



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 316 374**

(51) Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07F 9/40 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

C07F 9/38 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **00948618 .4**

(96) Fecha de presentación : **12.07.2000**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1216247**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **26.06.2002**

(54) Título: **Imidazoimidazoles y triazoles en calidad de agentes antiinflamatorios.**

(30) Prioridad: **21.07.1999 US 144905 P**
26.08.1999 US 150939 P

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2009

(73) Titular/es:
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc.
900 Ridgebury Road, P.O. Box 368
Ridgefield, Connecticut 06877-0368, US

(72) Inventor/es: **Wu, Jiang-Ping;**
Kelly, Terence, Alfred;
Lemieux, Rene, M.;
Goldberg, Daniel, R.;
Emeigh, Jonathan, Emilian y
Sorcek, Ronald, J.

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

ES 2 316 374 T3

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

DESCRIPCIÓN

Imidazoimidazoles y triazoles en calidad de agentes antiinflamatorios.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere, en general, a una serie de nuevas moléculas pequeñas, su síntesis y su uso en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias.

10 **Antecedentes de la invención**

Las investigaciones desarrolladas a lo largo de la última década han ayudado a dilucidar los sucesos moleculares que acompañan a las interacciones intercelulares en el cuerpo, especialmente los sucesos implicados en el movimiento y la activación de las células del sistema inmune. Véase, en general, Springer, T. *Nature*, **1990**, 346, 425-434. Las proteínas de superficie de la célula, y especialmente las moléculas de adhesión celular ("CAM", del inglés Cellular Adhesion Molecules) y las "leucointegrinas", incluyendo LFA-1, MAC-1 y gp150.95 (cuyos nombres, según la nomenclatura de la OMS, son CD18/CD11a, CD18/CD11b y CD18/CD11c, respectivamente), han sido todas y cada una de ellas objeto de investigaciones y desarrollos farmacéuticos que tienen como meta la intervención en los procesos de extravasación de los leucocitos al centro de una lesión y movimiento de los leucocitos a destinos inequívocos. Por ejemplo, se cree actualmente que antes de la extravasación de los leucocitos, que es un componente básico de la respuesta inflamatoria, ocurre la activación de las integrinas expresadas constitutivamente sobre los leucocitos y va seguida por una sólida interacción ligando/receptor entre las integrinas (p. ej., LFA-1) y una o varias moléculas de adhesión intercelular (ICAM) distintas, designadas ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3 o ICAM-4, que se expresan sobre la superficie de las células endoteliales de los vasos sanguíneos y sobre otros leucocitos. La interacción de las CAM con las leucointegrinas es una etapa vital en el funcionamiento normal del sistema inmune. Ciertos procesos inmunes tales como la presentación del antígeno, la citotoxicidad mediada por las células T y la extravasación de los leucocitos, requieren todos ellos una adhesión celular mediada por la interacción de las ICAM con las leucointegrinas. Véase, generalmente Kishimoto, T. K.; Rothlein; R. R. *Adv. Pharmacol.* **1994**, 25, 117-138 y Diamond, M.; Springer, T. *Current Biology*, **1994**, 4, 506-532.

Se ha identificado un grupo de individuos que carecen de la expresión apropiada de leucointegrinas, un proceso denominado "Deficiencia en la adhesión de los leucocitos" (Anderson, D. C.; y col., *Fed. Proc.* **1985**, 44, 2671-2677 y Anderson, D. C.; y col., *J. Infect. Dis.* **1985**, 152, 668-689). Estos individuos son incapaces de montar una respuesta inflamatoria y/o inmune normal debido a una incapacidad de sus células para adherirse a sustratos celulares. Estos datos indican que las reacciones inmunes son mitigadas cuando los linfocitos son incapaces de adherirse de un modo normal debido a la falta de moléculas de adhesión funcionales de la familia CD18. En virtud del hecho de que los enfermos de LAD que carecen de CD18 no pueden montar una respuesta inflamatoria, se cree que el antagonismo de las interacciones entre CD18, CD11 e ICAM también inhibirá una respuesta inflamatoria.

