(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 289 835**

(51) Int. Cl.:
C07D 253/06 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Número de solicitud europea: **99965509 .5**
(86) Fecha de presentación : **16.12.1999**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1140873**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **10.10.2001**

(54) Título: **Derivados del 6-azauracilo que inhiben la IL-5.**

(30) Prioridad: **18.12.1998 EP 98204336**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.02.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.02.2008

(73) Titular/es: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

(72) Inventor/es: **Freyne, Eddy Jean Edgard;**
Deroose, Frederik Dirk;
Lacrampe, Jean Fernand Armand;
Embrechts, Werner Constant Johan y
Fortin, Jerome Michel Claude

(74) Agente: **Justo Vázquez, Jorge Miguel de**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Derivados del 6-azauracilo que inhiben la IL-5.

La presente invención se refiere a nuevos derivados del 6-azauracilo que inhiben la IL-5 útiles para tratar enfermedades inflamatorias dependientes de los eosinófilos; a procesos para su elaboración y a preparaciones que los comprenden. Además se refiere a su uso como un medicamento.

Antecedentes de la invención

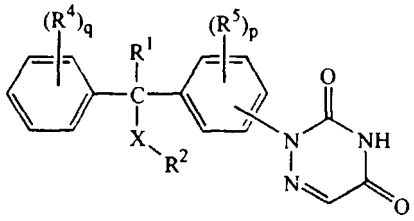
La afluencia de eosinófilos, que desemboca en el daño tisular consecutivo, es un suceso patógeno importante en el asma bronquial y en las enfermedades alérgicas. La citocina interleucina-5 (IL-5), producida fundamentalmente por los linfocitos T como una glucoproteina, induce la diferenciación de los eosinófilos en la médula ósea y, sensibiliza a los eosinófilos para su activación en la sangre periférica y sustenta su supervivencia en los tejidos. Como tal, la IL-5 desempeña una función crucial en el proceso de la inflamación eosinofílica. Por consiguiente, la posibilidad de que los inhibidores de la producción de IL-5 reduzcan la producción, la activación y/o la supervivencia de los eosinófilos proporciona un método terapéutico para abordar el tratamiento del asma bronquial y las enfermedades alérgicas como, dermatitis atópica, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, y también otras enfermedades inflamatorias dependientes de los eosinófilos.

Los esteroides, que inhiben en gran medida la producción de IL-5 *in vitro*, han sido utilizados desde hace mucho tiempo como los únicos fármacos con notable eficacia para el asma bronquial y la dermatitis atópica, pero causan varias reacciones adversas graves como diabetes, hipertensión y cataratas. Por lo tanto, sería deseable encontrar compuestos no esteroideos que tuvieran la capacidad de inhibir la producción de IL-5 en las células T humanas y que causaran pocas reacciones adversas o ninguna.

US 4,631,278 divulga α-aril-4-(4,5-dihidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3*H*)-il)-bencenoacetonitrilos y US 4,767,760 divulga 2-(fenilo sustituido)-1,2,4-triazin-3,5(2*H*,4*H*)-dionas, que tienen todos actividad antiprotozoaria, en particular, actividad anticoccidial. EP 831,088 (Takeda) divulga 1,2,4-triazin-3,5-dionas como coccidicidas. EP 232,932 (Janssen) divulga derivados de 1,2,4-triazin-3,5-dionas con actividad antiprotozoaria. Se divulgan compuestos similares, como inhibidores de la IL-5, en las publicaciones de PCT WO99/02505 y WO99/02504. Los compuestos de la presente invención difieren de ellos en la estructura y se encontró que conservan la actividad inhibitoria de la IL-5.

La presente invención proporciona compuestos que no fueron descritos hasta ahora y que poseen una actividad farmacológica notable como inhibidores de la producción de IL-5.

La invención actual se refiere a compuestos de fórmula



(I)

sus *N*-óxidos, sus sales de adición farmacéuticamente aceptables, sus aminas cuaternarias y sus formas estereoquímicamente isoméricas, donde:

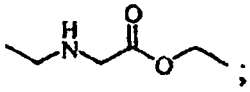
p representa un número entero que es 2;

q representa un número entero que es 1;

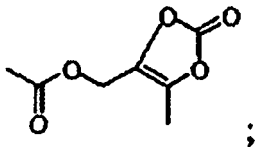
X representa S;

R^1 representa hidrógeno;

R^2 representa piridinil sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en



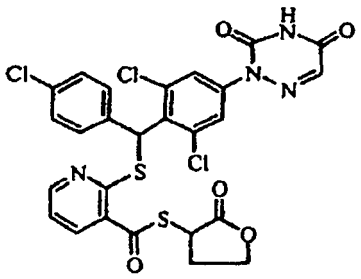
y



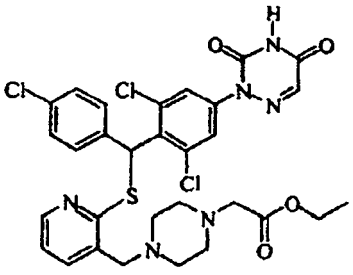
R^4 representa cloro;

R^5 representa cloro;

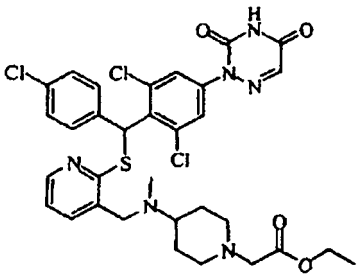
Un grupo especial de compuestos son los compuestos de fórmula (I) seleccionados del grupo que consiste en



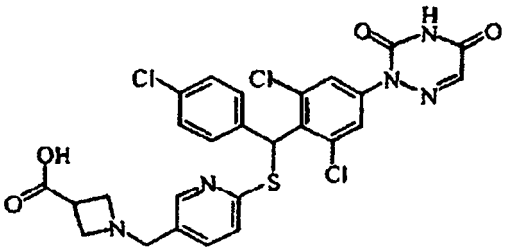
compuesto 1



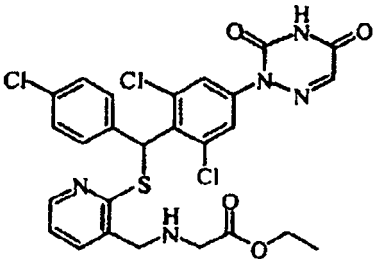
compuesto 2



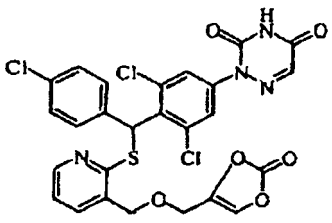
compuesto 3



compuesto 4



compuesto 5



compuesto 6

Según se usa en las definiciones previas y de aquí en adelante, halo es genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo.

Las sales de adición farmacéuticamente aceptables mencionadas anteriormente, tienen la intención de incluir las sales de adición de ácido, atóxicas, terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula (I) sean capaces de formar. Las últimas se pueden obtener convenientemente tratando la forma básica con ácidos apropiados como ácidos inorgánicos, por ejemplo, hidrácidos, p. ej., ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y similares; ácido sulfúrico, ácido nítrico; ácido fosfórico y similares; o ácidos orgánicos, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxi-acético, 2-hidroxipropanoico, 2-oxopropanoico, etanodioico, propanodioico, butanodioico, (Z)-2-butenodioico, (E)-2-butenodioico, 2-hidroxibutanodioico, 2,3-dihidroxibutanodioico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, 4-metilbencenosulfónico, ciclohexanosulfámico, 2-hidroxibenzoico, 4-amino-2-hidroxibenzoico y similares. A la inversa la sal se puede convertir mediante tratamiento con álcali en la base libre.

Los compuestos de fórmula (I) que contienen protones ácidos se pueden convertir en sus sales metálicas o de adición de amina, atóxicas y terapéuticamente activas mediante el tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas salinas apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo, las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, las sales con bases orgánicas, por ejemplo, benzatina, *N*-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, las sales de hidrabamina y las sales con aminoácidos como, por ejemplo, arginina, lisina, colina y similares. A la inversa la forma salina se puede convertir mediante tratamiento con ácido en el ácido libre.

El término sal de adición también comprende los hidratos y las formas de adición de disolvente que los compuestos de fórmula (I) sean capaces de formar. Son ejemplos de dichas formas p. ej. los hidratos, alcoholatos y similares.

Las formas *N*-óxido de los presentes compuestos tienen la intención de comprender los compuestos de fórmula (I) en los que uno o varios átomos de nitrógeno se oxidan para dar el denominado *N*-óxido.

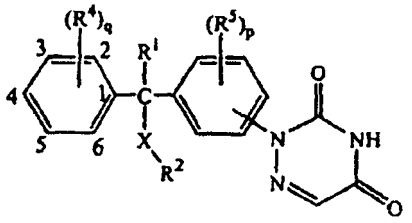
Algunos de los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en sus formas tautoméricas. Se tiene la intención de incluir dichas formas dentro del alcance de la invención actual, aunque no están explícitamente indicadas en la fórmula anterior. Por ejemplo, una porción triazina hidroxi sustituida también puede existir como la correspondiente porción triazinona; una porción pirimidina hidroxi sustituida también puede existir como la correspondiente porción pirimidinona.

La expresión "formas estereoquímicamente isoméricas" como se usa aquí anteriormente define todas las posibles formas estereoisoméricas en que los compuestos de fórmula (I) puedan existir. A menos que se mencione o se indique lo contrario, la designación química de los compuestos indica la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas; dichas mezclas contienen todos los diastereoisómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. Más en particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S, utilizadas aquí de conformidad con la nomenclatura del Chemical Abstracts. Obviamente se tiene la intención de incluir a las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I) dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de fórmula (I) y algunos de los productos intermedios de la presente invención contienen uno o más átomos de carbono asimétricos. Se tiene la intención de incluir a las formas estereoquímicamente isoméricas puras y mezcladas de los compuestos de fórmula (I) dentro del alcance de la presente invención.

Cuando se use de aquí en adelante, la expresión "compuestos de fórmula (I)" tiene la intención de incluir además sus formas *N*-óxido, sus sales de adición farmacéuticamente aceptables, sus aminas cuaternarias y sus formas estereoquímicamente isoméricas.

La numeración del anillo fenilo que lleva el sustituyente R^4 se proporciona a continuación y se usa tal cual cuando se indica la posición de los sustituyentes R^4 en dicho anillo fenilo, a menos que se indique lo contrario.



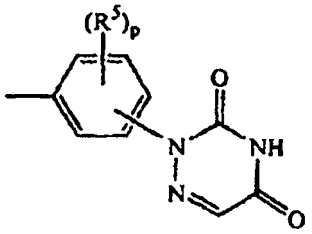
Se hará referencia al átomo de carbono que lleva los dos anillos fenilo y los sustituyentes R^1 y -X-R^2 como átomo de carbono central.

Un grupo interesante de compuestos son los compuestos de fórmula (I) donde la porción 6-azauracilo está conectada al anillo fenilo en la posición para o meta en relación con el átomo de carbono central; preferentemente en la posición para.

Los compuestos preferidos son los compuestos de fórmula (I) donde R^4 está en la posición 4.

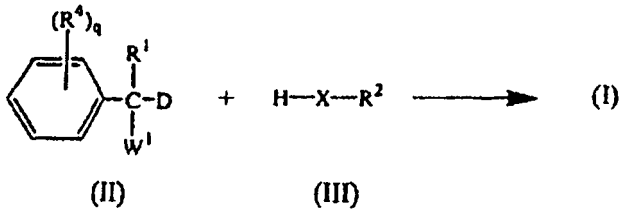
Otros compuestos preferidos son los compuestos de fórmula (I) donde p es 1 ó 2 y el o los dos sustituyentes R^5 están en la posición orto en relación con el átomo central de carbono.

