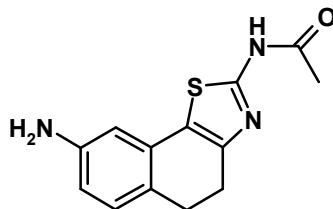
10 Se disolvió I23 (10 g) en THF (20 ml) y se añadió gota a gota a una solución de metilamina (40 ml, 2 M en THF) en THF (80 ml) con agitación a -20°C . Después de 20 min, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter dietílico para formar un sólido que se retiró por filtración y se secó para producir el intermedio I24 (3,53 g)

Etapa 3:

15 Una solución del intermedio I24 (0,52 g) en MeOH (30 ml) se trató con hidrógeno (344,74 kPa (50 psi)) en presencia de níquel Raney (90 mg) a temperatura ambiente durante 14 h. Después, la mezcla se filtró y se concentró al vacío para producir I25. El compuesto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

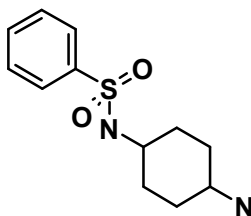
HPLC (T_r) = 0,33 min (método D)

Síntesis de N-(8-amino-4,5-dihidronafto[2,1-d]tiazol-2-il)acetamida para el ejemplo 10



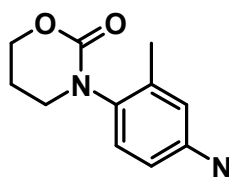
20 Este intermedio se sintetizó de acuerdo con el documento WO2006040279,

Síntesis de N-(4-Amino-ciclohexil)-bencenosulfonamida para el ejemplo 29



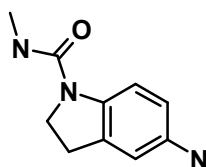
Este intermedio se sintetizó de forma análoga al documento WO2001096295.

Síntesis de 3-(4-Amino-2-metil-fenil)-[1,3]oxazinan-2-ona para el ejemplo 30



Este intermedio se sintetizó de forma análoga al documento WO2005111029.

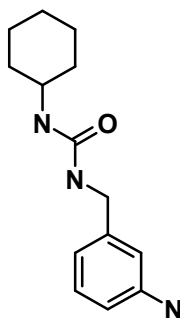
Síntesis de Metilamida del ácido 5-amino-2,3-dihidro-indolo-1carboxílico para el ejemplo 37



5

Este intermedio se sintetizó de forma análoga al documento WO2008113760.

Síntesis de 1-(3-Amino-bencil)-3-ciclohexil-urea para el ejemplo 39



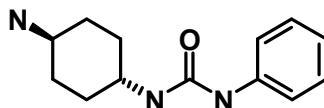
Etapa 1: 1-Ciclohexil-3-(3-nitro-bencil)-urea

- 10 Se suspendió 3-nitro-bencil-amina (5 g) en THF (130 ml) y se añadió gota a gota isocianato de ciclohexilo (7 ml) a 25°C. Después de agitar durante 2 h, el precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con éter dietílico y se trató con NH₄OH acuoso al 5%. Después del filtrado y el secado, se aisló el compuesto del título (4,5 g, FP 168-169°C)

Etapa 2: 1-(3-Amino-bencil)-3-ciclohexil-urea

- 15 Se suspendió 1-ciclohexil-3-(3-nitro-bencil)-urea (4 g) en etanol (70 ml) y se añadió níquel Raney (2 g). Con agitación, se añadió una solución acuosa de hidrazina (2,5 ml, al 80%). Se añadió DMF (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h más y se filtró. La solución se evaporó al vacío, produciendo el compuesto del título (3 g, F_r = 0,43 19:1 de DCM/etanol).

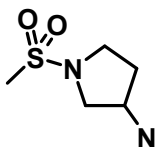
Síntesis de trans-1-(4-Amino-ciclohexil)-3-fenil-urea para el ejemplo 44



20

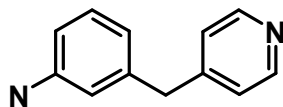
Este intermedio se sintetizó de forma análoga al documento WO2005095339.

Síntesis de 1-Metanosulfonil-pirrolidin-3-ilamina para el ejemplo 53



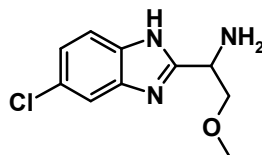
Este intermedio se sintetizó de forma análoga al documento WO2006118256.

Síntesis de 3-Piridin-4-ilmetil-fenilamina para el ejemplo 66



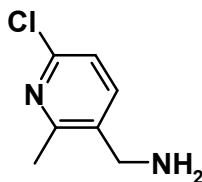
Este intermedio se sintetizó de forma análoga al documento WO2004009546.

5 Síntesis de 1-(5-Cloro-1*H*-benzimidazol-2-il)-2-metoxi-etilamina para el ejemplo 67



Este intermedio se sintetizó de forma análoga al documento WO2004056784.

Síntesis de *C*-(6-Cloro-2-metil-piridin-3-il)-metilamina para el ejemplo 70



10 Etapa 1:

2-Metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carbonitrilo

Una solución de (E)-3-amino-but-2-enonitrilo (100 g) y éster metílico del ácido propiónico en DMF (200 ml) se agitó a 25°C durante 2 h y se calentó a reflujo durante 1 h más. Se añadió Dowtherm (100 ml) y la temperatura se aumentó hasta 230°C. La DMF y el MeOH se retiraron por destilación. La mezcla de reacción se enfrió, se añadió EtOAc (200 ml) y los cristales resultantes se retiraron por filtración y se lavaron con EtOAc y éter, produciendo el compuesto del título (44,8 g, FP>250°C).

15

Etapa 2:

6-Cloro-2-metil-nicotinonitrilo

Una mezcla de 2-Metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carbonitrilo (44 g) y POCl₃ (250 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se secó al vacío y se añadió hielo seguido de amoníaco acuoso conc. (300 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró al vacío, produciendo el compuesto del título (23,5 g, BP (18 mbar) 119-120°C).

20

Etapa 3:

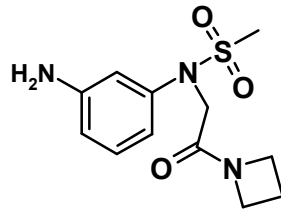
C-(6-Cloro-2-metil-piridin-3-il)-metilamina

25

A una solución de 6-Cloro-2-metil-nicotinonitrilo (6 g) en THF (120 ml) a 25°C se le añadió NaBH₄ (3 g) seguido de la adición gota a gota de éterato de BF₃ (6 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h. Se añadieron MeOH (100 ml) y HCl 2 N (100 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. El disolvente orgánico se retiró al vacío y se añadió NaOH conc. (40 ml) seguido de extracción con éter dietílico. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró al vacío seguido de filtración sobre gel de sílice (80:20 de EtOAc/MeOH). El compuesto del título se cristalizó en MeOH/HCl (5,5 g)

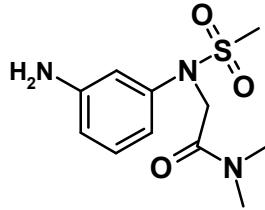
30

Síntesis de *N*-(3-aminofenil)-*N*-(2-(azetidín-1-il)-2-oxoetil)metanosulfonamida para el ejemplo 75



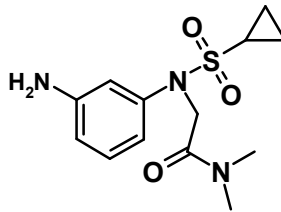
Este intermedio se sintetizó de forma análoga al documento WO2006114371.

Síntesis de N-(3-aminofenil)-metilsulfonamido)-N,N-dimetilacetamida para el ejemplo 76



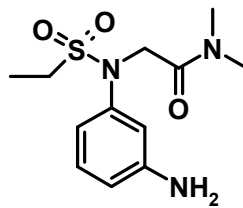
5 Este intermedio se sintetizó de forma análoga al documento WO2006114371.

Síntesis de N-(3-aminofenil)-ciclopropanosulfonamido)-N,N-dimetilacetamida para el ejemplo 78



Este intermedio se sintetizó de forma análoga al documento WO2006114371.

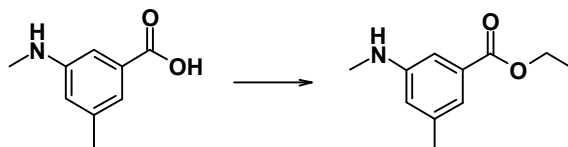
Síntesis de 2-[(3-Amino-fenil)-etanosulfonil-amino]-N,N-dimetil-acetamida para el ejemplo 79



10

Este intermedio se sintetizó de forma análoga al documento WO2006114371.

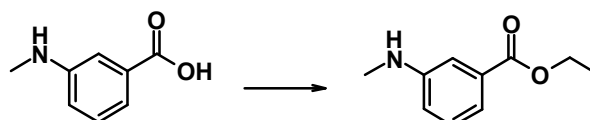
Síntesis de 5-amino-3-metilbenzoato de etilo para el ejemplo 88



15

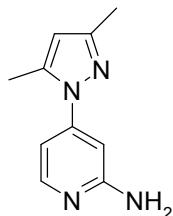
Se disolvieron 2 g de ácido en 22 ml de HCl etanólico y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 días. Después, la mezcla se concentró y se usó sin purificación adicional.

Síntesis de 3-metilaminobenzoato de etilo para el ejemplo 92



Se disolvieron 2 g de ácido en 22 ml de HCl etanólico y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 días. Después, la mezcla se concentró y se usó sin purificación adicional.

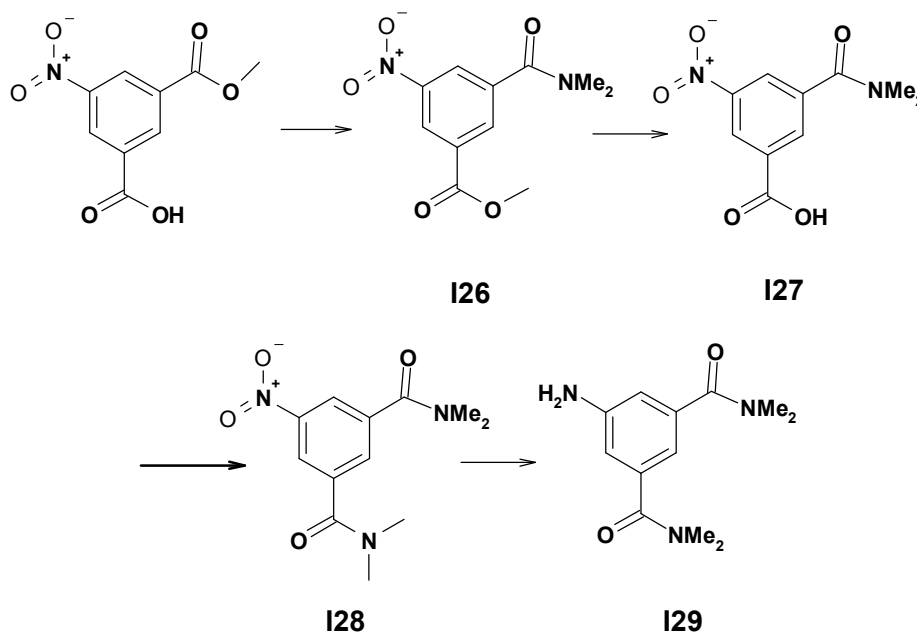
Síntesis de 4-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)-piridin-2-ilamina para el ejemplo 102



- 5 Una recipiente de reacción para microondas de 10 ml se cargó con 4-cloro-piridinamina (0,5 g) y 3,5-dimetilpirazol (1,12 g); y después se añadieron ácido clorhídrico (al 37%, 0,5 ml) y dioxano. La mezcla de reacción se irradió en un horno microondas con los siguientes parámetros: potencia: 150W; Temperatura: 120°C; Tiempo: 180 min.

- 10 La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con éter dietílico (2 ml) y etanol (1 ml) y se sonicó durante 30 min. Al final del tratamiento, la mezcla se enfrió durante 14 h a 4°C. Se retiró un sólido por filtración y se lavó con éter dietílico y n-hexano para formar el producto en forma de la sal hidrocloreto (450 mg).

Síntesis de 5-amino-tetrametilsoftalamida (I29) para el ejemplo 105



Etapa 1:

- 15 A una solución agitada de 5-nitroisofalato de mono metilo (1,0 g) y DIPEA (1,43 ml) en DCM (30 ml) y DMF (3 ml) se le añadió HATU (1,69 g) a ta. Después de 10 min, se añadió dimetilamina (4,4 ml, solución 2 M en THF) y la agitación se continuó durante 12 h. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y bicarbonato sódico y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó y se concentró al vacío. El residuo se purificó adicionalmente por MPLC de fase normal (ciclohexano: EtOAc = de 80:20 a 30:70) para producir el intermedio I26 (0,91 g)

- 20 HPLC (T_r) = 1,29 min (método D)

Etapa 2:

- 25 Una mezcla de I26 (2,5 g), MeOH (20 ml) y LiOH(ac.) (al 8% en peso, 5,9 ml) se agitó a 50°C durante 1 h. Después, los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se acidificó por tratamiento con HCl 2 M (ac.). La mezcla se liofilizó y el sólido restante se suspendió en agua y se calentó a 50°C. La suspensión resultante se filtró, el sólido se lavó con agua y éter de petróleo y se secó al vacío a 50°C para producir I27 (1,56 g) que se usó sin purificación adicional.

HPLC (T_r) = 0,27 min (método E)

Etapa 3:

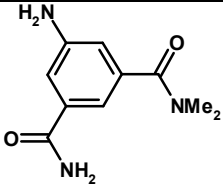
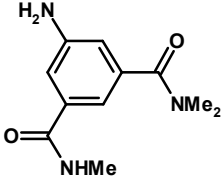
- 5 Se añadió en dos porciones HATU (707 mg) a una mezcla de I27 (400 mg), DCM (5 ml), DMF (2 ml), diisopropilamina (0,68 ml) y HOBt (227 mg) en agitación a ta. Se añadió dimetilamina (2,1 ml, 2 M en THF) y la agitación se continuó durante 48 h. Después, se añadieron agua y bicarbonato sódico y la mezcla resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó adicionalmente por HPLC de fase inversa las fracciones que contenían el producto se combinaron, los volátiles se retiraron al vacío y la mezcla acuosa restante se extrajo con DCM. La capa orgánica se concentró para producir I28 (71 mg).

Etapa 4:

- 10 Una solución del intermedio I28 (71 mg) en MeOH (10 ml) se trató con hidrógeno en presencia de níquel Raney (10 mg) a ta. Después, la mezcla se filtró y se concentró al vacío para producir el compuesto del título I29 (40 mg). El compuesto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

HPLC (T_r) = 0,70 min (método D)

Los compañeros de reacción para el ejemplo 107 y 106 se sintetizaron de forma análoga a la del ejemplo 105.

Intermedio para la síntesis del ejemplo	Estructura	Método de HPLC	T _r [min]
107		D	1,26
106		D	1,26

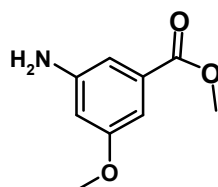
15

Síntesis de 3-amino-5-(dimetilcarbamoil)benzoato de metilo para el ejemplo 108

Una solución del intermedio I26 (0,91 g) en MeOH (40 ml) se trató con hidrógeno en presencia de níquel Raney (90 mg) a ta. Después, la mezcla se filtró y se concentró al vacío para producir el compuesto del título (810 mg). El compuesto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

- 20 HPLC (T_r) = 0,98 min (método D)

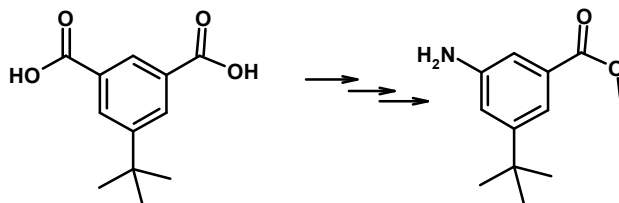
Síntesis de 3-amino-5-metoxi benzoato de metilo para la síntesis del ejemplo 111



- 25 A una suspensión agitada de ácido 3-amino-5-metoxi benzoico (500 mg) en una mezcla de DCM (4,0 ml) y MeOH (2,0 ml) a 0°C se le añadió gota a gota una solución de trimetilsilildiazometano en hexano (3,39 ml, 2 M). Después de 15 min, la reacción se concentró al vacío. El producto en bruto restante se purificó por HPLC de fase inversa para producir la sal trifluoroacetato del compuesto del título (280 mg).

HPLC (T_r) = 1,02 min (método D)

Síntesis de 3-amino-5-cloro benzoato de etilo para la síntesis del ejemplo 112



Etapa 1:

5 Se disolvió ácido 5-terc-butilisoftálico (1,3 g) en MeOH (20 ml). La solución resultante se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,45 ml) con agitación. Después de que se completara la adición, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 7 h más. Después, la mezcla se vertió sobre una solución de bicarbonato sódico enfriada con hielo y se extrajo repetidamente con EtOAc. La fase acuosa se acidificó con HCl y se extrajo de nuevo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron al vacío. El residuo se trató por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 20:1) para producir 5-terc-butilisoftalato de metilo (1,3 g).

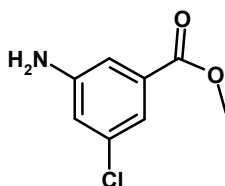
Etapa 2:

15 En una atmósfera de argón, se disolvió isoftalato de 5-terc-butilo (0,5 g) en terc-butanol (20 ml). A la solución resultante se le añadieron posteriormente trietilamina (0,35 ml) y fosforeazidato de difenilo (0,56 ml). Después, la mezcla se calentó a reflujo durante 12 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se recogió en EtOAc y posteriormente se lavó con ácido cítrico acuoso diluido, una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se trató por cromatografía ultrarrápida (éter de petrol:EtOAc = 3:1) para producir 3-(terc-butoxicarbonilamino)-5-terc-butylbenzoato de metilo (0,61 g).

Etapa 3:

20 Se disolvió 3-(terc-butoxicarbonilamino)-5-terc-butylbenzoato de metilo (0,42 g) en DCM (5 ml). A la solución resultante se le añadió TFA (1 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM y se extrajo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para producir 3-amino-5-terc-butylbenzoato de etilo (0,28 g), que se usó para la síntesis del ejemplo 112 sin purificación adicional.

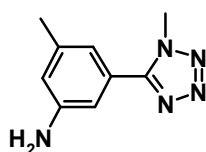
Síntesis de 3-amino-5-cloro benzoato de metilo para la síntesis del ejemplo 113



30 Una solución de 3-cloro-5-nitrobenzoato de metilo (300 mg) en THF (50 ml) se trató con hidrógeno (3 bar) en presencia de níquel Raney (10 mg) a ta. Después, la mezcla se filtró y se concentró al vacío para producir el compuesto del título (204 mg). El compuesto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

HPLC (T_r) = 1,36 min (método D)

Síntesis de 3-Metil-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilamina para el ejemplo 114



Etapa 1:

35 Éster etílico del ácido 3-clorocarbonil-5-nitro-benzoico

A una solución de monoetil éster del ácido 5-nitroisofalámico (80 g) en DCM (700 ml) a 25°C se le añadió una solución 2 M de cloruro de oxalilo en DCM (63 ml) y DMF (5 ml). La reacción se agitó durante 2 h y después se concentró al vacío. El residuo se trituró con tolueno y se concentró de nuevo al vacío, dejando el compuesto del título (60 g). $T_r = 1,40$ min para el éster metílico derivatizado (método D).

5 Etapa 2:

Éster etílico del ácido N-metil-5-nitro-isofalámico

10 A una solución 2 M de metilamina en THF (256 ml) a -20°C se le añadió gota a gota una solución enfriada previamente de éster etílico del ácido 3-clorocarbonil-5-nitro-benzoico (60 g) en THF (500 ml). Se agitó durante 20 min y después se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el sólido recristalizó en éter dietílico para dar el compuesto del título (22,5 g) en forma de un sólido. Se añadió una solución de cloruro de oxalilo en DCM (63 ml, 2 M) con DMF (5 ml). La reacción se agitó durante 2 h y después se concentró al vacío. El residuo se trituró con tolueno y se concentró de nuevo al vacío, dejando el compuesto del título (60 g). $T_r = 1,53$ min (método D)

Etapa 3:

Éster etílico del ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-5-nitro-benzoico

15 A una solución 2 M de éster etílico del ácido N-metil-5-nitro-isofalámico (10 g) en dicloroetano (200 ml) a -20°C se le añadió gota a gota anhídrido triflico enfriado previamente (10 ml). Se agitó durante 30 min y después se añadió azida sódica (4,6 g). Se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se neutralizó con una solución al 5% de NaHCO_3 (ac.) y las capas orgánica y acuosa se separaron y la capa orgánica se secó y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (gradiente de 100:0 a 50:50 de ciclohexano:EtOAc) produjo el compuesto del título (6,5 g). $T_r = 1,52$ min (método D)

Etapa 4:

Éster etílico del ácido 3-amino-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-benzoico

25 Una solución de éster etílico del ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-5-nitro-benzoico (6,5 g) en EtOAc:etanol (1:1, 320 ml) se hidrogenó a 20°C y 344,74 kPa (50 psi) con Pd al 10%/C (750 mg). Después de que se completara la reacción, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (4,2 g). $T_r = 1,21$ min (método D)

Etapa 5:

[3-Amino-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenil]-metanol

30 A una solución de éster etílico del ácido 3-amino-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-benzoico (250 mg) en THF (5 ml) a 0°C se le añadió gota a gota una solución 1 M enfriada previamente de LiAlH_4 en THF (2 ml). Se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y se extrajo en EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (gradiente de 100:0 a 95:5 de DCM:MeOH) produjo el compuesto del título (70 mg).