Se ha demostrado que el antagonismo de la interacción entre las CAM y las leucointegrinas puede ser realizado por agentes dirigidos contra cualquiera de los componentes. Concretamente, el bloqueo de las CAM, tal como por ejemplo ICAM-1, o de las leucointegrinas, tal como por ejemplo LFA-1, por anticuerpos dirigidos contra una cualquiera o ambas de estas moléculas inhibe de forma eficaz las respuestas inflamatorias. Los modelos *in vitro* de inflamación y respuesta inmune inhibida por anticuerpos frente a CAM o leucointegrinas incluyen la proliferación de linfocitos inducida por un antígeno o mitógeno, la agregación homotípica de linfocitos, la citólisis mediada por células T y la tolerancia inducida específica de un antígeno. La importancia de los estudios *in vitro* está avalada por estudios *in vivo* con anticuerpos dirigidos contra ICAM-1 o LFA-1. Por ejemplo, los anticuerpos dirigidos contra LFA-1 pueden evitar el rechazo de un injerto de tiroides y prolongar la supervivencia de un aloinjerto de corazón en ratones (Gorski, A.; *Immunology Today*, **1994**, 15, 251-255). De mayor importancia es el hecho de que los anticuerpos dirigidos contra ICAM-1 han mostrado eficacia *in vivo* como agentes antiinflamatorios en enfermedades humanas tales como el rechazo de aloinjerto de riñón y la artritis reumatoide (Rothlein, R. R.; Scharschmidt, L., en: *Adhesion Molecules*; Ed. Wegner, C. D.; **1994**, 1-38, Cosimi, C. B.; y col., *J. Immunol.* **1990**, 144, 4604-4612 y Kavanaugh, A.; y col., *Arthritis Rheum.* **1994**, 37, 992-1004) y los anticuerpos dirigidos contra LFA-1 han demostrado efectos inmunosupresores en trasplante de médula ósea y en la prevención del rechazo precoz de aloinjertos de riñón (Fischer, A.; y col., *Lancet*, **1989**, 2, 1058-1060 y Le Mauff, B.; y col., *Transplantation*, **1991**, 52, 291-295).

También se ha demostrado que una forma soluble recombinante de ICAM-1 puede actuar como inhibidor de la interacción de ICAM-1 con LFA-1. La ICAM-1 soluble actúa como antagonista directo de las interacciones entre CD18, CD11 e ICAM-1 sobre las células y presenta actividad inhibidora en modelos *in vitro* de respuesta inmune, tales como la respuesta mixta de linfocitos humanos, la respuesta de las células T citotóxicas y la proliferación de células T en pacientes diabéticos en respuesta a las células insulares (Becker, J. C.; y col., *J. Immunol.* **1993**, 151, 7224 y Roep, B. O.; y col., *Lancet*, **1994**, 343, 1590).

Así, la técnica anterior ha demostrado que las moléculas proteicas grandes que antagonizan la unión de las CAM a las leucointegrinas tienen potencial terapéutico en la mitigación de las respuestas inflamatorias e inmunológicas asociadas frecuentemente con la patogénesis de muchas enfermedades autoinmunes o inflamatorias. Sin embargo, las proteínas tienen deficiencias significativas como agentes terapéuticos, incluyendo la incapacidad de ser administradas oralmente y la inmunorreactividad potencial que limita la utilidad de estas moléculas para administración crónica. Además, las terapias basadas en proteínas son, por lo general, caras de producir.

Se han descrito en la bibliografía varias moléculas pequeñas que afectan a la interacción de las CAM y las leucointegrinas. Se encontró que un producto natural aislado de la raíz de *Trichilia rubra* era inhibidor en una prueba de unión celular *in vitro* (Musza, L. L.; y col., *Tetrahedron*, **1994**, 50, 11369-11378). Se encontró que una serie de moléculas (Boschelli, D. H.; y col., *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 717 y Boschelli, D. H.; y col., *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 4597-4614) eran oralmente activas en una reacción de Arthus pasiva inversa, un modelo inducido de inflamación que se caracteriza por la acumulación de neutrófilos (Chang, Y. H.; y col., *Eur. J. Pharmacol.* **1992**, 69, 155-164). También se encontró otra serie de moléculas que eran oralmente activas en una reacción de hipersensibilidad de tipo retardado en ratas (Sanfilippo, P. J.; y col., *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 1057-1059). Parece ser que todas estas moléculas actúan de manera no específica, ya sea inhibiendo la transcripción de ICAM-1 junto con otras proteínas o actuando intracelularmente para inhibir la activación de las leucointegrinas por un mecanismo desconocido. Ninguna de las moléculas antagoniza directamente la interacción de las CAM con las leucointegrinas. Debido a la falta de potencia, la falta de selectividad y la falta de un mecanismo específico de acción, no es probable que las moléculas pequeñas descritas sean satisfactorias para uso terapéutico.