A fin de simplificar la representación estructural de los compuestos de fórmula (I), el grupo



se representará de aquí en adelante mediante el símbolo D.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar en general haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (II) donde W^1 es un grupo saliente adecuado como, por ejemplo, un átomo de halógeno, con un reactivo apropiado de fórmula (III).



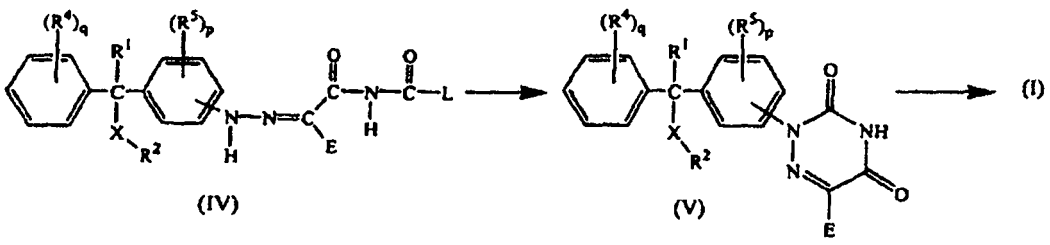
(II) (III)

Dicha reacción se puede realizar en un disolvente inerte a los efectos de la reacción como, por ejemplo, acetonitrilo, *N*,*N*-dimetilformamida, ácido acético, tetrahidrofurano, etanol o una mezcla de éstos. Alternativamente, en caso de que el reactivo de fórmula (III) actúe como un disolvente, no es necesario otro disolvente inerte a los efectos de la reacción. La reacción se lleva a cabo opcionalmente en presencia de una base como, por ejemplo, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, bicarbonato de sodio, etanolato de sodio y similares. Las temperaturas de reacción convenientes varían entre -70ºC y la temperatura de reflujo.

En estas preparaciones y las siguientes, los productos de reacción se pueden aislar del medio de reacción y, si fuera necesario, purificar aún más de acuerdo con las metodologías conocidas generalmente por los expertos, por ejemplo, extracción, cristalización, destilación, trituración y cromatografía.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar ciclando en general un producto intermedio de fórmula (IV) donde L es un grupo saliente adecuado como, por ejemplo, C_{1-6}alquiloxi o halo y E representa un grupo que atrae electrones apropiado, como por ejemplo, un éster, una amida, un cianuro, C_{1-6}alquilsulfoniloxi y grupos similares; y eliminando el grupo E de la triazinadiona así obtenida de fórmula (V).

Dicho procedimiento de reacción es análogo al descrito en EP-A-0,170,316.

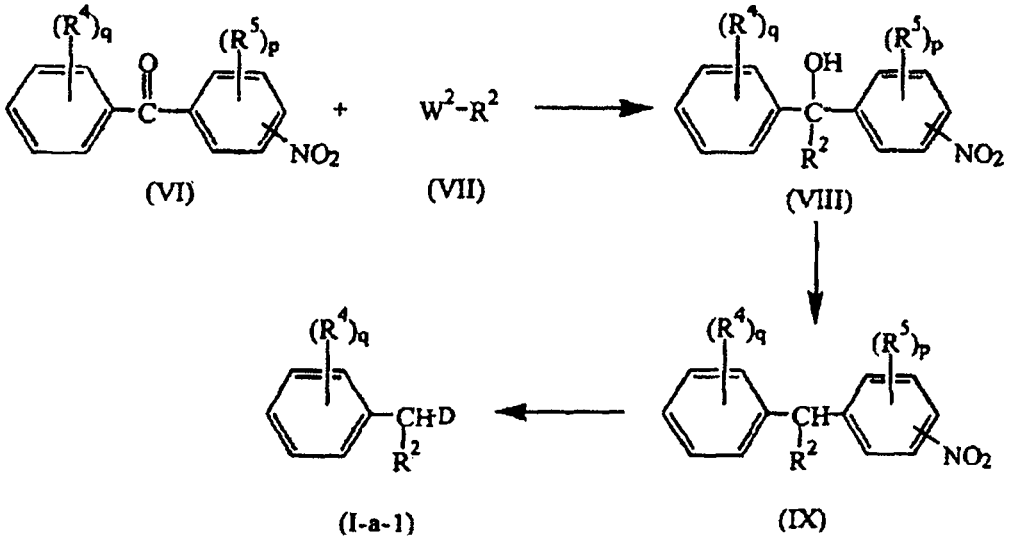


(IV) (V)

Algunos de los compuestos y productos intermedios de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos o análogamente a los procedimientos descritos en EP-A-0,170,316 y EP-A-0,232,932.

Por ejemplo, el esquema 1 ilustra una vía de reacción para la preparación de compuestos en los que R^1 es hidrógeno y X es un enlace directo, donde dichos compuestos están representados por la fórmula (I-a-1). Se puede hacer reaccionar una cetona de fórmula (VI) con un reactivo de fórmula (VII) donde W^2 es un grupo saliente adecuado como, por ejemplo, un halógeno, en un disolvente inerte a los efectos de la reacción como, por ejemplo, tetrahidrofurano o éter dietílico, y en presencia de una base adecuada como, por ejemplo, butil litio, formando así un producto intermedio de fórmula (VIII). El grupo hidroxi del producto intermedio de fórmula (VIII) se puede eliminar usando un reactivo adecuado como por ejemplo, formamida en ácido acético o trietilsilano en ácido trifluoroacético, obteniendo de ese modo un producto intermedio de fórmula (IX) del cual se puede reducir posteriormente el grupo nitro a un grupo amino que a su vez luego se puede convertir en el grupo 6-azauracilo según se describe en EP-A-0,170,316, obteniendo así compuestos de fórmula (I-a-1).

Esquema 1



Además del procedimiento de reacción que se muestra en el esquema 1, se pueden preparar otros compuestos en los que X es un enlace directo comenzando con una cetona de fórmula (X) (Esquema 2). Hacer reaccionar dicha cetona de fórmula (X) con un producto intermedio de fórmula (III) en el que X es un enlace directo, donde dichos productos intermedios están representados por la fórmula (III-a), da por resultado un compuesto en el que R^1 es hidroxi y X es un enlace directo, donde dichos compuestos están representados por la fórmula (I-a-2). Dicha reacción se puede llevar a cabo en un disolvente inerte a los efectos de la reacción como, por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico, diisopropil-acetamida o una mezcla de éstos, en presencia de una base como, por ejemplo, butil litio. Alternativamente, el producto intermedio de fórmula (III-a) se puede transformar primero en un reactivo de Grignard, que luego se puede hacer reaccionar con la cetona de fórmula (X). Dichos compuestos de fórmula (I-a-2) se pueden convertir posteriormente en los compuestos en los que R^1 es un grupo C_{1-6}alquiloxi representado por la fórmula (I-a-3) usando las reacciones de transformación conocidas por los expertos. Dichos compuestos de fórmula (I-a-2) también se pueden convertir en compuestos en los que R^1 es halo, donde dichos compuestos están representados por la fórmula (I-a-4). Un procedimiento conveniente es convertir el grupo hidroxi en un átomo de cloro usando un reactivo adecuado, como, por ejemplo, cloruro de tionilo.

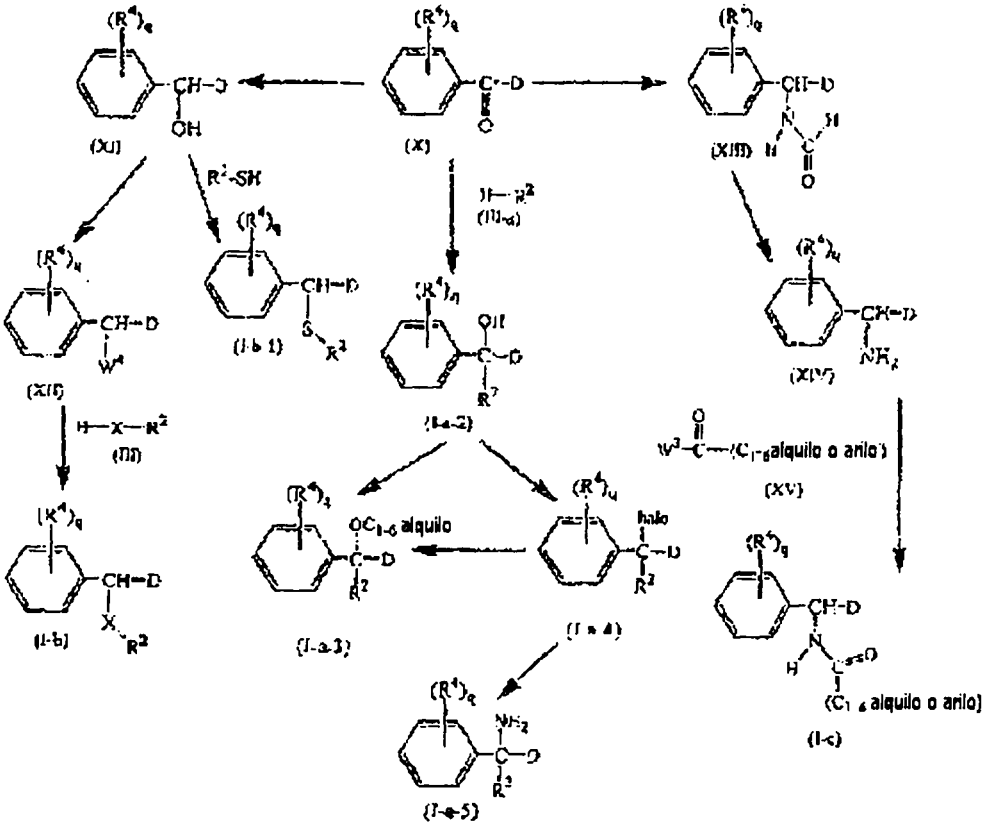
Dichos compuestos de fórmula (I-a-4) se pueden convertir además en compuestos en los que R^1 es amino, donde dichos compuestos están representados por la fórmula (I-a-5), usando amoníaco o uno de sus derivados funcionales, en un disolvente inerte a los efectos de la reacción como, por ejemplo, tetrahidrofurano; o se pueden convertir en compuestos de fórmula (I-a-3) usando las reacciones de transformación de grupos conocidas por los expertos.

Reducir la cetona de fórmula (X) a su correspondiente derivado hidroxi de fórmula (XI) usando un reductor adecuado como, por ejemplo, borohidruro de sodio en un disolvente inerte a los efectos de la reacción como por ejemplo, agua, un alcohol, tetrahidrofurano o una mezcla de éstos; posteriormente convertir dicho grupo hidroxi en un grupo saliente adecuado W^4, por ejemplo, un halógeno, obteniendo de ese modo un producto intermedio de fórmula (XII) y finalmente hacer reaccionar dicho producto intermedio de fórmula (XII) con un producto intermedio de fórmula (III) en un disolvente adecuado como, por ejemplo, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo, ácido acético, etanol o una mezcla de éstos y opcionalmente en presencia de una base adecuada como, por ejemplo, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno o bicarbonato de sodio, dará como resultado un compuesto de fórmula (I) en el que R^1 es hidrógeno, donde dichos compuestos están representados por la fórmula (I-b).

Alternativamente, los productos intermedios de fórmula (XI) se pueden transformar directamente en compuestos de fórmula (I-b) en los que X es S, donde dichos compuestos están representados por fórmula (I-b-1), usando un mercapto adecuado que contenga un reactivo de fórmula R^2-SH en un disolvente de la reacción adecuado como, por ejemplo, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico o similares.

También comenzando con una cetona de fórmula (X), se pueden preparar compuestos en los que R^1 es hidrógeno y -X-R^2 es -NH-C(=O)-(arilo o C_{1-6}alquilo), donde dichos compuestos están representados por la fórmula (I-c). A ese efecto, una cetona de fórmula (X) se hace reaccionar con formamida en ácido fórmico o uno de sus derivados funcionales, a temperaturas elevadas. El producto intermedio resultante de fórmula (XIII) se hidroliza a la amina correspondiente de fórmula (XIV), que luego se puede hacer reaccionar con un producto intermedio de fórmula (XV) en el que W^3 es un grupo saliente adecuado, en presencia de una base adecuada, como, por ejemplo piridina, opcionalmente en presencia de un disolvente inerte a los efectos de la reacción como, por ejemplo, diclorometano.