$F_r = 0,19$ (95:5 de DCM:MeOH).

35 Etapa 6:

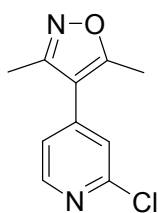
3-Metil-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilamina

40 Una solución de [3-amino-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenil]-metanol (450 mg) en MeOH (20 ml) con unas gotas de HCl conc. (ac.) se hidrogenó en un aparato H-cube a 30°C y a 10 bar con un caudal de 1 ml/min usando un cartucho Pd/C. Después de que se completara la reacción, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se basificó con K_2CO_3 diluido (ac.). Se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se separó, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (98:2 de DCM:MeOH) para dar el compuesto del título (320 mg).

$F_r = 0,46$ (95:5 de DCM:MeOH).

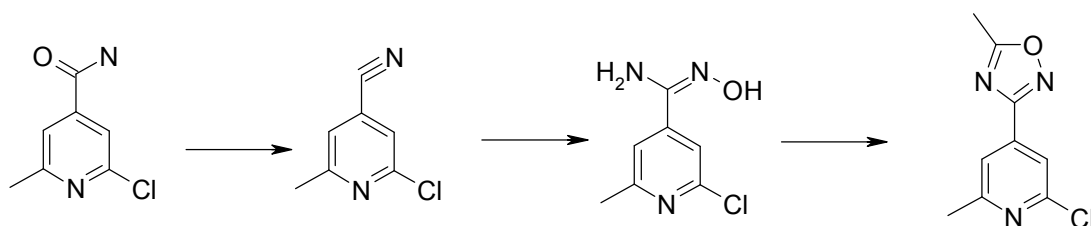
S3.2 Síntesis de bromuros o cloruros aromáticos para el procedimiento C

Síntesis de 2-Cloro-4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-piridina para el ejemplo 187



El compuesto del título se preparó a partir de 4-bromo-3,5-dimetilisoxazol generalmente de acuerdo con el procedimiento sintético descrito para 2-cloro-4-[1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]-piridina. UPLC (T_r) = 0,81 min (método N)

5 Síntesis de 2-Cloro-6-metil-4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridina para el ejemplo 188



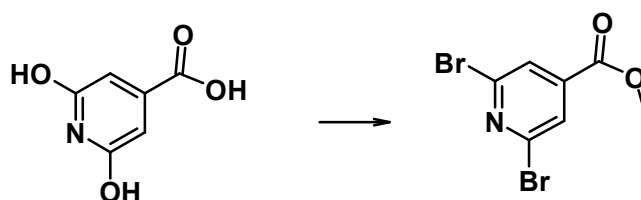
A una suspensión de 2-cloro-6-metil-isonicotinamida (0,50 g, 2,93 mmol) en DCM seco (10 ml), se le añadió piridina seca (0,26 ml) y la mezcla se enfrió a 0°C en una atmósfera inerte. Se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (0,45 ml) con agitación, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h. Después de este periodo, se añadieron otras porciones de piridina (0,074 ml) y anhídrido trifluoroacético (0,12 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h más.

La reacción se interrumpió con una solución acuosa de NaHCO_3 , las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se obtuvo el producto en bruto (0,378 g) y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. UPLC (T_r) = 1,65 min (método M)

Se disolvió 2-cloro-6-metil-isonicotinonitrilo (378 mg) en etanol (4 ml) y se añadió clorhidrato de hidroxilamina (379 mg) seguido de una solución de carbonato sódico (577 mg) en agua (8 ml). La mezcla de reacción se calienta a 75°C y se agitó durante 18 h. El etanol se evaporó a presión reducida y el residuo acuoso se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se obtuvo el producto en bruto (401 mg) y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. UPLC (T_r) = 0,67 min (método M)

Se suspendió 2-cloro-N-hidroxi-6-metil-isonicotinamida (120 mg) en ortoacetato de trimetilo (3 ml) en una atmósfera inerte y se añadió ácido acético (0,3 ml). La mezcla se calentó a 100°C y se agitó durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc y una solución acuosa de NaHCO_3 . La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de 10 g de gel de sílice Isolute[®]; gradiente de elución: de 10/0 a 9/1 de hexano/EtOAc), produciendo el compuesto del título (107 mg). HPLC (T_r) = 3,17 min (método I)

Síntesis de 2,6 dibromo-isonicotinato de metilo para la síntesis del ejemplo 194

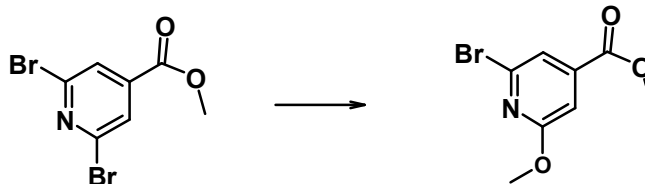


En un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con un agitador mecánico y salida de gas se mezclaron minuciosamente ácido citracínico sólido (15 g) y oxibromuro de fósforo (45 g) y la mezcla se calentó a 140°C durante 12 a 14 h. La mezcla resultante se enfrió a 0°C antes de que se añadiera cuidadosamente MeOH (100 ml) con agitación vigorosa. Después, la mezcla resultante se vertió en una solución acuosa enfriada (0°C) de carbonato sódico (1 M, 500 ml), antes de que se añadiera cloroformo (500 ml). La mezcla bifásica se filtró a través de un filtro de papel, antes de que la capa orgánica se separara. Después de filtrar a través de carbón vegetal, la solución se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC (DCM:MeOH = de 100:3 a 100:6) para producir 2,6 dibromo-

isonicotinato de metilo (13,7 g).

HPLC (T_r) = 1,62 (método D)

Síntesis de 2-bromo-6-metoxiisonicotinato de metilo para el ejemplo 195

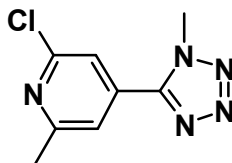


- 5 Una solución de metóxido sódico (375 mg) y 2,6 dibromo-isonicotinato de metilo (1,0 g) en MeOH (20 ml) se calentó en un horno microondas a 130°C durante 30 min. Después, se añadió más cantidad de metóxido sódico (281 mg) y el calentamiento se continuó durante 15 min más a 130°C. Después, a la mezcla de reacción se le añadió ácido sulfúrico concentrado (1,86 ml) y la suspensión resultante se calentó durante 4 h a 80-85°C.

- 10 Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en una solución acuosa enfriada con hielo de carbonato sódico acuoso (100 ml) y se extrajo con DCM (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC (DCM:MeOH = de 100:3 a 100:5) para producir 710 mg de una mezcla 70:30 del producto deseado (497 mg) y el ácido trimetil citracínico correspondiente (213 mg). La mezcla se usó para transformaciones posteriores sin purificación adicional.

HPLC (T_r) = 1,66 min (método D)

- 15 Síntesis de 2-cloro-6-metil-4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-piridina para el ejemplo 191



Etapa 1:

2-Cloro-6,N,N-trimetil-isonicotinamida

- 20 A una solución de ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico (1 g) en DMF (200 ml) a 25°C se le añadieron DIPEA (2,9 ml) y TBTU (1,8 ml). Después de 5 min, se añadió gota a gota dimetilamina (0,75 g). Se agitó durante una noche. La reacción se añadió a agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (gradiente de 9:1 a 2:8 de ciclohexano:EtOAc) produjo el compuesto del título (320 mg). F_r = 0,56 (1:1 de ciclohexano:EtOAc).

Etapa 2:

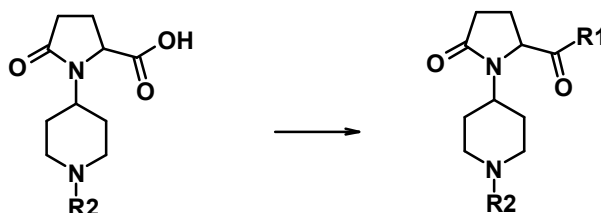
- 25 2-Cloro-6-metil-4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-piridina

- 30 A una solución de 2-cloro-6,N,N-trimetil-isonicotinamida (2,3 g) en acetonitrilo (30 ml) a -15°C se le añadieron gota a gota DCM (20 ml) y anhídrido trifílico enfriado previamente (3 ml). Se agitó durante 10 min a -10°C y después se añadió azida sódica (4,6 g). Se dejó calentar a temperatura ambiente y, después de 2 h, la reacción se neutralizó con una solución fría al 5% de NaHCO_3 (ac.) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (gradiente de 100:0 a 40:60 de ciclohexano:EtOAc) produjo el compuesto del título (260 mg). T_r = 1,21 min (método D)

S.4. Síntesis de ejemplos de acuerdo con el procedimiento A a G

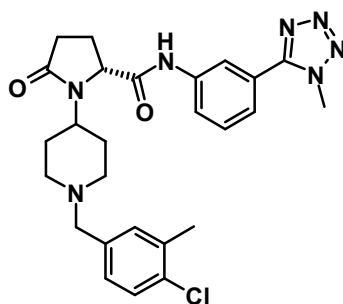
S.4.1. Síntesis de ejemplos de acuerdo con el procedimiento A (ejemplos 1 - 131)

Método A de formación de amida:



A una solución agitada del componente básico A (1 equiv.) en DMF, NMP, DCM o cloroformo a temperatura ambiente se le añaden DIPEA o TEA (2-8 equiv.), HATU o TBTU (1-4 equiv.) y HOBt (0-2 equiv.). Después de 20-45 min, se añade compañero de reacción amina (1,2-2 equiv.) y la mezcla se agitó durante 40-120 min más. Después, se añaden agua y TFA y la mezcla se separa por HPLC de fase inversa para proporcionar las amidas deseadas. La mezcla de reacción puede filtrarse sobre ALOX básico o extraerse con DCM después de la adición de una solución acuosa de NaHCO₃ seguido de concentración de las fracciones orgánicas al vacío antes de la purificación por HPLC.

10 Síntesis del ejemplo 1

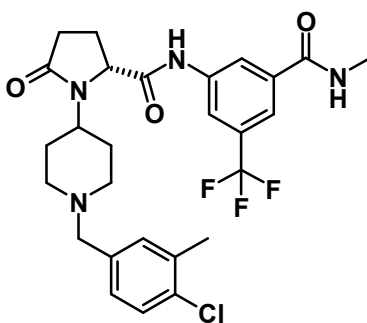


El componente básico A1 (60 mg) se disolvió en NMP (0,5 ml) y DIPEA (0,15 ml). Se añadió HATU (120 mg) y la solución se agitó durante 45 min a ta. Se añadió 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)anilina (34 mg) y la mezcla se agitó durante 1 h más. Se añadieron unas gotas de agua y TFA y la mezcla se separó por HPLC de fase inversa. Las fracciones deseadas se recogieron, se combinaron y se liofilizaron para producir el ejemplo 1 (18 mg) en forma de la sal TFA. HPLC: 1,3 min (método D).

Método B de formación de Amida

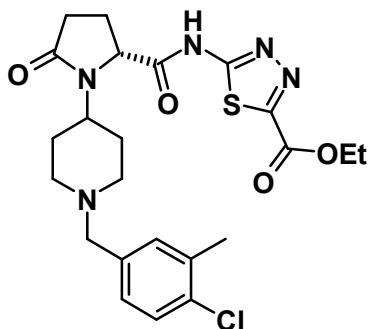
A una solución agitada del componente básico A (1 equiv.) en DCM a temperatura ambiente se le añade cloruro de oxalilo (2-5 equiv., puro o solución 2 M en DCM) y la mezcla se agita durante 0,5-2 h y después se concentra al vacío. Se añaden piridina, DMAP (0-0,1 equiv.) y compañero de reacción amina (2-3 equiv.) y la mezcla se agita durante 1-2 h, después se concentra, se disuelve en ACN, agua y TFA y se separa por HPLC de fase inversa para dar las aminas deseadas.

Síntesis del ejemplo 2:



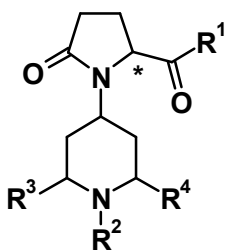
El componente básico A1 (80 mg) se disolvió en DCM (2 ml), se añadió una solución de cloruro de oxalilo en DCM (0,2 ml, 2 M) y la mezcla se agitó a 25°C durante 2 h y después se concentró al vacío. Se añadieron piridina (1 ml) e hidrocloreuro de 3-amino-N-metil-5-(trifluorometil)benzamida (88 mg) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 2 h, después se concentró, se disolvió en acetonitrilo, agua y TFA y se separó por HPLC de fase inversa para dar el ejemplo 2 (45 mg) en forma de la sal TFA. HPLC: 1,37 min (método D).

Síntesis del ejemplo 3



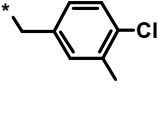
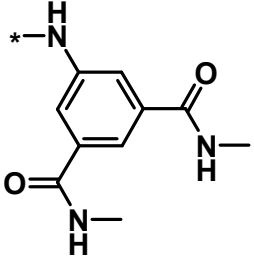
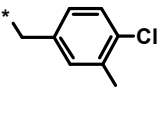
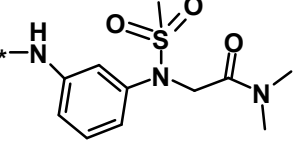
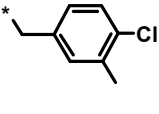
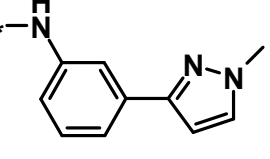
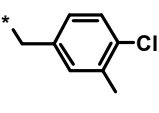
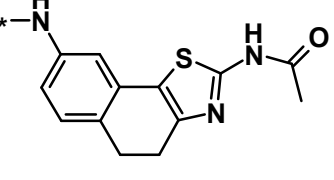
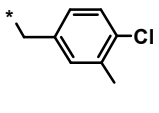
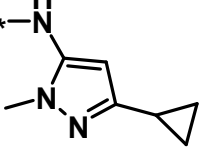
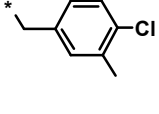
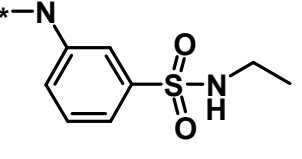
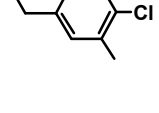
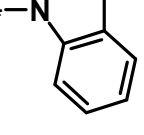
5 El componente básico A1 (80 mg) se disolvió en DCM (2 ml), se añadió cloruro de oxalilo (0,07 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,75 h y después se concentró al vacío. Se añadieron piridina (1 ml), 4-dimetilaminopiridina (2 mg) y éster etílico del ácido 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-carboxílico (60 mg) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1 h, después se concentró, se disolvió en acetonitrilo y se separó por HPLC de fase inversa para dar el ejemplo 3 (17 mg). HPLC: 1,34 min (método D).

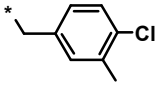
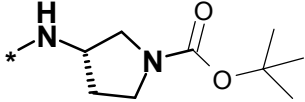
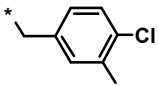
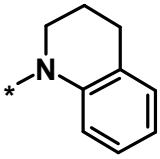
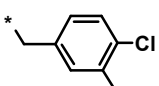
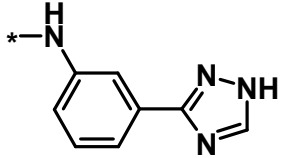
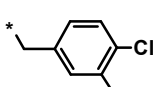
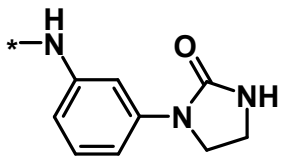
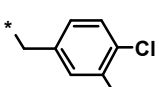
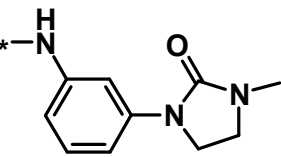
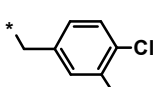
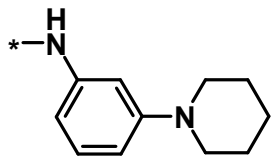
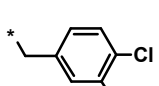
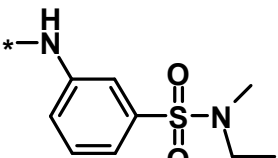
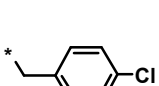
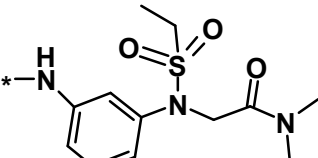
Los siguientes ejemplos 4 -115 se sintetizaron de forma análoga al ejemplo 1-3 a partir de los componentes básicos A1 a A4.

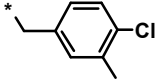
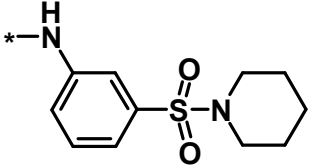
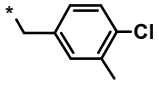
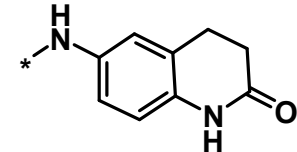
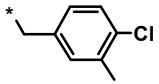
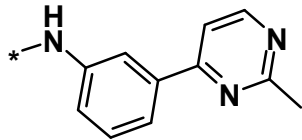
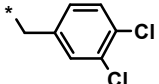
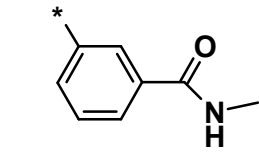
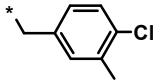
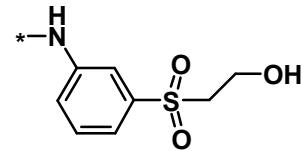
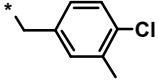
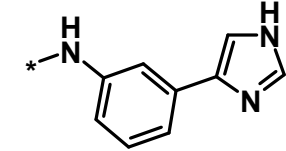
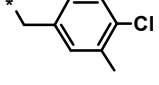
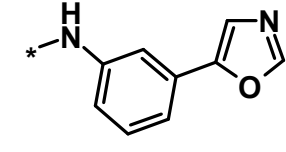
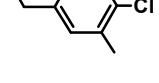
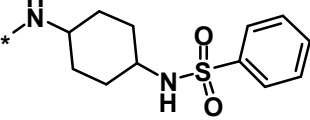


10

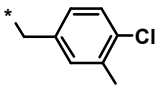
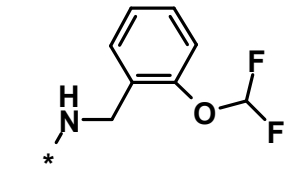
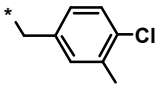
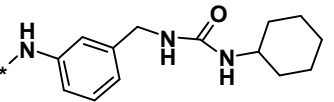
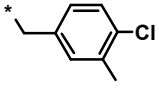
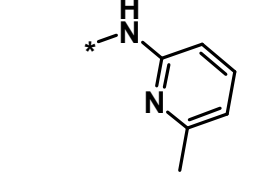
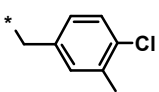
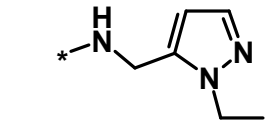
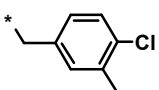
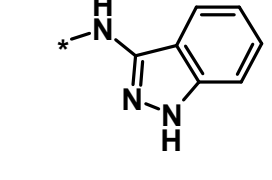
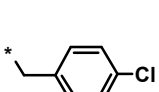
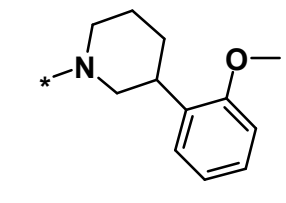
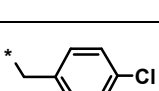
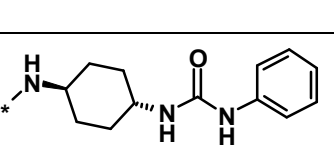
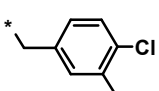
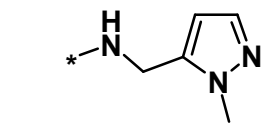
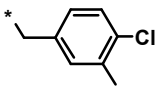
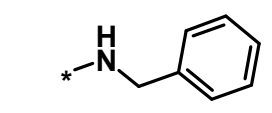
Nº	R ²	R ¹	R ³ , R ⁴	*	T _r [min] (método)	Método de formación de Amida	Componente básico
4			H, H	R	1,26 (D)	A	A1
5			H, H	R	1,36 (D)	A	A1
6			H, H	R	1,35 (D)	A	A3

Nº	R ²	R ¹	R ³ , R ⁴	*	T _r [min] (método)	Método de formación de Amida	Componente básico
7			H, H	R	1,21 (D)	A	A1
8			H, H	R	1,29 (D)	A	A1
9			H, H	R	1,35 (D)	A	A1
10			H, H	R	1,34 (D)	A	A1
11			H, H	R	1,30 (D)	A	A1
12			H, H	S	1,20 (C)	A	A1
13			H, H	R	1,39 (D)	A	A1