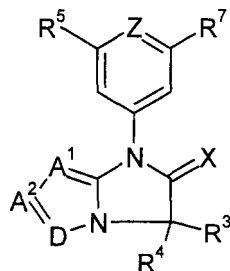
Resulta que las moléculas pequeñas con actividad similar a la de las moléculas proteicas grandes de antagonizar directa y selectivamente la unión de las CAM a las leucointegrinas serían agentes terapéuticos preferibles. El documento WO9839303 describe una clase de inhibidores de molécula pequeña de la interacción de LFA-1 e ICAM-1. El documento WO9911258 describe que el metabolito fúngico mevinolina y sus derivados se unen a LFA-1 y destruyen la interacción de LFA-1 e ICAM-1. El documento WO9949856 describe una clase de inhibidores peptidomiméticos de la unión de ICAM-1 a LFA-1 y Mac-1.

Compendio de la invención

Un primer aspecto de la invención comprende un método para tratar o prevenir enfermedades inflamatorias o mediadas por las células inmunes, que comprende la administración de ciertas moléculas pequeñas nuevas. Estos compuestos actúan inhibiendo la interacción de las moléculas de adhesión celular, específicamente antagonizando la unión de las moléculas de adhesión intercelular (incluyendo ICAM-1, ICAM-2 e ICAM-3) a las leucointegrinas (especialmente CD18/CD11a). Un segundo aspecto de la invención comprende nuevas moléculas pequeñas que tienen las actividades terapéuticas indicadas anteriormente. Un tercer aspecto de la invención comprende métodos para preparar estos nuevos compuestos. Un aspecto final de la invención comprende composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos mencionados anteriormente, que son adecuadas para la prevención o el tratamiento de procesos inflamatorios o mediados por las células inmunes.

Descripción detallada de la invención

En su primer y más amplio aspecto, la invención comprende compuestos de fórmula I



(I),

en la que:

A¹ es =N- o =C(H)-;

A² es =N-, =C(H)-, o =C(R')-, donde R' es halógeno, -CN, -O-alquilo, -CO₂-alquilo o -SO₂-alquilo, donde los restos alquilo anteriores tienen de 1 a 3 átomos de carbono;

D es =N-, =C(R¹)-, =C(H)-, =C(SO₂R¹)-, =C(S(O)R¹)-, =C(C(O)R¹)-, =C(C(O)H)-, =C(SR^{1a})-, =C(OR^{1a})- o =C(NHR^{1a})-,

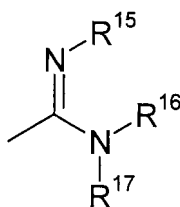
donde R¹ se selecciona de la clase constituida por:

(A) -R¹⁰⁰, que es:

alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo o cicloalqueno de 3 a 6 átomos de carbono, en cuyo grupo alquilo, alqueno, cicloalquilo o cicloalqueno, uno o más átomos de hidrógeno están opcional e independientemente sustituidos por:

