



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 273 487**

(51) Int. Cl.:

A61K 45/00 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 473/04 (2006.01)

A61P 15/08 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **99922530 .3**

(86) Fecha de presentación : **28.05.1999**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1084710**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **21.03.2001**

(54) Título: **Antagonistas A₁ de adenosina contra la esterilidad masculina.**

(30) Prioridad: **01.06.1998 JP 10-151224**
09.11.1998 JP 10-317795

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2007

(73) Titular/es: **Astellas Pharma Inc.**
3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome
Chuo-ku, Tokyo, JP

(72) Inventor/es: **Kaneko, Satoru;**
Nomura, Kazuhiko;
Kohno, Yutaka;
Kodama, Hiroshi y
Kajiho, Tokuaki

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Antagonistas A₁ de adenosina contra la esterilidad masculina.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere al uso de un antagonista A₁ de adenosina o una sal del mismo para la fabricación de un medicamento para tratar la esterilidad masculina, y por consiguiente es útil en el campo farmacéutico.

10 **Antecedentes de la técnica**

La población masculina infértil ha experimentado recientemente un aumento continuo y, junto a destructores endocrinos en el ambiente con inclusión de dioxinas, la denominada esterilidad masculina es una cuestión de preocupación seria para la sociedad en general.

15 Sin embargo, hasta ahora no se ha establecido ningún remedio satisfactorio para la terapia de esta enfermedad, y la tecnología de reproducción asistida tal como la inyección intracitoplásmica (intraoosómica) de semen (ICSI) es una elección exclusiva disponible hoy en día. La ICSI es un método de fertilización loablemente eficaz, pero es deficiente en términos de seguridad en el sentido de que no puede hacerse la comprobación genética del semen. Adicionalmente, 20 dado que la selección de semen fértil está confiada a la mano humana, el método tiene éticamente un aspecto negativo y, además, dado que el coste del procedimiento es exorbitante y no está cubierto por ningún seguro, muchos pacientes tienen que abandonar la idea de recibir el tratamiento.

Por esta razón, existe una gran demanda en el escenario médico para una tecnología de fertilización que fuera 25 menos costosa que la ICSI y más natural en el sentido de que pudiera estimularse la entrada del semen en el huevo por sus propios esfuerzos.

La reacción acrosómica es indispensable para la penetración del semen a través de la zona pelúcida del huevo y se considera muy eficaz promover la inducción de la reacción acrosómica del semen para la terapia de la esterilidad 30 masculina.

Generalmente se considera que la inducción de la reacción acrosómica del semen en los varones infértiles puede ser promovida por inhibición de la fosfodiesterasa del semen y, apuntando a esta inhibición, se han utilizado fármacos tales como cafeína y pentoxifilina sobre una base empírica.

35 Sin embargo, la promoción de la inducción de la reacción acrosómica del semen con tales fármacos no ha sido suficientemente fructífera.

En el campo de la terapia actual para la esterilidad masculina existe demanda de un promotor eficaz de la inducción 40 de la reacción acrosómica, y la presente invención tiene por objeto resolver el problema arriba expuesto.

Exposición de la invención

El autor de la presente invención ha realizado un nuevo descubrimiento totalmente diferente de la noción anterior, 45 a saber "la inducción de la reacción acrosómica puede ser promovida por inhibición de la fijación de adenosina al receptor A₁ de adenosina del semen", habiendo completado la presente invención. Por tanto, la presente invención proporciona el uso de un antagonista del receptor A₁ de adenosina o una sal del mismo para la fabricación de un medicamento para tratar la esterilidad masculina a fin de resolver con ello el problema arriba mencionado.

50 Para demostrar que la inducción de la reacción acrosómica en los varones infértiles puede ser promovida por inhibición de la fijación de adenosina al receptor A₁ de adenosina del semen, se investigó la influencia de los antagonistas A₁ de adenosina sobre la reacción acrosómica del semen humano utilizando los compuestos de ensayo siguientes que son antagonistas específicos A₁ de adenosina bien conocidos.

55 **Compuestos de ensayo**

(A) 3-[2-(3-Carboxipropil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-6-il]-2-fenilpirazolo[1,5-a]-piridina

60 (B) (2R)-1-[3-(2-Fenilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)acrilolil]-2-(carboximetil)piperidina (isómero trans)

(C) 3-[2-(2-Carboximetil-1-ciclohexenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-6-il]-2-fenil-pirazolo[1,5-a]piridina

Ensayo para evaluación del efecto promotor sobre la inducción de la reacción acrosómica del semen

65 **1. Método**

Se isotonizó Percoll para lavado del semen y se ajustó a 90% con solución de Hanks tamponada con Hepes 20 mM (pH 7,4; complementada con 1,0 mg/ml de BSA). El fluido seminal humano eyaculado se dejó licuar a temperatura

ambiente, se diluyó dos veces con solución de Hanks, y se estratificó sobre 6,0 ml de Percoll. En la capa de Percoll, se había insertado previamente un capilar de vidrio. El sistema se centrifugó a 1000 x g durante 30 minutos para precipitar el semen movable. El semen precipitado se aspiró a través del capilar y se recuperó. El semen se suspendió de nuevo en solución de Hanks a una concentración final de aproximadamente $50 \times 10^6/\text{ml}$ y se cultivó a 37°C.

La reacción acrosómica del semen humano se observó por una técnica de tinción con fluorescencia utilizando FITC-concanavalina A.

A medida que la cápsula acrosómica se separa en la reacción acrosómica, la proteína de membrana rica en la cadena de azúcar con alto contenido de manosa queda expuesta en la capa íntima de la túnica acrosómica. Por esta razón, el semen que exhibe una fluorescencia amarilla en la mitad anterior de la cabeza se consideró como semen inducido por la reacción acrosómica.

Se añadió el compuesto A a la suspensión de semen en una concentración final de 10^{-6} o 10^{-7} M. La observación se realizó en el grupo complementado con 1 U.I./ml de adenosina-desaminasa y el grupo al que no se añadió enzima.

Los compuestos B y C se añadieron respectivamente a la suspensión de semen en una concentración final de 10^{-7} M. La observación se realizó en los grupos complementados con 1 U.I./ml de adenosina-desaminasa.

2. Resultados

Los resultados del ensayo se muestran en las tablas siguientes. Cada cifra denota la tasa de inducción de la reacción acrosómica (%) (valor medio $\pm$ S.E. de 3 observaciones en la Tabla 1; valor medio $\pm$ S.E. de 5 observaciones en las Tablas 2 y 3). En la Tabla 1, la cifra de la fila superior representa el resultado obtenido en ausencia de adenosina-desaminasa y las cifras de la fila inferior representan los resultados en presencia de adenosina-desaminasa.

TABLA 1

Tiempo de incubación	Compuesto A, concentración (M)		
	0	10^{-6}	10^{-7}
0	$6,54 \pm 1,87$	-	-
3	$27,1 \pm 2,35$	$43,7 \pm 2,77$	$47,1 \pm 2,37$
	$32,7 \pm 2,45$	$63,6 \pm 1,84$	$64,1 \pm 1,73$

TABLA 2

Tiempo de incubación	Compuesto B, concentración (M)	
	0	10^{-7}
3	$30,98 \pm 1,17$	$41,26 \pm 2,18$

TABLA 3

Tiempo de incubación	Compuesto C, concentración (M)	
	0	10^{-7}
3	$34,20 \pm 2,93$	$48,86 \pm 2,57$

El descubrimiento de que la inducción de la reacción acrosómica era promovida en presencia de adenosina-desaminasa sugiere que la inducción de la reacción acrosómica es inhibida en presencia de adenosina. Adicionalmente, el descubrimiento de que la inducción de la reacción acrosómica era promovida por los compuestos A, B y C, que son antagonistas A_1 específicos de adenosina, sugiere que la inducción de la reacción acrosómica es inhibida por la fijación de adenosina al receptor A_1 de adenosina.

Así pues, se ha demostrado que los antagonistas A_1 de adenosina promueven la inducción de la reacción acrosómica.

La presente invención se pone en práctica ofreciendo un antagonista A_1 de adenosina o una sal del mismo, sea como tal o en forma de una composición farmacéutica que contiene un antagonista A_1 de adenosina o una sal del mismo como ingrediente activo, a un paciente con esterilidad masculina.

El término “antagonista A_1 de adenosina”, tal como se utiliza en esta memoria descriptiva, significa una sustancia que se opone a la acción de la adenosina sobre los receptores A_1 de adenosina e incluye todas las sustancias que caen dentro de la categoría de “antagonista A_1 de adenosina” como está establecida en la técnica. Se conocen ya un gran número de compuestos como antagonistas A_1 de adenosina e incluso nuevos compuestos que se consideran como antagonistas A_1 de adenosina deberían incluirse también en la categoría de antagonistas A_1 de adenosina en el contexto de la presente invención.

La existencia, así como la intensidad de la acción del “antagonista A_1 de adenosina” puede evaluarse típicamente por el método siguiente. La intensidad de la acción de los antagonistas A_1 de adenosina tal como se hace referencia a la misma en las reivindicaciones significa también una cantidad encontrada por el método de evaluación siguiente.

Ensayo para la acción como antagonista A_1 de adenosina

(1) Preparación de un homogeneizado de cerebro de rata

El homogeneizado de cerebro de rata se utiliza en el ensayo de fijación de los receptores A_1 de adenosina. Los cerebros aislados de ratas macho SD que pesaban aproximadamente 200 ~ 300 g se homogeneizan en 20 partes (p/v) de tampón Tris-HCl 50 mM (pH 7,4, 25°C) utilizando un homogeneizador Polytron (Kinematica GmbH). El homogeneizado se centrifuga (4°C) a 41.000 x g durante 30 minutos. El pelet resultante se resuspende en 20 partes de solución tampón (50 mM, pH 7,4). Se añade a esto adenosina-desaminasa (2 U.I./ml), y la mezcla se incuba a 37°C durante 30 minutos para separar la adenosina endógena. Es te homogeneizado de cerebro se recentrifuga y el pelet resultante se guarda congelado a -70°C hasta que se utiliza el ensayo de fijación.

(2) Ensayo de fijación de receptores que utiliza [3H]- N^6 -ciclohexiladenosina (3H -CHA) como radioligando

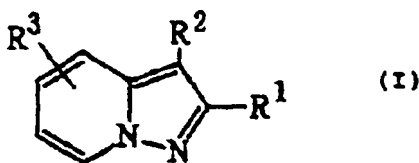
El ensayo se realiza en un sistema que contiene 3H -CHA 1 mM con una actividad específica de 25 Ci/mmol y que da un volumen final de 1 ml. La fijación inespecífica se determina en presencia de CHA (10 μ M).

La reacción se inicia añadiendo el homogeneizado de cerebro arriba mencionado en una concentración final de proteína de 200 ~ 300 μ g/ml y la mezcla de reacción se incuba a 23°C durante 3 horas. Después de esta incubación, se aísla la radiactividad fijada por filtración a vacío a través de un filtro Whatman GF/B de fibra de vidrio y la radiactividad no fijada se elimina por lavado dos veces con 5 ml de solución tampón enfriada en hielo. El filtro para cada muestra se pone en un vial de vidrio, al que se añade Aquasol II (fabricado por NEN Research Products) (10 ml). Después de al menos 12 horas de reposo, se mide la radiactividad por espectroscopia estándar de centelleo líquido.