Nº	R ²	R ¹	R ³ , R ⁴	*	T _r [min] (método)	Método de formación de Amida	Componente básico
14			H, H	R	1,36 (D)	A	A1
15			H, H	R	1,39 (D)	A	A1
16			H, H	R	1,26 (D)	B	A1
17			H, H	R	1,55 (B)	A	A1
18			H, H	R	1,61 (B)	A	A1
19			H, H	R	1,46 (B)	A	A1
20			H, H	R	1,74 (B)	A	A1
21			H, H	R	1,61 (B)	A	A1

Nº	R ²	R ¹	R ³ , R ⁴	*	T _r [min] (método)	Método de formación de Amida	Componente básico
22			H, H	R	1,80 (B)	A	A1
23			H, H	S	1,51 (B)	A	A1
24			H, H	R	1,53 (B)	A	A1
25			H, H	R	1,25	A	A3
26			H, H	R	1,59 (B)	A	A1
27			H, H	R	1,42 (B)	A	A1
28			H, H	R	1,62 (B)	A	A1
29			H, H	R	1,58 (B)	A	A1

Nº	R ²	R ¹	R ³ , R ⁴	*	T _r [min] (método)	Método de formación de Amida	Componente básico
30			H, H	R	1,36 (B)	A	A1
31			H, H	R	1,50 (B)	A	A1
32			H, H	R	1,43 (B)	A	A1
33			H, H	R	1,54 (B)	A	A1
34			H, H	R	1,58 (B)	A	A1
35			H, H	S	1,90 (B)	A	A2
36			H, H	R	1,30 (B)	A	A1
37			H, H	R	1,52 (B)	A	A1

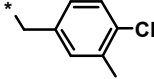
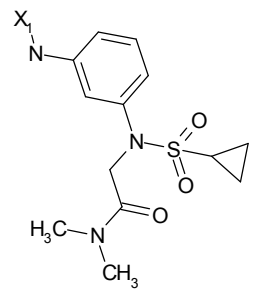

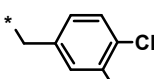
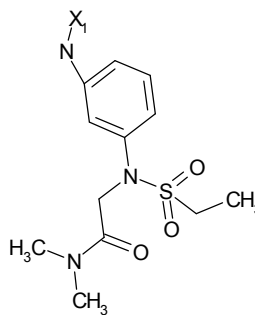

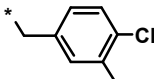
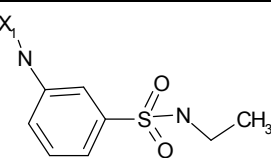

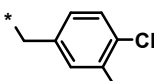
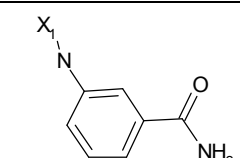

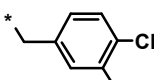
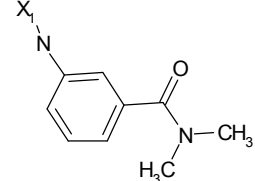

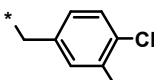
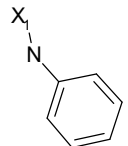

Nº	R ²	R ¹	R ³ , R ⁴	*	T _r [min] (método)	Método de formación de Amida	Componente básico
38			H, H	S	1,71 (B)	A	A1
39			H, H	R	1,72 (B)	A	A1
40			H, H	S	1,49 (B)	A	A2
41			H, H	R	1,43 (B)	A	A1
42			H, H	S	1,64 (B)	A	A1
43			H, H	R	1,72 (B)	A	A1
44			H, H	R	1,59 (B)	A	A1
45			H, H	S	1,50 (B)	A	A2
46			H, H	S	1,63 (B)	A	A2

Nº	R ²	R ¹	R ³ , R ⁴	*	T _r [min] (método)	Método de formación de Amida	Componente básico
47			H, H	S	1,68 (B)	A	A2
48			H, H	S	1,66 (B)	A	A2
49			H, H	S	1,68 (B)	A	A2
50			H, H	S	1,59 (B)	A	A2
51			H, H	S	1,63 (B)	A	A2
52			H, H	S	1,65 (B)	A	A2
53			H, H	S	1,51 (B)	A	A2
54			H, H	R	1,75 (B)	A	A2

Nº	R ²	R ¹	R ³ , R ⁴	*	T _r [min] (método)	Método de formación de Amida	Componente básico
55			H, H	S	1,74 (B)	A	A2
56			H, H	S	1,78 (B)	A	A2
57			H, H	S	1,74 (B)	A	A2
58			H, H	S	1,72 (B)	A	A2
59			H, H	R	1,72 (B)	A	A2
60			H, H	S	1,39 (B)	A	A2
61			H, H	S	1,78 (B)	A	A2
62			H, H	S	1,72 (B)	A	A2

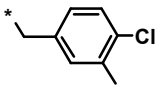
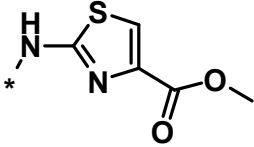
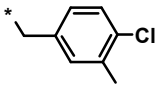
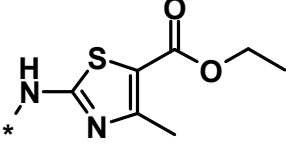
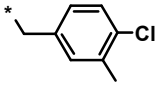
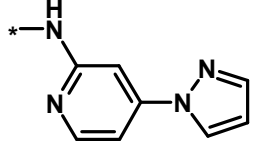
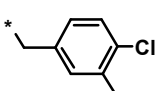
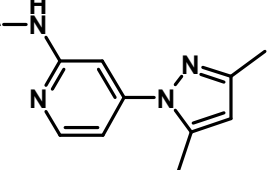
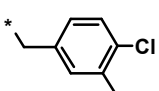
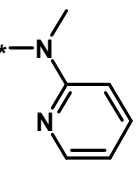
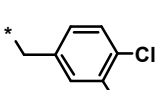
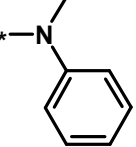
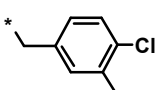
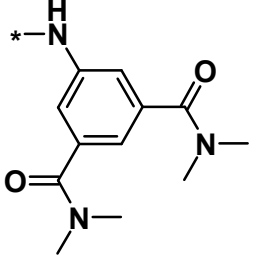
Nº	R ²	R ¹	R ³ , R ⁴	*	Tr [min] (método)	Método de formación de Amida	Componente básico
63			H, H	R	1,64 (B)	A	A2
64			H, H	R	1,40 (B)	A	A2
65			H, H	R	1,40 (B)	A	A2
66			H, H	S	1,42 (B)	A	A2
67			H, H	S	1,56; 1,64 (B)	A	A2
68			H, H	R	1,61 (B)	A	A2
69			H, H	S	1,44 (B)	A	A2
70			H, H	S	1,62 (B)	A	A2

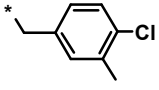
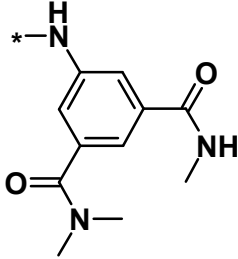
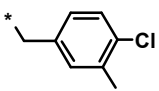
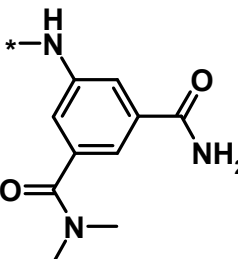
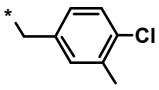
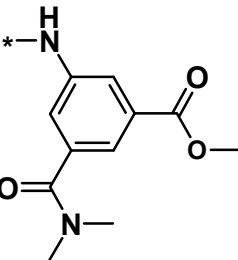
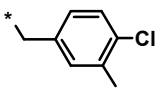
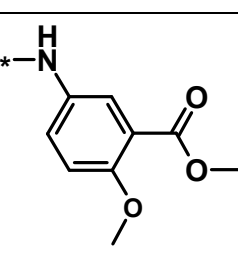
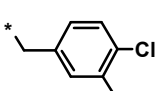
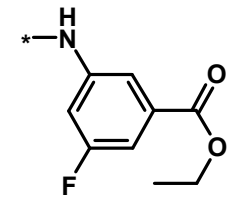
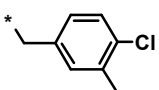
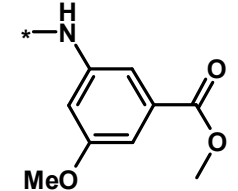
Nº	R ²	R ¹	R ³ , R ⁴	*	T _r [min] (método)	Método de formación de Amida	Componente básico
71			H, H	S	1,72 (B)	A	A2
72			H, H	S	1,68 (B)	A	A2
73			H, H	S	1,70 (B)	A	A2
74			H, H	R	1,68 (B)	A	A2
75				R	1,31 (E)	A	A4
76				R	1,31 (E)	A	A4
77				R	1,31 (E)	A	A4

Nº	R ²	R ¹	R ³ , R ⁴	*	T _r [min] (método)	Método de formación de Amida	Componente básico
78				R	1,33 (E)	A	A4
79				R	1,34 (E)	A	A4
80				R	1,38 (E)	A	A4
81				R	1,22 (E)	A	A4
82				R	1,24; 1,29 (E)	A	A4
83				R	1,45 (E)	A	A4

Nº	R ²	R ¹	R ³ , R ⁴	*	T _r [min] (método)	Método de formación de Amida	Componente básico
84				R	1,23 (E)	A	A4
85				R	1,33 (E)	A	A4
86				R	1,37 (E)	A	A4
87			H, H	R	1,35 (D)	B	A1
88			H, H	R	1,48 (D)	A	A1
89			H, H	R	1,37 (D)	B	A1
90			H, H	R	1,40 (D)	A	A1

Nº	R ²	R ¹	R ³ , R ⁴	*	T _r [min] (método)	Método de formación de Amida	Componente básico
91			H, H	R	1,67 (B)	A	A1
92			H, H	R	1,39 (D)	A	A1
93			H, H	R	1,26 (D)	B	A1
94			H, H	R	1,87 (A)	A	A1
95			H, H	R	1,91 (A)	A	A1
96			H, H	R	1,66 (B)	A	A2
97			H, H	S	1,37 (B)	A	A2
98			H, H	R	1,36 (D)	B	A2

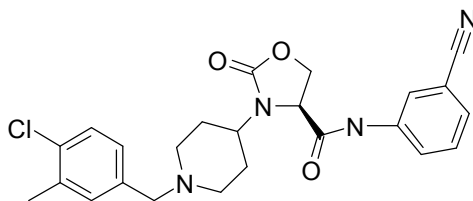
Nº	R ²	R ¹	R ³ , R ⁴	*	T _r [min] (método)	Método de formación de Amida	Componente básico
99			H, H	R	1,31 (D)	B	A1
100			H, H	R	2,07 (A)	A	A1
101			H, H	R	9,22 (O)	A	A1
102			H, H	R	9,75 (O)	A	A1
103			H, H	R	1,26 (D)	B	A1
104			H, H	R	1,35 (D)	A	A1
105			H, H	R	1,23 (D)	B	A1

Nº	R ²	R ¹	R ³ , R ⁴	*	T _r [min] (método)	Método de formación de Amida	Componente básico
106			H, H	R	1,23 (D)	A	A1
107			H, H	R	1,20 (D)	A	A1
108			H, H	R	1,21 (D)	B	A1
109			H, H	R	1,33 (D)	A	A1
110			H, H	R	1,47 (D)	B	A1
111			H, H	R	1,40 (D)	A	A1

Nº	R ²	R ¹	R ³ , R ⁴	*	T _r [min] (método)	Método de formación de Amida	Componente básico
112			H, H	R	1,53 (D)	A	A1
113			H, H	R	1,48 (D)	A	A1
114			H, H	R	1,26 (E)	A	A1
115			H, H	R	1,26 (D)	A	A3

Síntesis de ejemplos a partir de los componentes básicos A5 - A8

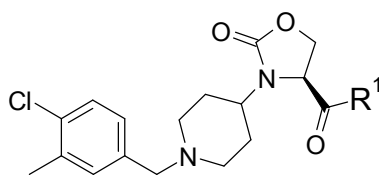
Ejemplo 116



- 5 A una solución agitada y enfriada con hielo del componente básico A5 (0,11 g), 3-amino-benzonitrilo (0,08 g), DIPEA (0,26 ml) y DMAP (0,01 g) en DMF seca (1 ml) se le añadió hexafluorofosfato de tetrametil fluoroforformamidinio (0,1 mg). Después de 5 min, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se produjo la desaparición completa del material de partida.

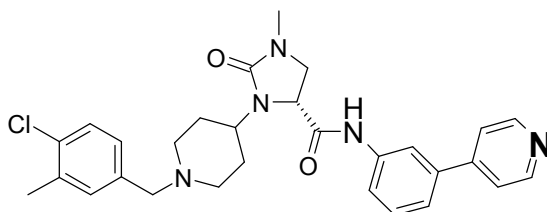
10 El disolvente y los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo oleoso espeso se purificó por LC-MS preparativa, produciendo ejemplo 116 (en forma de la sal TFA) (0,02 mg). HPLC (T_r) = 8,38 min (método O)

Los siguientes ejemplos se sintetizan de forma análoga a la preparación del Ejemplo 116.



Ejemplo	R ¹	T _r [min] (método)	Componente básico
117		8,27 (P)	A5
118		6,90 (P)	A5
119		8,38 (O)	A5

Ejemplo 120

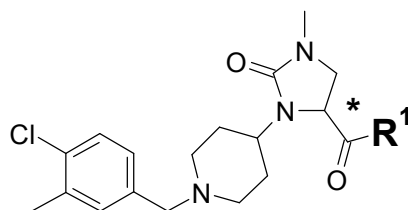


5

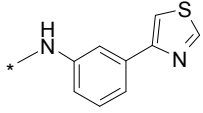
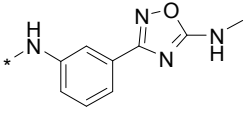
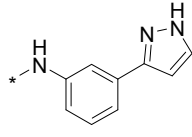
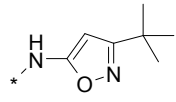
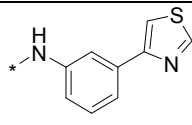
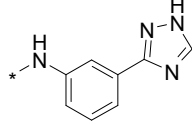
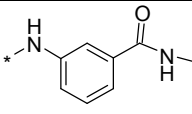
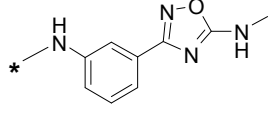
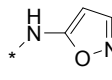
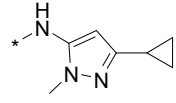
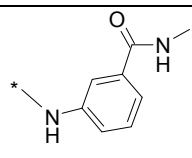
El componente básico A7 (0,07 g) se disolvió en DMF seca (2 ml); se añadieron en secuencia HATU (0,09 g) y DIPEA (0,15 ml) y toda la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Después, se añadió 3-piridin-4-il-fenilamina (0,04 g) y la solución de color amarillo resultante se agitó a 40°C hasta que se produjo la desaparición completa del ácido de partida. El disolvente y los volátiles se retiraron a presión reducida; y el residuo oleoso se purificó por LC-MS preparativa, produciendo el compuesto del título (en forma de la sal TFA) (62 mg). HPLC (T_r) = 10,02 min, Método = F

10

Los siguientes ejemplos se sintetizan de forma análoga a la preparación del Ejemplo 120.

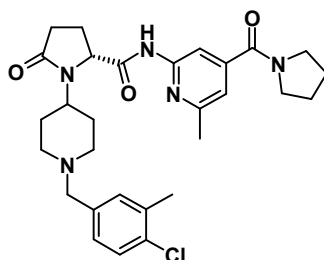


15

Nº	R ¹	*	T _r [min] (método)	Componente básico
121		R	7,33 (P)	A7
122		R	6,90 (P)	A7
123		R	7,08 (P)	A7
124		S	3,05 (G)	A8
125		S	2,88 (G)	A8
126		S	2,43 (G)	A8
127		S	8,27 (F)	A8
128		S	2,72 (G)	A8
129		S	2,49 (G)	A8
130		R	2,67 (G)	A6
131		R	2,49 (G)	A6

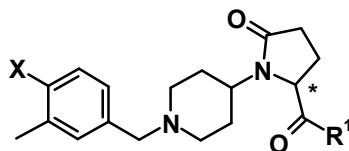
S.4.2. Síntesis de ejemplos de acuerdo con el procedimiento B (ejemplos 132 - 191)

Síntesis de ejemplo 132

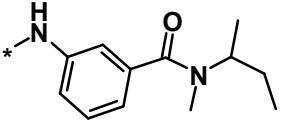
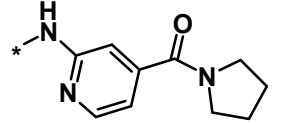
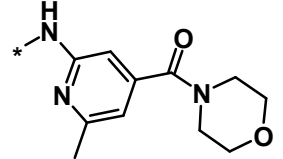
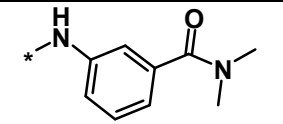
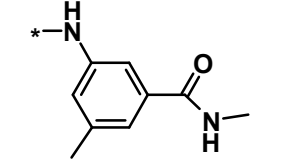
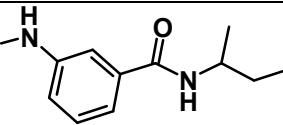
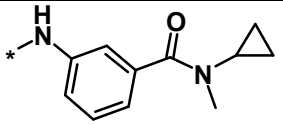
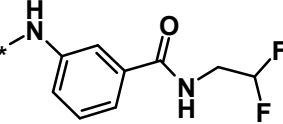
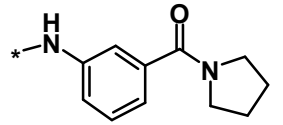
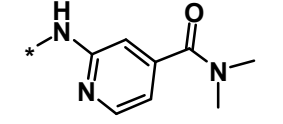


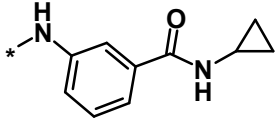
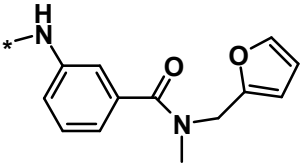
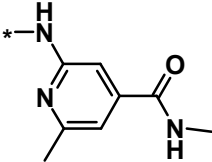
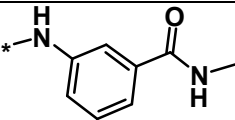
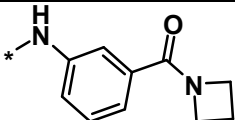
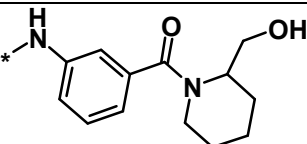
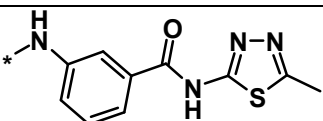
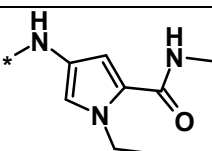
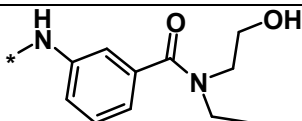
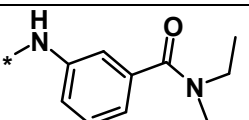
5 A una solución agitada del componente básico B1 (120 mg) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente se le añadieron DIPEA (0,2 ml) y HATU (175 mg). Después de 20 min, se añadió pirrolidina (49 mg) y la mezcla se agitó durante 1,5 h más. Se añadieron unas gotas de agua y TFA y la mezcla se separó por HPLC de fase inversa. Las fracciones deseadas se recogieron, se combinaron y se liofilizaron para producir el ejemplo 132 (30 mg) en forma de la sal TFA. HPLC: $T_r = 1,29$ min (método D)

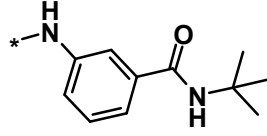
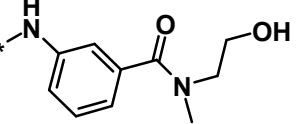
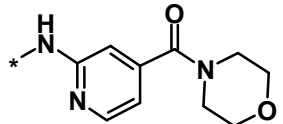
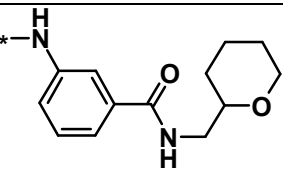
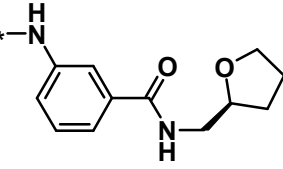
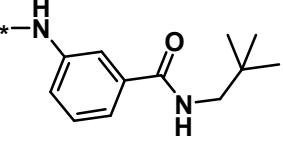
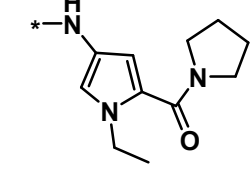
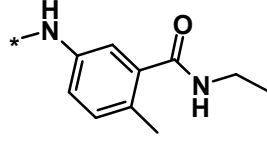
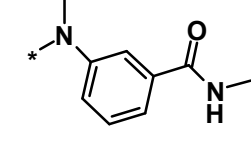
10 Los siguientes ejemplos se han sintetizado a partir del componente básico B1 a B18 de forma análoga al ejemplo 132.