ES 2 316 374 T3

- (i) halógeno,
- (ii) oxo,
- (iii) arilo o heteroarilo que se selecciona de la clase constituida por fenilo, naftilo, indolilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, quinolizínilo, cinolinilo, ftalaninilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y quinazolinilo, donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo arilo o heteroarilo están opcional e independientemente sustituidos por:
 - (a) alquilo de 1 a 3 átomos de carbono
 - (b) $-\text{COOH}$,
 - (c) $-\text{SO}_2\text{OH}$,
 - (d) $-\text{PO}(\text{OH})_2$,
 - (e) un grupo de fórmula $-\text{COOR}^8$, donde R^8 es alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono,
 - (f) un grupo de fórmula $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, donde R^9 y R^{10} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o acilo de 1 a 7 átomos de carbono, o donde R^9 y R^{10} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,
 - (g) un grupo de fórmula $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, donde R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o donde R^{11} y R^{12} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono de dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $\text{S}(\text{O})-$, SO_2- , $-\text{NH}-$, o $-\text{NMe}-$,
 - (h) un grupo de fórmula $-\text{OR}^{13}$, donde R^{13} es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono,
 - (i) un grupo de fórmula $-\text{SR}^{14}$, donde R^{14} es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono,
 - (j) $-\text{CN}$, o
 - (k) un grupo amidino de la fórmula

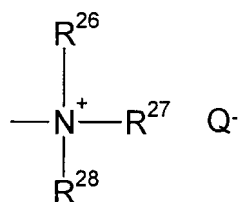


en la que R^{15} , R^{16} y R^{17} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono y donde dos de R^{15} , R^{16} y R^{17} pueden constituir adicionalmente un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el o los átomo(s) de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,

- (l) halógeno,
- (m) un grupo de fórmula $-\text{NHCONH}-$ alquilo, donde el resto alquilo contiene de 1 a 3 átomos de carbono,
- (n) un grupo de fórmula $-\text{NHCOO}-$ alquilo, donde el resto alquilo contiene 1 a 3 átomos de carbono,

ES 2 316 374 T3

- (iv) un grupo de fórmula $-\text{COOR}^{18}$, donde R^{18} es alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,
- (v) $-\text{CN}$,
- (vi) un grupo de fórmula $-\text{CONR}^{19}\text{R}^{20}$, donde R^{19} y R^{20} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o donde R^{19} y R^{20} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono de dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $\text{S}(\text{O})-$, SO_2- , $-\text{NH}-$, o $-\text{NMe}-$,
- (vii) un grupo de fórmula $-\text{OR}^{21}$, donde R^{21} es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo o acilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono, donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo o acilo están opcionalmente sustituidos por un grupo seleccionado independientemente de la clase constituida por $-\text{OH}$, $-\text{O}$ -alquilo (donde el resto alquilo contiene 1 a 6 átomos de carbono), $-\text{NH}_2$, $-\text{NHMe}$ y $-\text{NMe}_2$,
- (viii) un grupo de fórmula $-\text{SR}^{22}$, donde R^{22} es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono, donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo o acilo están opcionalmente sustituidos por un grupo seleccionado independientemente de la clase constituida por $-\text{OH}$, $-\text{O}$ -alquilo (donde el resto alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono), $-\text{NH}_2$, $-\text{NHMe}$ y $-\text{NMe}_2$,
- (ix) un grupo de fórmula $-\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$, en donde R^{23} y R^{24} son cada uno, independientemente,
- (a) un átomo de hidrógeno,
- (b) alquilo o acilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, donde dicho o dichos átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo o acilo están opcionalmente sustituidos por un grupo seleccionado independientemente de la clase constituida por $-\text{OH}$, $-\text{O}$ -alquilo (donde el resto alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono), $-\text{NH}_2$, $-\text{NHMe}$ y $-\text{NMe}_2$,
- (c) un grupo de la fórmula $-(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$, donde m es 0, 1 ó 2,
- (d) un grupo de la fórmula $-(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^{25}$, donde n es 0, 1 ó 2, y donde R^{25} es alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, o
- (e) un grupo de fórmula $-(\text{CH}_2)_n\text{CONHR}^{25}$, donde n es 0, 1 ó 2, y donde R^{25} es alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono,
- (x) un grupo cuaternario de la fórmula

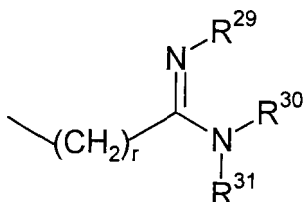


donde R^{26} , R^{27} y R^{28} son cada uno, independientemente, un grupo alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 7 átomos de carbono, y Q^- es un ion contrario farmacéuticamente aceptable,