En la puesta en práctica de la presente invención, es aconsejable utilizar un antagonista A_1 específico de adenosina que tenga actividad antagonista A_1 de adenosina suficientemente alta. Por ejemplo, puede utilizarse ventajosamente un compuesto que dé un valor CI_{50} no mayor que 100 μ M, preferiblemente no mayor que 50 μ M, más preferiblemente no mayor que 10 μ M, particularmente no mayor que 1 μ M, en el ensayo anterior. (Cualquier persona experta en la técnica debería interpretar los valores anteriores con errores experimentales y teniendo en cuenta otras variables). Así, estos valores deberían considerarse como reglas empíricas y un experto en la técnica puede seleccionar juiciosamente más bien un antagonista A_1 de adenosina adecuado para la presente invención por realización del “Ensayo para evaluación del efecto promotor sobre la inducción de la reacción acrosómica” y el “Ensayo para la acción antagonista A_1 de adenosina” anteriores.

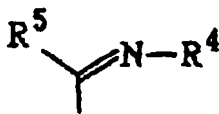
En el sentido que antecede, puede utilizarse análogamente un compuesto que posea adicionalmente una acción farmacológica distinta de la acción antagonista A_1 de adenosina.

Estructuralmente, los compuestos de pirazolopiridina de la fórmula general (I) siguiente y sus sales pueden mencionarse como ejemplos típicos del antagonista A_1 de adenosina.



[en donde R^1 es un alquilo inferior, arilo que puede tener uno o más sustituyentes adecuados, o un grupo heterocíclico,

R² es un grupo de la fórmula



(en donde R⁴ es amino o hidroxi protegido y R⁵ es hidrógeno o alquilo inferior);

ciano;

un grupo de la fórmula:



(en donde R⁶ es un grupo acilo y A es un grupo de hidrocarburo alifático inferior que puede tener uno o más sustituyentes adecuados);

carboxi amidado;

grupo heterocíclico insaturado que puede tener uno o más sustituyentes adecuados;

amino; o

amino protegido, y

R³ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, o halógeno]

Como el compuesto de pirazolopiridina (I) anterior, pueden mencionarse los compuestos conocidos descritos, *inter alia*, en los documentos japoneses expuestos al público (Kokai Tokkyo Koho) No. S64-45385, H2-243689, H4-253978, y H5-112566, y el documento WO95/18128.

Sales adecuadas del compuesto de pirazolopiridina (I) son sales farmacéuticamente aceptables de las clases convencionales, por ejemplo sales metálicas tales como sales de metal alcalino (v.g. sal de sodio, sal de potasio, etc., y sales de metales alcalino-térreos, v.g. sal de calcio, sal de magnesio, etc.), sales de amonio, sales de bases orgánicas (tales como sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de dicitclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilenodiamina, etc., sales de ácidos orgánicos, tales como acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato, fumarato, metanosulfonato, bencenosulfonato, formiato, toluenosulfonato, etc., sales de ácidos inorgánicos, tales como hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, fosfato, etc., y sales con aminoácidos tales como arginina, ácido aspártico, ácido glutámico, etcétera.

Ejemplos adecuados y particularidades de diversos términos que definen el compuesto de pirazolopiridina (I) se explican en detalle a continuación.

El término "inferior" tiene por objeto significar 1 a 6 átomos de carbono, a no ser que se indique otra cosa.

El término "superior" tiene por objeto significar 7 a 20 átomos de carbono, a no ser que se indique otra cosa.

"Grupo de hidrocarburo alifático inferior" adecuado puede incluir los grupos siguientes, alquilo inferior, alquenilo inferior y alquinilo inferior.

"Alquilo inferior" adecuado puede incluir grupos lineales o ramificados tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo o análogos, y Entre éstos, el preferido puede ser alquilo(C₁-C₄) y el más preferido puede ser metilo, etilo, propilo e isopropilo.

"Alquenilo inferior" adecuado puede incluir grupos lineales o ramificados tales como vinilo, 1-metilvinilo, 2-metilvinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-metil-1-propenilo, 1,3-butadienilo, 1-pentenilo, 4-pentenilo, 1-hexenilo, 1,4-hexadienilo, 5-hexenilo o análogos, y Entre éstos, el preferido puede ser alquenilo(C₂-C₄) y el más preferido puede ser vinilo, 1-metilvinilo, 2-metilvinilo y 1,3-butadienilo.

"Alquinilo inferior" adecuado puede incluir grupos lineales o ramificados tales como etinilo, 1-propinilo, 1-metil-etinilo, 2-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 2-pentinilo, 1-hexinilo o análogos, y Entre éstos, el preferido puede ser alquinilo(C₂-C₄) y el más preferido puede ser etinilo.

El "grupo de hidrocarburo alifático inferior" arriba mencionado puede tener uno o más, preferiblemente 1 a 3, sustituyentes adecuados tales como halógeno (v.g. cloro, bromo, fluoro y yodo).

“Grupo amino protegido” adecuado puede incluir amino sustituido con los grupos protectores de amino convencionales, tales como alquilamino inferior (v.g. metilamino, etilamino, propilamino, butilamino, terc-butilamino, pentilamino, hexilamino, etc.), di-alquilamino (inferior) (v.g. dimetilamino, dietilamino, N-etilpropilamino, dibutilamino, N-(terc-butil)pentilamino, dihexilamino, etc.), y los grupos acilamino mencionados a continuación.

“Acilamino” adecuado puede incluir ureido; alcanoilamino inferior (v.g. formilamino, acetilamino, propionilamino, butirilamino, isobutirilamino, pivaloil-amino, hexanoilamino, etc.); alcóxicarbonilamino inferior (v.g. metoxycarbonil-amino, etoxycarbonilamino, propoxycarbonilamino, terc-butoxicarbonilamino, pentiloxycarbonilamino, hexiloxycarbonilamino, etc.); alcóxicarbonilo inferior-alcanoilamino (inferior) (v.g. metoxycarbonilacetilamino, etoxycarbonilacetilamino, 2-(propoxycarbonil)-propionilamino, 4-(terc-butoxicarbonil)butirilamino, 2-(butoxicarbonilmetil)propionil-amino, 2-metil-2-(pentiloxycarbonilmetil)-propionilamino, 6-hexiloxycarbonil-hexanoilamino, etc.); y alcanosulfonilamino inferior (v.g. metanosulfonilamino, etanosulfonilamino, propanosulfonilamino, butanosulfonilamino, terc-butanosulfonilamino, pentanosulfonilamino, hexanosulfonil-amino, etc.).

El “alcanoilamino inferior” arriba mencionado puede tener uno o más sustituyentes adecuados tales como grupos dialquilamino (inferior) (v.g. dimetilamino, N-metil-N-etilamino, dipropilamino, di-terc-butilamino, N-pentil-N-hexilamino, etc.); y grupos amino cíclicos que pueden tener sustituyentes adecuados (v.g. piperidino, etc.). Ejemplos adecuados de dichos “grupos alcanoil-amino inferior que tienen uno o más sustituyentes adecuados” pueden incluir alcanoilamino inferior que tiene dialquilamino (inferior), tales como dimetilaminocarbonilamino, 2-dimetilaminoacetilamino, 2-(N-metil-N-etilamino)-acetilamino, 2-dimetilaminopropionilamino, 3-dipropilaminobutililamino, 2-(di-terc-butilamino)-2-metilpropionilamino, 2-dimetilaminometil-2-metilpropionil-amino, 6-(N-pentil-N-hexilamino)-hexanoilamino o análogos; y alcanoilamino inferior que tiene grupos amino cíclicos que tienen opcionalmente alquilo inferior, tales como piperidinocarbonilamino, 2-piperidinoacetilamino, 2-(2-metilpiperidino)-acetilamino, 2-(2-etilpiperidino)acetilamino, 2-piperidino-propionilamino, 3-(2-etilpiperidino)-butirilamino, 2-(4-etilpiperidino)-2-metil-propionilamino, 2-piperidinometil-2-metilpropionilamino, 6-(3-propilpiperidino)-hexanoilamino o análogos.

En el “acilamino” indicado anteriormente, el grupo preferido puede ser ureido, alcanoilamino(C₁-C₄), alcóxi(C₁-C₄)carbonil-alcanoilamino(C₁-C₄), dialquilamino(C₁-C₄)-alcanoilamino(C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-piperidino-alcanoilamino(C₁-C₄), alcóxi(C₁-C₄)carbonilamino, alcano(C₁-C₄)sulfonilamino, alquilamino(C₁-C₄) y dialquilamino(C₁-C₄), en los cuales el grupo más preferido puede ser ureido, acetilamino, 2-(etoxycarbonil)acetilamino, 2-dimetilaminoacetilamino, 2-(2-etilpiperidino)acetilamino, metoxycarbonilamino, metanosulfonilamino, metilamino y dimetilamino.

“Acilo” adecuado puede incluir alcanóilo inferior tal como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pivalóilo, hexanóilo y análogos; carboxi; y carboxi protegido, etc.

Ejemplos adecuados del “carboxi protegido” indicado anteriormente pueden incluir carboxi esterificado, un ejemplo adecuado del cual es alcóxicarbonilo inferior (v.g. metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, butoxycarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentiloxycarbonilo, hexiloxycarbonilo, etc.), que puede tener grupo heterocíclico nitrogenado; y

carboxi amidado, ejemplos adecuados del cual son

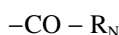
N-alquil (inferior) carbamoílo tal como N-metilcarbamoílo, N-etilcarbamoílo, N-isopropilcarbamoílo, N-butilcarbamoílo, N-pentilcarbamoílo, N-hexilcarbamoílo o análogos;

N-alquil (superior) carbamoílo tal como N-heptilcarbamoílo, N-(2-metilheptil)carbamoílo, N-nonilcarbamoílo, N-decanilcarbamoílo, N-triciclo-[3.3.1.1^{3,7}]decanilcarbamoílo, N-undecanilcarbamoílo, N-(díciclo[4.3.2]-undecanil)carbamoílo N-dodecanilcarbamoílo, N-tridecanilcarbamoílo, N-tetradecanilcarbamoílo, N-pentadecanilcarbamoílo, N-hexadecanilcarbamoílo, N-heptadecanilcarbamoílo, N-octadecanilcarbamoílo, N-nonadecanil-carbamoílo, N-icosa-nilcarbamoílo o análogos;

N,N-dialquil (inferior) carbamoílo tal como N,N-dimetilcarbamoílo, N,N-dietilcarbamoílo, N-metil-N-etilcarbamoílo, N,N-dipropilcarbamoílo, N,N-di(terc-butil)carbamoílo, N-pentil-N-hexilcarbamoílo o análogos;

N-alquil (inferior)-N-aralquil (inferior) carbamoílo tal como N-metil-N-bencilcarbamoílo o análogos;

un grupo de la fórmula:



(en donde R_N es un grupo heterocíclico nitrogenado que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes adecuados; pudiendo contener este grupo heterocíclico nitrogenado R_N otro u otros heteroátomos tales como N, O y/o S en su anillo).