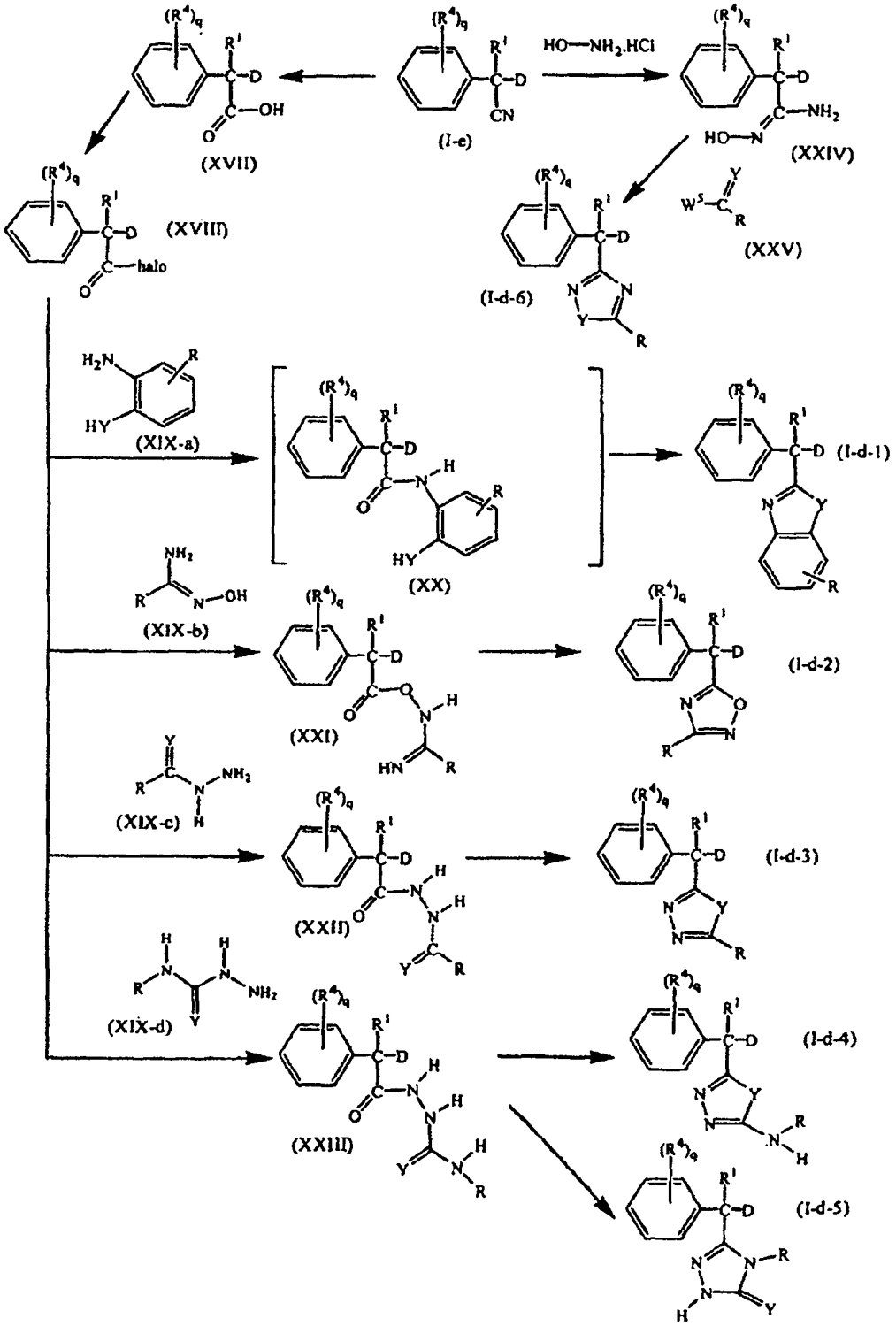
Esquema 2



Los compuestos en los que X es un enlace directo y R^2 es un heterociclo, compuestos que generalmente están representados por la fórmula (I-d), se pueden preparar convenientemente por ciclación del producto intermedio apropiado. Son posibles procedimientos de ciclación intramoleculares y el esquema 3 enumera varios ejemplos.

El punto de partida es la conversión del grupo ciano de un compuesto en el que -X-R^2 es ciano, donde dichos compuestos están representados por la fórmula (I-e), en un grupo carboxilo formando de ese modo los productos intermedios de fórmula (XVII) usando técnicas conocidas por los expertos como, por ejemplo, usando una combinación de ácido sulfúrico y ácido acético en agua, los cuales a su vez se pueden hacer reaccionar para dar haluros de acilo de fórmula (XVIII), por ejemplo, el cloruro de acilo derivado se puede preparar usando cloruro de tionilo.

Esquema 3



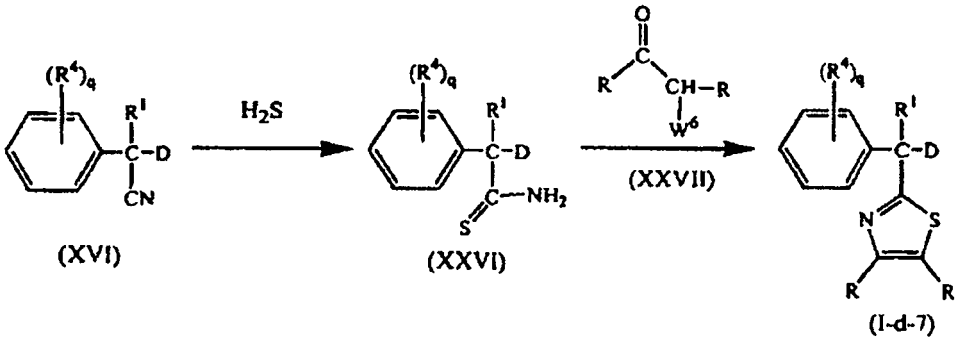
El producto intermedio de fórmula (XVIII) se puede hacer reaccionar con un producto intermedio de fórmula (XIX-a) en el que Y es O, S o NR^3, para formar un producto intermedio de fórmula (XX) en presencia de una base como, por ejemplo, piridina. Dicho producto intermedio de fórmula (XX) se puede ciclar además en un compuesto en el que -X-R^2 es un benzotiazol o benzoxazol opcionalmente sustituidos, donde dichos compuestos están representados por la fórmula (I-d-1), en presencia de un disolvente adecuado como, por ejemplo, ácido acético, a una temperatura

elevada, preferentemente a temperatura de reflujo. Puede ser conveniente preparar compuestos de fórmula (I-d-1) sin aislar productos intermedios de fórmula (XX). Análogamente, un producto intermedio de fórmula (XVIII) se puede hacer reaccionar con un producto intermedio de fórmula (XIX-b) para formar un producto intermedio de fórmula (XXI) que se cicla en un compuesto en el que -X-R^2 es un 1,2,4-oxadiazol sustituido en la posición 3, donde dichos compuestos están representados por la fórmula (I-d-2), en un disolvente inerte a los efectos de la reacción como, por ejemplo, tolueno, a una temperatura elevada, preferentemente a la temperatura de reflujo. También de manera análoga, un producto intermedio de fórmula (XVIII) se puede hacer reaccionar con un producto intermedio de fórmula (XIX-c) en el que Y es O, S o NR^3, para formar un producto intermedio de fórmula (XXII) que se cicla en un compuesto en el que -X-R^2 es un 1,2,4-triazol, 1,3,4-tiadiazol o 1,3,4-oxadiazol, opcionalmente sustituidos, donde dichos compuestos están representados por la fórmula (I-d-3), en un disolvente adecuado como, por ejemplo, el oxicloruro de fósforo.

También de manera análoga, un producto intermedio de fórmula (XVIII) se puede hacer reaccionar con un producto intermedio de fórmula (XIX-d) en el que Y es O, S o NR^3, para formar un producto intermedio de fórmula (XXIII) que se cicla en un compuesto de fórmula (I) en el que -X-R^2 es un 1,2,4-triazol, 1,3,4-tiadiazol o 1,3,4-oxadiazol opcionalmente sustituidos con amino, donde dichos compuestos están representados por la fórmula (I-d-4), en un disolvente inerte a los efectos de la reacción como, por ejemplo, tolueno y en presencia de un ácido; o, que se cicla en un compuesto en el que -X-R^2 es un 1,3,4-triazol disustituido, donde dichos compuestos están representados por la fórmula (I-d-5).

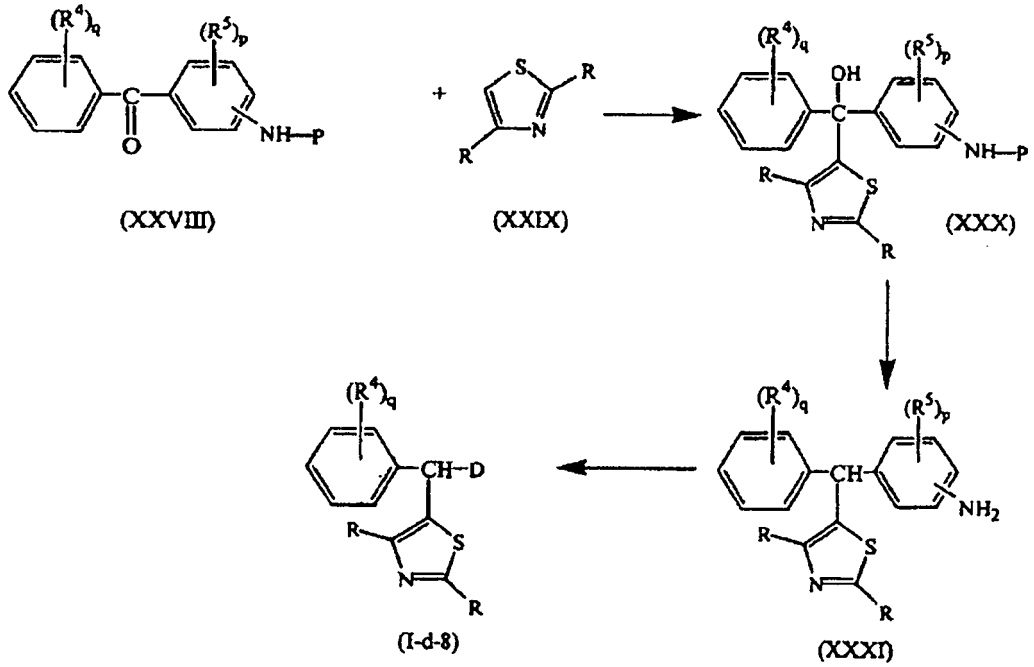
El derivado nitrilo de fórmula (XVI) también se puede hacer reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina o uno de sus derivados funcionales, formando de ese modo un producto intermedio de fórmula (XXIV) que se puede hacer reaccionar con un producto intermedio de fórmula (XXV) para formar un compuesto en el que -X-R^2 es un 1,2,4-triazol, 1,2,4-tiadiazol o 1,2,4-oxadiazol opcionalmente sustituido en la posición 5, donde dichos compuestos están representados por la fórmula (I-d-6), en un disolvente inerte a los efectos de la reacción como, por ejemplo, metanol, butanol o una mezcla de éstos y en presencia de una base como, por ejemplo, metanolato de sodio.

Los compuestos de fórmula (I-d) en los que el heterociclo es 2-tiazolilo sustituido, donde dichos compuestos están representados por la fórmula (I-d-7), se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XVI) con ácido sulfhídrico o uno de sus derivados funcionales, en un disolvente inerte a los efectos de la reacción como, por ejemplo, piridina, opcionalmente en presencia de una base adecuada como, por ejemplo, trietilamina, formando de ese modo un producto intermedio de fórmula (XXVI), que se puede hacer reaccionar posteriormente con un producto intermedio de fórmula (XXVII) o un derivado funcional como su derivado cetal, en un disolvente inerte a los efectos de la reacción como, por ejemplo, etanol, y opcionalmente en presencia de un ácido como, por ejemplo, ácido clorhídrico.