- (xi) un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene de 3 a 7 átomos en el anillo seleccionados entre N, O, C y S, incluyendo pero sin limitarse a ellos, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, azepinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, benzodioxolilo, tetra-hidrotiofenilo y sulfolanilo, donde dicho grupo heterocíclico está opcionalmente mono- o poli-sustituido con oxo, y
- (xii) un grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,

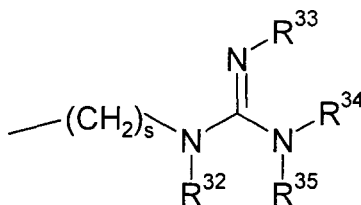
ES 2 316 374 T3

- (B) grupos ácido carboxílico ramificados o no ramificados de 3 a 6 átomos de carbono,
 (C) grupos ácido fosfónico ramificados o no ramificados de 2 a 6 átomos de carbono,
 (D) grupos ácido sulfónico ramificados o no ramificados de 2 a 6 átomos de carbono,
 (E) grupos amidino de fórmula



donde r es 2, 3, 4, 5 ó 6 y R^{29} , R^{30} y R^{31} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y donde dos de R^{29} , R^{30} y R^{31} pueden constituir adicionalmente un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el o los átomo(s) de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,

- (F) grupos guanidino de fórmula



donde s es 2, 3, 4, 5 ó 6, y R^{32} , R^{33} , R^{34} y R^{35} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y donde dos de R^{32} , R^{33} , R^{34} y R^{35} pueden constituir adicionalmente un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que, junto con el o los átomos de nitrógeno que hay entre ellos, forman un anillo heterocíclico,

- (G) arilo o heteroarilo que se selecciona de la clase constituida por fenilo, naftilo, indolilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizinilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, quinolizinilo, cinolinilo, ftalaninilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y quinazolinilo, donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo arilo o heteroarilo están opcional e independientemente sustituidos por:

- (i) alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,
- (ii) -COOH ,
- (iii) $\text{-SO}_2\text{OH}$,
- (iv) -PO(OH)_2 ,
- (v) un grupo de fórmula -COOR^{36} , donde R^{36} es alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono,
- (vi) un grupo de fórmula $\text{-NR}^{37}\text{R}^{38}$, donde R^{37} y R^{38} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o acilo de 1 a 7 átomos de carbono, o donde R^{37} y R^{38} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,
- (vii) un grupo de fórmula $\text{-CONR}^{39}\text{R}^{40}$, donde R^{39} y R^{40} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o donde R^{39} y R^{40} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono de dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por -O- , -S- , S(O)- , $\text{SO}_2\text{-}$, -NH- o -NMe- ,

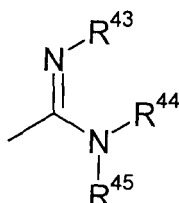
ES 2 316 374 T3

(viii) un grupo de fórmula $-OR^{41}$, donde R^{41} es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono,

(ix) un grupo de fórmula $-SR^{42}$, donde R^{42} es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono,

(x) $-CN$, o

(xi) un grupo amidino de fórmula



donde R^{43} , R^{44} y R^{45} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y donde dos de R^{43} , R^{44} y R^{45} pueden constituir adicionalmente un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo o los átomos de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,

(H) grupos de fórmula $-NR^{46}R^{47}$, donde R^{46} y R^{47} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, fenilo, que está opcionalmente mono- o poli-sustituido con halógeno, o R^{100} , donde R^{100} es como se ha definido aquí anteriormente,

(I) grupos heterocíclicos saturados o insaturados que contienen de 3 a 7 átomos en el anillo seleccionados entre N, O, C y S, o grupos heterocíclicos bicíclicos que contienen de 8 a 11 átomos seleccionados entre N, O, C y S, incluyendo, pero sin limitarse a ellos, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, azepinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, benzodioxolilo, tetrahidrotiofenilo y sulfolanilo, donde dicho grupo heterocíclico está opcionalmente mono- o poli-sustituido con restos seleccionados de la clase constituida por:

(i) oxo ,

(ii) $-OR^{101}$, donde R^{101} es:

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, donde cualquier átomo de hidrógeno de dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido por $-OH$, $-OR^{110}$ (donde R^{110} es un resto alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), $-NH_2$, $-NHMe$ o $-NMe_2$,