“Grupo heterocíclico nitrogenado” adecuado puede incluir grupo heterocíclico monocíclico o policíclico saturado o insaturado tal como grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros (más preferiblemente, 5 a 7 miembros) que contiene 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, azepinilo (v.g. 1H-azepinilo, etc.), pirrolilo, pirrolinilo, imida-

ES 2 273 487 T3

zolilo, pirazolilo, piridilo y su N-óxido, dihidropiridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo (v.g. 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, etc.), y tetrazolilo (v.g. 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, etc.);

grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 miembros (más preferiblemente 5 a 7 miembros) que contiene 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo perhidroazepinilo (v.g. perhidro-1H-azepinilo, etc.), pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidino y piperazinilo;

grupo heterocíclico insaturado condensado que contiene 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolizínico, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo o análogos;

grupo heterocíclico saturado condensado que contiene 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo 7-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 3-azabicyclo[3.2.2]nonanilo o análogos;

grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros (más preferiblemente 5 ó 6 miembros) que contiene 1 ó 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, y oxadiazolilo (v.g. 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc.) o análogos;

grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 miembros (más preferiblemente 5 ó 6 miembros) que contiene 1 ó 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, morfolinilo, sydnonilo, o análogos;

grupos heterocíclicos insaturados condensados que contienen 1 ~ 2 átomos de oxígeno y 1 ~ 3 átomos de nitrógeno, tales como benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, etc.;

grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros (más preferiblemente 5 ó 6 miembros) que contiene 1 ó 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, isotiazolilo, (v.g. 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, etc.), dihidrotiazinilo o análogos;

grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 miembros (más preferiblemente 5 ó 6 miembros) que contiene 1 ó 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolidinilo o análogos;

grupo heterocíclico insaturado condensado que contiene 1 ó 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo o análogos.

Entre estos grupos, el preferido puede incluir grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 miembros que contiene 1 a 4 átomos de nitrógeno, grupo heterocíclico saturado condensado que contiene 1 a 4 átomos de nitrógeno, y grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno.

Cada uno de estos grupos heterocíclicos nitrogenados puede tener uno o más sustituyentes adecuados tales como alquilo inferior como se ha mencionado arriba; hidroxialquilo (inferior) (v.g. hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxibutilo, 1-metil-1-hidroximetiletilo, 4-hidroxipentilo, 3-hidroxihexilo, etc.); alcoxi inferior-alquilo (inferior) (v.g. metoximetilo, 2-metoxietilo, 1-etoxietilo, 3-propoxipropilo, 2-(terc-butoxi)-butilo, 5-pentiloxipentilo, 3-hexiloxihexilo, etc.); aciloxi-alquilo (inferior) tal como alcanoil-oxi inferior-alquilo (inferior) (v.g. acetoximetilo, 1-acetoxietilo, 2-acetoxietilo, 2-propioniloxietilo, 3-propioniloxipropilo, 2-butililoxibutilo, 4-pivaloiloxipentilo, 6-hexanoiloxihexilo, etc.); carboxi protegido tal como dicho alcocicarboniloxi inferior; carboxi; acilalquilo (inferior) tal como alcanoil inferior alquilo (inferior) (e.g. formilmetilo, 1-formiletilo, 2-acetiletilo, 2-formilpropilo, 3-propionilpropilo, 4-formilbutilo, 2-butililbutilo, 1-formilmetiletilo, 3-formilpentilo, 1-isobutililpentilo, 4-pivaloilpentilo, 2-formilhexilo, 6-hexanoilhexilo, etc.), carboxialquilo (inferior) (v.g. carboximetilo, 1-carboxietilo, 2-carboxipropilo, 1-carboximetiletilo, 4-carboxibutilo, 3-carboxipentilo, 2-carboxihexilo, etc.), carboxialquilo (inferior) protegido [preferiblemente, carboxialquilo (inferior) esterificado, más preferiblemente alcocicarbonil inferior-alquilo (inferior) tal como metoxicarbonilmetilo, 2-metoxicarboniletilo, 1-etoxicarboniletilo, 2-propoxi-carbonilpropilo, 1-metoxicarbonilmetiletilo, 4-t-butoxicarbonilbutilo, 3-pentiloxi-carbonilpentilo, 2-hexiloxicarbonilhexilo o análogos; y carboxialquilo (inferior) amidado, más preferiblemente carbamoilalquilo (inferior), N-alquilcarbamoil (inferior)-alquilo (inferior) (v.g. N-etilcarbamoilmetilo, etc.) y N,N-dialquil (inferior)-carbamoilalquilo (inferior) (v.g. N,N-diethylcarbamoilmetilo, etc.)] o análogos.

Entre dichos "grupos heterocíclicos nitrogenados que pueden tener uno o más sustituyente(s) adecuados", el grupo preferido puede incluir piperidino que tiene opcionalmente 1 a 4 sustituyente(s) adecuados seleccionados de un grupo constituido por alquilo(C₁-C₄), hidroxialquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), alcanoiloxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)-carbonilalquilo(C₁-C₄), carbamoil-alquilo(C₁-C₄), N-alquil(C₁-C₄)-carbamoil-alquilo(C₁-C₄) y N,N-dialquil(C₁-C₄)-carbamoil-alquilo(C₁-C₄), tal como piperidino, 2-metilpiperidino, 2-etilpiperidino, 3-etilpiperidino, 4-etilpiperidino, 2-propilpiperidino, 4-isopropilpiperidino, 2-butilpiperidino, 3-(terc-butil)piperidino, 2,2,6,6-tetrametilpiperidino, 2,2-dimetil-6,6-dietilpiperidino, 2-hidroxi-metilpiperidino, 3-hidroxi-metilpiperidino, 2-(1-hidroxietil)piperidino, 2-(2-hidroxietil)-piperidino, 3-(2-hidroxi-etil)piperidino, 4-(2-hidroxietil)piperidino, 2-(3-hidroxipropil)-piperidino, 3-(2-hidroxibutyl)piperidino, 2-(1-metil-1-hidroximetiletil)piperidino, 2-metoximetilpiperidino, 2-(2-metoxietil)-piperidino, 2-(1-etoxietil)piperidino, 3-(3-propoxipropil)piperidino, 4-{2-(terc-butoxi)butil}-piperidino, 2-acetoximetilpiperidino, 3-(1-acetoxietil)piperidino, 2-(2-acetoxietil)-piperidino, 3-(2-propioniloxietil)piperidino, 4-(3-propioniloxipropil)

ES 2 273 487 T3

5 piperidino, 2-(2-butiloxibutil)piperidino, 2-metoxycarbonilpiperidino, 2-etoxycarbonilpiperidino, 2-propoxycarbonilpiperidino, 3-butoxi-carbonilpiperidino, 4-(terc-butoxicarbonil)piperidino, 2-carboxipiperidino, 3-carboxipiperidino, 4-carboxipiperidino, 2-(2-hidroxietyl)-3-metilpiperidino, 2-(2-hidroxietyl)-4-carboxipiperidino, 2-formilmetilpiperidino, 2-(1-formiletil)piperidino, 3-(2-acetiletil)-piperidino, 4-(2-formilpropil)piperidino, 2-(3-propionilpropil)piperidino, 2-(4-formilbutil)-piperidino, 3-(2-butililbutil)-piperidino, 2-[1-(formilmetil)etil]piperidino, 2-carboximetil-piperidino, 2-(1-carboxietyl)piperidino, 3-(2-carboxipropil)piperidino, 4-[1-(carboximetil)-etil]piperidino, 2-(4-carboxibutyl)piperidino, 2-metoxycarbonilmetilpiperidino, 2-(2-metoxi-carboniletil)piperidino, 3-(1-etoxycarbonil-etil)piperidino, 4-(2-propoxycarbonilpropil)-piperidino, 2-[1-(metoxycarbonilmetil)etil]-piperidino, 2-(4-t-butoxicarbonilbutil)-piperidino o análogos;

10 pirrolidin-1-ilo que tiene opcionalmente alcoxi(C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄), tal como pirrolidin-1-ilo, 2-metoximetil-pirrolidin-1-ilo, 2-(2-metoxietyl)-pirrolidin-1-ilo, 2-(1-etoxi-etil)pirrolidin-1-ilo, 3-(3-propoxipropil)pirrolidin-1-ilo, 3-{2-(terc-butoxi)butil}pirrolidin-1-ilo o análogos;

15 perhidroazepin-1-ilo, tal como perhidro-1H-azepin-1-ilo o análogos;

piperazin-1-ilo que tiene opcionalmente alquilo(C₁-C₄), tal como piperazin-1-ilo, 2-metilpiperazin-1-ilo, 3-metilpiperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 2-etilpiperazin-1-ilo, 3-propilpiperazin-1-ilo, 4-isopropilpiperazin-1-ilo, 2-butilpiperazin-1-ilo, 3-(terc-butil)piperazin-1-ilo o análogos;

20 morfolino;

7-azabíciclo[2.2.1]heptan-7-ilo; y

25 3-azabíciclo[3.2.2]nonan-3-ilo o análogos, y el grupo más preferido puede incluir piperidino, 2-metilpiperidino, 2-etilpiperidino, 3-etilpiperidino, 4-etilpiperidino, 2-propilpiperidino, 2,2,6,6-tetrametilpiperidino, 2-hidroxiimetilpiperidino, 2-(2-hidroxietyl)-piperidino, 4-(2-hidroxietyl)piperidino, 2-metoximetilpiperidino, 2-(2-metoxietyl)-piperidino, 2-acetoximetilpiperidino, 2-(2-acetoxietyl)piperidino, 2-etoxycarbonil-piperidino, 2-carboxipiperidino, 2-(metoxycarbonilmetil)-piperidino, 2-carboximetil-piperidino, 2-carbamoilmetilpiperidino, 2-(N-etilcarbamoil-metil)piperidino, 2-N,N-dietilcarbamoilmetil-piperidino, pirrolidin-1-ilo, 2-metoximetil-pirrolidin-1-ilo, perhidro-1H-azepin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, morfolino, 7-azabíciclo-[2.2.1]heptan-7-ilo, 3-azabíciclo[3.2.2]nonan-3-ilo o análogos.

35 “Ariilo” adecuado puede incluir fenilo, naftilo, indenilo, antrilo o análogos, y estos “ariilo” pueden tener uno o más sustituyentes adecuados, tales como halógeno (v.g. fluoro, cloro, bromo y yodo); alcoxi inferior (v.g. metoxi, etoxi, propoxi, terc-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, etc.); nitro; amino; y dicho amino protegido. El ejemplo preferido de “ariilo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes adecuados” puede incluir fenilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes adecuados seleccionados del grupo constituido por halógeno, alcoxi(C₁-C₄), nitro, amino, alcanoilamino (C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)carbonilamino, alcano(C₁-C₄)sulfonilamino, alquilamino(C₁-C₄) y dialquilamino(C₁-C₄), de los cuales el más preferido puede ser fenilo, fenilo que tiene cloro, fenilo que tiene metoxi, fenilo que tiene nitro, fenilo que tiene amino, fenilo que tiene acetilamino, fenilo que tiene metoxycarbonilamino, fenilo que tiene metanosulfonilamino, fenilo que tiene metilamino, y fenilo que tiene dimetilamino.