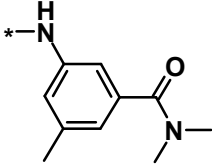
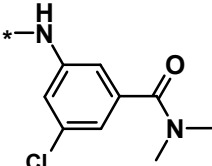
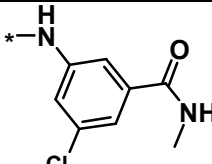
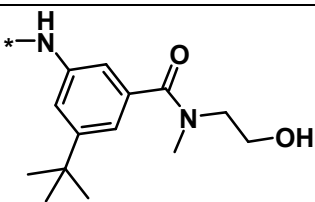
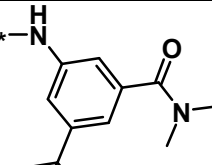
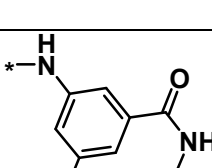
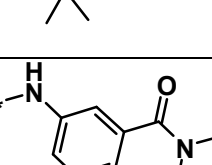
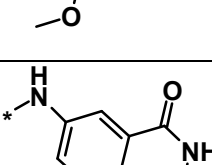


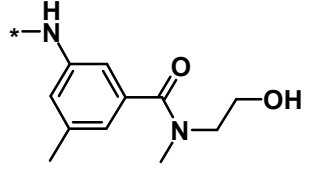
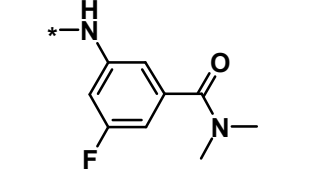
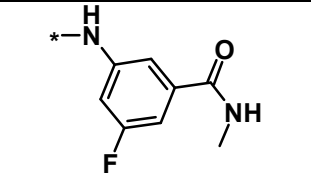
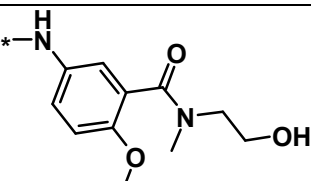
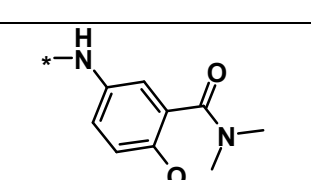
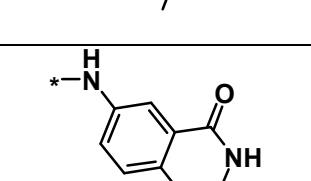
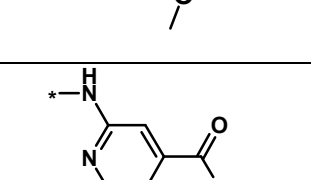
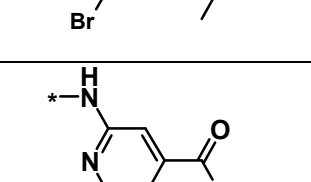
Nº	R ¹	X	*	T _r [min] (método)	Componente básico
133		Cl	R	1,34 (D)	B4
134		Cl	R	1,34 (D)	B4
135		Cl	R	1,26 (D)	B1
136		Cl	R	1,35 (D)	B4
137		Cl	R	1,34 (D)	B4

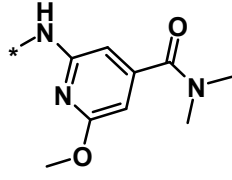
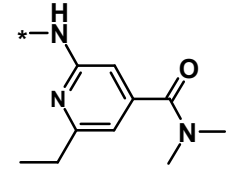
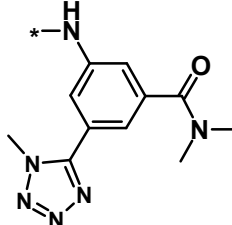
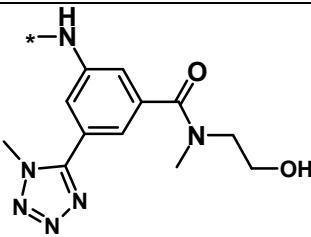
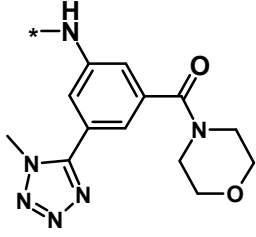
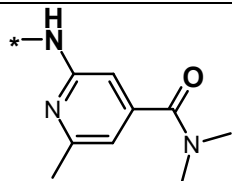
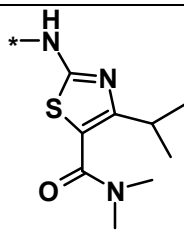
Nº	R ¹	X	*	T _r [min] (método)	Componente básico
138		Cl	R	1,37 (D)	B4
139		Cl	R	1,32 (D)	B3
140		Cl	R	1,26 (D)	B1
141		Cl	R	1,28 (D)	B4
142		Cl	R	1,29 (D)	B2
143		Cl	R	1,36 (D)	B4
144		Cl	R	1,32 (D)	B4
145		Cl	R	1,32 (D)	B4
146		Cl	R	1,31 (D)	B4
147		Cl	R	1,24 (D)	B3

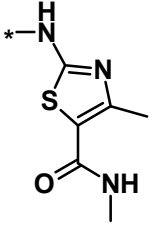
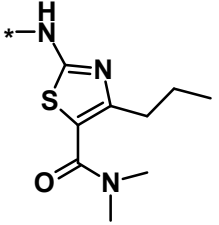
Nº	R ¹	X	*	T _r [min] (método)	Componente básico
148		Cl	R	1,29 (D)	B4
149		Cl	R	1,38 (D)	B4
150		Cl	R	1,26 (D)	B1
151		Cl	R	1,25 (D)	B4
152		Cl	R	1,30 (D)	B4
153		Cl	R	1,29 (D)	B4
154		Cl	R	1,34 (D)	B4
155		Cl	R	1,53 (B)	B5
156		Cl	R	1,25 (D)	B4
157		Cl	R	1,35 (D)	B4

Nº	R ¹	X	*	T _r [min] (método)	Componente básico
158		Cl	R	1,39 (D)	B4
159		Cl	R	1,22 (D)	B4
160		Cl	R	1,24 (D)	B3
161		Cl	R	1,29 (D)	B4
162		Cl	R	1,28 (D)	B4
163		Cl	R	1,41 (D)	B4
164		Cl	R	1,53 (B)	B5
165		Cl	R	1,59 (B)	B1
166		Cl	R	1,26 (D)	B6

Nº	R ¹	X	*	T _r [min] (método)	Componente básico
167		Cl	R	1,22 (E)	B2
168		Cl	R	1,26 (E)	B8
169		Cl	R	1,24 (E)	B8
170		Cl	R	1,25 (E)	B10
171		Cl	R	1,35 (E)	B10
172		Cl	R	1,30 (E)	B10
173		Cl	R	1,22 (E)	B9
174		Cl	R	1,19 (E)	B9

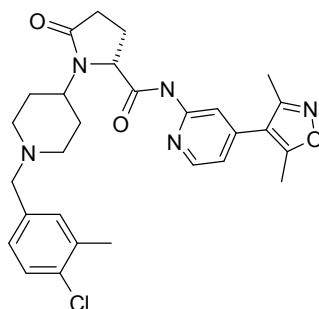
Nº	R ¹	X	*	T _r [min] (método)	Componente básico
175		Cl	R	1,14 (E)	B2
176		Cl	R	1,24 (E)	B7
177		Cl	R	1,20 (E)	B7
178		Cl	R	1,12 (E)	B11
179		Cl	R	1,18 (E)	B11
180		Cl	R	1,18 (E)	B11
181		Cl	R	1,34 (D)	B15
182		Cl	R	1,36 (D)	B13

Nº	R ¹	X	*	T _r [min] (método)	Componente básico
183		Cl	R	1,29 (D)	B14
184		Cl	R	1,31 (D)	B12
185		Cl	R	1,17 (E)	B16
186		Cl	R	1,24 (D)	B16
187		Cl	R	1,26 (D)	B16
188		Br	R	1,28 (D)	B18
189		Cl	R	1,34 (D)	B17

Nº	R ¹	X	*	T _r [min] (método)	Componente básico
190		Cl	R	1,50 (B)	B19
191		Cl	R	1,34 (D)	B20

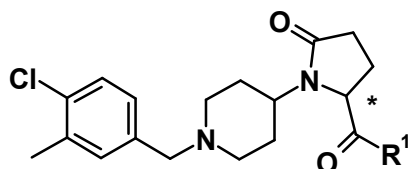
S.4.3. Síntesis de ejemplos de acuerdo con el procedimiento C (ejemplos 192 - 196)

Ejemplo 192



- 5 Se disolvieron 2-cloro-4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-piridina (25 mg) y el componente básico C1 (25 mg) en dioxano seco (1,2 ml) en una atmósfera inerte y posteriormente se añadieron acetato de paladio (II) (2 mg), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (11 mg) y carbonato de cesio (81 mg). La mezcla se calentó a 100°C y se agitó durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto
- 10 se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de 10 g de gel de sílice Isolute[®]; gradiente de elución: de 97/3 a 95/5 de DCM/MeOH), produciendo el compuesto del título (49 mg). HPLC (T_r) = 9,47 min (método O)

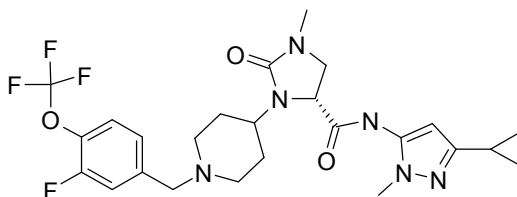
Los siguientes ejemplos se sintetizan de forma análoga a la preparación del Ejemplo 192.



Nº	R ¹	*	T _r [min] (método)	Componente básico
193		R	3,37 (L)	C1
194		R	1,45 (D)	C1
195		R	1,46 (D)	C1
196		R	1,23 (E)	C1

S.4.4. Síntesis de ejemplos de acuerdo con el procedimiento D (ejemplos 197 - 208)

Ejemplo 197

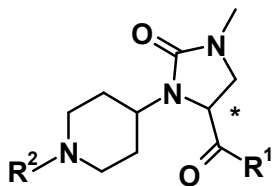


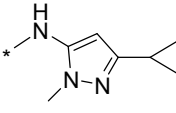
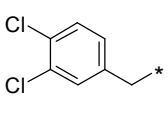
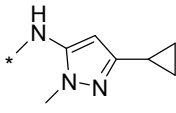
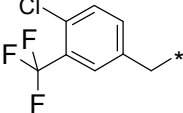
5

El componente básico D1 (0,08 g) y 3-fluoro-4-trifluorometoxi benzaldehído (0,05 g) se disolvieron en MeOH al 25% en DCM (4 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se añadió en una porción cianoborohidruro sódico (0,02 g) y todo se dejó reaccionar durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadieron K₂CO₃ ac. al 10% (3 ml) y DCM (5 ml), las capas se separaron y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. Después, el producto en bruto resultante se purificó por LC-MS preparativa para producir el compuesto diana en forma de una sal TFA (0,03 g). HPLC (T_r) = 7,01 min (método P)

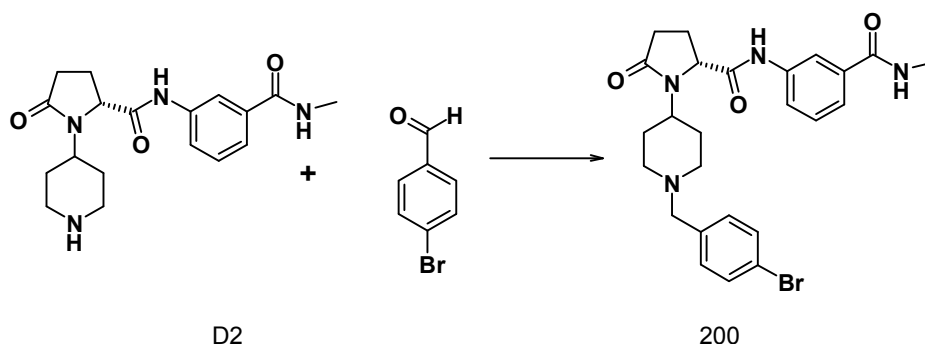
10

Los siguientes ejemplos se sintetizan de forma análoga a la preparación del Ejemplo 197.



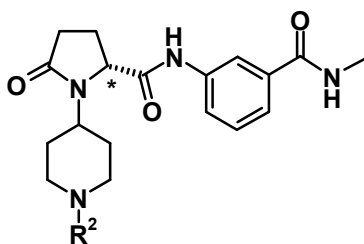
Nº	R ¹	R ²	*	T _r [min] (método)	Componente básico
198			R	2,60 (G)	D1
199			R	9,30 (O)	D1

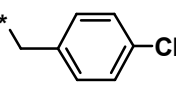
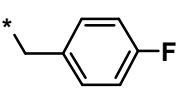
Síntesis del ejemplo 200

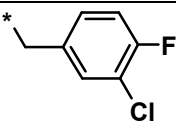
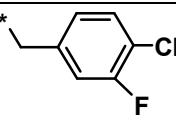
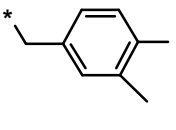
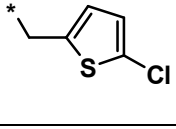
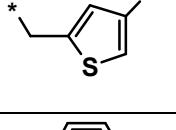
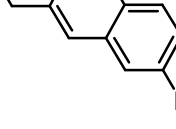


- 5 Se disolvió D2 (0,05 g) en EtOH (1 ml), se añadieron 4-bromobenzaldehído (0,081 g), HOAc (0,026 g) y una pequeña cantidad de tamices moleculares de 4 Å y la suspensión se agitó a 25°C durante una noche. Se añadió triacetoxiborhidruro sódico (0,154 g) y la mezcla se agitó de nuevo durante 1 h, se concentró y se suspendió en MeOH, agua y TFA. Después de la filtración, la mezcla se separó por HPLC de fase inversa y las fracciones que contenían el producto se recogieron y se liofilizaron para proporcionar el ejemplo 200 (0,049 g). HPLC: 1,21 min
- 10 (método D).

Los siguientes ejemplos 201-208 se sintetizaron de forma análoga al ejemplo 200 a partir del componente básico D2 o D3.

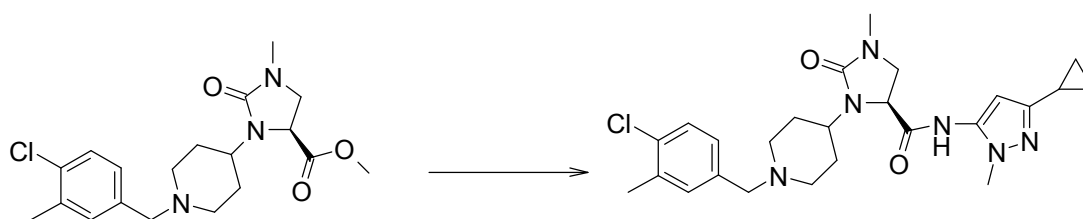


Nº	R ²	*	T _r [min] (método)	Componente básico
201		R	1,20 (D)	D2
202		R	1,14 (D)	D2

203		R	1,21 (D)	D2
204		R	1,23 (D)	D2
205		R	1,23 (D)	D2
206		R	1,18 (D)	D2
207		R	1,18 (D)	D2
208		R	1,29 (D)	D3

S.4.5. Síntesis de ejemplos de acuerdo con el procedimiento E

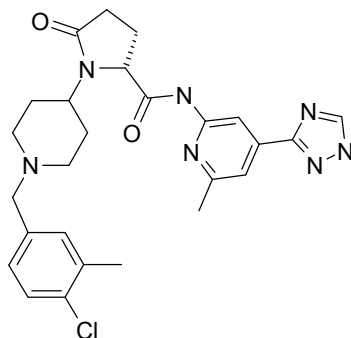
Ejemplo 209

**I12.2**

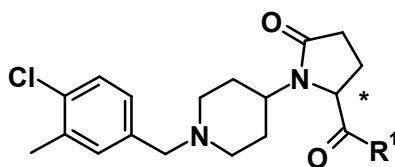
- 5 El intermedio I12.2, (0,20 g), 3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-amina (0,14 g), *t*-butóxido potásico (0,10 ml de una solución 1 M en THF) y dioxano (2 ml) se transfirieron a un vial de microondas y se calentaron con irradiación con microondas en las siguientes condiciones: potencia máxima 150 W, T 150°C, 15 min; después del primer ciclo, se añadieron 0,05 ml de base y se realizaron dos ciclos más de irradiación en las mismas condiciones. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo oleoso se purificó por LC-MS preparativa, produciendo el ejemplo 208 (en forma de la sal TFA) (0,09 g). HPLC (T_r) = 7,12 min (método P)
- 10

S.4.6. Síntesis de ejemplos de acuerdo con el procedimiento F (ejemplos 210-212)

Ejemplo 210



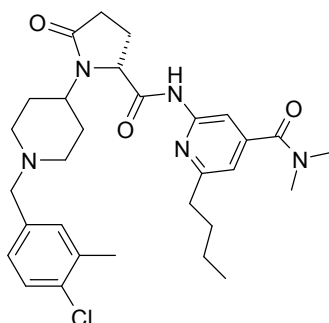
- 5 El componente básico F1 (70 mg) se disolvió en etanol (5 ml) y se añadió ácido clorhídrico conc. (1,5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El etanol se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y EtOAc. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (5 g de un cartucho de gel de sílice Isolute[®]; gradiente de elución: de 97/3 a 95/5 de DCM/MeOH), produciendo el compuesto del título (55 mg). HPLC (T_r) = 8,08 min (método O)
- 10 El Ejemplo 211-212 se sintetizó de forma análoga al ejemplo 210.



Nº	R ¹	*	T _r [min] (método)	Componente básico
210		R	8,50 (O)	F2
211		R	2,37 (M)	F3

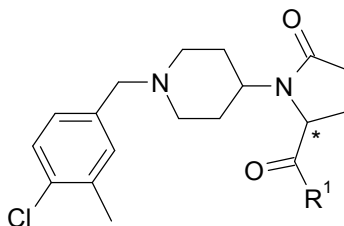
S.4.7. Síntesis de ejemplos de acuerdo con el procedimiento G (ejemplos 213-216)

Ejemplo 213



5 A una solución del ejemplo 181 (36 mg) en dioxano (3 ml) se le añadieron dppfPdCl_2 (2,3 mg) y bromuro de butilcinc (0,137 ml de una solución 0,5 M en THF) en una atmósfera de argón. La solución se agitó durante 45 min a temperatura ambiente antes de que se añadieran más cantidad de dppfPdCl_2 (2 mg) y bromuro de butilcinc (0,07 ml de una solución 0,5 M en THF) y la solución se agitó durante 20 min más a ta. La reacción se interrumpió con unas gotas de agua, la mezcla resultante se diluyó con dioxano y se filtró. El filtrado se concentró y el producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa, produciendo el compuesto del título (19 mg). HPLC: 1,41 min (método D).

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de forma análoga al ejemplo 213



10

Nº	R ¹	*	T _r [min] (método)	Componente básico
214		R	1,34 (D)	ejemplo 181
215		R	1,48 (D)	ejemplo 194
216		R	1,42 (D)	ejemplo 194

S.5.1 Métodos cromatográficos (métodos de HPLC y UPLC)

ES 2 613 696 T3

Método A

Automuestreador Waters ZQ2000 MS, Alliance 2790 HPLC, Waters 2996 DAD (210-500 nm), Waters 2700

Fases móviles:

A: Agua con TFA al 0,10%

5 B: Acetonitrilo con TFA al 0,10%

Tiempo en min	%A	%B	Caudal en ml/min
0,00	95	5	1,00
0,10	95	5	1,00
3,60	2	98	1,00
6,50	2	98	1,00
7,00	95	5	1,00

Fase estacionaria: Waters, Sunfire C18, 3,5 µm, 4,6 x 50 mm.

Temp. de la columna: constante a 40°C.

Método B

10 Automuestreador Waters ZQ2000 MS, HP1100 HPLC + DAD (210-500 nm), Gilson 215.

Fases móviles:

A: Agua con TFA al 0,10%

B: Acetonitrilo con TFA al 0,10%

Tiempo en min	%A	%B	Caudal en ml/min
0,00	95	5	1,50
2,00	0	100	1,50
2,50	0	100	1,5
2,60	95	5	1,50

Fase estacionaria: Waters, Sunfire C18, 3,5 µm, 4,6 x 50 mm.

15 Temp. de la columna: constante a 40°C.

Método C

Alliance 2690/2695 HPLC, Waters 996/2996 DAD (210-400 nm)

Fases móviles:

A: Agua con TFA al 0,10%

20 B: Acetonitrilo con TFA al 0,10%

Tiempo en min	%A	%B	Caudal en ml/min
0,00	95	5	2,50
0,20	95	5	2,50
1,50	2	98	2,50
1,70	2	98	2,50

ES 2 613 696 T3

1,90	95	5	2,50
2,20	95	5	2,50

Fase estacionaria Merck Chromolith™ Flash RP-18e, 4,6 mm x 25 mm (a 25°C).

Método D

Alliance 2690/2695 HPLC, Waters 996/2996 DAD (210-400 nm)

Fases móviles:

- 5 A: Agua con TFA al 0,10%
 B: Acetonitrilo con TFA al 0,10%

Tiempo en min	%A	%B	Caudal en ml/min
0,00	95	5	2,80
0,30	95	5	2,80
1,60	2	98	2,80
1,90	2	98	2,80
2,00	95	5	2,50

Fase estacionaria Merck Chromolith™ Flash RP-18e, 3 mm x 100 mm (a 25°C).