(c) acilo de 1 a 7 carbonos, donde cualquier átomo de hidrógeno de dicho grupo acilo está opcionalmente sustituido por $-OH$, $-OR^{111}$ (donde R^{111} es un resto alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), $-NH_2$, $-NHMe$ o $-NMe_2$,

(d) $CONR^{102}R^{103}$, donde R^{102} y R^{103} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos, o donde R^{102} y R^{103} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono de dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por $-O-$, $-S-$, $S(O)-$, SO_2- , $-NH-$ o $-NMe-$, o

(e) $-COOR^{104}$, donde R^{104} es alquilo de 1 a 7 átomos,

(iii) $-CONR^{105}R^{106}$, donde R^{105} y R^{106} son cada uno independientemente:

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) un alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos o cicloalquilo de 3 a 7 átomos,

(c) benzoílo,

ES 2 316 374 T3

(d) bencilo o

(e) fenilo, donde dicho anillo de fenilo está opcionalmente mono- o poli-sustituido con $-OR^{112}$, donde R^{112} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

o, donde R^{105} y R^{106} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono de dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por $-O-$, $-S-$, $S(O)-$, SO_2- , $-NH-$ o $-NMe-$,

(iv) $-COOR^{107}$, donde R^{107} es un átomo de hidrógeno, o alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono,

(v) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono, alqueno o alquino de 2 a 7 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 carbonos, donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo, alqueno, alquino o cicloalquilo está opcionalmente sustituido por un resto independientemente seleccionado de la clase constituida por:

(a) oxo ,

(b) $-OH$,

(c) $-OR^{113}$, donde R^{113} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

(d) $-OCOCH_3$,

(e) $-NH_2$,

(f) $-NHMe$,

(g) $-NMe_2$,

(h) $-CO_2H$, e

(i) $-CO_2R^{114}$, donde R^{114} es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,

(vi) acilo de 1 a 7 átomos de carbono, que puede ser lineal, ramificado o cíclico, y donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo acilo está opcionalmente sustituido por un resto seleccionado independientemente de la clase constituida por:

(a) $-OH$,

(b) $-OR^{115}$, donde R^{115} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

(c) $-NH_2$,

(d) $-NHMe$,

(e) $-NMe_2$,

(f) $-NHCOMe$,

(g) oxo ,

(h) $-CO_2R^{116}$, donde R^{116} es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,

(i) $-CN$,

(j) los átomos de halógeno,

(k) heterociclos seleccionados de la clase constituida por imidazolinilo, imidazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, azepinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, benzodioxolilo, tetrahidrotiofenilo y sulfolanilo, y

(l) arilo o heteroarilo seleccionado de la clase constituida por fenilo, naftilo, indolilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo,

ES 2 316 374 T3

imidazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, quinolizínilo, cinolinilo, ftalaninilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y quinazolinilo,

5

(vii) $-\text{SO}_2\text{R}^{108}$, donde R^{108} es:

10

15

20

25

30

- (a) arilo o heteroarilo que se selecciona del grupo constituido por fenilo, naftilo, indolilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, quinolizínilo, cinolinilo, ftalaninilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y quinazolinilo, donde dicho resto arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y $-\text{OR}^{117}$ (donde R^{117} es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),
- (b) un grupo heterocíclico seleccionado de la clase constituida por imidazolinilo, imidazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, azepinilo, tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, benzodioxolilo, tetrahidrotiofenilo y sulfolanilo, donde dicho grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y $-\text{OR}^{118}$ (donde R^{118} es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o
- (c) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos, donde dicho resto alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y $-\text{OR}^{119}$ (donde R^{119} es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),

(viii) $-\text{COR}^{109}$, donde R^{109} es:

35

40

45

50

55

60

65

- (a) arilo o heteroarilo que se selecciona de la clase constituida por fenilo, naftilo, indolilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, quinolizínilo, cinolinilo, ftalaninilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y quinazolinilo, donde dicho resto arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y $-\text{OR}^{120}$ (donde R^{120} es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),
- (b) un grupo heterocíclico seleccionado de la clase constituida por imidazolinilo, imidazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, azepinilo, tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, benzodioxolilo, tetrahidrotiofenilo y sulfolanilo, donde dicho heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, u $-\text{OR}^{121}$ (donde R^{121} es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o
- (c) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos, donde dicho resto alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos y $-\text{OR}^{122}$ (donde R^{122} es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),