40 “Grupo heterocíclico” adecuado puede incluir los citados como ejemplos para “grupo heterocíclico nitrogenado” como se han mencionado arriba;

45 grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros (preferiblemente 5 ó 6 miembros) que contiene un átomo de oxígeno, tal como furilo o análogos;

50 grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros (preferiblemente 5 ó 6 miembros) que contiene un átomo de oxígeno y 1 ó 2 átomos de azufre, tal como dihidrooxatiinilo o análogos;

grupo heterocíclico insaturado condensado que contiene 1 ó 2 átomos de azufre, tal como benzotienilo, benzoditiinilo o análogos;

55 grupo heterocíclico insaturado condensado que contiene un átomo de oxígeno y 1 ó 2 átomos de azufre, tal como benzoxatiinilo o análogos, en los cuales el grupo preferido puede ser un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros que contiene 1 a 4 átomos de nitrógeno, un grupo más preferido puede ser piridilo, y el más preferido puede ser 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo.

60 “Alquenilo inferior que tiene halógeno” adecuado puede incluir 1-fluorovinilo, 1-bromovinilo, 1-cloro-2-metilvinilo, 1-bromo-1-propenilo, 2-cloro-2-propenilo, 1-yodo-1-butenilo, 1-bromo-2-metil-1-propenilo, 3-bromo-1,4-buta-dienilo, 1-cloro-1-pentenilo, 4-cloro-4-pentenilo, 1-bromo-1-hexenilo o análogos.

65 “Alcoxi inferior” adecuado puede incluir metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, hexiloxi o análogos.

“Halógeno” adecuado puede incluir fluoro, cloro, bromo y yodo.

“Grupo lábil” adecuado puede incluir dialquilamino (inferior), tal como dimetil-amino, dietilamino, N-etilpropilamino, dibutilamino, N-pentilhexilamino o análogos; alcoxi inferior tal como se ha mencionado anteriormente; halógenos mencionados anteriormente; y alquiltio inferior, tal como metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, pentiltio, hexiltio o análogos.

5

“Grupo heterocíclico insaturado” adecuado de dicho “grupo heterocíclico insaturado que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes adecuados” puede incluir grupo heterocíclico insaturado monocíclico o policíclico que contiene al menos un heteroátomo, tal como nitrógeno, oxígeno, azufre o análogos.

10

Ejemplos adecuados de dicho “grupo heterocíclico insaturado” pueden incluir grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros (preferiblemente 5 a 7 miembros) que contiene 1 a 4 átomos de nitrógeno, tal como aze-
pinilo (v.g. 1H-azepinilo, etc.), pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, dihidropiridilo (v.g. 1,2-di-
hidropiridilo, 1,4-dihidropiridilo, etc.), tetrahidropiridilo (v.g. 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, etc.), pirimidinilo, dihidropiri-
midinilo (v.g. 1,2-dihidropirimidinilo, etc.), pirazinilo, piridazinilo, dihidropiridazinilo (v.g. 2,3-dihidropiridazinilo,
15 1,4-dihidropiridazinilo, etc.), tetrahidropiridazinilo (v.g. 2,3,4,5-tetrahidropiridazinilo, etc.), triazolilo (v.g. 4H-1,2,4-
triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, etc.), tetrazolilo (v.g. 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, etc.) o análo-
gos;

20

grupo heterocíclico insaturado condensado que contiene 1 a 4 átomos de nitrógeno, tal como indolilo, isoindoli-
lo, indolizínilo, bencimidazolilo, quinolilo, dihidroquinolilo (v.g., 2,3-dihidroquinolilo, etc.), isoquinolilo, indazolilo,
benzotriazolilo o análogos;

25

grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros (preferiblemente 5 ó 6 miembros) que contiene 1 ó 2 átomos
de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno, tal como oxazolilo, isoxazolilo, dihidroisoxazolilo (v.g. 2,5-dihidroisoxazolilo,
etc.), oxadiazolilo (v.g. 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc.) o análogos;

grupo heterocíclico insaturado condensado que contiene 1 ó 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno, tal
como benzoxazolilo, benzoxadiazolilo o análogos;

30

grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros (preferiblemente 5 ó 6 miembros) que contiene 1 ó 2 átomos
de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno, tal como tiazolilo, dihidrotiazolilo (v.g. 2,3-dihidrotiazolilo, etc.), isotiazoli-
lo, tiadiazolilo (v.g. 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, etc.), dihidrotiazinilo o
análogos;

35

grupo heterocíclico insaturado condensado que contiene 1 ó 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno, tal
como benzotiazolilo, benzotiadiazolilo (v. g. benzo [d] (1,2,3)tiadiazolilo, etc.), imidazotiadiazolilo (v.g. 5H-imidazo
[2,1-b][1,3,4]tiadiazolilo, etc.) o análogos;

40

grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros (preferiblemente 5 ó 6 miembros) que contiene 1 ó 2
átomos de azufre, tal como tienilo, dihidrotiinilo o análogos;

grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros (preferiblemente 5 ó 6 miembros) que contiene un solo
átomo de oxígeno, tal como furilo o análogos;

45

grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros (preferiblemente 5 ó 6 miembros) que contiene un solo
átomo de oxígeno y 1 ó 2 átomos de azufre, tal como dihidroxatiinilo o análogos;

grupo heterocíclico insaturado condensado que contiene 1 ó 2 átomos de azufre, tal como benzotienilo y benzodi-
tiinilo o análogos; y

50

grupo heterocíclico insaturado condensado que contiene un solo átomo de oxígeno y 1 ó 2 átomos de azufre, tal
como benzoxatiinilo o análogos; etcétera.

55

Entre éstos, el grupo preferido puede ser un grupo heterocíclico insaturado que contiene al menos un átomo de
nitrógeno como heteroátomo, y el más preferido puede ser un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros
que contiene 1 a 4 átomos de nitrógeno y un grupo heterocíclico insaturado condensado que contiene 1 ó 2 átomos
de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno, y el grupo mucho más preferido puede ser piridazinilo, dihidropiridazinilo,
tetrahidropiridazinilo, pirimidinilo, dihidropirimidinilo, piridilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridilo, pirazolilo e imi-
dazotiadiazolilo, y el más preferido puede ser piridazinilo, 2,3-dihidropiridazinilo, 1,4-dihidropiridazinilo, 2,3,4,5-
60 tetrahidropiridazinilo, pirimidinilo, 1,2-dihidropirimidinilo, piridilo, 1,2-dihidropiridilo, 1,4-dihidropiridilo, 1,2,3,6-
tetrahidropiridilo, pirazolilo e imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolilo.

65

El “grupo heterocíclico insaturado” arriba mencionado puede tener uno o más (preferiblemente 1 a 4) sustituyen-
tes adecuados, tales como alquilo inferior (v.g. metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, pentilo y hexilo,
etc.) que pueden tener uno o más (preferiblemente 1 a 4) sustituyentes adecuados como se menciona más adelante en
esta memoria; carboxi-alquenilo (inferior) (v.g. 1-carboxivinilo, 2-carboxivinilo, 1-carboxi-2-propenilo, 3-carboxi-2-
propenilo, 3-carboxi-2-butenilo, 4-carboxi-2-metil-2-butenilo, 3-carboxi-1-hexenilo, etc.); amino; dialquilamino (in-
ferior) (v.g. dimetilamino, N-metiletil-amino, dipropilamino, N-butil-(2-metilbutil)amino, N-pentilhexilamino, etc.);

ES 2 273 487 T3

halógenos (v.g. fluoro, cloro, bromo, yodo, etc.); alcoxi inferior (v.g. metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, etc.); oxo; hidroxi; ciano; grupo acilo como se menciona más adelante o análogos.

5 “Grupo acilo” adecuado puede incluir grupo alcanofilo inferior (v.g. formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pivalofilo, hexanofilo, etc.), carboxi, carboxi protegido o análogos.

Ejemplo adecuado de dicho “carboxi protegido” puede ser carboxi esterificado, un grupo preferido del cual puede incluir alcoxicarbonilo inferior (v.g. metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentil-
10 oxycarbonilo, hexiloxicarbonilo, etc.) o análogos; y carboxi amidado, un grupo preferido del cual puede incluir grupos carbamoilo y N,N-dialquil(inferior)carbamoilo, cuyos dos grupos alquilo inferior pueden unirse uno a otro para formar un anillo de 3 a 6 miembros (v.g. N,N-dimetilcarbamoilo, N-metil-N-etilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N,N-dipropil-carbamoilo, N-butil-N-terc-butilcarbamoilo, N,N-dipentilcarbamoilo, N-pentil-N-hexilcarbamoilo, 1-aziridinilcarbamoilo, 1-azetidiniilcarbamoilo, 1-pirrolidinilcarbamoilo, piperidinocarbonilo, etc.) o análogos.

15 Ejemplo adecuado del o de los “sustituyente(s) adecuado(s)” de dicho “alquilo inferior que puede tener uno o más sustituyentes adecuados” puede incluir hidroxi, dicho halógeno, dicho alcoxi inferior, dicho acilo o análogos.

Ejemplo adecuado de dicho “grupo alquilo inferior que tiene uno o más sustituyentes adecuados” puede incluir alquilo inferior que tiene a la vez hidroxi y halógeno, tal como 1-hidroxi-1-clorometilo, 1-hidroxi-2-cloroetilo, 2-
20 hidroxi-3-fluoropropilo, 2-hidroxi-3,3,3-tricloropropilo, 3-bromo-4-hidroxi-4-yodobutilo, 1-cloro-2-hidroxi-4-fluoropentilo, 3,4-dihidroxi-6-clorohexilo o análogos;

hidroxialquilo (inferior) tal como hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-hidroxi-1-
metiletilo, 1-hidroxibutilo, 1-hidroximetil-1-metiletilo, 3-hidroxipentilo, 2-hidroxihexilo o análogos;

25 alcoxi inferior-alquilo (inferior) tal como metoximetilo, etoximetilo, 2-etoxietilo, 1-propoxietilo, 3-isopropoxipropilo, 2-butoxibutilo, 1-terc-butoximetil-1-metiletilo, 5-pentiloxipentilo, hexiloximetilo, 3-hexiloxihexilo o análogos; y