Los compuestos de fórmula (I-d) en los que el heterociclo es 5-tiazolilo sustituido y R^1 es hidrógeno, donde dichos compuestos están representados por la fórmula (I-d-8), se pueden preparar siguiendo el procedimiento de reacción ilustrado en el esquema 4

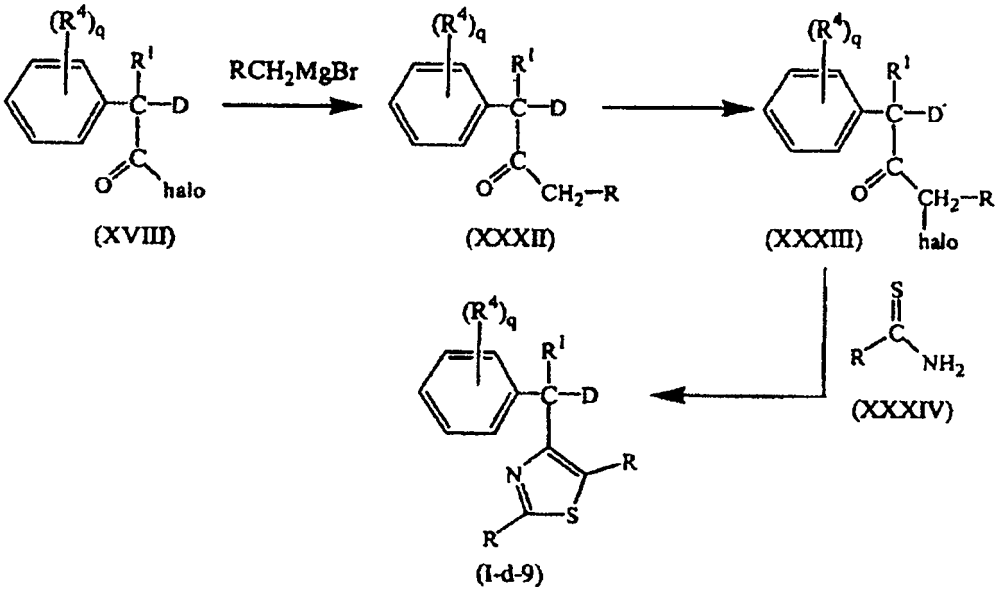
Esquema 4



Inicialmente, un producto intermedio de fórmula (XXVIII) en el que P es un grupo protector como, por ejemplo, un grupo C_{1-6}alquilcarbonilo, se hace reaccionar con un derivado del tiazol de fórmula (XXIX) en presencia de una base adecuada como, por ejemplo, butil litio, en un disolvente inerte a los efectos de la reacción como, por ejemplo, tetrahidrofurano, formando de ese modo un producto intermedio de fórmula (XXX). Puede ser conveniente llevar a cabo dicha reacción en atmósfera inerte a baja temperatura, preferentemente aproximadamente a -70ºC. El grupo hidroxi y el grupo protector P de dichos productos intermedios (XXX) se pueden eliminar usando procedimientos conocidos por los expertos como, por ejemplo, cloruro estannoso y ácido clorhídrico en ácido acético, formando de ese modo un producto intermedio de fórmula (XXXI), cuyo grupo amino se puede convertir posteriormente en una fracción 6 azauracilo de acuerdo con el procedimiento descrito en EP-A-0,170,316, formando así un compuesto de fórmula (I-d-8).

También, los compuestos de fórmula (I-d) en los que el heterociclo es 4-tiazolilo, donde dichos compuestos están representados por la fórmula (I-d-9), se pueden preparar siguiendo el procedimiento de reacción ilustrado en el esquema 5.

Esquema 5



Un producto intermedio de fórmula (XVIII) se hace reaccionar con un reactivo de Grignard de fórmula RCH_2MgBr o uno de sus derivados funcionales para formar un producto intermedio de fórmula (XXXII), que se pueda halogenar, preferentemente bromar, en la posición α usando un reactivo adecuado como tribromuro de trimetilfenilamonio en tetrahidrofurano, formando de ese modo un producto intermedio de fórmula (XXXIII). Dicho producto intermedio (XXXIII) se puede hacer reaccionar luego con una tioamida de fórmula (XXXIV) para formar un compuesto de fórmula (I-d-9), en un disolvente inerte a los efectos de la reacción como, por ejemplo, etanol, a una temperatura elevada, preferentemente la temperatura de reflujo.

Los compuestos de fórmula (I) también se pueden convertir unos en otros siguiendo procedimientos de transformación de grupos funcionales de los cuales algunos ejemplos se mencionan precedentemente.

Los compuestos de fórmula (I) también se pueden convertir en el correspondiente *N*-óxido siguiendo procedimientos conocidos por los expertos para convertir un nitrógeno trivalente en su forma *N*-óxido. Dicha reacción de *N*-oxidación se puede llevar a cabo en general haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (I) con 3-fenil-2-(fenilsulfonil)oxaziridina o con un peróxido orgánico o inorgánico apropiados.

Los peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, p. ej., peróxido de sodio o peróxido de potasio; los peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos como, por ejemplo ácido bencenocarboperoxoico o ácido bencenocarboperoxoico sustituido con halo, p. ej., el ácido 3-clorobencenocarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, p. ej., ácido peroxoacético, alquil-hidroperóxidos, por ejemplo, hidroperóxido de t-butilo. Son disolventes adecuados, por ejemplo, agua, alcanoles de bajo peso molecular, p. ej. etanol y similares, hidrocarburos, p. ej. tolueno y cetonas, p. ej. 2-butanona, hidrocarburos halogenados, p. ej. diclorometano, y mezclas de dichos disolventes.

Se pueden obtener formas estereoquímicamente isoméricas puras de los compuestos de fórmula (I) mediante la aplicación de procedimientos conocidos por los expertos. Los diastereoisómeros se pueden separar por métodos físicos como las técnicas de cristalización selectiva y cromatográficas, p. ej. distribución en contracorriente, cromatografía líquida y similares.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) y algunos de los productos intermedios de la presente invención pueden contener un átomo de carbono asimétrico. Se pueden obtener formas estereoquímicamente isoméricas puras de dichos compuestos y de dichos compuestos intermedios mediante la aplicación de procedimientos conocidos por los expertos. Por ejemplo, los diastereoisómeros se pueden separar mediante métodos físicos como la cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, p. ej., distribución en contracorriente, cromatografía de líquidos y similares. Los enantiómeros se pueden obtener a partir de mezclas racémicas convirtiendo primero dichas mezclas racémicas con agentes de resolución adecuados como, por ejemplo, ácidos quirales, en las mezclas de sales o compuestos diastereoisoméricos; separando después físicamente dichas mezclas de sales o compuestos diastereoisoméricos, por ejemplo, por cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, p. ej., cromatografía de líquidos y métodos similares; y finalmente convirtiendo dichas sales o compuestos diastereoisoméricos separados en los enantiómeros correspondientes. Las formas estereoquímicamente isoméricas puras se pueden obtener también a partir de las formas estereoquímicamente isoméricas puras de los productos intermedios y de los materiales de partida apropiados, siempre que las reacciones que intervienen se produzcan estereoespecíficamente.

Un modo alternativo de separar formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) y de los productos intermedios implica el uso de cromatografía líquida, en particular de cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quiral.

Algunos de los productos intermedios y de los materiales de partida como los utilizados en los procedimientos de reacción mencionados precedentemente son compuestos conocidos y pueden estar disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos por los expertos.

La IL-5, también conocida como factor de diferenciación de eosinófilos (EDF) o factor estimulante de colonias de eosinófilos (Eo-CSF), es un factor de supervivencia y diferenciación muy importante para los eosinófilos y por consiguiente se cree que desempeña un papel clave en la infiltración de eosinófilos en los tejidos. Existe una amplia evidencia de que el aflujo de eosinófilos es un suceso patógeno importante en el asma bronquial y en las enfermedades alérgicas como, queilitis, síndrome del intestino irritable, eczema, urticaria, vasculitis, vulvitis, dermatitis plantar, dermatitis atópica, polinosis, rinitis alérgica y conjuntivitis alérgica; y otras enfermedades inflamatorias, como síndrome eosinofílico, angitis alérgica, fascitis eosinofílica, neumonía eosinofílica, síndrome de IPE (infiltración pulmonar con eosinofilia), eosinofilia idiopática, mialgia eosinofílica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y enfermedades similares.

Los presentes compuestos también inhiben la producción de otras quimiocinas como las proteínas quimiotácticas monocíticas 1 y 3 (MCP-1 y MCP-3). Se ha demostrado que la MCP-1 atrae tanto las células T, en donde tiene lugar principalmente la producción de IL-5, como en los monocitos, que se sabe que actúan sinérgicamente con los eosinófilos (Carr *et al*., 1994, Immunology, *91*, 3.652-3.656). La MCP-3 también desempeña un papel principal en la inflamación alérgica dado que se sabe que moviliza y activa los leucocitos basófilos y eosinófilos (Baggiolini *et al*., 1994, Immunology Today, 15(3), 127-133).

Los presentes compuestos o no tienen efecto o tienen muy poco efecto sobre la producción de otras quimiocinas como IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-10, γ-interferón (IFN-γ) y el factor estimulante de la colonia de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) lo que indica que los presentes inhibidores de IL-5 no actúan como inmunosupresores de amplio espectro.

El efecto inhibidor de los presentes compuestos selectivo para la quimiocina, se puede demostrar mediante mediciones *in vitro* de la quimiocina en la sangre humana. Las observaciones *in vivo* como la inhibición de la eosinofilia en oreja de ratón, la inhibición de la eosinofilia sanguínea en el modelo de Ascaris en ratón; la reducción de la producción de la proteína IL-5 sérica y de la expresión del ARNm de la IL-5 esplénica inducida por el anticuerpo anti-CD3 en el ratón y la inhibición del aflujo de los eosinófilos al pulmón inducido por los alergenos o el Sephadex en los conejillos de india son indicativos de la utilidad de los presentes compuestos en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias dependientes de los eosinófilos.

Los presentes inhibidores de la producción de IL-5 son particularmente útiles para la administración por inhalación.

Los productos intermedios de fórmula (XI-a) son productos intermedios interesantes. No sólo tienen una utilidad particular como productos intermedios en la preparación de los compuestos de fórmula (I), sino que también tienen una valiosa actividad farmacológica.

A la vista de las propiedades farmacológicas antes mencionadas, los compuestos de fórmula (I) se pueden usar como un medicamento. En particular, los presentes compuestos se pueden utilizar en la fabricación de un medicamento para tratar enfermedades inflamatorias dependientes de los eosinófilos como las mencionadas precedentemente, más en particular asma bronquial, dermatitis atópica, rinitis alérgica y conjuntivitis alérgica.

La presente invención también proporciona preparaciones para tratar enfermedades inflamatorias dependientes de los eosinófilos que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Para elaborar las preparaciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto particular, en forma de base o de sal de adición, como principio activo, se combina en mezcla íntima con un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el que puede adoptar una amplia gama de formas dependiendo del tipo de preparación deseada para la administración. Es aconsejable que estas preparaciones farmacéuticas estén en formas farmacéuticas unitarias adecuadas, preferentemente, para administración sistémica como la administración parenteral; o para administración tópica como por inhalación, mediante un aerosol nasal o similar. La aplicación de dichas preparaciones puede ser mediante aerosol, p. ej. con un propelente como nitrógeno, dióxido de carbono, un freón, o sin un propelente como una bomba de pulverización, gotas, lociones, o un semisólido como una preparación espesada que se pueda aplicar con un hisopo. En particular, se utilizarán convenientemente preparaciones semisólidas como bálsamos, cremas, geles, pomadas y similares.