Método E

Detector de series de diodos Waters ZQ MS, Alliance 2690/2695 HPLC, Waters 996/2996

- 10 Fases móviles:
 A: agua con NH3 al 0,10%
 B: Acetonitrilo con NH3 al 0,10%

Tiempo en min	%A	%B	Caudal en ml/min
0,00	95	5	3,00
0,20	95	5	3,00
1,50	2	98	3,00
1,90	2	98	3,00
2,00	2	98	3,00

Fase estacionaria: Waters, X-Bridge C18, 3,5 µm, 4,6 x 20 mm.

Temp. de la columna: constante a 25°C.

- 15 La detección de series de diodos está en el intervalo de longitudes de onda de 210-500 nm.

Método F

- 20 Instrumento: LC/MS ThermoFinnigan. HPLC Surveyor DAD, MSQ Cuadropolo; columna: Symmetry C8, 5 µm, 3 x 150 mm; eluyente A: 90% de agua + 10% de acetonitrilo + formiato de amonio 10 mM; eluyente B = 90% de ACN + 10% de H₂O + NH₄COOH 10 mM; gradiente: A (100) durante 1,5 min, después a B (100) en 10 min durante 1,5 min; caudal: 1,2 ml/min; detección UV: 254 nm; Fuente de iones: APCI

Método G

Instrumento: LC/MS Waters. HPLC Alliance 2695 DAD, ZQ Cuadropolo; columna: Sunfire MS-C18, 3,5 µm, 4,6 x 50 mm; eluyente A: agua + TFA al 0,1% + 10% de acetonitrilo; eluyente B: acetonitrilo; gradiente: A/B (80:20), después a A/B (10:90) en 3,25 minutos durante 0,75 minutos; caudal: 1,3 ml/min; detección UV: 254 nm; Fuente de iones: ESI.

Método H

Instrumento: LC/MS Waters. HPLC Alliance 2695 DAD, ZQ Cuadripolo; columna: Xterra MS-C18, 3,5 μm , 4,6 x 50 mm; eluyente A: agua + TFA al 0,1% + 10% de acetonitrilo; eluyente B: acetonitrilo; gradiente: A (100), después a A/B (10:90) en 3,25 min durante 0,75 min; caudal: 1,3 ml/min; detección UV: 254 nm; Fuente de iones: ESI.

5 Método L

Instrumento: LC/MS Waters. HPLC Alliance 2695 DAD, ZQ Cuadripolo. Columna: Xterra MS-C8, 3,5 μm , 4,6 x 50 mm; eluyente A: agua + formiato de amonio 5 mM + 10% de acetonitrilo; eluyente B: acetonitrilo; gradiente: A 100, después a A/B (10:90) en 3,25 min durante 0,75 min; caudal: 1,3 ml/minuto; detección UV: 254 nm; Fuente de iones: ESI.

10 Método M

Instrumento: UPLC/MS Waters. Sistema Acquity UPLC[®], ZQ Cuadripolo. Columna: HSS C18, 1,8 μm , 2,1 x 50 mm; eluyente A: agua + formiato de amonio 5 mM + 10% de acetonitrilo; eluyente B: acetonitrilo; gradiente: A/B (90:10), después a A/B (10:90) en 1,70 minutos durante 0,64 minutos; caudal: 0,56 ml/minuto; detección UV: 254 nm; Fuente de iones: ESI.

15 Método N

Instrumento: UPLC/MS Waters. Sistema Acquity UPLC[®], ZQ Cuadripolo. Columna: BEH C18, 1,7 μm , 2,1 x 50 mm; eluyente A: agua + TFA al 0,1% + 10% de acetonitrilo; eluyente B: acetonitrilo; gradiente: A/B (50:50), después a A/B (10:90) en 1,99 minutos durante 0,77 minutos; caudal: 0,48 ml/minuto; detección UV: 254 nm; Fuente de iones: ESI.

Método O

20 Instrumento: LC/MS ThermoFinnigan. HPLC Surveyor DAD, MSQ Cuadripolo; columna Synergy Hydro-RP80A, 4 μm , 4,60 x 100 mm; eluyente A: 90% de agua + 10% de acetonitrilo + formiato de amonio 10 mM; eluyente B = 90% de ACN + 10% de H₂O + NH₄COOH 10 mM; gradiente: A (100) durante 1,5 min, después a B (100) en 10 min durante 1,5 min; caudal: 1,2 ml/min; detección UV: 254 nm; Fuente de iones: APCI

Método P

25 Instrumento: LC/MS ThermoFinnigan. HPLC Surveyor DAD, trampa de iones Finnigan LCQduo; columna: Symmetry -C18, 5 μm , 3 x 150 mm; eluyente A: 95% de agua + 5% de acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%; eluyente B = 95% de acetonitrilo + 5% de agua + ácido fórmico al 0,1%; gradiente: A/B (95/5) durante 1,5 min, después a A/B (5/95) en 10 min durante 1,5 min; caudal: 1 ml/min; detección UV: 254 nm; Fuente de iones: ESI

Método Q

30 Instrumento: LC/MS Waters. HPLC Alliance 2695 DAD, ZQ Cuadripolo. Columna: Zorbax Eclipse Plus C18, 3,5 μm , 4,6 x 50 mm; eluyente A: agua + formiato de amonio 5 mM + 10% de acetonitrilo; eluyente B: acetonitrilo; gradiente: A 100, después a A/B (10:90) en 3,5 min durante 1 min; caudal: 1,3 ml/minuto; detección UV: 254 nm; Fuente de iones: ESI.

S.5.2 Métodos cromatográficos: métodos de GC

35 Método 3A

Instrumento: GC/MS Finnigan TRACE GC, TRACE MS cuadripolo; columna: Agilent DB-5MS, 25 m x 0,25 mm x 0,25 μm ; gas de transporte: Helio; caudal: flujo constante de 1 ml/min; programa de la estufa: 50°C (mantener 1 min), a 100°C en 10°C/min, a 200°C en 20°C/min, a 300°C en 30°C/min; Detección de UV: TRACE MS cuadripolo; Fuente de iones: EI.

40 Calentamiento en microondas

Tipo de Aparato de microondas: Discover[®] CEM instruments, equipados con recipientes de 10 y 35 ml;

Parte farmacológica

45 En otro aspecto, la presente invención se puede utilizar para evaluar los supuestos agonistas o antagonistas específicos de un receptor acoplado a proteína G. La presente invención se dirige al uso de estos compuestos en la preparación y ejecución de ensayos de selección de compuestos que modulen la actividad de receptores de quimioquinas. Además, los compuestos de esta invención son útiles para establecer o determinar el sitio de unión de otros compuestos a receptores de quimioquinas, por ejemplo por inhibición competitiva o como una referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida con un compuesto con una actividad desconocida. En el desarrollo de nuevos ensayos o protocolos, se podrían utilizar compuestos de acuerdo con la presente invención para ensayar su

eficacia.

Específicamente, dichos compuestos se pueden proporcionar en un kit comercial, por ejemplo para uso en la investigación farmacéutica que implica las enfermedades antes mencionadas. Los compuestos de la presente invención son también útiles para la evaluación de supuestos moduladores específicos de los receptores de quimioquina. Además, se podrían utilizar compuestos de esta invención para examinar la especificidad de los receptores acoplados a la proteína G que se piensa que no son receptores de quimioquina, al servir como ejemplos de compuestos que no se unen, o como variantes estructurales de compuestos activos sobre estos receptores que pueden ayudar a definir sitios de interacción específicos.

El ensayo de unión a receptor CCR3 se basa en una línea celular K562 (células blásticas de leucemia mielógena) transfectada con el receptor de quimioquinas humano CCR3 (células hCCR3-C1). Las membranas celulares se prepararon por ruptura de las células hCCR3-C1 por descomposición de nitrógeno. La preparación se centrifugó a 400 g a 4°C durante 30 min. El sobrenadante se transfirió a tubos limpios, seguido de una segunda centrifugación a 48000 g, 4°C durante 1 h. Las membranas se resuspendieron en el tampón de incubación de SPA (HEPES 25 mM, MgCl₂ 6xH₂O 25 mM, CaCl₂ 2xH₂O 1 mM) sin albúmina de suero bovino y se homogeneizaron por paso a través de una aguja de un solo uso (Terumo, 23G x 1"). Las membranas se almacenaron en alícuotas a -80°C.

El ensayo de unión a receptor CCR3 se realizó en un diseño de Ensayo de Centelleo por Proximidad (SPA) con el radioligando ¹²⁵Yodo-eotaxina-1 humana recombinante. Las membranas celulares de células hCCR3 C1 se homogeneizaron de nuevo por paso a través de una aguja de un solo uso (Terumo, 23G x 1") y se diluyeron en tampón de incubación de SPA en concentraciones adecuadas (0,5-10 µg proteína/pocillo) en placas de microtitulación de 96 pocillos (1450-514, Perkin Elmer). El ensayo de SPA se preparó en el tampón de incubación de SPA con un volumen final de 200 µl y una concentración final de HEPES 25 mM, MgCl₂ 6xH₂O 25 mM, CaCl₂ 2xH₂O 1 mM y albúmina de suero bovino al 0,1%. La mezcla de ensayo de SPA contenía 60 µl de la suspensión de membrana, 80 µl de perlas de PVT recubiertas con aglutinina de germen de trigo (escintilador orgánico, GE Healthcare, RPNQ-0001) 0,2 mg/pocillo), 40 µl de ¹²⁵yodo-eotaxina-1 humana recombinante (Biotrend) diluida en tampón de SPA a una concentración final de 30.000 dpm por pocillo y 20 µl del compuesto de ensayo (disuelto en diluciones de DMSO). La mezcla de ensayo de SPA se incubó durante 2 h a temperatura ambiente. Se determinó la radiactividad unida con un contador de centelleo (Micro Beta "Trilux", Wallac).

Se incluyeron controles para unión total (sin adición de desplazador, Bo) y unión inespecífica (NSB) por adición de Eotaxina-1 humana recombinante sin marcar (Biotrend, N° Cat 300-21) o un compuesto de referencia.

La determinación de la afinidad de un compuesto de ensayo se calculó por resta de la unión inespecífica (NSB) de la unión total (Bo) o de la unión en presencia del compuesto de ensayo (B) a una concentración dada de compuesto. El valor de NSB se ajustó a una inhibición de 100%. El valor de Bo-NSB se ajustó a una inhibición de 0%.

Los valores de % de inhibición se obtuvieron a una concentración de compuesto definida, por ejemplo, a 1 µM el % de inhibición del compuesto de ensayo se calculó mediante la fórmula $100 - ((B - NSB) * 100 / (Bo - NSB))$. Los valores de % de inhibición superiores al 100% se basan en la varianza del ensayo.

La constante de disociación K_i se calculó por ajuste iterativo de los datos experimentales obtenidos a varias concentraciones de compuesto en un intervalo de dosificación de 0,1 a 10000 nM usando el programa basado en la ley de acción de masas "easy sys" (Schittkowski, Num Math 68, 129-142 (1994)).

La utilidad de los compuestos de acuerdo con la presente invención como inhibidores de la actividad de receptores de quimioquinas puede demostrarse por metodología conocida en la técnica, tal como los ensayos para unión de ligando a CCR3, como se describe por Ponath et al., J. Exp. Med., 183,2437-2448 (1996) y Ugucioni et al., J. Clin. Invest., 100,11371143 (1997). Las líneas celulares para la expresión del receptor de interés incluyen las que expresan de forma natural el receptor de quimioquinas, tales como EOL-3 o THP-1, las inducidas a expresar el receptor de quimioquinas mediante la adición de agentes químicos o proteicos, tales como células HL-60 o AML14.3D10 tratadas con, por ejemplo, ácido butírico con interleuquina-5 presente, o una célula modificada por ingeniería genética para expresar un receptor de quimioquinas recombinante, tal como células L1.2, K562, CHO o HEK-293. Finalmente, pueden utilizarse en dichos ensayos células sanguíneas o tisulares, por ejemplo eosinófilos de sangre periférica humana, aisladas usando métodos como se describen por Hansel et al., J. Immunol. Methods, 145,105-110 (1991). En particular, los compuestos de la presente invención tienen actividad en la unión al receptor CCR3 en los ensayos mencionados anteriormente e inhiben la activación de CCR3 por ligandos de CCR3, incluyendo eotaxina-1, eotaxina-2, eotaxina-3, MCP-2, MCP-3, MCP-4 o RANTES.

Como se usa en la presente memoria, el término "actividad" pretende indicar un compuesto que demuestra una inhibición de 50% a 1 µM o una inhibición superior cuando se mide en los ensayos mencionados anteriormente. Dicho resultado es indicativo de la actividad intrínseca de los compuestos como inhibidores de la actividad del receptor CCR3. Los valores de % de inhibición y K_i son (Eotaxina-1 humana en Receptor CCR3 humano):

ES 2 613 696 T3

Nº	% de inh. de CCR3 a 1 µM	Ki de CCR3 (nM)
1	101	4
2	98	4
3	75	240
4	99	5
5	98	6
6	100	7
7	97	7
8	99	9
9	95	12
10	98	16
11	92	27
12	84	88
13	71	373
14	60	540
15	38	1111
16	98	20
17	100	5
18	96	7
19	98	7
20	97	9
21	96	11
22	84	13
23	95	18
24	99	22
25	91	21
26	97	27

Nº	% de inh. de CCR3 a 1 µM	Ki de CCR3 (nM)
27	96	28
28	97	29
29	94	31
30	95	47
31	93	50
32	82	145
33	83	150
34	80	152
35	83	152
36	80	159
37	80	175
38	78	211
39	80	227
40	75	229
41	6	395
42	63	482
43	59	523
44	63	552
45	50	713
46	44	873
47	31	1188
48	40	965
49	41	1184
50	41	1287
51	30	1615
52	28	1752

ES 2 613 696 T3

Nº	% de inh. de CCR3 a 1 µM	Ki de CCR3 (nM)
53	33	2010
54	90	89
55	78	235
56	76	254
57	74	302
58	76	221
59	6	402
60	65	430
61	57	492
62	63	507
63	60	518
64	60	545
65	57	602
6	81	658
67	52	700
68	48	715
69	55	749
70	46	791
71	49	810
72	48	875
73	48	922
74	46	927
75	97	30
76	97	37
77	96	38
78	94	50

Nº	% de inh. de CCR3 a 1 µM	Ki de CCR3 (nM)
79	91	52
80	95	55
81	89	111
82	87	153
83	81	223
84	77	232
85	68	350
86	65	419
91	98	18
93	95	29
94	94	52
95	94	40
96	51	670
97	50	669
98	75	202
99	91	67
100	100	7
101	95	45
102	100	19
103	54	1402
104	24	2399
105	99	5
106	100	3
107	99	13
108	98	4
114	99	4

ES 2 613 696 T3

Nº	% de inh. de CCR3 a 1 µM	Ki de CCR3 (nM)
115	80	18
116	93	47
117	98	17
118	94	40
119	87	81
120	95	35
121	98	21
122	95	30
123	95	34
124	93	41
125	97	58
126	89	71
127	90	81
128	87	96
129	70	334
130	91	77
131	89	85
132	102	1
133	100	3
134	101	3
135	101	3
136	100	4
137	101	4
138	101	4
139	101	5
140	98	6

Nº	% de inh. de CCR3 a 1 µM	Ki de CCR3 (nM)
141	94	6
142	100	17
143	99	7
144	100	7
145	99	8
146	100	8
147	99	8
148	99	10
149	99	10
150	97	10
151	95	18
152	100	12
153	99	12
154	98	14
155	98	15
156	98	15
157	99	15
158	100	16
159	96	19
160	97	19
161	97	20
162	97	20
163	99	23
164	96	24
165	90	62
166	60	905

ES 2 613 696 T3

Nº	% de inh. de CCR3 a 1 µM	Ki de CCR3 (nM)
167	98	6
168	99	4
169	99	19
170	100	6
171	99	5
172	95	7
173	99	13
174	99	13
175	99	6
176	100	11
177	97	24
178	86	108
179	95	34
180	97	16
182	99	4
183	75	232
184	100	8
185	98	1
186	99	1
187	99	4
188	99	6
189	100	4
190	100	6
191	100	5

Nº	% de inh. de CCR3 a 1 µM	Ki de CCR3 (nM)
192	96	6
193	99	19
196	89	95
197	44	1251
198	91	67
199	6	453
200	86	114
201	86	119
202	69	390
203	75	237
204	80	299
205	76	247
206	77	357
207	75	442
208	94	43
209	95	33
210	96	13
211	93	48
212	97	26
213	6	414
214	101	2

Indicaciones

Los compuestos de la presente solicitud son útiles para fabricar un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades en las que está implicada la actividad de un receptor CCR3.

Se prefiere la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de una gran diversidad de enfermedades y trastornos inflamatorios, infecciosos e inmunorreguladores de dolencias respiratorias y gastrointestinales, enfermedades inflamatorias de las articulaciones y enfermedades alérgicas de la nasofaringe, ojos y piel, incluyendo asma y enfermedades alérgicas, enfermedades eosinofílicas, infección por microbios patógenos (que, por definición, incluyen virus), así como patologías autoinmunes tales como la artritis reumatoide y la aterosclerosis, así como enfermedades asociadas con una neovascularización aumentada anormal tal como degeneración macular relacionada con la edad (AMD), retinopatía diabética y edema macular diabético. La degeneración macular relacionada con la edad es una causa importante de ceguera en todo el mundo. La mayoría de las cegueras en la AMD son el resultado de la invasión de la retina por neovascularización coroidal. CCR3 se expresa específicamente en células endoteliales neovasculares coroidales de pacientes con AMD. En un modelo animal de ratón para AMD usado a menudo la neovascularización coroidal inducida por lesión con láser se disminuyó por reducción genética de CCR3 o ligandos de CCR3, así como por tratamiento de los ratones con un anticuerpo anti-CCR3 o un antagonista de CCR3 (Takeda et al, Nature 2009, 460 (7252): 225-30)

Es más preferida la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de, por ejemplo, enfermedades y afecciones inflamatorias o alérgicas, incluyendo enfermedades respiratorias alérgicas tales como asma, rinitis alérgica estacional y perenne, conjuntivitis alérgica, enfermedades de hipersensibilidad pulmonar, neumonitis por hipersensibilidad, celulitis eosinofílica (por ejemplo, síndrome de Well), neumonías eosinofílicas (por ejemplo, síndrome de Loeffler, neumonía eosinofílica crónica), fascitis eosinofílica (por ejemplo, síndrome de Shulman), hipersensibilidad de tipo retardado, enfermedades pulmonares intersticiales (ILD) (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática o ILD asociadas con artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, esclerosis sistémica, síndrome de Sjogren, polimiositis o dermatomiositis); asma no alérgica; broncoconstricción inducida por el ejercicio; anafilaxis sistémica o respuestas de hipersensibilidad, alergias a fármacos (por ejemplo, a la penicilina, cefalosporinas), síndrome de eosinofilia-mialgia debido a la ingestión de triptófano contaminado, alergias a picaduras de insectos; enfermedades autoinmunes, tales como artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, miastenia grave, trombocitopenia inmune (ITP en adultos, trombocitopenia neonatal, ITP pediátrica), anemia hemolítica inmune (autoinmune e inducida por fármacos), síndrome de Evans (citopenias inmunes de plaquetas y eritrocitos), enfermedad por incompatibilidad del Rh del recién nacido, síndrome de Goodpasture (enfermedad anti-GBM), celiaquía, cardiomiopatía autoinmune, diabetes de comienzo juvenil; glomerulonefritis, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Behcet; rechazo de injertos (por ejemplo, en trasplantes), incluido rechazo por aloinjerto o enfermedad de injerto frente a hospedador; enfermedades inflamatorias del intestino, tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; espondiloartropatías; esclerodermia; psoriasis (incluida psoriasis mediada por células T) y dermatosis inflamatorias, tales como dermatitis, eccema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, urticaria; vasculitis (por ejemplo, vasculitis necrotizante, cutánea y de hipersensibilidad); eritema nodoso; miositis eosinofílica, fascitis eosinofílica; cánceres con infiltración de leucocitos de la piel o de órganos; enfermedad pulmonar obstructiva crónica, degeneración macular relacionada con la edad (AMD), retinopatía diabética y edema macular diabético.

Método de tratamiento

Por consiguiente, la presente invención se refiere a compuestos que son útiles en la prevención y/o tratamiento de una gran diversidad de trastornos y enfermedades inflamatorias, infecciosas e inmunorreguladoras, incluyendo asma y enfermedades alérgicas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infección por microbios patógenos (que, por definición, incluyen virus), patologías autoinmunes tales como la artritis reumatoide y aterosclerosis así como degeneración macular relacionada con la edad (AMD), retinopatía diabética y edema macular diabético.

Por ejemplo, un compuesto presente que inhibe una o más funciones de un receptor de quimioquinas de mamíferos (por ejemplo, un receptor de quimioquinas humano) puede administrarse para inhibir (es decir, reducir o prevenir) la inflamación, enfermedades infecciosas o una neovascularización aumentada anormal. Como resultado, se inhibe uno o más procesos inflamatorios, tales como emigración de leucocitos, adhesión, quimiotaxis, exocitosis (por ejemplo, de enzimas, factores de crecimiento, histamina) o la liberación de un mediador inflamatorio, supervivencia o proliferación de células que expresan CCR. Por ejemplo, de acuerdo con el presente método se puede inhibir la infiltración de eosinófilos en sitios inflamatorios (por ejemplo, en asma o rinitis alérgica). En particular, el compuesto de los siguientes ejemplos tiene actividad en el bloqueo de la activación y migración de células que expresan el receptor CCR3 usando las quimioquinas apropiadas en los ensayos antes mencionados. En otro caso, puede inhibirse la proliferación endotelial y la neovascularización (es decir, reducirse o prevenirse). Como resultado se inhibe una neovascularización aumentada anormal, por ejemplo, de la retina.