30 acil-alquilo (inferior), un grupo preferido del cual puede ser carboxialquilo (inferior) (v.g. carboximetilo, 2-carboxietilo, 2-carboxipropilo, 3-carboxipropilo, 2-carboxi-1-metiletilo, 4-carboxibutilo, 1-carboximetil-1-metiletilo, 3-carboxipentilo, 2-carboxihexilo, etc.), preferiblemente carboxialquilo (inferior) protegido, tal como carboxialquilo (inferior) esterificado y carboxi (inferior) alquilo amidado, todavía más preferiblemente alcoxicarbonil inferior alquilo (inferior) (v.g. metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, 2-metoxicarboniletilo, 2-etoxicarboniletilo, 1-propoxycarboniletilo, 3-etoxicarbonilpropilo, 2-butoxicarbonilbutilo, 4-etoxicarbonilbutilo, 1-terc-butoxicarbonilmetil-1-
35 metiletilo, 5-pentiloxicarbonilpentilo, hexiloxicarbonilmetilo, 3-hexiloxicarbonilhexilo, etc.), carbamoil-alquilo (inferior) (v.g. carbamoilmetilo, 2-carbamoiletilo, 3-carbamoilpropilo, 2-carbamoil-1-metiletilo, 4-carbamoilbutilo, 1-carbamoilmetil-1-metiletilo, 5-carbamoil-pentilo, 3-carbamoilhexilo, etc.), y N,N-dialquilo (inferior)carbamoilalquilo (inferior) en el cual dos grupos alquilo inferior en el átomo de nitrógeno pueden unirse uno a otro para formar un anillo de 3 a 6 miembros [v.g. N,N-dimetilcarbamoilmetilo, 2-(N,N-dimetilcarbamoil)etilo, 2-(N-metil-N-etil-carbamoil)etilo, 3-(N-metil-N-etilcarbamoil)-propilo, 2-(N,N-dipropilcarbamoil)-1-metiletilo, 4-(N,N-dipropilcarbamoil)butilo, 1-(N,N-dimetilcarbamoil)-metil-1-metiletilo, 5-(N-pentil-N-hexil-carbamoil)pentilo, 3-(N-pentil-N-hexilcarbamoil)hexilo, (1-aziridinilcarbamoil)metilo, 2-(1-azetidiniilcarbamoil)etilo, 2-(piperidinocarbonil)etilo, 3-(1-pirrolidinilcarbamoil)propilo, 2-piperidinocarbonil-1-metiletilo, 4-(1-azetidiniilcarbamoil)butilo, 1-(1-aziridinilcarbamoil)metil-1-metiletilo, 4-5
3-(1-pirrolidinilcarbamoil)pentilo, 6-(piperidinocarbonil)hexilo, etc.) o análogos.

El sustituyente preferido en dicho “grupo heterocíclico insaturado” puede ser alquilo inferior, alquilo inferior que tiene hidroxi y halógeno, hidroxialquilo (inferior), alcoxi inferior-alquilo (inferior), carboxialquilo (inferior), alc-
50 oxycarbonilo inferior-alquilo (inferior), carbamoilalquilo (inferior), N,N-dialquilcarbamoilo inferior-alquilo (inferior) en donde dos grupos alquilo inferior en el átomo de nitrógeno pueden estar unidos uno a otro para formar un anillo de 3 a 6 miembros, carboxialqueno (inferior), dialquilamino (inferior), halógeno, alcoxi inferior, oxo, carboxi, alc-
55 oxycarbonilo inferior, alcanofilo inferior, amino, ciano e hidroxi. Entre éstos, el más preferido puede ser alquilo (C₁-C₄), alquilo(C₁-C₄) que tiene hidroxi y halógeno, hidroxialquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), carboxialquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)carbonil-alquilo(C₁-C₄), carbamoil-alquilo(C₁-C₄), N,N-dialquil(C₁-C₄)carbamoil-alquilo (C₁-C₄), piperidinocarbonil-alquilo(C₁-C₄), carboxi-alqueno(C₂-C₄), dialquilamino(C₁-C₄), halógeno, alcoxi(C₁-C₄), oxo, carboxi, alcoxi(C₁-C₄)carbonilo, alcanofilo(C₁-C₄), amino, ciano e hidroxi. El más preferido puede ser metilo, propilo, 2-hidroxi-3,3,3-tricloropropilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-etoxietilo, 2-carboxietilo, 3-carboxipropilo, 4-carboxibutilo, metoxicarbonilmetilo, 2-metoxicarboniletilo, 3-etoxicarbonilpropilo, 4-etoxicarbonilbutilo, 2-carbamoiletilo, 2-(N,N-dimetilcarbamoil)etilo, 2-(piperidinocarbonil)etilo, 2-carboxivinilo, dimetilamino, cloro, metoxi, 60
oxo, carboxi, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, acetilo, amino, ciano e hidroxi.

El “grupo heterocíclico insaturado” de dicho “grupo heterocíclico insaturado que puede tener uno o más sustituyentes adecuados” puede tener uno o más (preferiblemente 1 a 4 sustituyentes mencionados más adelante además de los mencionados anteriormente en esta memoria.

65 El sustituyente al que se ha hecho referencia anteriormente puede incluir aminoalquilo (inferior); alquilamino inferior-alquilo (inferior); carboxi-alquilamino (inferior) -alquilo (inferior); carboxi-alquilamino (inferior) -alquilo (inferior) protegido; alquilamino (inferior) -alquilo (inferior) que tiene hidroxi y ariloxi; amino-alquilo (inferior) pro-

tegido; ciano-alquilo (inferior); ciano-alquilo (superior); alquilo inferior que tiene grupo heterocíclico en el cual el grupo heterocíclico puede tener uno o más sustituyentes adecuados; alquilo superior que tiene grupo heterocíclico en el cual el grupo heterocíclico puede tener uno o más sustituyentes adecuados; aralquilo (inferior); alqueno inferior; grupo heterocíclico que puede tener uno o más sustituyentes adecuados; ciclo-alquilo (inferior) que puede tener uno o más sustituyentes adecuados; y ciclo-alqueno inferior (inferior) que puede tener uno o más sustituyentes adecuados.

Estos sustituyentes se explican ahora como sigue.

“Amino-alquilo (inferior)” adecuado puede incluir aminometilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, 2-aminopropilo, 3-aminobutilo, 2-amino-1,1-dimetiletilo, 5-aminopentilo, 1-aminohexilo, etc. Entre éstos, un grupo preferido puede ser aminoalquilo(C₁-C₄), y el más preferido puede ser 2-aminoetilo.

“Alquilamino inferior-alquilo (inferior)” adecuado puede incluir mono- o dialquil-amino (inferior)-alquilo (inferior) tal como metilaminometilo, 2-(etilamino)etilo, 3-(propilamino)propilo, 2-(propilamino)butilo, 2-(t-butilamino)-1,1-dimetiletilo, 4-pentilaminopentilo, 6-hexilaminohexilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo, 1-(N-metiletilamino)etilo, 1-dimetilaminopropilo, 2-dietilaminopropilo, 3-dimetilaminopropilo, 3-(N-propilbutilamino)butilo, 4-dimetilaminobutilo, 2-dibutilamino-1,1-dimetiletilo, 4-dipentilaminopentilo, 6-(N-pentilhexilamino)hexilo o análogos. Entre éstos, un grupo preferido puede ser di-alquilamino (inferior) -alquilo (inferior), un grupo más preferido puede ser dialquilamino(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), y el más preferido puede ser 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo o 4-dimetilaminobutilo.

“Carboxi-alquilamino (inferior) -alquilo (inferior)” adecuado puede incluir carboximetilaminometilo, 2-(carboximetilamino)etilo, 2-(1-carboxietilamino)etilo, 3-(2-carboxipropilamino)propilo, 2-(3-carboxipropilamino)butilo, 2-(2-carboxi-1,1-dimetil-etilamino)-1,1-dimetiletilo, 4-(5-carboxipentilamino)pentilo, 6-(3-carboxihexil-amino)hexilo o análogos, de los cuales el preferido puede ser carboxi-alquilamino(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), y el más preferido puede ser 2-(carboximetilamino)etilo.

“Carboxi protegido” adecuado de dicho “carboxi protegido-alquilo amino (inferior) -alquilo (inferior)” puede ser carboxi esterificado o análogos, y un ejemplo concreto del resto éster de dicho carboxi esterificado puede incluir alquil-ésteres inferiores (v.g. metil-éster, etil-éster, propil-éster, isopropil-éster, butil-éster, isobutil-éster, terc-butil-éster, pentil-éster, hexil-éster, 1-ciclopropiletil-éster, etc.) que pueden tener uno o más sustituyentes adecuados, por ejemplo, alcanoloxi inferior-alquilo (inferior)-éster (v.g. acetoximetil-éster, propioniloximetil-éster, butiriloximetil-éster, valeriloximetil-éster, pivaloiloximetil-éster, 1-acetoxietil-éster, 1-propioniloxietil-éster, 2-propioniloxietil-éster, hexanoiloximetil-éster, etc.), alcanosulfonil inferior-alquilo (inferior)-éster (v.g. 2-mesiletil-éster, etc.) o mono- (o di o tri)-halo-alquilo (inferior)-éster (v.g. 2-yodoetil-éster, 2,2,2-tricloroetil-éster, etc.); alqueno inferior-éster (v.g. vinil-éster, alil-éster, etc.); alquino inferior-éster (v.g. etinil-éster, propinil-éster, etc.); aralquilo (inferior)-éster (v.g. bencil-éster, 4-metoxibencil-éster, 4-nitrobencil-éster, fenetil-éster, tritil-éster, benzhidril-éster, bis(metoxifenil)metil-éster, 3,4-dimetoxibencil-éster, 4-hidroxi-3,5-di-terc-butilbencil-éster, etc.) que pueden tener uno o más sustituyentes adecuados; y aril-éster (v.g. fenil-éster, 4-clorofenil-éster, toлил-éster, 4-terc-butilfenil-éster, xilil-éster, mesitil-éster, cumenil-éster, etc.) que pueden tener uno o más sustituyentes adecuados, o análogos.

“Carboxialquilo (inferior)-aminoalquilo (inferior) protegido” adecuado puede incluir carboxialquilamino (inferior)-alquilo (inferior) esterificado, en el cual el grupo preferido puede ser alcóxicarbonilalquilo (inferior)-aminoalquilo (inferior), tal como metoxycarbonilmetilaminometilo, 2-(etoxycarbonilmetilamino)etilo, 2-(1-etoxycarbonil-etilamino)etilo, 3-(2-propoxycarbonilpropilamino)propilo, 2-(3-butoxycarbonil-propilamino)butilo, 2-(2-t-butoxycarbonil-1,1-dimetiletilamino)-1,1-dimetiletilo, 4-(5-pentiloxycarbonilpentilamino)-pentilo, 6-(3-hexiloxycarbonilhexil-amino)hexilo o análogos. Un grupo más preferido puede ser alcóxi (C₁-C₄)carbonil-alquilamino(C₁-C₄) alquilo(C₁-C₄), y el más preferido puede ser 2-(etoxycarbonilmetilamino)etilo.

“Alquilamino inferior-alquilo (inferior) que tiene hidroxil y ariloxil” adecuado puede incluir dicho “alquilamino inferior-alquilo (inferior)” que tiene “hidroxil” y “ariloxil” (v.g. fenoxil, toliloxil, naftiloxil, etc.), un ejemplo adecuado del cual puede incluir 1-(1-naftiloxil)-1-hidroximetilaminometilo, 2-(1-hidroxil-2-fenoxietilamino)etilo, 2-[2-hidroxil-3-(1-naftiloxil)propilamino]etilo, 2-[4-hidroxil-3-(p-toliloxil)butilamino]propilo, 2-(4-hidroxil-1-(2-naftiloxil)butilamino)-1,1-dimetiletilo, 4-[1-hidroxil-5-(1-naftiloxil)pentilamino]pentilo y 6-[2-hidroxil-4-(2-naftiloxil)hexilamino]hexilo, en los cuales el grupo preferido puede ser alquilamino(C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄) que tiene hidroxil y naftiloxil, y el más preferido puede ser 2-[2-hidroxil-3-(1-naftiloxil)propionamino]etilo.