Es especialmente ventajoso formular las preparaciones farmacéuticas antes mencionadas en formas farmacéuticas, que faciliten la administración y la uniformidad de dosificación. La expresión formas farmacéuticas como se usa en la especificación y las reivindicaciones de esta solicitud se refiere a las unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosis unitarias, en las que cada unidad contiene una cantidad predeterminada de principio activo, calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el excipiente farmacéutico necesario. Son ejemplos de dichas formas farmacéuticas los comprimidos (incluidos los comprimidos ranurados y recubiertos), las cápsulas, las píldoras, las bolsitas de polvo, las obleas, las soluciones o suspensiones inyectables, las cucharaditas, las cucharadas y similares, y múltiplos separados de éstos.

Para aumentar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de fórmula (I) en las preparaciones farmacéuticas, puede ser ventajoso emplear α, β o γ-ciclodextrinas o sus derivados. Asimismo, cosolventes como los alcoholes pueden mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de fórmula (I) en las preparaciones farmacéuticas. En la elaboración de preparaciones acuosas, son obviamente más apropiadas las sales de adición de los compuestos del tema debido a su mayor solubilidad en agua.

Son ciclodextrinas apropiadas las α, β y γ-ciclodextrinas o sus éteres y éteres mezclados en los que uno o más de los grupos hidroxi de las unidades de anhidroglucosa de la ciclodextrina están sustituidos con C_{1-6}alquilo, particularmente metilo, etilo o isopropilo, p. ej., β-CD aleatoriamente metilado; hidroxiC_{1-6}alquilo, particularmente hidroxietilo, hidroxipropilo o hidroxibutilo; carboxiC_{1-6}alquilo, particularmente carboximetilo o carboxietilo; C_{1-6}alquilcarbonilo, particularmente acetilo; C_{1-6}alquiloxicarbonilC_{1-6}alquilo o carboxi-C_{1-6}alquiloxiC_{1-6}alquilo, particularmente carboximetoxipropilo o carboxietoxipropilo; C_{1-6}alquilcarboniloxiC_{1-6}alquilo, particularmente 2-acetiloxipropilo. Especialmente dignos de mención como complejantes y/o solubilizantes son β-CD, β-CD aleatoriamente metilado, 2,6-dimetil-β-CD, 2-hidroxietil-β-CD, 2-hidroxietil-γ-CD, 2-hidroxipropil-γ-CD y (2-carboximetoxi)propil-β-CD, y en particular 2-hidroxipropil-β-CD (2-HP-β-CD).

El término éter mezclado indica derivados de la ciclodextrina donde al menos dos grupos hidroxi de la ciclodextrina están eterificados con diferentes grupos como, por ejemplo, hidroxipropilo e hidroxietilo.

La sustitución molar promedio (M.S.) se usa como una medida del número promedio de moles de unidades alcoxi por mol de anhidroglucosa. El valor de M.S. se puede determinar por diversas técnicas analíticas, preferentemente, según se mide por espectrometría de masa, la M.S. varía de 0,125 a 10.

El grado de sustitución promedio (D.S.) hace referencia al número promedio de hidroxilos sustituidos por unidad de anhidroglucosa. El valor de D.S. se puede determinar por diversas técnicas analíticas, preferentemente, según se mide por espectrometría de masa, el D.S. varía de 0,125 a 3.

Debido a su elevado grado de selectividad como inhibidores de la IL-5, los compuestos de fórmula (I) como los definidos anteriormente, son útiles también para marcar o identificar receptores. Con este propósito, los compuestos de la invención actual necesitan ser marcados, en particular mediante el reemplazo, parcial o total, de uno o más átomos de la molécula por sus isótopos radiactivos. Son ejemplos de compuestos marcados interesantes los compuestos que tienen al menos un halo que es un isótopo radiactivo de yodo, bromo o flúor; o los compuestos que tienen al menos un átomo de ^{11}C o un átomo de tritio.

Un grupo particular consiste en los compuestos de fórmula (I) en los que R^4 y/o R^5 son un átomo de halógeno radiactivo. En principio, cualquier compuesto de fórmula (I) que contenga un átomo de halógeno está predispuesto a ser radiomarcado mediante el reemplazo de un átomo de halógeno por un isótopo adecuado. A estos efectos los radioisótopos de halógenos adecuados son los yoduros radiactivos, p. ej. ^{122}I, ^{123}I, ^{125}I, ^{131}I; los bromuros radiactivos, p. ej. ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br y ^{82}Br, y los fluoruros radiactivos, p. ej. 18F. La introducción de un átomo de halógeno radiactivo se puede realizar mediante una reacción de intercambio adecuada o utilizando cualquiera de los procedimientos como los descritos precedentemente para preparar derivados halogenados de fórmula (I).

Otra forma interesante de radiomarcado es por reemplazo de un átomo de carbono por un átomo de ^{11}C o reemplazo de un átomo de hidrógeno por un átomo de tritio.

Por consiguiente, dichos compuestos radiomarcados de fórmula (I) se pueden usar en un proceso para marcar específicamente sitios receptores en material biológico. Dicho proceso comprende los pasos de (a) radiomarcado de un compuesto de fórmula (I), (b) administración de este compuesto radiomarcado al material biológico y a continuación (c) detección de las emisiones del compuesto radiomarcado. El término material biológico tiene la intención de comprender todo tipo de material que tenga origen biológico. Más en particular este término se refiere a muestras de tejidos, plasma o líquidos corporales pero también a animales, especialmente animales de sangre caliente o partes de animales como órganos.

Los compuestos radiomarcados de fórmula (I) también son útiles como agentes para determinar si un compuesto de prueba tiene la capacidad de ocupar un sitio receptor particular o de unirse a éste.

El grado en que un compuesto de prueba desplace a un compuesto de fórmula (I) de dicho sitio receptor en particular, demostrará la capacidad del compuesto de prueba ya sea como un agonista, un antagonista o un agonista/antagonista mezclado de dicho receptor.

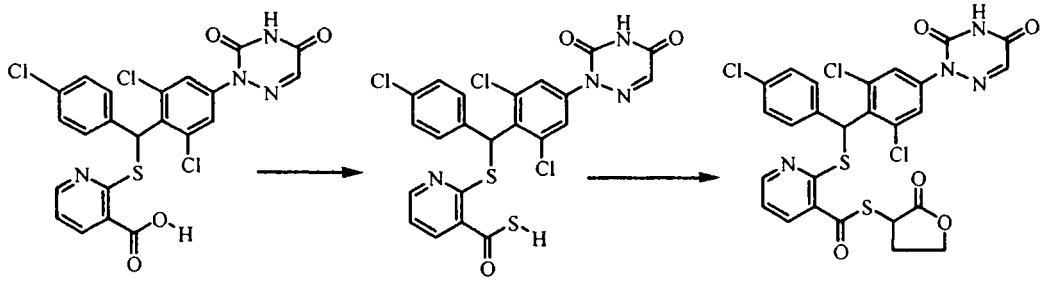
Cuando se los usa en ensayos *in vivo*, los compuestos radiomarcados se administran a un animal en una preparación adecuada y la ubicación de dichos compuestos radiomarcados se detecta usando técnicas de obtención de imágenes, como por ejemplo, Tomografía computarizada por emisión de fotón único (Single Photon Emission Computerized Tomography, SPECT) o Tomografía por emisión de positrón (Positron Emission Tomography, PET) y similares. De esta manera se puede detectar la distribución de los sitios receptores particulares en todo el organismo y los órganos que contienen dichos sitios receptores se pueden visualizar mediante las técnicas de imaginología mencionadas precedentemente. Este proceso de obtención de imágenes de un órgano mediante la administración de un compuesto radiomarcado de fórmula (I), y la detección de las emisiones del compuesto radiactivo también constituye una parte de la invención actual.

En general se considera que una cantidad diaria terapéuticamente eficaz sería de 0,01 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal, y en particular de 0,05 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal. Un método de tratamiento puede también incluir la administración del principio activo según una pauta posológica de dos a cuatro ingestas por día.

Parte experimental

A. *Preparación de compuestos de fórmula (1)*

Ejemplo A1



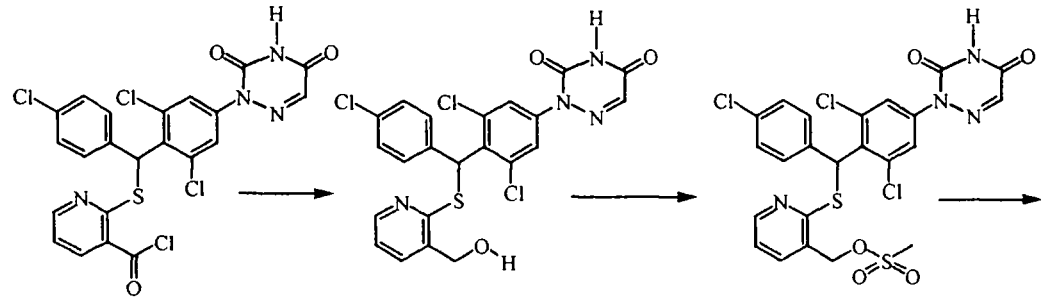
p. intermedio 1 p. intermedio 2 p. intermedio 3

a) Se agregó en porciones una mezcla de 2-[3,5-dicloro-4-[(4-clorofenil)hidroximetil]fenil-1,2,4-triazin-3,5 (*2H,4H*)-diona (0,0063 mol) y ácido 1,2-dihidro-2-tioxo-3-piridincarboxílico (0,0063 mol) a ácido metanosulfónico (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se agregó acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se agitó en etanol en ebullición, se filtró, se lavó con éter diisopropílico y se secó, produciendo 3,1 g (91%) del producto intermedio (1) {MS (ES+) m/z 535 [MH*]}.

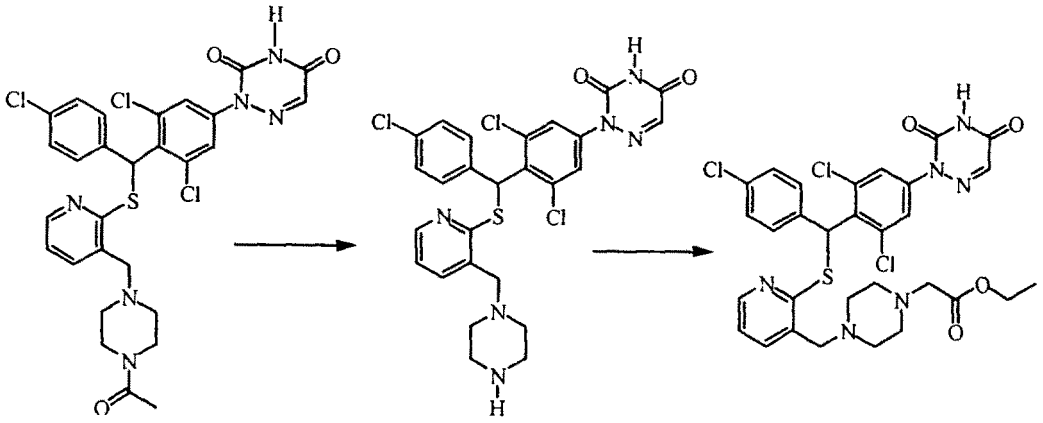
b) Reacción en atmósfera de N_2. Una solución de producto intermedio (1) (0,00187 mol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se trató con 1,1'-carbonilbis-1*H*-imidazol (0,00373 mol) y la mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente, se hizo burbujear H_2S a través de la mezcla durante 15 a 30 minutos. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua con hielo (solución saturada de cloruro de sodio) y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron, se filtraron y se evaporó el disolvente. El residuo se evaporó 3 veces junto con tolueno, produciendo 1 g (100%) de producto intermedio (2) {MS (ES+) m/z 551 [MH^+]}.

c) Se agregó gota a gota una solución de 3-bromodihidro-2(3*H*)-furanona (1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) a una suspensión helada de producto intermedio 2 (0,91 mmol) y $NaHCO_3$ (1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos, y luego se repartió entre agua (25 ml) y acetato de etilo (25 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano, gradiente de 20-80 a 80-20% (v/v)). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó su disolvente, produciendo 0,243 g (42%) del compuesto (1) {MS (ES+) m/z 635 [MH^+]}.