Además de los primates, tales como los seres humanos, se puede tratar a una diversidad de otros mamíferos según el método de la presente invención. Por ejemplo, se pueden tratar mamíferos, incluyendo pero sin limitarse a ellos, vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, cobayas, ratas u otras especies bovinas, ovinas, equinas, caninas, felinas, roedores o especies murinas. Sin embargo, el método también se puede poner en práctica en otras

especies, tales como especies aviares. El sujeto tratado en los métodos anteriores es un mamífero, macho o hembra, en el que se desea la inhibición de la actividad del receptor de quimioquinas.

Las enfermedades o afecciones de seres humanos u otras especies que se pueden tratar con inhibidores de la función del receptor de quimioquinas incluyen, pero no se limitan: enfermedades y estados inflamatorios o alérgicos, incluidas enfermedades respiratorias alérgicas, tales como asma, rinitis alérgica, enfermedades pulmonares hipersensibles, neumonitis hipersensible, celulitis eosinofílica (por ejemplo, síndrome de Well), neumonías eosinofílicas (por ejemplo, síndrome de Loeffler, neumonía eosinofílica crónica), fascitis eosinofílica (por ejemplo, síndrome de Shulman), hipersensibilidad de tipo retardado, enfermedades pulmonares intersticiales (ILD - siglas en inglés) (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática o ILD asociadas a artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, esclerosis sistémica, síndrome de Sjogren, polimiositis o dermatomiositis); enfermedad pulmonar obstructiva crónica (incluyendo reagudizaciones inducidas por rinovirus); anafilaxis sistémica o respuestas de hipersensibilidad, alergias a fármacos (por ejemplo, a la penicilina, cefalosporinas), síndrome de eosinofilia-mialgia debido a la ingestión de triptófano contaminado, alergias a picaduras de insectos; enfermedades autoinmunes, tales como artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, miastenia grave, diabetes de comienzo juvenil; glomerulonefritis, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Behcet; rechazo de injertos (por ejemplo, en trasplantes), incluido rechazo por aloinjerto o enfermedad de injerto frente a hospedador; enfermedades inflamatorias del intestino, tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; espondiloartropatías; esclerodermia; psoriasis (incluida psoriasis mediada por células T) y dermatosis inflamatorias, tales como dermatitis, eccema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, urticaria; vasculitis (por ejemplo, vasculitis necrotizante, cutánea y de hipersensibilidad); miositis eosinofílica, fascitis eosinofílica; cánceres con infiltración de leucocitos en la piel u órganos. Se pueden tratar otras enfermedades o afecciones en las que se han de inhibir respuestas inflamatorias indeseables, que incluyen, pero no se limitan, lesión por reperfusión, aterosclerosis, ciertas malignidades hematológicas, toxicidad inducida por citoquinas (por ejemplo, choque séptico, choque endotóxico), polimiositis, dermatomiositis. Las enfermedades o afecciones infecciosas de seres humanos u otras especies que pueden ser tratadas con inhibidores de la función del receptor de quimioquinas incluyen, pero no se limitan, el VIH.

También pueden tratarse enfermedades asociadas con una neovascularización aumentada anormal tal como degeneración macular relacionada con la edad (AMD), retinopatía diabética y edema macular diabético.

En otro aspecto, la presente invención se puede utilizar para evaluar los supuestos agonistas o antagonistas específicos de un receptor acoplado a proteína G. La presente invención se dirige al uso de estos compuestos en la preparación y ejecución de ensayos de selección de compuestos que modulen la actividad de receptores de quimioquina. Además, los compuestos de esta invención son útiles para establecer o determinar el sitio de unión de otros compuestos a receptores de quimioquina, por ejemplo por inhibición competitiva o como una referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida con un compuesto con una actividad desconocida. En el desarrollo de nuevos ensayos o protocolos, se podrían utilizar compuestos de acuerdo con la presente invención para ensayar su eficacia.

Específicamente, dichos compuestos se pueden proporcionar en un kit comercial, por ejemplo para uso en la investigación farmacéutica que implica las enfermedades antes mencionadas. Los compuestos de la presente invención son también útiles para la evaluación de supuestos moduladores específicos de los receptores de quimioquina. Además, se podrían utilizar compuestos de esta invención para examinar la especificidad de los receptores acoplados a la proteína G que se piensa que no son receptores de quimioquina, al servir como ejemplos de compuestos que no se unen, o como variantes estructurales de compuestos activos sobre estos receptores que pueden ayudar a definir sitios de interacción específicos.

Combinaciones

Los compuestos de la fórmula general 1 se pueden utilizar por sí mismos o combinados con otras sustancias activas de la fórmula 1 de acuerdo con la invención. Los compuestos de la fórmula general 1 también se pueden combinar opcionalmente con otras sustancias farmacológicamente activas. Estas incluyen, agonistas de receptores β 2-adrenérgicos (de acción corta y prolongada), anti-colinérgicos (de acción corta y prolongada), esteroides anti-inflamatorios (corticosteroides orales y tópicos), cromoglicato, metilxantina, miméticos de glucocorticoides disociados, inhibidores de PDE3, inhibidores de PDE4, inhibidores de PDE7, antagonistas de LTD4, inhibidores de EGFR, agonistas de dopamina, antagonistas de PAF, derivados de Lipoxina A4, moduladores de FPRL1, antagonistas del receptor de LTB4 (BLT1, BLT2), antagonistas del receptor de Histamina H1, antagonistas del receptor de Histamina H4, antagonistas del receptor dual de Histamina H1/H3, inhibidores de la PI3-quinasa, inhibidores de tirosina quinasas no receptoras como por ejemplo LYN, LCK, SYK, ZAP-70, FYN, BTK o ITK, inhibidores de MAP quinasas como por ejemplo p38, ERK1, ERK2, JNK1, JNK2, JNK3 o SAP, inhibidores de la ruta de señalización de NF- κ B como por ejemplo inhibidores de la quinasa IKK2, inhibidores de la iNOS, inhibidores de MRP4, inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos como por ejemplo inhibidores de la 5-Lipooxigenasa (5-LO), inhibidores de cPLA2, inhibidores de la Leucotrieno A4 Hidrolasa o inhibidores de FLAP, agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antagonistas de CRTH2, moduladores del receptor DP1, antagonistas del receptor de tromboxano, antagonistas de CCR3, antagonistas de CCR4, antagonistas de CCR1, antagonistas de CCR5, antagonistas de CCR6, antagonistas de CCR7, antagonistas de CCR8, antagonistas de CCR9, antagonistas de

- CCR30, antagonistas de CXCR³, antagonistas de CXCR⁴, antagonistas de CXCR², antagonistas de CXCR¹, antagonistas de CXCR5, antagonistas de CXCR6, antagonistas de CX3CR³, antagonistas de Neuroquinina (NK1, NK2), moduladores del receptor de Esfingosina 1-Fosfato, inhibidores de la Esfingosina 1-Fosfato liasa, moduladores de receptores de adenosina como por ejemplo agonistas de A2a, moduladores de receptores purinérgicos como por ejemplo inhibidores de P2X7, activadores de la Histona Desacetilasa (HDAC), antagonistas de bradiquinina (BK1, BK2), inhibidores de TACE, moduladores de PPAR gamma, inhibidores de la Rho-quinasa, inhibidores de la enzima convertidora de interleuquina 1-beta (ICE), moduladores del receptor de tipo Toll (TLR), inhibidores de la HMG-CoA, antagonistas de VLA-4, inhibidores de ICAM-1, agonistas de SHIP, antagonistas del receptor GABA_A, inhibidores de ENaC, moduladores del receptor de melanocortina (MC1R, MC2R, MC3R, MC4R, MC5R), antagonistas de CGRP, antagonistas de endotelina, antagonistas de TNF α , anticuerpos anti-TNF, anticuerpos anti-GM-CSF, anticuerpos anti-CD46, anticuerpos anti-IL-1, anticuerpos anti-IL-2, anticuerpos anti-IL-4, anticuerpos anti-IL-5, anticuerpos anti-IL-13, anticuerpos anti-IL-4/IL-13, anticuerpos anti-TSLP, anticuerpos anti-OX40, mucorreguladores, agentes inmunoterapéuticos, compuestos contra la inflamación de las vías respiratorias, compuestos contra la tos, inhibidores de VEGF, pero también combinaciones de dos o tres sustancias activas.
- Se prefieren betamiméticos, anticolinérgicos, corticosteroides, inhibidores de PDE4, antagonistas de LTD4, inhibidores de EGFR, inhibidores de CRTH2, inhibidores de 5-LO, antagonistas del receptor de histamina e inhibidores de SYK, pero también combinaciones de dos o más sustancias activas, es decir:
- Betamiméticos con corticosteroides, inhibidores de PDE4, inhibidores de CRTH2 o antagonistas de LTD4,
 - Anticolinérgicos con betamiméticos, corticosteroides, inhibidores de PDE4, inhibidores de CRTH2 o antagonistas de LTD4,
 - Corticosteroides con inhibidores de PDE4, inhibidores de CRTH2 o antagonistas de LTD4,
 - Inhibidores de PDE4 con inhibidores de CRTH2 o antagonistas de LTD4,
 - Inhibidores de CRTH2 con antagonistas de LTD4.

Formas farmacéuticas

- Las preparaciones adecuadas para administrar los compuestos de fórmula 1 incluyen, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, supositorios, soluciones y polvos, etc. El contenido del o de los compuestos farmacéuticamente activos debe estar en el intervalo de 0,05 a 90% en peso, preferiblemente de 0,1 a 50% en peso de la composición en su conjunto. Se pueden obtener comprimidos adecuados, por ejemplo, mezclando la(s) sustancia(s) activa(s) con excipientes conocidos, por ejemplo con diluyentes inertes tales como carbonato cálcico, fosfato cálcico o lactosa, con disgregantes tales como almidón de maíz o ácido algínico, con aglutinantes tales como almidón o gelatina, con lubricantes tales como estearato magnésico o talco y/o con agentes para retardar la liberación, tales como carboximetilcelulosa, ftalato-acetato de celulosa, o poli(acetato de vinilo). Los comprimidos también pueden comprender varias capas.

- Por consiguiente, se pueden preparar comprimidos revestidos, revistiendo los núcleos producidos de manera análoga a los comprimidos, con sustancias normalmente usadas para revestimientos de comprimidos, por ejemplo, colidona o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para conseguir la liberación retardada o para evitar incompatibilidades, el núcleo puede consistir también en un cierto número de capas. De forma similar, el recubrimiento de los comprimidos puede consistir en un cierto número de capas para lograr una liberación retardada, usando posiblemente los excipientes mencionados anteriormente para los comprimidos.

- Los jarabes o elixires que contienen las sustancias activas o combinaciones de las mismas de acuerdo con la invención pueden contener adicionalmente un edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, glicerol o azúcar y un potenciador del sabor por ejemplo un saporífero tal como vainillina o extracto de naranja. También pueden contener adyuvantes de suspensión o espesantes, tales como carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes tales como, por ejemplo, productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o conservantes, tales como p-hidroxibenzoatos.

- Las soluciones se preparan de la manera usual, por ejemplo con la adición de agentes isotónicos, conservantes, tales como p-hidroxibenzoatos, o estabilizantes, tales como sales de metales alcalinos del ácido etilendiaminotetraacético, usando opcionalmente emulsionantes y/o dispersantes, mientras que si se usa agua como diluyente, por ejemplo, se pueden usar opcionalmente disolventes orgánicos como solubilizantes o adyuvantes de disolución, y las soluciones se pueden transferir a viales o ampollas para inyección o a frascos de perfusión.

- Las cápsulas que contienen una o más sustancias activas o combinaciones de sustancias activas se pueden preparar por ejemplo, mezclando las sustancias activas con vehículos inertes tales como lactosa o sorbitol y llenándolas en cápsulas de gelatina.

- Se pueden preparar supositorios adecuados, por ejemplo mezclando con vehículos proporcionados para este propósito, tales como grasas neutras o polietilenglicol o los derivados de los mismos.

Los excipientes que se pueden utilizar incluyen, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables, tales como parafinas (por ejemplo fracciones del petróleo), aceites vegetales (por ejemplo aceite de cacahuete o de sésamo), alcoholes mono o polifuncionales (por ejemplo etanol o glicerol), vehículos, tales como, por ejemplo polvos minerales naturales (por ejemplo caolines, arcillas, talco, greda), polvos minerales sintéticos (por ejemplo ácido silícico y silicatos altamente dispersados), azúcares (por ejemplo azúcar de caña, lactosa y glucosa), emulsionantes (por ejemplo lignina, licor de sulfito agotado, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y lauril-sulfato sódico).

Para uso oral, los comprimidos pueden contener, obviamente, además de los vehículos especificados, aditivos tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico junto con diferentes sustancias adicionales tales como almidón, preferiblemente almidón de patata, gelatina y similares. Para producir los comprimidos también se pueden utilizar lubricantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco. En el caso de suspensiones acuosas, las sustancias activas se pueden combinar con diferentes potenciadores del sabor o colorantes, además de los excipientes mencionados anteriormente.

Para administrar los compuestos de fórmula 1 se prefiere particularmente, de acuerdo con la invención, utilizar preparaciones o formulaciones farmacéuticas que sean adecuadas para la inhalación. Las preparaciones inhalables incluyen polvos inhalables, aerosoles de dosis medida que contienen agentes propulsores o soluciones inhalables exentas de agentes propulsores. En el alcance de la presente invención, el término disoluciones inhalables sin propulsor también incluye concentrados o disoluciones estériles inhalables listas para el uso. Las formulaciones que se pueden utilizar dentro del alcance de la presente invención se describen con mayor detalle en la siguiente parte de la memoria descriptiva.

Los polvos inhalables que se pueden utilizar de acuerdo con la invención pueden contener 1 por sí solo o mezclado con excipientes adecuados, fisiológicamente aceptables.

Si las sustancias activas 1 están presentes en mezcla con excipientes fisiológicamente aceptables, se pueden utilizar los siguientes excipientes fisiológicamente aceptables para preparar estos polvos inhalables de acuerdo con la invención: monosacáridos (por ejemplo glucosa o arabinosa), disacáridos (por ejemplo lactosa, sacarosa, maltosa), oligo- y polisacáridos (por ejemplo dextranos), polialcoholes (por ejemplo sorbitol, manitol, xilitol), sales (por ejemplo cloruro de sodio, carbonato de calcio) o mezclas de estos excipientes. Preferentemente se usan mono- o disacáridos, aunque se prefiere el uso de lactosa o glucosa, particularmente, pero no exclusivamente, en forma de sus hidratos. Para los fines de la invención, la lactosa es el excipiente particularmente preferido, aunque es más particularmente preferido el monohidrato de lactosa.

Dentro del alcance de los polvos inhalables de acuerdo con la invención, los excipientes tienen un tamaño medio de partículas máximo de hasta 250 μm , preferiblemente entre 10 y 150 μm , lo más preferiblemente entre 15 y 80 μm . Algunas veces parece apropiado añadir al excipiente mencionado más arriba fracciones más finas de excipiente con un tamaño medio de partículas de 1 a 9 μm . Estos excipientes más finos se seleccionan también del grupo de posibles excipientes descritos anteriormente. Finalmente, con el fin de preparar los polvos inhalables de acuerdo con la invención, se añade a la mezcla de excipientes la sustancia activa 1 micronizada, preferiblemente con un tamaño medio de partículas de 0,5 a 10 μm , más preferiblemente de 1 a 5 μm . Los procedimientos para producir los polvos inhalables de acuerdo con la invención moliendo y micronizando y, finalmente, mezclando los ingredientes entre sí son conocidos de la técnica anterior.

Los polvos inhalables de acuerdo con la invención pueden administrarse utilizando inhaladores conocidos de la técnica anterior.

Los aerosoles de inhalación que contienen gas propulsor de acuerdo con la invención pueden contener los compuestos 1 disueltos en el gas propulsor o en forma dispersada. Los compuestos 1 pueden estar contenidos en formulaciones separadas o en una formulación común, en las que los compuestos 1 están ambos disueltos, ambos dispersados o en cada caso sólo un componente está disuelto y el otro esta dispersado. Los gases propulsores que se pueden utilizar para preparar los aerosoles de inhalación son conocidos de la técnica anterior. Los gases propulsores adecuados se seleccionan de entre hidrocarburos, tales como n-propano, n-butano o isobutano y halogenohidrocarburos, tales como derivados fluorados de metano, etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano. Los gases propulsores arriba mencionados se pueden utilizar por sí mismos o mezclados entre sí. Los gases propulsores particularmente preferidos son derivados de alcano halogenados, seleccionados de TG134a y TG227 y mezclas de los mismos.

Los aerosoles de inhalación accionados con propulsor también pueden contener otros ingredientes, tales como co-disolventes, estabilizantes, tensioactivos, antioxidantes, lubricantes y ajustadores del pH. Todos estos ingredientes se conocen en la técnica.

Los aerosoles para inhalación accionados con propulsores según la invención mencionados más arriba pueden administrarse utilizando inhaladores conocidos en la técnica (IDM = inhaladores de dosis medida).

Además, las sustancias activas 1 de acuerdo con la invención pueden administrarse en forma de soluciones y

suspensiones inhalables exentas de propulsor. El disolvente utilizado puede ser una solución acuosa o alcohólica, preferiblemente una solución etanólica. El disolvente puede ser agua por sí sola o una mezcla de agua y etanol. La proporción relativa de etanol, comparada con agua, no está limitada, pero el máximo es preferiblemente de hasta 70 por ciento en volumen, más particularmente de hasta 60 por ciento en volumen y, lo más preferiblemente, de hasta 30 por ciento en volumen. El resto del volumen se completa con agua. Las soluciones o suspensiones que contienen 1 se ajustan a un pH de 2 a 7, preferiblemente de 2 a 5, utilizando ácidos adecuados. El pH puede ajustarse utilizando ácidos seleccionados entre ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos inorgánicos particularmente adecuados incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico. Los ejemplos de ácidos orgánicos particularmente adecuados incluyen ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y/o ácido propiónico etc. Los ácidos inorgánicos preferidos son ácidos clorhídrico y sulfúrico. También se pueden usar los ácidos que ya han formado una sal de adición de ácidos con una de las sustancias activas. De los ácidos orgánicos, se prefieren el ácido ascórbico, ácido fumárico y ácido cítrico. Si se desea, pueden utilizarse mezclas de los ácidos anteriores, en particular en el caso de los ácidos que tienen otras propiedades además de sus cualidades acidificantes, por ejemplo como saborizantes, antioxidantes o agentes complejantes, tales como, por ejemplo, ácido cítrico o ácido ascórbico. De acuerdo con la invención, se prefiere en particular el uso de ácido clorhídrico para ajustar el pH.

Si se desea, en estas formulaciones se puede omitir la adición de ácido edético (EDTA) o una de sus sales conocidas, edetato de sodio, en calidad de estabilizante o agente complejante. Otras realizaciones pueden contener este compuesto o estos compuestos. En una realización preferida, el contenido, basado en edetato de sodio, es menor que 100 mg/100 ml, preferiblemente menor que 50 mg/100 ml, más preferiblemente menor que 20 mg/100 ml. Generalmente, se prefieren soluciones inhalables en las cuales el contenido en edetato de sodio es de 0 a 10 mg/100 ml. A las soluciones inhalables exentas de propulsor se pueden añadir co-disolventes y/u otros excipientes. Los co-disolventes preferidos son aquellos que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo, alcoholes - en particular alcohol isopropílico, glicoles - en particular propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicoléter, glicerol, alcoholes polioxietilénicos y ésteres de polioxietileno de ácidos grasos. Los términos excipientes y aditivos en este contexto significan cualquier sustancia farmacológicamente aceptable que no sea una sustancia activa, pero que se pueda formular con la sustancia o sustancias activas en el disolvente fisiológicamente adecuado con el fin de mejorar las propiedades cualitativas de la formulación de sustancia activa. Preferiblemente, estas sustancias no tienen un efecto farmacológico o, respecto a la terapia deseada, no tienen un efecto farmacológico apreciable o al menos no deseable. Los excipientes y aditivos incluyen, por ejemplo, tensioactivos tales como lecitina de soja, ácido oleico, ésteres de sorbitán, tales como polisorbatos, polivinilpirrolidona, otros estabilizantes, agentes complejantes, antioxidantes y/o conservantes que garantizan o prolongan la vida útil de la formulación farmacéutica final, saporíferos, vitaminas y/o otros aditivos conocidos en la técnica. Los aditivos también incluyen sales farmacológicamente aceptables tales como cloruro sódico como agentes isotónicos.

Los excipientes preferidos incluyen antioxidantes tales como, por ejemplo, ácido ascórbico con la condición de que éste no se haya utilizado previamente para ajustar el pH, vitamina A, vitamina E, tocoferoles y vitaminas y provitaminas similares que se encuentran en el cuerpo humano.

Pueden utilizarse conservantes para proteger la formulación frente a la contaminación con patógenos. Los conservantes adecuados son aquellos que son conocidos en la técnica, en particular cloruro de cetil-piridinio, cloruro de benzalconio o ácido benzoico o benzoatos tal como benzoato sódico en la concentración conocida de la técnica anterior. Los conservantes mencionados más arriba están presentes preferiblemente en concentraciones de hasta 50 mg/100 ml, más preferiblemente entre 5 y 20 mg/100 ml.