“Aminoalquilo (inferior) protegido” adecuado puede incluir acilamino-alquilo (inferior).

Ejemplo adecuado de dicho acilamino puede ser alcanoilamino inferior (v.g. formilamino, acetilamino, propionilamino, hexanoilamino, pivaloilamino, etc.), mono (o di o tri) halo-alcanoilamino (inferior) (v.g. cloroacetilamino, trifluoroacetilamino, etc.), alcóxi inferior-carbonilamino (v.g. metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino, terc-butoxycarbonilamino, terc-pentiloxycarbonilamino, hexil-oxycarbonilamino, etc.), mono (o di o tri)-haloalcóxi carbonilamino (inferior) (v.g. clorometoxycarbonilamino, dicloroetoxycarbonilamino, tricloroetoxycarbonilamino, etc.), aroilamino (v.g. benzoilamino, toluoilamino, xiloilamino, naftoilamino, etc.), aralcanoilamino (inferior) tal como fenil-alcanoilamino (inferior) (v.g. fenilacetil-amino, fenilpropionilamino, etc.), ariloxycarbonilamino (v.g. fenoxycarbonilamino, naftiloxycarbonilamino, etc.), ariloxil-alcanoilamino (inferior) tal como fenoxil-alcanoilamino (inferior) (v.g. fenoxiacetilamino, fenoxipropionilamino, etc.), arilglioilamino (v.g. fenilglioilamino, naftilglioilamino, etc.), aralcóxi

(inferior)-carbonilamino que puede tener uno o más sustituyentes adecuados, tal como fenil alcoxi (inferior)-carbonilamino que puede tener nitro o alcoxi inferior (v.g. benciloxycarbonilamino, fenetil-oxycarbonilamino, p-nitrobenciloxycarbonilamino, p-metoxibenciloxycarbonilamino, etc.), tienilacetilamino, imidazolilacetilamino, furilacetilamino, tetrazolilacetilamino, tiazolilacetilamino, tiadiazolilacetilamino, tienilpropionilamino, tiadiazolilpropionilamino, alquil inferior-sulfonilamino (v.g. metilsulfonilamino, etilsulfonil-amino, propilsulfonilamino, isopropilsulfonilamino, pentilsulfonilamino, butilsulfonilamino, etc.), arilsulfonilamino (v.g. fenilsulfonilamino, tolilsulfonilamino, xililsulfonilamino, naftilsulfonilamino, etc.), aralquilo (inferior)-sulfonilamino tal como fenil-alquil (inferior)-sulfonilamino (v.g. bencilsulfonilamino, fenetilsulfonilamino, benzhidrilsulfonilamino, etc.), e imido (v.g. 1,2-ciclohexanodicarboximido, succinimido, ftalimido, etc.) o análogos.

Ejemplo preferido de dicho “aminoalquilo (inferior) protegido” puede ser imido-alquilo (inferior), tal como ftalimidometilo, 2-ftalimidoetilo, 1-(1,2-ciclohexano-dicarboxiimido)etilo, 2-succinimidopropilo, 3-ftalimidobutilo, 2-(1,2-ciclohexano-dicarboximido)-1,1-dimetiletilo, 5-ftalimidopentilo, 1-ftalimidohexilo o análogos. Un grupo más preferido puede ser imidoalquilo(C₁-C₄), y el más preferido puede ser 2-ftalimidoetilo.

“Cianoalquilo (inferior)” adecuado puede incluir cianometilo, 1-cianoetilo, 2-cianoetilo, 3-cianopropilo, 2-cianobutilo, 4-cianobutilo, 2-ciano-1,1-dimetiletilo, 4-cianopentilo, 5-cianopentilo, 6-cianohehexilo o análogos, en los cuales el grupo preferido puede ser ciano-alquilo(C₁-C₆), y el más preferido puede ser cianometilo, 2-cianoetilo, 3-cianopropilo, 4-cianobutilo, 5-cianopentilo y 6-cianohehexilo.

“Cianoalquilo (superior)” adecuado puede incluir 7-cianoheptilo, 8-cianooctilo, 4-cianooctilo, 8-ciano-3-metilheptilo, 9-cianononilo, 1-cianononilo, 10-cianodecilo, 8-cianoundecilo, 12-cianododecilo, 11-ciano-4-metilundecilo, 13-cianotridecilo, 6-cianotetradecilo, 15-cianopentadecilo, 12-cianohehexadecilo, 17-cianoheptadecilo, 4-cianooctadecilo, 19-cianononadecilo, 1-ciano-12-etilheptadecilo, 20-cianoeicosilo o análogos, en los cuales un grupo preferido puede ser ciano-alquilo (C₇-C₁₆) y el más preferido puede ser 7-cianoheptilo, 8-cianooctilo, 9-cianononilo, 10-cianodecilo y 12-cianodecilo.

“Alquilo inferior” adecuado puede incluir alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, pentilo, hexilo o análogos.

“Alquenilo inferior” adecuado puede incluir alquenilo de cadena lineal o de cadena ramificada tal como vinilo, alilo, 2-butenilo, 2-metil-2-propenilo, 4-pentenilo, 3-hexenilo o análogos, en los cuales el preferido puede ser alquenilo (C₁-C₄), y el más preferido puede ser vinilo.

“Alquilo inferior” adecuado de dicho “alquilo inferior que tiene grupo heterocíclico, en el cual el grupo heterocíclico puede tener uno o más sustituyentes adecuados” puede incluir el mismo alquilo inferior que se ha mencionado arriba, y el grupo preferido puede ser alquilo(C₁-C₆), y el más preferido puede ser metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo.

“Alquilo superior” adecuado de dicho “alquilo superior que tiene un grupo heterocíclico, en el cual el grupo heterocíclico puede tener uno o más sustituyentes adecuados” puede incluir heptilo, octilo, 3-metilheptilo, nonilo, 2,6-dimetilheptilo, decilo, undecilo, dodecilo, 4-metildodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo, 2-etilheptadecilo, eicosilo o análogos, en los cuales el grupo preferido puede ser alquilo(C₇-C₁₆), y el más preferido puede ser heptilo, octilo, nonilo, decilo y dodecilo.

“Grupo heterocíclico” adecuado de dicho “alquilo inferior que tiene un grupo heterocíclico, en el cual el grupo heterocíclico puede tener uno o más sustituyentes adecuados” y de dicho “alquilo superior que tiene grupo heterocíclico, en el cual el grupo heterocíclico puede tener uno o más sustituyentes adecuados” puede incluir grupo heterocíclico saturado o insaturado, monocíclico o policíclico, que contiene al menos un heteroátomo tal como oxígeno, azufre, nitrógeno o análogos. El grupo heterocíclico particularmente preferido puede ser un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros que contiene 1 a 4 átomos de nitrógeno, tal como pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo y su N-óxido, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo (v.g. 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, etc.), tetrazolilo (v.g. 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, etc.), dihidrotriazinilo (v.g. 4,5-dihidro-1,2,4-triazinilo, 2,5-dihidro-1,2,4-triazinilo, etc.) o análogos;

grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 miembros que contiene 1 a 4 átomos de nitrógeno, tal como pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidilo (v.g. piperidino, etc.), piperazinilo o análogos;

grupo heterocíclico insaturado condensado que contiene 1 a 5 átomos de nitrógeno, tal como indolilo, isoindolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridilo, tetrazolopiridazinilo (v.g. tetrazolo[1,5-b]piridazinilo, etc.), dihidrotriazolopiridazinilo o análogos;

grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno, tal como oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo (v.g. 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc.) o análogos;

grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno, tal como morfolinilo, oxazolidinilo (v.g. 1,3-oxazolidinilo, etc.) o análogos;

grupo heterocíclico insaturado condensado que contiene 1 ó 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno, tal como benzoxazolilo, benzoxadiazolilo o análogos;

5 grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno, tal como 1,3-tiazolilo, 1,2-tiazolilo, tiazolinilo, tiadiazolilo (v.g. 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo) o análogos;

10 grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno, tal como tiazolidinilo o análogos;

grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros que contiene un solo átomo de azufre, tal como tienilo o análogos;

15 grupo heterocíclico insaturado condensado que contiene 1 ó 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno, tal como benzotiazolilo, benzotiadiazolilo o análogos;

grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de oxígeno, tal como furilo, piranilo, dioxolilo o análogos;

20 grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de oxígeno, tal como oxolanilo, tetrahidropiranilo (v.g. tetrahidro-2H-piran-2-il-etc.), dioxolanilo o análogos;

25 grupo heterocíclico insaturado condensado que contiene 1 ó 2 átomos de oxígeno, tal como isobenzofuranilo, cromenilo (v.g. 2H-cromen-3-ilo, etc.), dihidrocromenilo (v.g. 3,4-dihidro-2H-cromen-4-il-etc.) o análogos; etcétera.

30 Un ejemplo preferido de dicho “grupo heterocíclico” puede ser grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros que contiene 1 a 4 átomos de nitrógeno; grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 miembros que contiene 1 a 4 átomos de nitrógeno, grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno; y grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de oxígeno, en los cuales el grupo preferido puede ser piridilo, tetrazolilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, oxazolidinilo y tetrahidropiranilo, y el más preferido puede ser 4-piridilo, 1H-tetrazol-5-ilo, piperidino, 1-piperazinilo, morfolino, 1,3-oxazolidin-5-ilo y tetrahidro-2H-piran-2-ilo.

35 El “grupo heterocíclico” arriba mencionado puede tener uno o más (preferiblemente 1 a 3) sustituyentes adecuados tales como hidroxialquilo (inferior) (v.g. hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 2-hidroxil-1,1-dimetiletilo, 3-hidroxipentilo, 6-hidroxihexilo, etc.), arilo que tiene opcionalmente alcoxi inferior (v.g. fenilo, naftilo, 2-metoxifenilo, 2-metoxinaftilo, 3-etoxifenilo, 4-propoxifenilo, 2-butoxifenilo, 5-propoxinaftilo, 3-t-butoxifenilo, 4-pentiloxifenilo, 2-hexiloxifenilo, etc.), oxo o análogos. El grupo preferido, entre tales “sustituyente(s) adecuado(s)”, puede ser hidroxialquilo(C₁-C₄), fenilo que tiene alcoxi(C₁-C₄), y oxo, y el más preferido puede ser 2-hidroxietilo, 2-metoxifenilo y oxo.

40 Un “grupo heterocíclico” adecuado de dicho “grupo heterocíclico que puede tener uno o más sustituyentes adecuados” puede incluir los mismos grupos que se han mencionado para el “grupo heterocíclico” de dicho “alquilo inferior que tiene grupo heterocíclico, en el cual el grupo heterocíclico puede tener uno o más sustituyentes adecuados” y de dicho “alquilo superior que tiene un grupo heterocíclico, en el cual el grupo heterocíclico puede tener uno o más sustituyentes adecuados”, y el preferido puede ser un grupo heterocíclico insaturado condensado que contiene 1 ó 2 átomos de oxígeno, y el más preferido puede ser dihidrocromenilo, y un grupo más preferido puede ser dihidrocromenilo, y el más preferido puede ser 3,4-dihidro-2H-cromen-4-ilo.