Ejemplo A2



p. intermedio 3 p. intermedio 4 p. intermedio 5



p. intermedio 6 p. intermedio 7 compuesto 2

a) Una mezcla de producto intermedio 1 (0,075 mol) en $SOCl_2$ (300 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 2 horas. Se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en tolueno y el disolvente se evaporó, produciendo 41,6 g de producto intermedio 3.

b) Se agregó en porciones $NaBH_4$ (0,495 mol) en el transcurso de 90 min a una mezcla de producto intermedio 3 (0,075 mol) en 1,4-dioxano (500 ml), y se agitó a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente, luego se enfrió en un baño de hielo. Se agregó HCl (2 N) gota a gota (hasta pH = 2) y esta mezcla se extrajo con CH_2Cl_2. La capa orgánica separada, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó sobre gel de sílice en un filtro de vidrio (eluyente: CH_2Cl_2/CH_3OH 97/3). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, produciendo 2,2 g de producto intermedio 4.

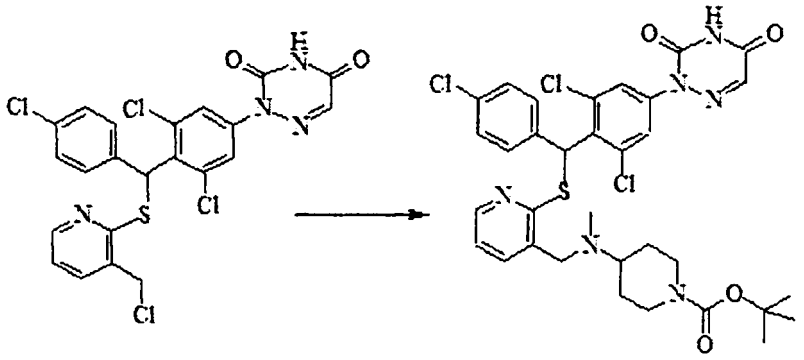
c) Una mezcla de producto intermedio 4 (0,004 mol) y trietilamina (0,005 mol) en CH_2Cl_2 (40 ml) se agitó a 0-5ºC. Se agregó gota a gota una solución de cloruro de metilsulfonilo (0,005 mol) en CH_2Cl_2 (10 ml) en el transcurso de 15 min a 0-5ºC y la mezcla de reacción resultante se agitó durante una hora a ± 5ºC. Se agregó trietilamina (0,70 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante una hora a 0ºC, produciendo 2,4 g de producto intermedio 5.

d) Se agregó gota a gota una solución de 1-acetil-piperazina (0,03624 mol) en CH_2Cl_2 (30 ml) a una solución de producto intermedio 5 (0,01208 mol) y trietilamina (0,0302 mol) en CH_2Cl_2 (150 ml) y se agitó a 0ºC. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente, luego se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2/CH_3OH gradiente de 98/2 a 95/5) Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, luego se evaporó simultáneamente con acetato de etilo. El residuo se agitó en 2-metoxi-2-metilpropano, se filtró y se secó, produciendo 1,51 g (20%) de producto intermedio 6.

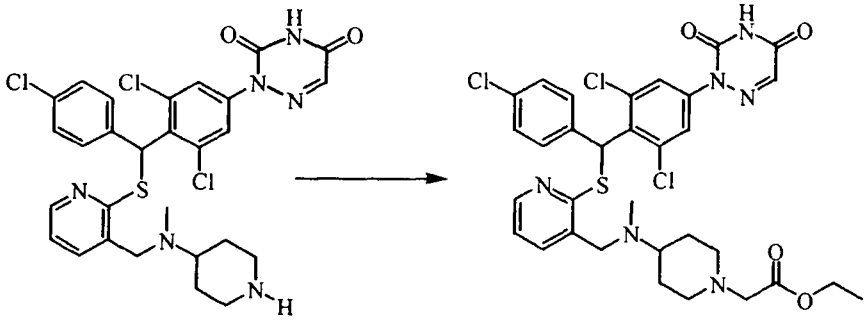
e) Se disolvió el producto intermedio 6 (0,00321 mol) en 1,4-dioxano (50 ml). Se agregó HCl 2N (0,05 mol) y la mezcla de reacción se agitó y se calentó a reflujo durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió lentamente en una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (150 ml) + hielo (100 g) y esta mezcla se extrajo con CH_2Cl_2/CH_3OH (90/10). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron, se filtraron y el disolvente se evaporó, luego se evaporó simultáneamente con acetato de etilo. Al agregar acetato de etilo por segunda vez, se produjo la precipitación. Este precipitado se filtró, se lavó con éter diisopropílico y se secó, produciendo 1,39 g (74%) del producto intermedio 7.

f) Una mezcla de producto intermedio 7 (0,0034 mol) en CH_3CN (60 ml) se agitó a temperatura ambiente. Se agregó trietilamina (1,47 ml). Se agregó gota a gota éster etílico del ácido bromoacético (0,0034 mol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 90 min a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente. El residuo se tomó en CH_2Cl_2. La solución orgánica se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2/CH_3OH 90/10,2). La capa orgánica se lavó con agua, se combinó con la otra capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2/CH_3OH 99/1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo se evaporó simultáneamente con acetato de etilo. El residuo se agitó en éter diisopropílico, se filtró, se lavó y se secó, produciendo 0,44 g del compuesto 2.

Ejemplo A3



p. intermedio 8 p. intermedio 9



p. intermedio 10 compuesto 3

a) Se agitó CH_2Cl_2 (20 ml) a temperatura ambiente. Se hizo burbujear HCl (gas) a través de la solución durante 15 min. Esta solución se agregó gota a gota a una solución de producto intermedio 4 (0,01 mol) en CH_2Cl_2 (50 ml). Se precipitó la sal de HCl. Se agregó $SOCl_2$ (0,05 mol) y la mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 2 horas. Se agregó $SOCl_2$ (3,6 ml) y la mezcla de reacción se agitó y se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió. El precipitado se filtró. El sólido y el filtrado se recombinaron. Se evaporó el disolvente. Se agregaron más CH_2Cl_2 (70 ml) y $SOCl_2$ (3,6 ml) y la mezcla de reacción se agitó y se calentó a reflujo durante 3 horas, luego se enfrió y el precipitado resultante se filtró, se lavó con éter diisopropílico y se secó, produciendo 4 g del producto intermedio 8.

b) Se agregó una solución de éster 1,1-dimetiletílico del ácido 4-metilamino-1-piperidincarboxílico (0,02244 mol) en CH_3CN (20 ml) a una solución de producto intermedio 8 (0,00748 mol) en CH_3CN (60 ml) y la mezcla de reacción resultante fue durante 3 horas a 60ºC y después durante toda la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente. El residuo se agitó en acetato de etilo en ebullición, después se filtró y se tomó en CH_2Cl_2/CH_3OH 95/5. La solución orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por HPLC sobre sílice (eluyente: $CH_2Cl_2/(CH_2Cl_2/CH_3OH$ 90/10)/CH_3OH (0 min) 100/0/0, (34 min) 65/35/0, (40 min) 50/0/50, (43 min) 0/0/100, (46,6-60 min) 100/0/0). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo se agitó en éter diisopropílico, se filtró y se secó, produciendo 3,42 g (64%) del producto intermedio 9.

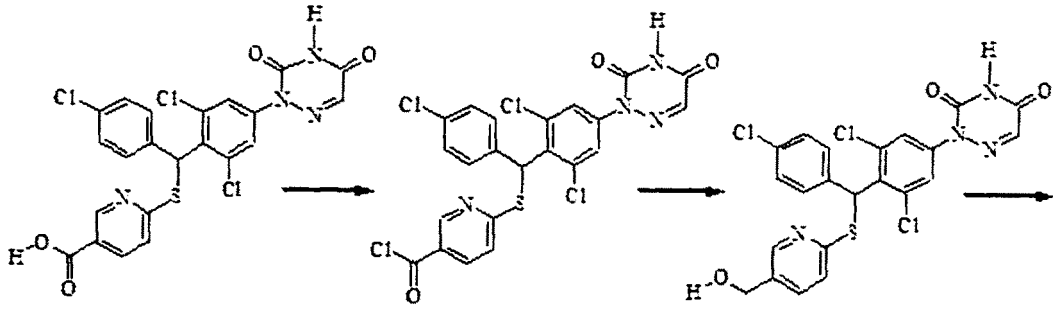
c) Se agitó una mezcla de producto intermedio 9 (0,00409 mol) en metanol (30 ml) y HCl/2-propanol (4 ml) durante toda la noche a temperatura ambiente. Se agregó más HCl/2-propanol (2 ml) y se continuó agitando durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (300 ml) y se agregó CH_2Cl_2/CH_3OH 90/10 (400 ml). La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición gota a gota de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2/CH_3OH 90/10. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se evaporó el disolvente.

Se agregó acetato de etilo y se formó el azeótropo en el evaporador rotatorio. El residuo se agitó en CH_3CN en ebullición, se enfrió, se filtró, se lavó con éter diisopropílico y se secó, produciendo 2,27 g (90%) del producto intermedio 10.

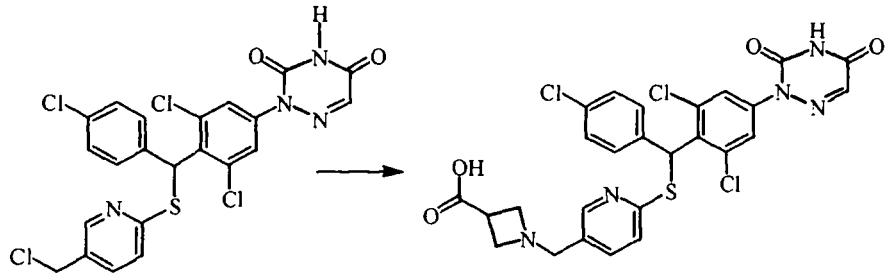
d) Se agregó trietilamina (1,42 ml) al producto intermedio 10 (0,00304 mol) en dimetilsulfóxido (100 ml). La mezcla se agitó a 60ºC. Después, se agregó éster etílico del ácido bromoacético (0,00304 mol) y la solución resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (300

ml) y esta mezcla se extrajo con tolueno. Las capas toluénicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por HPLC sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2/CH_3OH gradiente). Se recogieron dos grupos de fracciones puras y se evaporó su disolvente. La fracción deseada se disolvió en acetato de etilo, se filtró a través de un filtro de papel plegado y se evaporó el disolvente. El residuo se agitó en n-hexano, se filtró y se secó, produciendo 0,87 g (41%) del compuesto 3.

Ejemplo A4



p. intermedio 11 p. intermedio 12 p. intermedio 13



p. intermedio 14 compuesto 4

a) Se agregó en porciones una mezcla de 2-[3,5-dicloro-4-[(4-clorofenil)hidroximetil]fenil]-1,2,4-triazin-3,5(2*H*,4*H*)-diona (0,05 mol) [CAS 219981-46-1] y ácido 6-mercapto-3-piperidincarboxílico (0,05 mol) en el transcurso de 1 hora a ácido metanosulfónico (100 ml), en agitación a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente, después se vertió en agua con hielo y esta mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente, produciendo 26,8 g del producto intermedio 11.