Las formulaciones preferidas contienen, además del disolvente agua y la sustancia activa 1, sólo cloruro de benzalconio y edetato de sodio. En otra realización preferida, no está presente el edetato de sodio.

La dosificación de los compuestos según la invención depende, naturalmente, en gran medida del método de administración y de la afección que se esté tratando. Cuando se administran por inhalación, los compuestos de la fórmula 1 se caracterizan por una alta potencia, incluso con dosis en el intervalo de μg . Los compuestos de la fórmula 1 también se pueden utilizar eficazmente por encima del intervalo de μg . Entonces, la dosificación puede estar en el intervalo de gramos, por ejemplo.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a las formulaciones farmacéuticas arriba mencionadas como tales, que se caracterizan porque contienen un compuesto de fórmula 1, particularmente las formulaciones farmacéuticas arriba mencionadas que se pueden administrar por inhalación.

Los siguientes ejemplos de formulaciones ilustran la presente invención sin limitar su alcance:

Ejemplos de formulaciones farmacéuticas

A)

Comprimidos	por comprimido
sustancia activa 1	100 mg
lactosa	140 mg
almidón de maíz	240 mg
polivinilpirrolidona	15 mg
estearato de magnesio	5 mg
	500 mg

- 5 Se mezclan entre sí la sustancia activa finamente molida, lactosa y parte del almidón de maíz. La mezcla se tamiza, después se humedece con una solución de polivinilpirrolidona en agua, se amasa, se granula en húmedo y se seca. Los gránulos, el almidón de maíz restante y el estearato de magnesio se tamizan y se mezclan entre sí. La mezcla se comprime en comprimidos de forma y tamaño adecuados.

B)

Comprimidos	por comprimido
sustancia activa 1	80 mg
lactosa	55 mg
almidón de maíz	190 mg
celulosa microcristalina	35 mg
polivinilpirrolidona	15 mg
carboximetil-almidón de sodio	23 mg
estearato de magnesio	2 mg
	400 mg

- 10 Se mezclan entre sí la sustancia activa finamente molida, parte del almidón de maíz, lactosa, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona, la mezcla se tamiza y se elabora con el resto del almidón de maíz y agua para formar un granulado que se deseca y se tamiza. Se añaden el carboximetil almidón sódico y el estearato de magnesio y se mezclan y la mezcla se comprime para formar comprimidos de un tamaño adecuado.

C)

Solución en ampolla	
sustancia activa 1	50 mg
cloruro sódico	50 mg
agua para inyección	5 ml

- 15 La sustancia activa se disuelve en agua a su propio pH o bien, opcionalmente, de pH 5,5 a 6,5 y se añade cloruro de sodio para hacer isotónica la solución. La solución resultante se filtra para separar los pirógenos y el filtrado se transfiere en condiciones asépticas a ampollas que luego se esterilizan y se sellan en caliente. Las ampollas contienen 5 mg, 25 mg y 50 mg de sustancia activa.

D)

Aerosol dosificador	
sustancia activa 1	0,005
trioleato de sorbitán	0,1
monofluorotriclorometano y TG134a: TG227 2:1	hasta 100

5 La suspensión se transfiere a un recipiente de aerosol convencional con válvula dosificadora. Preferiblemente, en cada actuación se liberan 50 µl de suspensión. La sustancia activa también se puede liberar en dosis mayores, si se desea (por ejemplo 0,02% en peso).

E)

Soluciones (en mg/100 ml)	
sustancia activa 1	333,3 mg
cloruro de benzalconio	10,0 mg
EDTA	50,0 mg
HCl (1 N)	hasta pH 2,4

Esta solución se puede preparar de la manera habitual.

F)

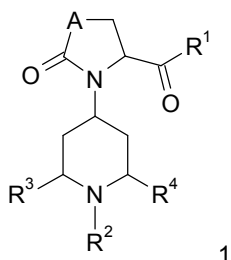
Polvo inhalable	
sustancia activa 1	12 µg
monohidrato de lactosa	hasta 25 mg

10

El polvo inhalable se prepara de la manera habitual mezclando los ingredientes individuales.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula 1,



1

en la que

- 5 A es CH₂, O o N-alquilo C₁₋₆;
- R¹ se selecciona entre
- NHR^{1.1} o NMeR^{1.1};
 - NHR^{1.2} o NMeR^{1.2};
 - NHCH₂-R^{1.3};
- 10 • NH-cicloalquilo C₃₋₆, mientras que, opcionalmente, un átomo de carbono está reemplazado por un átomo de nitrógeno, mientras que el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, NHSO₂-fenilo, NHCONH-fenilo, halógeno, CN, SO₂-alquilo C₁₋₆ y COO-alquilo C₁₋₆;
- 15 • un anillo bicíclico C₉ ó 10, mientras que uno o dos átomos de carbono está reemplazados por átomos de nitrógeno y el sistema anular se une mediante un átomo de nitrógeno a la estructura básica de fórmula 1 y mientras que el sistema anular está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, COO-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, NO₂, halógeno, CN, NHSO₂-alquilo C₁₋₆ y metoxifenilo;
- 20 • un grupo seleccionado entre NHCH(piridinil)CH₂COO-alquilo C₁₋₆ y NHCH(CH₂O-alquilo C₁₋₆)-benzoimidazolilo, opcionalmente sustituido con halógeno o CN;
- o 1-aminociclopentilo, opcionalmente sustituido con metil-oxadiazol;
- R^{1.1} es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆-OH, alqueno C₂₋₆-OH, alqueno C₂₋₆-OH, CH₂CON(alquilo C₁₋₆)₂, CH₂NHCONH-cicloalquilo C₃₋₆, CN, CO-piridinilo, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COO-alquilo C₁₋₆, N(SO₂-alquilo C₁₋₆)(CH₂CON(alquilo C₁₋₄)₂) O-alquilo C₁₋₆, O-piridinilo, SO₂-alquilo C₁₋₆, SO₂-alqueno C₁₋₆-OH, SO₂-cicloalquilo C₃₋₆, SO₂-piperidinilo, SO₂NH-alquilo C₁₋₆, SO₂N(alquilo C₁₋₆)₂, halógeno, CN, CO-morfolinilo, CH₂-piridinilo o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, NHalquilo C₁₋₆ y =O;
- 25 R^{1.1.1} H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₆, CH₂CON(alquilo C₁₋₆)₂, CH₂CO-azetidínilo, alqueno C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, CH₂-piranilo, CH₂-tetrahidrofuranilo, CH₂-furanilo, alqueno C₁₋₆-OH o tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;
- 30 R^{1.1.2} H, alquilo C₁₋₆ o SO₂alquilo C₁₋₆;
- o R^{1.1.1} y R^{1.1.2} forman juntos un anillo carbocíclico de cuatro, cinco o seis miembros, que contiene opcionalmente un N u O, que reemplaza un átomo de carbono del anillo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₄-OH, OH y =O;
- 35 o
- R^{1.1} es fenilo, donde dos restos adyacentes forman juntos un anillo carbocíclico, aromático o no aromático, de cinco o seis miembros, que contiene opcional e independientemente de cualquier otro uno o dos N, S o SO₂, que reemplaza un átomo de carbono del anillo, donde el anillo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄ o =O;
- 40

R^{1,2} se selecciona entre

- 5 • heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, CH₂COO-alquilo C₁₋₆, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COR^{1.2.3}, COO-alquilo C₁₋₆, CONH₂, O-alquilo C₁₋₆, halógeno, CN, SO₂N(alquilo C₁₋₆)₂ o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆;
- heteroarilo, opcionalmente sustituido con un anillo carbocíclico no aromático de cinco o seis miembros que contiene independientemente de cualquier otro dos N, O, S o SO₂, que reemplaza un átomo de carbono del anillo;
- 10 • un anillo bicíclico C₉ ó 10 aromático o no aromático, mientras que uno o dos átomos de carbono está reemplazado por N, O o S, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en N(alquilo C₁₋₆)₂, CONH-alquilo C₁₋₆ y =O;
- un anillo heterocíclico no aromático, opcionalmente sustituido con piridinilo;
- 4,5-dihidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente sustituido con NHCO-alquilo C₁₋₆;
- 15 R^{1.2.1} H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, alqueno C₁₋₄-fenilo, alqueno C₁₋₄-furanilo, cicloalquilo C₃₋₆, alqueno C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₆ o un anillo carbocíclico no aromático de cinco o seis miembros, que contiene opcional e independientemente de cualquier otro uno o dos N, O, S o SO₂, que reemplaza un átomo de carbono del anillo, opcionalmente sustituido con 4-ciclopropilmetil-piperazinilo
- 20 R^{1.2.2} H o alquilo C₁₋₆;
- R^{1.2.3} un anillo carbocíclico no aromático de cinco o seis miembros, que contiene opcional e independientemente de cualquier otro uno o dos N, O, S o SO₂, que reemplaza un átomo de carbono del anillo;

25 R^{1.3} se selecciona entre fenilo, heteroarilo o indolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, O-alquilo C₁₋₆, O-haloalquilo C₁₋₆, fenilo y heteroarilo;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en alqueno C₁₋₆-fenilo, alqueno C₁₋₆-naftilo y alqueno C₁₋₆-heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, O-haloalquilo C₁₋₆ y halógeno;

30 R³ es H o alquilo C₁₋₆;

R⁴ es H o alquilo C₁₋₆;

o R³ y R⁴ forman juntos un grupo CH₂-CH₂.

2. Un compuesto de fórmula 1, de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

A es CH₂, O o N-alquilo C₁₋₄;

35 R¹ se selecciona entre

• NHR^{1.1} o NMeR^{1.1};

• NHR^{1.2} o NMeR^{1.2};

• NHCH₂-R^{1.3};

40 • NH-cicloalquilo C₃₋₆, mientras que, opcionalmente, un átomo de carbono está reemplazado por un átomo de nitrógeno, mientras que el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, NHSO₂-fenilo, NHCONH-fenilo, halógeno, CN, SO₂-alquilo C₁₋₆ y COO-alquilo C₁₋₆;

45 • un anillo bicíclico C₉ ó 10, mientras que uno o dos átomos de carbono está reemplazado por átomos de nitrógeno y el sistema anular se une mediante un átomo de nitrógeno a la estructura básica de fórmula 1 y mientras que el sistema anular está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, COO-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, NO₂, halógeno, CN, NHSO₂-alquilo C₁₋₆ y metoxifenilo;

• un grupo seleccionado entre NHCH(piridinil)CH₂COO-alquilo C₁₋₆ y NHCH(CH₂O-alquil C₁₋₆)-benzimidazolilo, opcionalmente sustituido con Cl;

• o 1-aminociclopentilo, opcionalmente sustituido con metil-oxadiazol;

5 R^{1.1} es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, CH₂CON(alquilo C₁₋₆)₂, CH₂NHCONH-cicloalquilo C₃₋₆, CN, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COO-alquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, SO₂-alquilo C₁₋₆, SO₂-alquilenos C₁₋₆-OH, SO₂-cicloalquilo C₃₋₆, SO₂-piperidinilo, SO₂NH-alquilo C₁₋₆, SO₂N(alquilo C₁₋₆)₂, halógeno, CN, CO-morfolinilo, CH₂-piridinilo o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, NHalquilo C₁₋₆, =O;

10 R^{1.1.1} H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₆, CH₂CON(alquilo C₁₋₆)₂, CH₂CO-azetidínilo, alquilenos C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, CH₂-piranilo, CH₂-tetrahidrofuranilo, CH₂-furanilo, alquilenos C₁₋₆-OH o tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;

R^{1.1.2} H, alquilo C₁₋₆ o SO₂alquilo C₁₋₆;

15 o R^{1.1.1} y R^{1.1.2} forman juntos un anillo carbocíclico de cuatro, cinco o seis miembros, que contiene opcionalmente un O, que reemplaza un átomo de carbono del anillo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en CH₂OH

R^{1.2} se selecciona entre

20 • heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, CH₂COO-alquilo C₁₋₆, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COO-alquilo C₁₋₆, CONH₂, O-alquilo C₁₋₆, halógeno, CN, CO-pirrolidinilo, CO-morfolinilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆;

• benzotiazolilo, indazolilo, dihidroindolilo, indanilo, tetrahidroquinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en N(alquilo C₁₋₆)₂, CONH-alquilo C₁₋₆ y =O;

25 • piperidinilo, opcionalmente sustituido con piridinilo;

• 4,5-dihidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente sustituido con NHCO-alquilo C₁₋₆;

R^{1.2.1} H o alquilo C₁₋₆;

R^{1.2.2} H o alquilo C₁₋₆;

30 R^{1.3} se selecciona entre fenilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, indolilo u oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, O-alquilo C₁₋₆ y O-haloalquilo C₁₋₆;

35 R² se selecciona entre CH₂-fenilo o CH₂-naftilo, ambos opcionalmente sustituidos con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, O-haloalquilo C₁₋₆, halógeno; o CH₂-tiofenilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno;

R³ es H o alquilo C₁₋₄;

R⁴ es H o alquilo C₁₋₄;

o R³ y R⁴ forman juntos un grupo CH₂-CH₂.

3. Un compuesto de fórmula 1, de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en la que

40 A es CH₂, O o NMe;

R¹ se selecciona entre

• NHR^{1.1} o NMeR^{1.1};

• NHR^{1.2} o NMeR^{1.2};

• NHCH₂-R^{1.3};

45 • NH-ciclohexilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, NHSO₂-fenilo, NHCONH-fenilo o halógeno;

• NH-pirrolidinilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en SO₂-alquilo C₁₋₄ o COO-alquilo C₁₋₄;

• piperidinilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en NHSO₂-alquilo C₁₋₄ y m-metoxifenilo;

5 • dihidro-indolilo, dihidro-isoindolilo, tetrahidro-quinolinilo o tetrahidro-isoquinolinilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, COO-alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, NO₂ y halógeno;

• un grupo seleccionado entre NHCH(piridinil)CH₂COO-alquilo C₁₋₄ y NHCH(CH₂O-alquil C₁₋₄)-benzimidazolilo, opcionalmente sustituido con Cl;

10 • o 1-aminociclopentilo, opcionalmente sustituido con metil-oxadiazol;

R^{1.1} es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, CH₂CON(alquilo C₁₋₄)₂, CH₂NHCONH-cicloalquilo C₃₋₆, CN, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COO-alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, SO₂-alquilo C₁₋₄, SO₂-alquilenilo C₁₋₄-OH, SO₂-cicloalquilo C₃₋₆, SO₂-piperidinilo, SO₂NH-alquilo C₁₋₄, SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂, halógeno, CO-morfolinilo, CH₂-piridinilo o imidazolidinilo, piperidinilo, oxazinanilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo y pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, NHalquilo C₁₋₄ y =O;

15 R^{1.1.1} H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₄, CH₂CON(alquilo C₁₋₄)₂, CH₂CO-azetidínilo, alquilenilo C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₆, CH₂-piranilo, CH₂-tetrahidrofuranilo, CH₂-furanilo, alquilenilo C₁₋₄-OH o tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

20 R^{1.1.2} H, alquilo C₁₋₄ o SO₂alquilo C₁₋₄;

o R^{1.1.1} y R^{1.1.2} forman juntos un anillo carbocíclico de cuatro, cinco o seis miembros, que contiene opcionalmente un O, que reemplaza un átomo de carbono del anillo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en CH₂OH

25 R^{1.2} se selecciona entre

• piridinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo o tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, CH₂COO-alquilo C₁₋₄, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COO-alquilo C₁₋₄, CONH₂, O-alquilo C₁₋₄, halógeno, CO-pirrolidinilo, CO-morfolinilo o pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo o oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄;

30 • benzotiazolilo, indazolilo, dihidroindolilo, indanilo, tetrahidroquinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en N(alquilo C₁₋₄)₂, CONH-alquilo C₁₋₄ y =O;

35 • piperidinilo, opcionalmente sustituido con piridinilo;

• 4,5-dihidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente sustituido con NHCO-alquilo C₁₋₄,

R^{1.2.1} H o alquilo C₁₋₄;

R^{1.2.2} H o alquilo C₁₋₄;

40 R^{1.3} se selecciona entre fenilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, indolilo u oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, O-alquilo C₁₋₄ y O-haloalquilo C₁₋₄;

R² se selecciona entre CH₂-fenilo o CH₂-naftilo, ambos opcionalmente sustituidos con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, O-haloalquilo C₁₋₄ y halógeno; o CH₂-tiofenilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno;

R³ es H;

R⁴ es H;

o R³ y R⁴ forman juntos un grupo CH₂-CH₂.

4. Un compuesto de fórmula 1 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

A es CH₂, O o NMe;

R¹ se selecciona entre

• NHR^{1.1} o NMeR^{1.1};

• NHR^{1.2} o NMeR^{1.2};

• NHCH₂-R^{1.3};

• NH-piperidinilo, opcionalmente sustituido con piridinilo;

• NH-ciclohexilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en t-Bu, NHSO₂-fenilo, NHCONH-fenilo y F;

• NH-pirrolidinilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en SO₂Me y COO-t-Bu;

• piperidinilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en NHSO₂-n-Bu y m-metoxifenilo;

• dihidro-indolilo, dihidro-isoindolilo, tetrahidro-quinolinilo o tetrahidro-isoquinolinilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Me, COOMe, CF₃, OMe, NO₂, F y Br;

• un grupo seleccionado entre NHCH(piridinil)CH₂COOMe y NHCH(CH₂OMe)-benzoimidazolilo, opcionalmente sustituido con Cl;

• o 1-aminociclopentilo, opcionalmente sustituido con metil-oxadiazol;

R^{1.1} es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Me, Et, t-Bu, CF₃, CH₂CONMe₂, CH₂NHCONH-ciclohexilo, CN, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COOMe, COOEt, OMe, SO₂Me, SO₂CH₂CH₂OH, SO₂Et, SO₂-ciclopropilo, SO₂-piperidinilo, SO₂NHEt, SO₂NMeEt, F, Cl, CO-morfolinilo, CH₂-piridinilo, o imidazolidinilo, piperidinilo, oxazinanilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo y pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Me, NHMe y =O;

R^{1.1.1} H, Me, Et, t-Bu, i-Pr, ciclopropilo, CH₂-i-Pr, CH₂-t-Bu, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CHF₂, CH₂CONMe₂, CH₂CO-azetindinilo, CH₂-ciclopropilo, CH₂-ciclobutilo, CH₂-piranilo, CH₂-tetrahidrofuranilo, CH₂-furanilo, CH₂CH₂OH o tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con Me;

R^{1.1.2} H, Me, Et, SO₂Me o SO₂Et

o R^{1.1.1} y R^{1.1.2} forman juntos un anillo carbocíclico de cuatro, cinco o seis miembros, que contiene opcionalmente un O, que reemplaza un átomo de carbono del anillo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en CH₂OH

R^{1.2} se selecciona entre

• piridinilo, pirrolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo o tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Me, Et, Pr, Bu, ciclopropilo, CH₂COOEt, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COOMe, COOEt, CONH₂, OMe, Cl, Br CO-pirrolidinilo, CO-morfolinilo o pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo o oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con Me;

• benzotiazolilo, indazolilo, dihidro-indolilo, indanilo o tetrahidro-quinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en NMe₂, CONHMe y =O;

• 4,5-dihidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente sustituido con NHCOMe,

R^{1.2.1} H o Me;

R^{1.2.2} H o Me;

R^{1.3} se selecciona entre fenilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, indolilo u oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Me, Et, Pr, ciclopentilo, OMe y OCHF₂;

R² se selecciona entre CH₂-fenilo o CH₂-naftilo, ambos opcionalmente sustituidos con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en CH₃, CF₃, OCF₃, F, Cl, Br y Et; o CH₂-tiofenilo, opcionalmente

sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Cl y Br;

R³ es H;

R⁴ es H;

o R³ y R⁴ forman juntos un grupo CH₂-CH₂.