50 Este “grupo heterocíclico” puede tener uno o más (preferiblemente 1 a 4) sustituyentes adecuados tales como dichos arquilo inferior, hidroxil, ciano o análogos, en los cuales el grupo preferido puede ser arquilo(C₁-C₄), hidroxil y ciano, y el más preferido puede ser metilo, hidroxil y ciano.

55 “Aralquilo (inferior)” adecuado puede incluir mono- o di- o tri-fenilalquilo (inferior) (v.g. bencilo, fenetilo, 2-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 2-fenil-1,1-dimetiletilo, 1-fenil-pentilo, 6-fenilhexilo, benzhidrilo, tritilo, etc.) o análogos, en los cuales el grupo preferido puede ser fenil-alquilo(C₁-C₄) y el más preferido puede ser bencilo.

60 “Grupo heterocíclico nitrogenado” adecuado de dicho “grupo heterocíclico nitrogenado que puede tener uno o más sustituyentes adecuados” puede incluir grupo heterocíclico que contiene al menos un átomo de nitrógeno como su miembro de anillo. Entre dichos “grupo heterocíclico”, y este “grupo heterocíclico nitrogenado” puede tener uno o más (preferiblemente 1 a 3) sustituyentes adecuados (v.g. dicho hidroxil-alquilo (inferior), dicho arilo que puede tener alcoxi inferior, oxo, etc.).

65 “Tetrazolil-alquilo (inferior)” adecuado puede incluir 1H-tetrazol-5-ilmetilo, 2-(1H-tetrazol-5-il)etilo, 3-(1H-tetrazol-5-il)propilo, 4-(1H-tetrazol-5-il)butilo, 2-(2H-tetrazol-2-il)-1,1-dimetiletilo, 4-(1H-tetrazol-1-il)pentilo, 5-(1H-tetrazol-5-il)pentilo, 6-(1H-tetrazol-5-il)hexilo o análogos, en los cuales el grupo preferido puede ser tetrazolil-alquilo (C₁-C₆), y el más preferido puede ser (1H-tetrazol-5-il)metilo, 2-(1H-tetrazol-5-il)etilo, 3-(1H-tetrazol-5-il)propilo, 4-(1H-tetrazol-5-il)butilo, 5-(1H-tetrazol-5-il)pentilo, y 6-(1H-tetrazol-5-il)hexilo.

“Tetrazolil-alquilo (superior)” adecuado puede incluir 7-(1H-tetrazol-5-il)heptilo, 8-(1H-tetrazol-5-il)octilo, 4-(1H-tetrazol-1-il)octilo, 8-(1H-tetrazol-5-il)-3-metilheptilo, 9-(1H-tetrazol-5-il)nonilo, 1-(1H-tetrazol-1-il) nonilo, 10-(1H-tetrazol-5-il)decilo, 8-(1H-tetrazol-5-il)undecilo, 12-(1H-tetrazol-5-il)dodecilo, 11-(1H-tetrazol-5-il)-4-metilundecilo, 13-(1H-tetrazol-5-il)tridecilo, 6-(1H-tetrazol-5-il)-tetradecilo, 15-(1H-tetrazol-5-il)-pentadecilo, 12-(1H-tetrazol-5-il)-hexadecilo, 17-(1H-tetrazol-1-il)-heptadecilo, 4-(1H-tetrazol-5-il)-octadecilo, 19-(1H-tetrazol-5-il)-nonadecilo, 1-(1H-tetrazol-1-il)-12-etilheptadecilo, 20-(1H-tetrazol-5-il)eicosilo o análogos, en los cuales un grupo preferido puede ser tetrazolil-alquilo (C_7 - C_{16}), y el más preferido puede ser 7-(1H-tetrazol-5-il)heptilo, 8-(1H-tetrazol-5-il)octilo, 9-(1H-tetrazol-5-il)nonilo, 10-(1H-tetrazol-5-il)decilo y 12-(1H-tetrazol-5-il)dodecilo.

“Cicloalquilo (inferior)” adecuado puede incluir ciclo-alquilo (C_3 - C_8) tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo o análogos, en los cuales el grupo preferido puede ser ciclo-alquilo (C_3 - C_7) tal como ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o análogos.

El “cicloalquilo (inferior)” arriba mencionado puede tener uno o más (preferiblemente 1 a 3) sustituyentes adecuados seleccionados de Entre acil-alquilo (inferior), acil-alquilideno (inferior) o análogos.

“Ciclo-alqueno (inferior)” adecuado puede incluir ciclo-alqueno (C_3 - C_8) tal como ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno o análogos, en los cuales el grupo preferido puede ser ciclo-alqueno (C_5 - C_7) tal como ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno o análogos, y el más preferido puede ser ciclohexeno o ciclohepteno.

El “ciclo-alqueno (inferior)” arriba mencionado puede tener también uno o más (preferiblemente 1 a 3) sustituyentes adecuados tales como los arriba mencionados para “ciclo-alquilo (inferior)”.

Ejemplos adecuados del “acil-alquilo (inferior)” anterior pueden incluir carboxi-alquilo (inferior) (v.g. carboximetilo, 2-carboxietilo, 3-carboxipropilo, 1-carboximetiletilo, 4-carboxibutilo, 2-carboximetil-2-metiletilo, 5-carboxipentilo, 3-carboxihexilo, etc.) y alcanofilo inferior-alquilo (inferior) (v.g. acetilmetilo, formilmetilo, 2-acetiletilo, 2-propionilpropilo, 4-butilbutilo, 3-pentanoilpentilo, 6-hexanoilhexilo, etc.), en los cuales el grupo preferido puede ser carboxi-alquilo (C_1 - C_4) o alcanofilo (C_1 - C_4)-alquilo (C_1 - C_4), y el más preferido puede ser carboximetilo, 2-carboxietilo, 3-carboxipropilo o acetilmetilo.

Otro ejemplo preferido de “acil-alquilo (inferior)”, puede incluir carboxialquilo (inferior) protegido, en el cual el grupo preferido puede ser carboxialquilo (inferior) esterificado, y el más preferido puede ser alcoxi inferior-carbonil-alquilo (inferior) (v.g. metoxycarbonilmetilo, etoxycarbonilmetilo, 2-etoxycarboniletilo, 1-propoxycarbonilpropilo, 2-isopropoxycarbonilpropilo, butoxycarbonilmetilo, t-butoxycarbonilmetilo, 4-isobutoxi-carbonilbutilo, 3-pentiloxycarbonilpentilo, 6-hexiloxycarbonilhexilo, (1-ciclopropil-etoxycarbonil)metilo, etc.) y fenil-alcoxi (inferior)carbonil-alquilo (inferior) (v.g. benciloxycarbonilmetilo, 2-benciloxycarboniletilo, 1-fenililoxycarboniletilo, 3-benciloxycarbonilpropilo, 2-benciloxycarbonilbutilo, 2-fenililoxycarbonilmetil-2-metiletilo, 3-bencil-oxycarbonilpentilo, 6-bencil-oxycarbonilhexilo, etc.), un grupo más preferido puede ser alcoxi (C_1 - C_4)carbonilalquilo (C_1 - C_4) o fenil-alcoxi (C_1 - C_4) carbonil-alquilo (C_1 - C_4), y el particularmente preferido puede ser metoxycarbonilmetilo, etoxycarbonilmetilo, t-butoxycarbonilmetilo, 2-benciloxycarboniletilo y 3-benciloxycarbonilpropilo.

Un ejemplo adecuado de “acil-alquilideno (inferior)” puede incluir carboxi-alquilideno (inferior) (v.g. carboximetileno, 2-carboxietilideno, 2-carboxipropilideno, 4-carboxibutilideno, 5-carboxipentilideno, 3-carboxihexilideno, etc.), de los cuales un grupo preferido puede ser carboxi-alquilideno (C_1 - C_4), y el más preferido puede ser carboximetileno.

Otro ejemplo adecuado de “acil-alquilideno (inferior)” puede incluir carboxialquilideno (inferior) protegido, en el cual un grupo preferido puede ser carboxi esterificado-alquilideno (inferior), y el más preferido puede ser alcoxi inferior-carbonil-alquilideno (inferior) tal como metoxycarbonilmetileno, etoxycarbonilmetileno, 2-etoxi-carboniletilideno, 1-propoxycarbonilpropilideno, 2-isopropoxycarbonil-propilideno, but-oxycarbonilmetileno, t-butoxycarbonilmetileno, 4-isobutoxycarbonilbutilideno, 3-pentil-oxycarbonilpentilideno, 6-hexiloxycarbonil-hexilideno, (1-ciclopropil-metoxycarbonil)-metileno o análogos. Un grupo adicionalmente más preferido puede ser alcoxi (C_1 - C_4)carbonil-alquilideno (C_1 - C_4), y el grupo particularmente preferido puede ser metoxycarbonilmetileno, etoxycarbonilmetileno y t-butoxycarbonilmetileno.

Entre el compuesto de pirazolopiridina (I) arriba descrito, el compuesto particularmente preferido para la práctica de la presente invención puede incluir los siguientes:

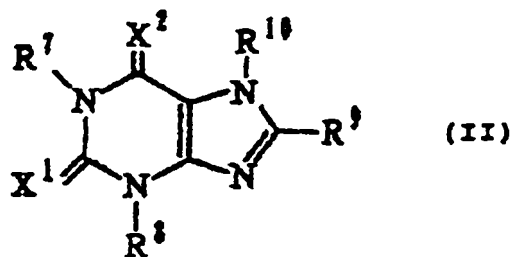
(1) (2R)-1-[3-(2-Fenilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)acriloil]-2-(2-hidroxietil)piperidina (isómero trans)

(2) 3-[2-(3-Carboxipropil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-6-il]-2-fenilpirazolo[1,5-a]-piridina

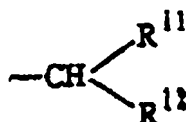
(3) (2R)-1-[3-(2-Fenilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)acriloil]-2-(carboximetil)piperidina (isómero trans)

(4) 3-[2-(2-Carboximetil-1-ciclohexenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-6-il]-2-fenil-pirazolo-[1,5-a]piridina.

Como otros ejemplos específicos del antagonista A_1 de adenosina, pueden mencionarse compuestos de xantina de la fórmula general (II) siguiente y sales de los mismos.



[en donde R⁷ y R⁸ son cada uno alquilo inferior, R⁹ es ciclo-alquilo(C₃-C₈) que puede tener oxo; tricicloalquilo (C₇-C₁₂); o un grupo de la fórmula:



(en donde R¹¹ y R¹² son cada uno ciclo-alquilo(C₃-C₈),

R¹⁰ es hidrógeno, y

X¹ y X² son cada uno un átomo de oxígeno.

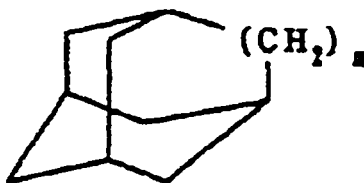
Sales adecuadas del compuesto de xantina arriba indicado pueden incluir sales de las clases mencionadas anteriormente en esta memoria con referencia al compuesto de pirazolopiridina (I).