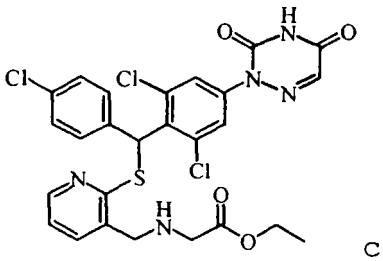
b) Una mezcla de producto intermedio 11 (0,05 mol) en $SOCl_2$ (250 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 2 horas. Se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en tolueno y el disolvente se evaporó, produciendo 27,7 g del producto intermedio 12.

c) Se agregó $NaBH_4$ (0,33 mol) en porciones en el transcurso de 60 min a una mezcla de producto intermedio 12 (0,05 mol) en 1,4-dioxano (350 ml) y se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, después se agregó HCl (conc.) gota a gota en un baño de hielo, hasta pH ácido. Se agregó agua y esta mezcla se extrajo con CH_2Cl_2. La capa orgánica separada, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó sobre gel de sílice en un filtro de vidrio (eluyente: CH_2Cl_2/CH_3OH de 98/2 a 97/3). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó, produciendo 10,4 g del producto intermedio 13.

d) Se agitó una mezcla de $SOCl_2$ (0,2375 mol) en CH_2Cl_2 (200 ml) a temperatura ambiente. Se agregó gota a gota una mezcla de producto intermedio 13 (0,0475 mol) en CH_2Cl_2 (50 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente. El residuo se agitó en éter diisopropílico, se filtró y se secó, produciendo 23,8 g de producto intermedio 14.

e) Se agregó trietilamina (0,001388 mol) a una solución de producto intermedio 14 (0,000347 mol) y ácido 3-azetidinilcarboxílico (0,000381 mol) en CH_3CN (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a 60ºC. El compuesto deseado se aisló y se purificó por HPLC (gradiente del eluyente: CH_3CN/H_2O). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente, rendimiento 0,009 g (5%) del compuesto 4.

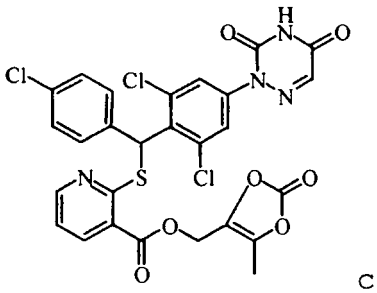
Ejemplo A5



compuesto 5

Se agitó una mezcla de producto intermedio 5 (0,004 mol), clorhidrato del éster etílico de glicina (0,0044 mol) y trietilamina (0,016 mol) en CH_3CN (50 ml) durante 24 horas a 50ºC. Se evaporó el disolvente. El residuo se agitó en agua y se extrajo con CH_2Cl_2. La capa orgánica separada, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2/CH_3OH de 99,5/0 a 98/2). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó aún más por HPLC (eluyente: (NH_4OAc al 0,5% en $H_2O/CH_3CN/CH_3OH$ gradiente). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo se secó, produciendo 0,11 g (4,5%) del compuesto 5.

Ejemplo A6

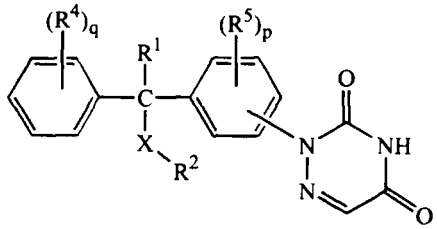


compuesto 6

Se agregó gota a gota una solución de 4-(bromometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (0,0062 mol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) a una solución de producto intermedio 1 (0,00373 mol) y 1*H*-imidazol (0,007 mol) en *N,N*-dimetilformamida (25 ml). La mezcla se agitó a 60ºC durante toda la noche. Se evaporó el disolvente. El residuo se tomó en acetato de etilo, se lavó con H_2O y una solución saturada de NaCl. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo 75/25). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. El residuo se volvió a purificar sobre gel de sílice en un filtro de vidrio (eluyente: hexano/acetato de etilo 75/25 a 50/50). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo se agitó en éter diisopropílico. El precipitado se filtró, se lavó con éter diisopropílico y se secó, produciendo 0,595 g (25%) del compuesto 6.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



(I)

sus *N*-óxidos, sus sales de adición farmacéuticamente aceptables, sus aminas cuaternarias o sus isómeros, donde:

p representa un número entero que es 2;

q representa un número entero que es 1;

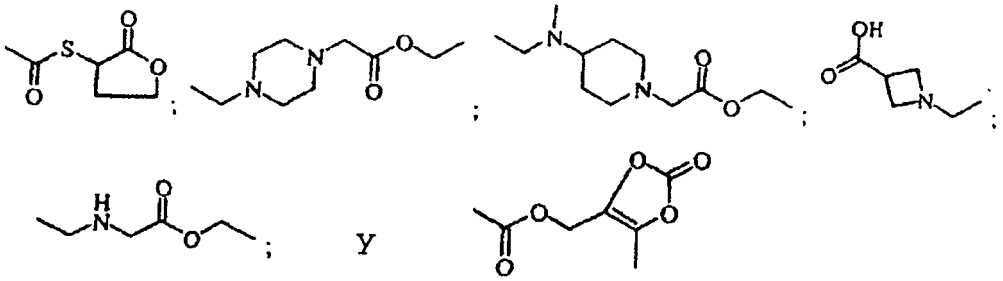
X representa S;

R^1 representa hidrógeno;

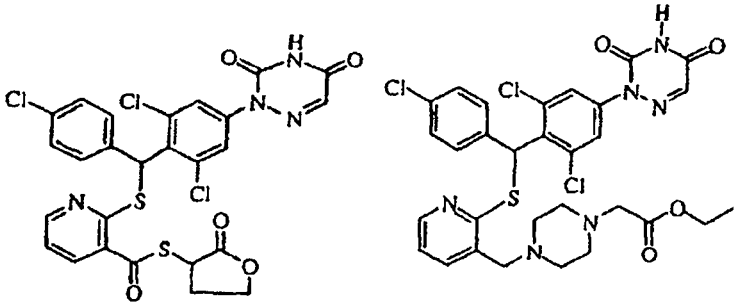
R^4 representa cloro;

R^5 representa cloro;

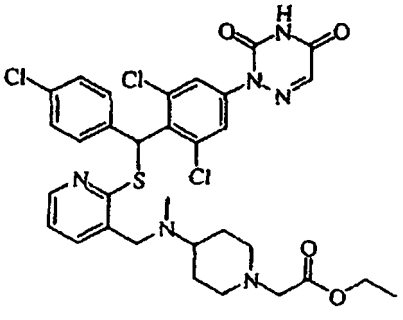
R^2 representa piridinil sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en



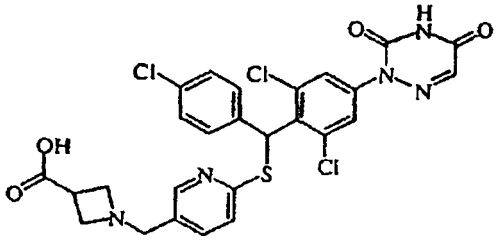
2. Un compuesto de fórmula (I) que se elige entre el grupo que consiste en:



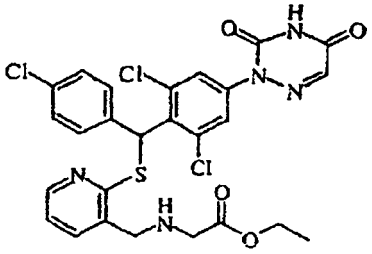
compuesto 1 compuesto 2



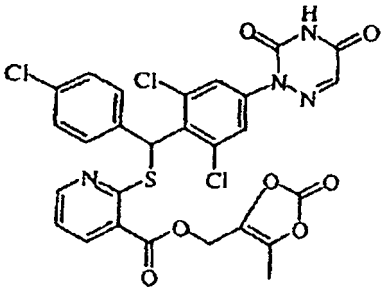
compuesto 3



compuesto 4



compuesto 5 o



compuesto 6

3. Una preparación que contiene un excipiente farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como el que se reivindica en las reivindicaciones 1 ó 2.

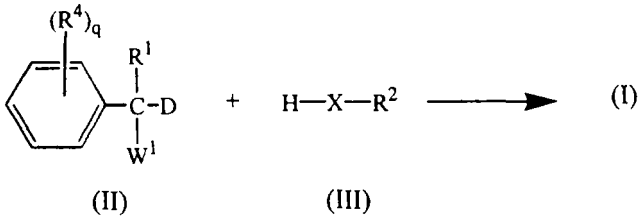
4. Un proceso para elaborar una preparación como la que se reivindica en la reivindicación 2, donde un excipiente farmacéuticamente aceptable se mezcla íntimamente con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como el que se define en la reivindicación 1.

5. Un compuesto como el que se reivindica en las reivindicaciones 1 ó 2 para usar como un medicamento.

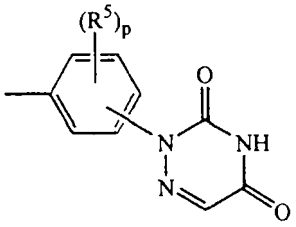
6. Un compuesto como el que se reivindica en las reivindicaciones 1 ó 2 utilizado en la fabricación de un medicamento para tratar el asma bronquial.

7. Un proceso para preparar un compuesto como el que se reivindica en la reivindicación 1, que se **caracteriza** por,

a) hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (II) en el que W^1 es un grupo saliente adecuado con un reactivo apropiado de fórmula (III) opcionalmente en un disolvente inerte a los efectos de la reacción y en presencia de una base;

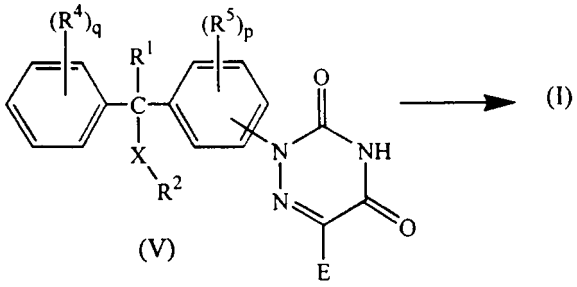


donde R^1, R^2, R^4, X y q son según se define en la reivindicación 1, y D representa



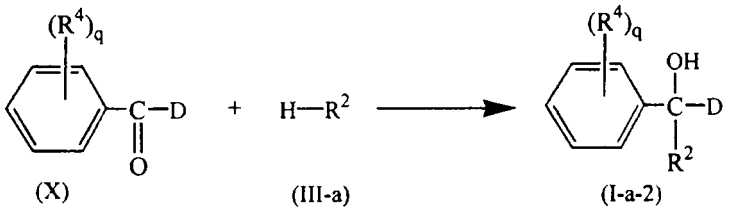
donde R^5 y p se definen como en la reivindicación 1.

b) eliminar el grupo E de una triazindiona de fórmula (V)



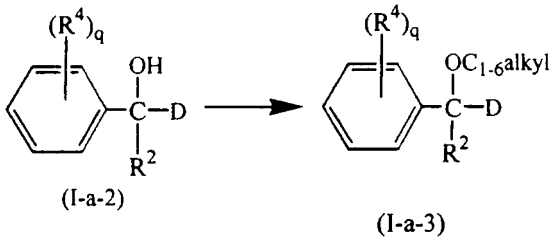
donde R^1, R^2, R^4, R^5, X y q son según se los define en la reivindicación 1;

c) hacer reaccionar una cetona de fórmula (X) con un producto intermedio de fórmula (III-a) en presencia de una base y en un disolvente inerte a los efectos de la reacción; obteniendo de ese modo un compuesto de fórmula (I-a-2);



donde R^2, R^4 y q son según se los definió en la reivindicación 1 y D se define como en la reivindicación 7a);

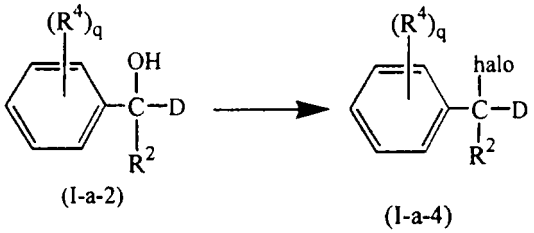
d) convertir un compuesto de fórmula (I-a-2) en un compuesto de fórmula (I-a-3) utilizando reacciones de transformación de grupos conocidas por los expertos,