5. Un compuesto de fórmula 1 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que

A es CH₂, O o NMe;

R¹ se selecciona entre

• NHR^{1.1}

• NHR^{1.2},

10 R^{1.1} es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Me, Et, Bu, CF₃, CH₂CONMe₂, CH₂NHCONH-ciclohexilo, CN, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COOMe, COOEt, OMe, SO₂Me, SO₂CH₂CH₂OH, SO₂Et, SO₂-ciclopropilo, SO₂-piperidinilo, SO₂NHEt, SO₂NMeEt, F, Cl, CO-morfolinilo, CH₂-piridinilo, o imidazolidinilo, piperidinilo, oxazinanilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo y pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más
15 restos seleccionados entre el grupo que consiste en Me, NHMe y =O;

R^{1.1.1} H, Me, Et, t-Bu, i-Pr, ciclopropilo, CH₂-i-Pr, CH₂-t-Bu, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CHF₂, CH₂CONMe₂, CH₂CO-azetindinilo, CH₂-ciclopropilo, CH₂-ciclobutilo, CH₂-piranilo, CH₂-tetrahidrofuranilo, CH₂-furanilo, CH₂CH₂OH o tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con Me;

R^{1.1.2} H, Me, Et, SO₂Me o SO₂Et

20 o R^{1.1.1} y R^{1.1.2} forman juntos un anillo carbocíclico de cuatro, cinco o seis miembros, que contiene opcionalmente un O, que reemplaza un átomo de carbono del anillo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en CH₂OH

R^{1.2} se selecciona entre

25 • piridinilo, pirrolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo o tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en Me, Et, Pr, Bu, ciclopropilo, CH₂COOEt, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COOMe, COOEt, CONH₂, OMe, Cl, Br CO-pirrolidinilo, CO-morfolinilo o pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo o oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con Me;

• benzotiazolilo, indazolilo, dihidro-indolilo, indanilo o tetrahidro-quinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en NMe₂, CONHMe y =O;

30 • 4,5-dihidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente sustituido con NHCOMe,

R^{1.2.1} H o Me;

R^{1.2.2} H o Me;

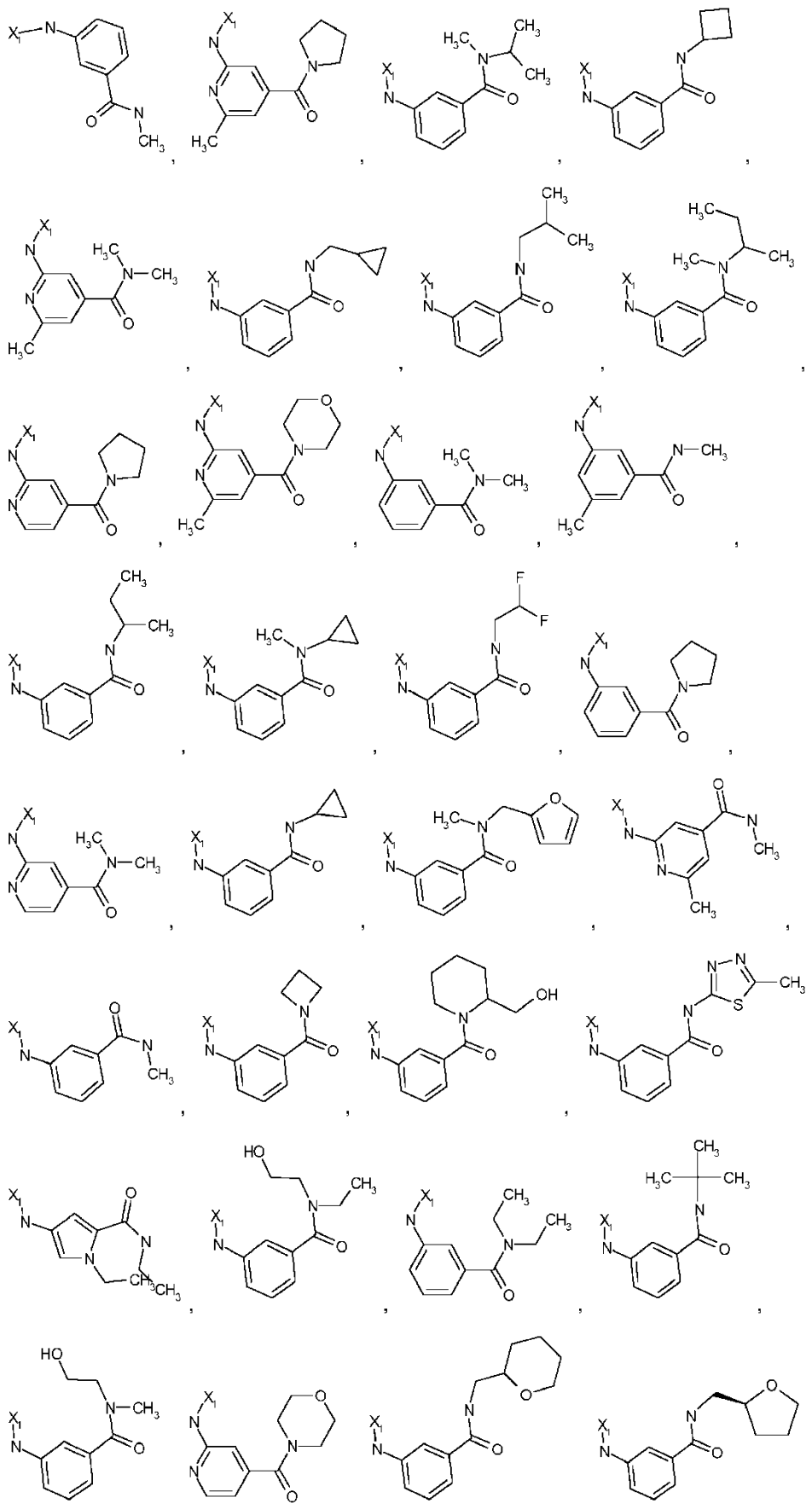
R² se selecciona entre CH₂-fenilo o CH₂-naftilo, ambos opcionalmente sustituidos con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en CH₃, CF₃, OCF₃, F, Cl, Br y Et

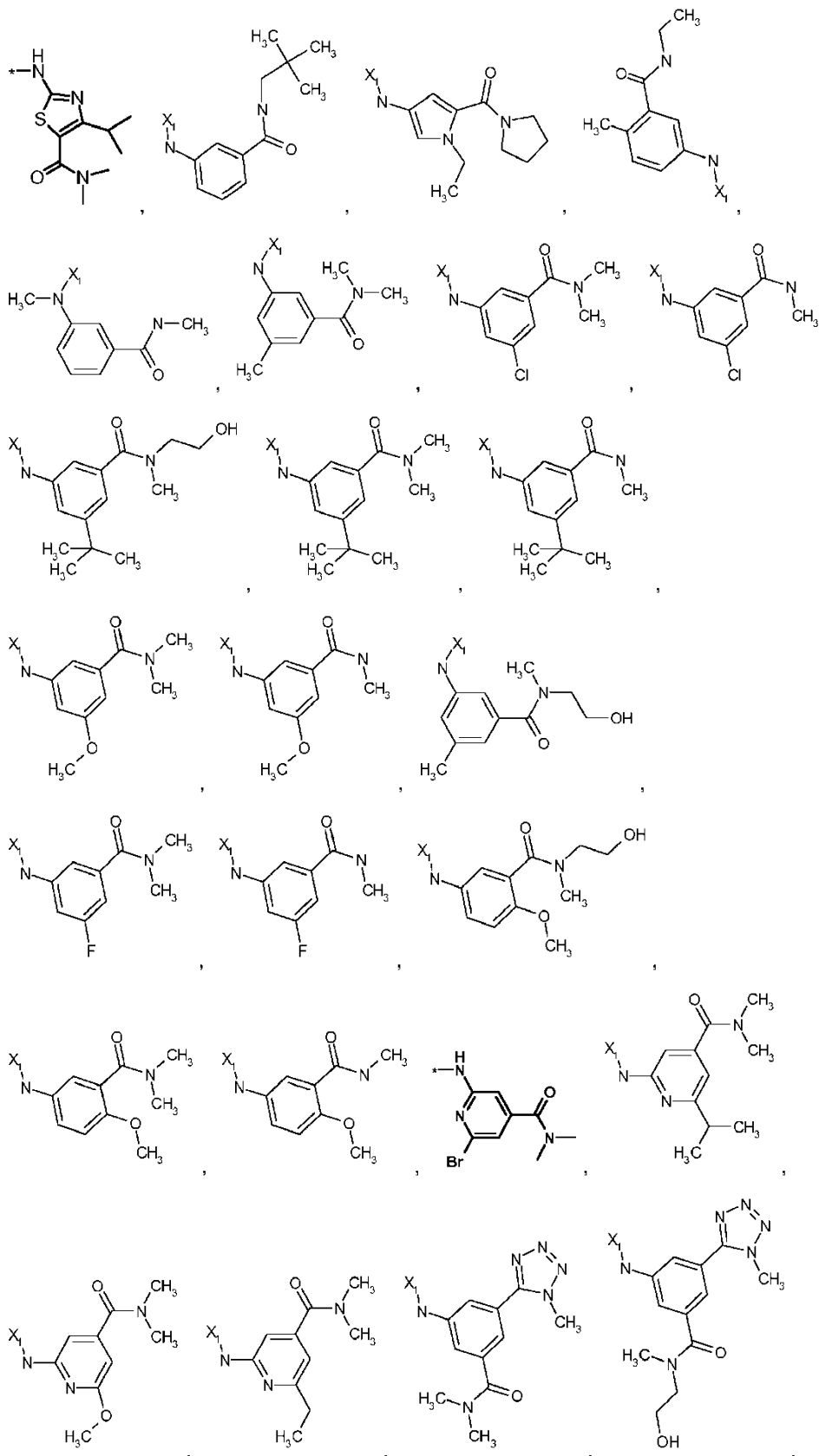
35 R³ es H;

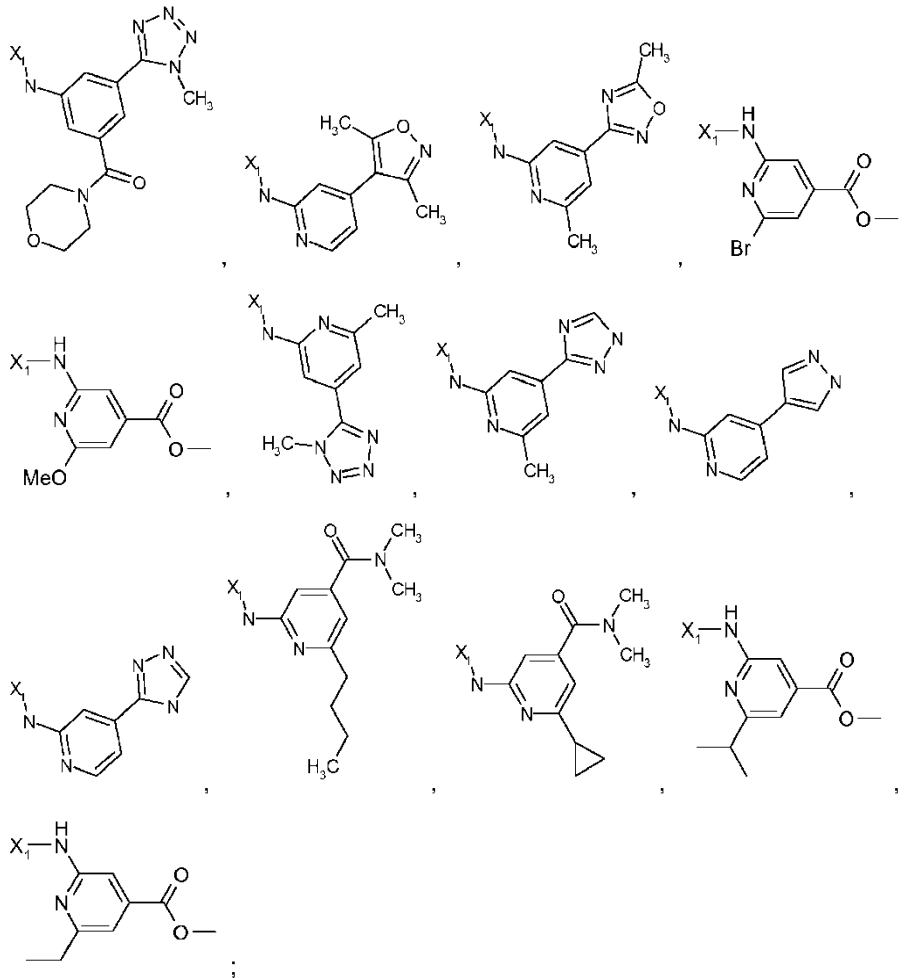
R⁴ es H.

6. Un compuesto de fórmula 1 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que

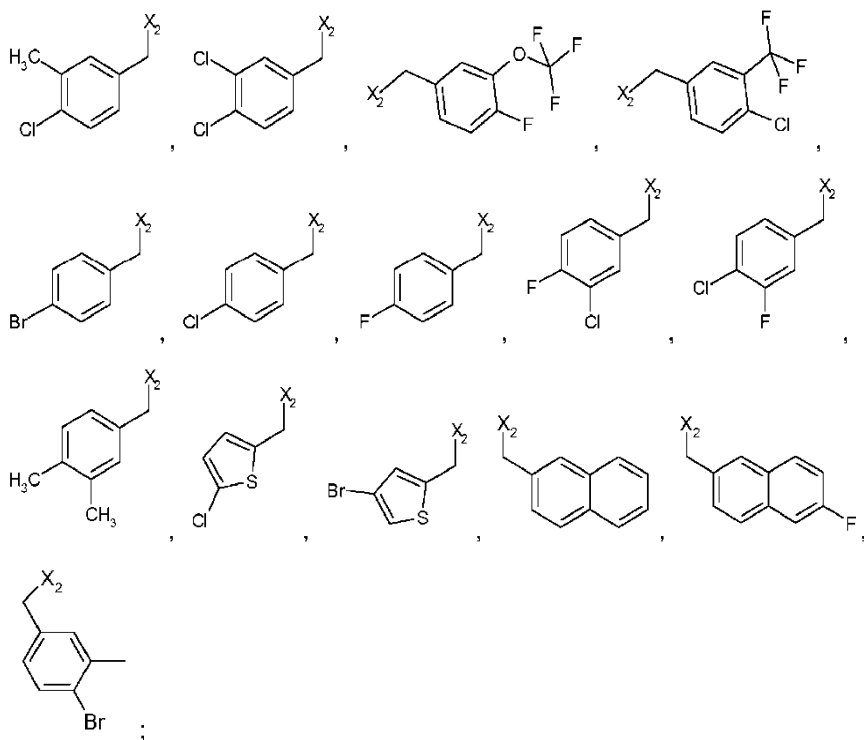
A es CH₂, O o NMe;







5 R² se selecciona entre



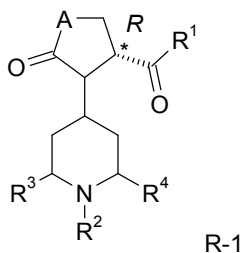
R³ es H;

R⁴ es H;

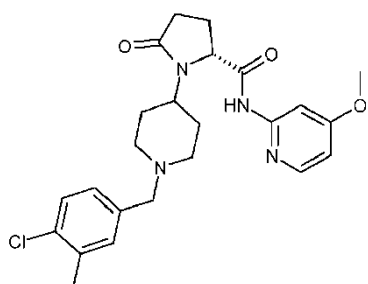
o R³ y R⁴ forman juntos un grupo CH₂-CH₂.

7. Compuestos de fórmula 1 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, donde los compuestos de fórmula 1 están presentes en forma de los isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, preferiblemente en forma de los compuestos enantioméricamente puros.

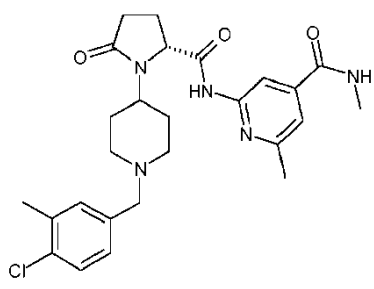
8. Compuestos de fórmula general 1 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, donde los compuestos de fórmula 1 están presentes en forma del enantiomero R R-1



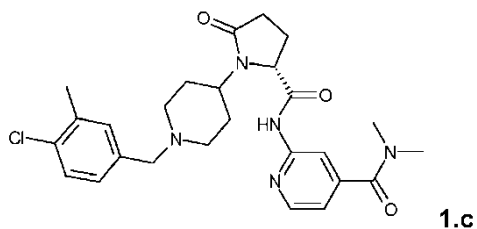
9. El compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 1, en donde el compuesto es



10. El compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 1, en donde el compuesto es

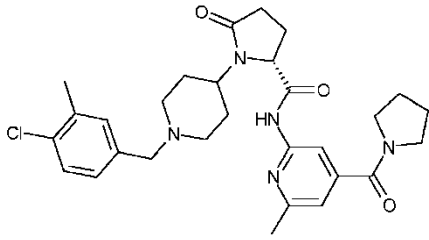


11. El compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 1, en donde el compuesto es



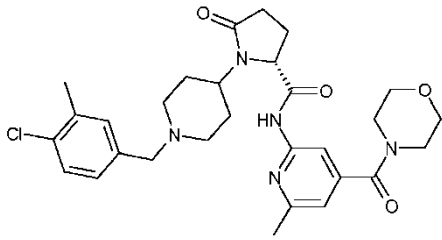
15

12. El compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 1, en donde el compuesto es



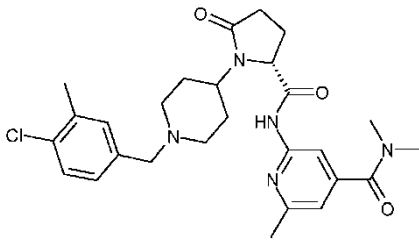
1.d

13. El compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 1, en donde el compuesto es



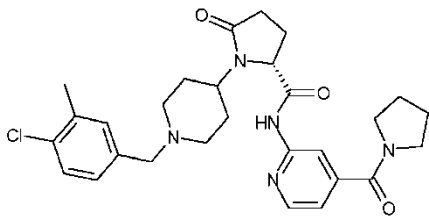
1.e

5 14. El compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 1, en donde el compuesto es



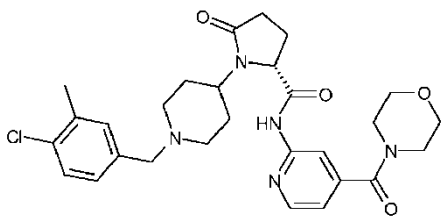
1.f

15. El compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 1, en donde el compuesto es



1.g

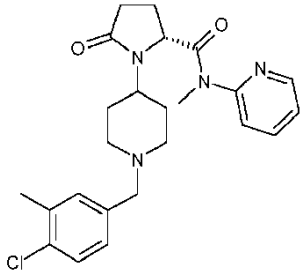
16. El compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 1, en donde el compuesto es



1.h

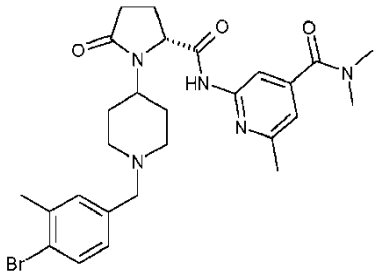
10

17. El compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 1, en donde el compuesto es



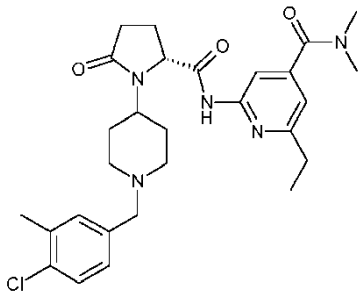
1.i

18. El compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 1, en donde el compuesto es



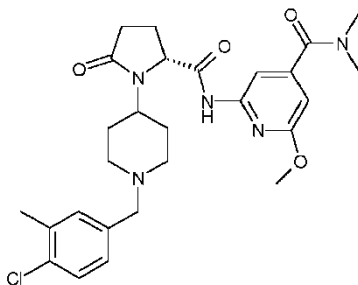
1.j

5 19. El compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 1, en donde el compuesto es



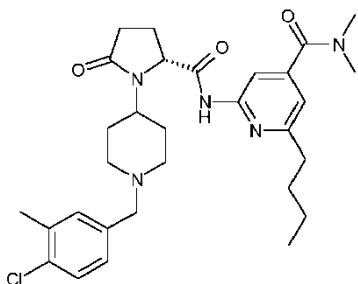
1.k

20. El compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 1, en donde el compuesto es



1.l

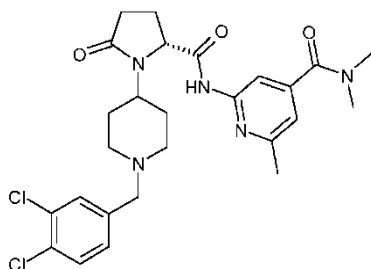
21. El compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 1, en donde el compuesto es



1.m

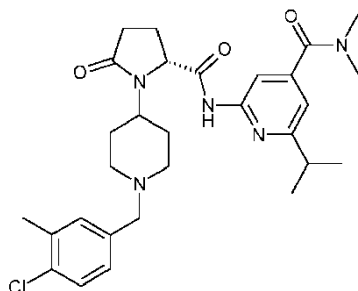
10

22. El compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 1, en donde el compuesto es



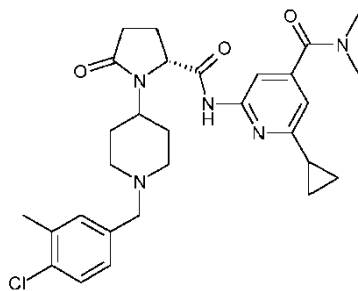
1.n

23. El compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 1, en donde el compuesto es



1.o

5 24. El compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 1, en donde el compuesto es



1.p

25. Composición farmacéutica, caracterizada por que contiene uno o más compuestos de fórmula 1 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-24.

10 26. Un compuesto de fórmula 1 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-24 para uso como medicamento.

27. Uso de los compuestos de fórmula 1 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-24 para la preparación de un medicamento para el tratamiento del asma y enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias gastrointestinales, enfermedades eosinofílicas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infección por microbios patógenos, artritis reumatoide y aterosclerosis.

15 28. Uso de los compuestos de fórmula 1 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-24 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades con una neovascularización anormal aumentada tal como degeneración macular asociada a la edad.

20 29. Una composición farmacéutica que comprende, además de un compuesto de fórmula 1 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-24, un compuesto farmacéuticamente activo seleccionado del grupo que consiste en betamiméticos, anticolinérgicos, corticosteroides, inhibidores de PDE4, antagonistas de LTD4, inhibidores de EGFR, inhibidores de CRTH2, inhibidores de 5-LO, antagonistas del receptor de histamina, antagonistas de CCR9, inhibidores de VEGF e inhibidores de SYK, pero también combinaciones de dos o tres sustancias activas.

30. Un compuesto de fórmula 1 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en donde el compuesto está presente en forma de sales de adición de ácido del mismo con ácidos farmacológicamente aceptables.