Las definiciones siguientes se refieren a ejemplos particularmente preferidos del compuesto (II).

El ejemplo preferido del "grupo alquilo inferior" puede ser alquilo(C₁-C₄), y el más preferido puede ser propilo.

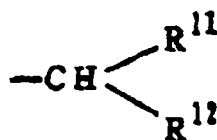
Grupos ciclo-alquilo(C₃-C₈) adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo [un grupo particularmente preferido puede ser ciclo-alquilo(C₃-C₆)].

Grupos tricicloalquilo(C₇-C₁₂) particularmente preferidos pueden ser grupos de la fórmula:



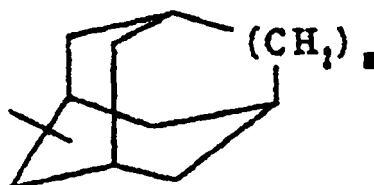
(en donde m es 0 ó 1).

R⁹ incluye ciclo-alquilo(C₃-C₈) que pueden tener oxo; tricicloalquilo(C₇-C₁₂); y grupos de la fórmula:

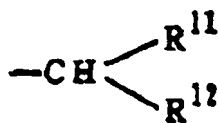


(en donde R¹¹ y R¹² es cada uno cicloalquilo(C₃-C₈)).

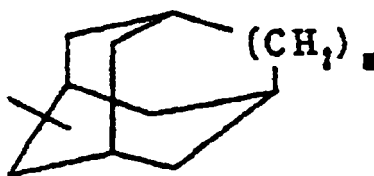
El grupo más preferido puede ser ciclo-alquilo(C₃-C₆) que puede tener oxo; grupos de la fórmula:



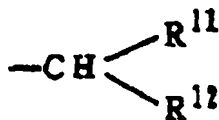
(en donde m es como se define anteriormente); y grupos de la fórmula:



(en donde R^{11} y R^{12} es cada uno ciclo-alquilo($\text{C}_3\text{-C}_6$)); y el más preferido puede ser ciclopentilo que tiene oxo; grupos de la fórmula:



y grupos de la fórmula:



(en donde R^{11} y R^{12} es cada uno ciclopropilo).

Entre el compuesto de xantina (II) arriba descrito, el compuesto particularmente preferido para la práctica de la presente invención puede incluir los siguientes:

(1) 8-(Noradamantan-3-il)-1,3-dipropilxantina

(2) 8-Ciclopentil-1,3-dipropilxantina.

La composición farmacéutica adecuada para la práctica de la presente invención puede ser el compuesto a granel antagonista A_1 de adenosina o una sal del mismo, o en la forma de una preparación farmacéutica sólida, semisólida o líquida que contiene dicho antagonista o sal del mismo como ingrediente activo junto con un vehículo o excipiente orgánico o inorgánico adecuado para administración rectal, oral o parenteral (con inclusión de la administración subcutánea, intravenosa e intramuscular), administración intratesticular, administración intrauretral, administración intradeferencial, administración intraescrotal, administración en el órgano reproductor femenino (v.g. administración intravaginal, administración intrauterina, etc.), administración al fluido seminal eyaculado en diversos procedimientos de inseminación artificial, administración al semen en presencia de fertilización del huevo *in vitro*, o inhalación. El ingrediente activo puede estar compuesto con los vehículos convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables para uso en la preparación de tabletas, pelets, trociscos, cápsulas, supositorios, aerosoles, polvos para inhalación, soluciones, emulsiones, suspensiones y cualquier otra forma de utilización adecuada. En caso necesario, pueden utilizarse adyuvantes (agentes auxiliares), estabilizadores, espesantes, agentes colorantes y perfumes. El antagonista A_1 de adenosina o su sal puede estar contenido en la preparación farmacéutica en un nivel suficiente para producir un efecto terapéutico esperado de acuerdo con el curso o estado de la enfermedad.

Las preparaciones farmacéuticas para uso en la práctica de la presente invención puede fabricarse por procedimientos establecidos en la técnica. En caso necesario, los métodos utilizados en la técnica para mejora de la biodisponibilidad de los fármacos pueden aplicarse también para la fabricación de las preparaciones farmacéuticas de la invención.

Cuando una preparación de la invención se aplica a un varón infértil, la misma se administra preferiblemente por la ruta intravenosa (con inclusión de la adición a una infusión), intramuscular, oral, intratesticular, intrauretral, intradeferencial o intraescrotal, o en el órgano reproductor femenino, o a los fluidos seminales eyaculados en diversos procedimientos de inseminación artificial, o al semen en presencia de fertilización del huevo *in vitro*.

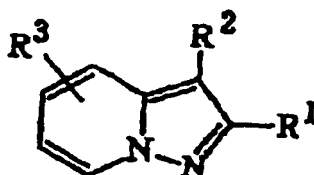
La dosis terapéuticamente eficaz del antagonista A_1 de adenosina varía con la edad del paciente y otros factores, pero para el tratamiento de la esterilidad masculina, pueden administrarse diariamente 0,01 - 200 mg, como el antagonista A_1 de adenosina, por kilogramo de peso corporal.

La preparación puede administrarse también para la profilaxis de la esterilidad masculina. Adicionalmente, se espera también que encuentre aplicación en la infertilidad femenina al igual que en la esterilidad masculina. Adicionalmente, se espera también su utilización como reactivo de diagnóstico *in vitro* para ensayos de la función del semen.

REIVINDICACIONES

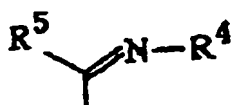
1. Uso de un antagonista A₁ de adenosina o una sal del mismo para la fabricación de un medicamento para tratar la esterilidad masculina.

2. Uso de la reivindicación 1, en el cual el antagonista A₁ de adenosina es un compuesto de pirazolopiridina de la fórmula general siguiente o una sal del mismo:



[en donde R¹ es alquilo inferior, arilo que puede tener uno o más sustituyentes adecuados, o un grupo heterocíclico,

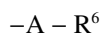
R² es un grupo de la fórmula



(en donde R⁴ es amino o hidroxiprotectado y R⁵ es hidrógeno o alquilo inferior);

ciano;

un grupo de la fórmula:



(en donde R⁶ es un grupo acilo y A es un grupo de hidrocarburo alifático inferior que puede tener uno o más sustituyentes adecuados);

carboxi amidado;

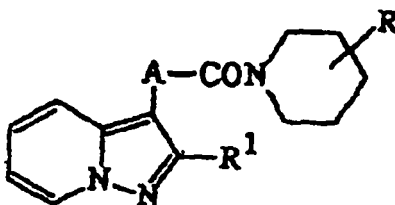
grupo heterocíclico insaturado que puede tener uno o más sustituyentes adecuados;

amino; o

amino protegido, y

R³ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, o halógeno]

3. Uso de la reivindicación 2, en el cual el antagonista A₁ de adenosina es un compuesto de pirazolopiridina de la fórmula:



(en donde R¹ es arilo,

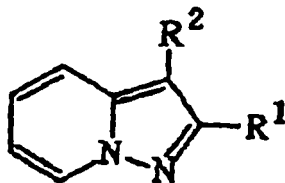
R es acil-alquilo (inferior) o hidroxialquilo (inferior), y

A es alqueno inferior).

4. Uso de la reivindicación 3, en donde el antagonista A₁ de adenosina es un compuesto como se define en la reivindicación 3 en el cual R¹ es fenilo, y R es carboxialquilo (inferior).

5. Uso de la reivindicación 4, en donde el antagonista A₁ de adenosina es 1-[3-(2-fenilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)acrilol]-2-(carboximetil)piperidina.

6. Uso de la reivindicación 2, en donde el antagonista A₁ de adenosina es un compuesto de pirazolopiridina de la fórmula:



[en donde R¹ es arilo, y

R² es dihidropiridazinilo que tiene acil-alquilo (inferior) y oxo;

dihidropiridazinilo que tiene ciclo-alquilo (inferior) sustituido con acil-alquilo (inferior) o acil-alquilideno (inferior) y oxo; o

dihidropiridazinilo que tiene ciclo-alquenilo (inferior) sustituido con acil-alquilo (inferior) o acil-alquilideno (inferior) y oxo].

7. Uso de la reivindicación 6, en donde el antagonista A₁ de adenosina es un compuesto como se define en la reivindicación 6 en el cual

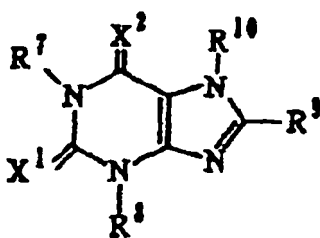
R¹ es fenilo, y

R² es un 3-oxo-2,3-dihidropiridazinilo que tiene carboxi-alquilo (inferior) o 3-oxo-2,3-dihidropiridazinilo que tiene ciclo-alquenilo (inferior) sustituido con carboxi-alquilo (inferior).

8. Uso de la reivindicación 7, en donde el antagonista A₁ de adenosina es 3-[2-(3-carboxipropil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-6-il]-2-fenilpirazolo[1,5-a]piridina.

9. Uso de la reivindicación 7, en donde el antagonista A₁ de adenosina es 3-[2-(2-carboximetil-1-ciclohexenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-6-il]-2-fenilpirazolo[1,5-a]piridina.

10. Uso de la reivindicación 1, en donde el antagonista A₁ de adenosina es un compuesto de xantina de la fórmula siguiente

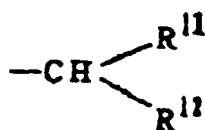


o una sal del mismo, en la cual

R¹ y R⁸ es cada uno alquilo inferior,

R⁹ es ciclo-alquilo(C₃-C₈) que puede tener oxo;

tricicloalquilo(C₇-C₁₂); o un grupo de la fórmula:



(donde R¹¹ y R¹² es cada uno ciclo-alquilo(C₃-C₈))

R^{10} es hidrógeno, y

X^1 y X^2 son cada uno un átomo de oxígeno.

- 5 11. Uso de la reivindicación 1, en donde el antagonista A_1 de adenosina es un antagonista A_1 de adenosina específico.
- 10 12. Uso de la reivindicación 1, en donde el antagonista A_1 de adenosina es una sustancia que tiene actividad antagonista A_1 de adenosina con un valor CI_{50} no mayor que $100 \mu M$.
- 15 13. Uso de la reivindicación 1, en donde el antagonista A_1 de adenosina es una sustancia que tiene actividad antagonista A_1 de adenosina con un valor CI_{50} no mayor que $50 \mu M$.
14. Uso de la reivindicación 1, en donde el antagonista A_1 de adenosina es una sustancia que tiene actividad antagonista A_1 de adenosina con un valor CI_{50} no mayor que $10 \mu M$.
- 15 15. Uso de la reivindicación 1, en donde el antagonista A_1 de adenosina es una sustancia que tiene actividad antagonista A_1 de adenosina con un valor CI_{50} no mayor que $1 \mu M$.
- 20 16. Uso de un antagonista A_1 de adenosina o una sal del mismo para la fabricación de un medicamento para promover una inducción de la reacción acrosómica del semen.

25

30

35

40

45

50

55

60

65