(I-a-2) (I-a-3)

donde R^2, R^4 y q son según se los define en la reivindicación 1 y D se define como en la reivindicación 7a);

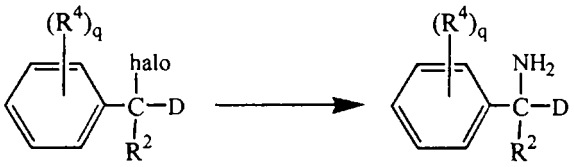
e) convertir un compuesto de fórmula (I-a-2) en un compuesto de fórmula (I-a-4) utilizando reacciones de transformación de grupos conocidas por los expertos,



(I-a-2) (I-a-4)

donde R^2, R^4 y q son según se los define en la reivindicación 1 y D se define como en la reivindicación 7a);

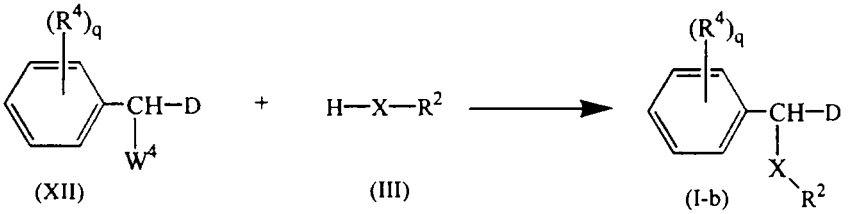
f) convertir un compuesto de fórmula (I-a-4) en un compuesto de fórmula (I-a-5) utilizando reacciones de transformación de grupos conocidas por los expertos,



(I-a-4) (I-a-5)

donde R^2, R^4 y q son según se los define en la reivindicación 1 y D se define como en la reivindicación 7a);

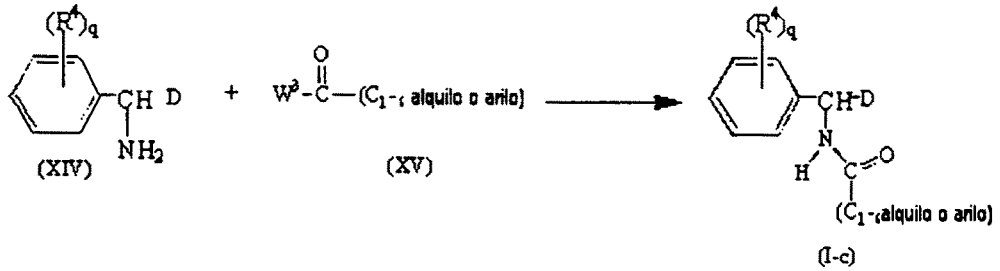
g) hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (XII) en el que W^4 es un grupo saliente adecuado con un producto intermedio de fórmula (III) opcionalmente en presencia de una base; obteniendo de ese modo un compuesto de fórmula (I-b);



(XII) (III) (I-b)

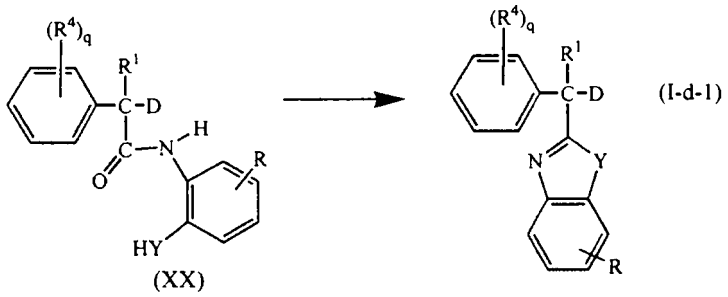
donde R^2, R^4, X y q son según se los define en la reivindicación 1 y D se define como en la reivindicación 7a);

h) hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (XIV) con un producto intermedio de fórmula (XV) en el que W^3 es un grupo saliente adecuado, en presencia de una base adecuada y opcionalmente en presencia de un disolvente inerte a los efectos de la reacción; obteniendo de ese modo un compuesto de fórmula (I-c);



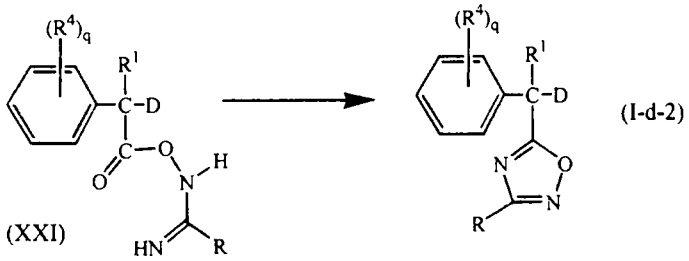
donde R^4 y q son según se los define en la reivindicación 1 y D se define como en la reivindicación 7a);

i) ciclar un producto intermedio de fórmula (XX) donde Y es O, S o NR^3, en un compuesto de fórmula (I-d-1), en presencia de un disolvente adecuado a una temperatura elevada;



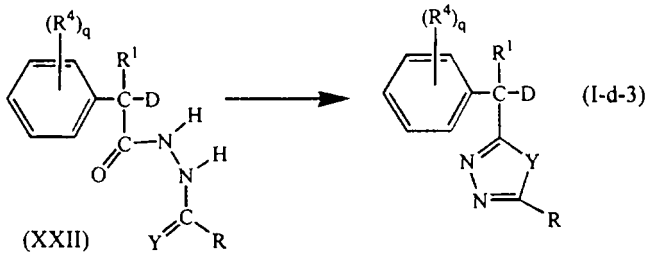
donde R, R^1, R^4 y q son según se los define en la reivindicación 1 y D se define como en la reivindicación 7a);

j) ciclar un producto intermedio de fórmula (XXI) en un compuesto de fórmula (I-d-2) en un disolvente inerte a los efectos de la reacción a una temperatura elevada,



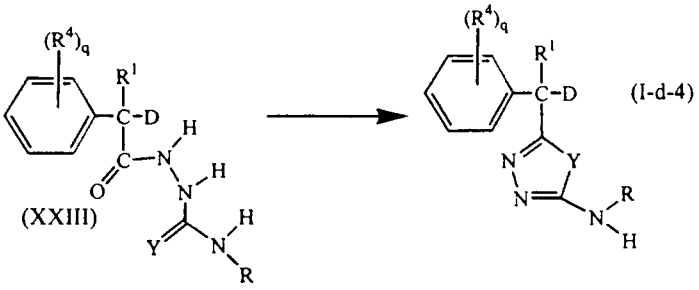
donde R, R^1, R^4 y q son según se los define en la reivindicación 1 y D se define como en la reivindicación 7a);

k) ciclar un producto intermedio de fórmula (XXII) en el que Y es O, S o NR^3, en un compuesto de fórmula (I-d-3), en un disolvente adecuado,



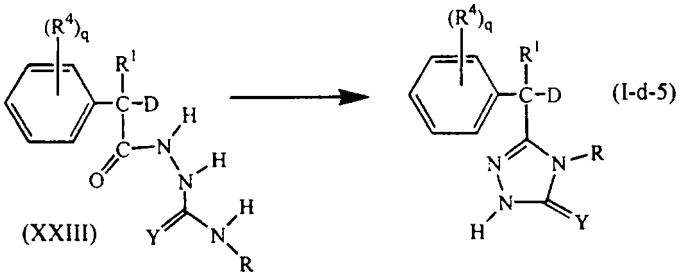
donde R, R^1, R^4 y q son según se los define en la reivindicación 1 y D se define como en la reivindicación 7a);

l) ciclar un producto intermedio de fórmula (XXIII) en el que Y es O, S o NR^3, en un compuesto de fórmula (I-d-4), en un disolvente inerte a los efectos de la reacción y en presencia de un ácido,



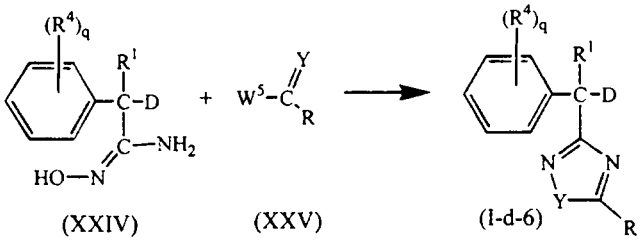
donde R, R^1, R^4 y q son según se los define en la reivindicación 1 y D se define como en la reivindicación 7a);

m) ciclar un producto intermedio de fórmula (XXIII) en el que Y es O, S o NR^3, en un compuesto de fórmula (I-d-5), en un disolvente inerte a los efectos de la reacción y en presencia de un ácido,



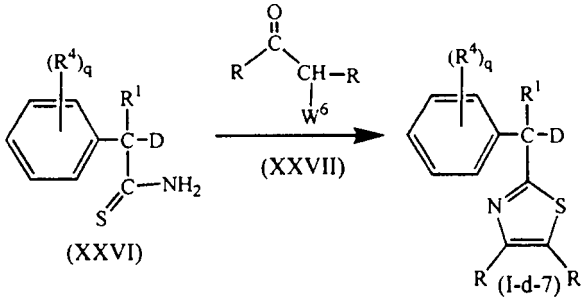
donde R, R^1, R^4 y q son según se los define en la reivindicación 1 y D se define como en la reivindicación 7a);

n) hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (XXIV) con un producto intermedio de fórmula (XXV) en el que Y es O, S o NR^3, y W^5 es un grupo saliente adecuado, formando de ese modo un compuesto de fórmula (I-d-6) en un disolvente inerte a los efectos de la reacción y en presencia de una base,



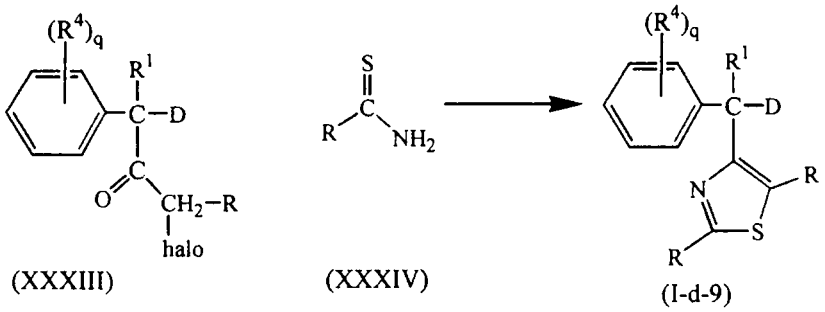
donde R, R^1, R^4 y q son según se los define en la reivindicación 1 y D se define como en la reivindicación 7a);

o) hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (XXVI) con un producto intermedio de fórmula (XXVII) en el que W^6 es un grupo saliente adecuado, formando de ese modo un compuesto de fórmula (I-d-7), en un disolvente inerte a los efectos de la reacción y en presencia de un ácido;



donde R, R^1, R^4 y q son según se los define en la reivindicación 1 y D se define como en la reivindicación 7a);

p) hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (XXXIII) con una tioamida de fórmula (XXXIV); formando de ese modo un compuesto de fórmula (I-d-9) en un disolvente inerte a los efectos de la reacción a una temperatura elevada;



(XXXIII) (XXXIV) (I-d-9)

donde R, R^1, R^4 y q son según se los define en la reivindicación 1 y D se define como en la reivindicación 7a).

8. Un proceso de marcado *in vitro* de un receptor que comprende los pasos de

a) radiomarcado de un compuesto como el que se define en la reivindicación 1;

b) administración de dicho compuesto radiomarcado a material biológico *in vitro*;

c) detección de las emisiones del compuesto radiomarcado.

9. Un proceso de obtención de imágenes *in vitro* de un órgano **caracterizado** por, la administración de una cantidad suficiente de un compuesto radiomarcado de fórmula (I) en una preparación apropiada, y la detección de las emisiones del compuesto radiactivo.