(ix) $-\text{CHO}$,

(x) los átomos de halógeno, y

(xi) arilo o heteroarilo que se selecciona de la clase constituida por fenilo, naftilo, indolilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, quinolizínilo, cinolinilo, ftalaninilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y quinazolinilo,

(J) los átomos de halógeno, y

ES 2 316 374 T3

(K) -CN, y

donde R^{1a} es R^{100} ;

5 X es un átomo de oxígeno o azufre;

R^3 es:

(A) un átomo de hidrógeno, o

10 (B) alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 3 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono donde dicho grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con:

15 (i) un grupo de la fórmula $-OR^{48}$, donde R^{48} es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono, o

(ii) un grupo de la fórmula $-NR^{49}R^{50}$, donde R^{49} y R^{50} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, o acilo de 1 a 2 átomos de carbono;

20 R^4 es un grupo de fórmula $-(CR^{51}R^{52})_x(CR^{53}R^{54})_yR^{55}$, donde

x es 0 ó 1,

y es 0 ó 1,

25 R^{51} , R^{52} y R^{53} son cada uno, independientemente:

(A) un átomo de hidrógeno,

30 (B) un grupo de fórmula $-OR^{56}$, donde R^{56} es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono, o

(C) alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 3 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono,

35 R^{54} es:

(A) un grupo de fórmula R^{57} , donde R^{57} se selecciona independientemente de la misma clase que R^1 , o

40 (B) un grupo de fórmula $-OR^{58}$, donde R^{58} se selecciona independientemente de la misma clase que R^1 ;

R^{55} es:

45 arilo o heteroarilo que se selecciona de la clase constituida por fenilo, naftilo, indolilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, quinolizínilo, cinolinilo, ftalaninilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y quinazolinilo, donde uno o más de los átomos de hidrógeno de dicho grupo arilo o heteroarilo está opcional e independientemente sustituido por:

55 (A) R^{59} , que es arilo o heteroarilo seleccionado de la clase constituida por fenilo, naftilo, indolilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, quinolizínilo, cinolinilo, ftalaninilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y quinazolinilo, donde uno o más de los átomos de hidrógeno de dicho grupo arilo o heteroarilo está opcional e independientemente sustituido por:

(i) alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cuyo grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente mono- o polisustituido con halógeno u oxo,

65 (ii) un grupo de fórmula $-COOR^{60}$, donde R^{60} es alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono,

ES 2 316 374 T3

- (iii) un grupo de fórmula $-NR^{61}R^{62}$, donde R^{61} y R^{62} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo o fluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o acilo de 1 a 7 átomos de carbono, o donde R^{61} y R^{62} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,
- (iv) un grupo de fórmula $-CONR^{63}R^{64}$, donde R^{63} y R^{64} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo o fluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o donde R^{63} y R^{64} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,
- (v) un grupo de fórmula $-OR^{65}$, donde R^{65} es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo, fluoroalquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono,
- (vi) un grupo de fórmula $-SR^{66}$, donde R^{66} es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo, fluoroalquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono,
- (vii) $-CN$,
- (viii) nitro, o
- (ix) halógeno,
- (B) metilo, que está opcionalmente mono- o poli-sustituido con átomos de flúor y además está opcionalmente monosustituido con R^{59} ,
- (C) alquilo ramificado o no ramificado de 2 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cuyo grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente mono- o poli-sustituido con halógeno u oxo,
- (D) un grupo de fórmula $-COOR^{67}$, donde R^{67} es alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono,
- (E) un grupo de fórmula $-NR^{68}R^{69}$, donde R^{68} y R^{69} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo o fluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o acilo de 1 a 7 átomos de carbono, o donde R^{68} y R^{69} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde uno de R^{68} y R^{69} puede ser adicionalmente el grupo R^{59} ,
- (F) un grupo de fórmula $-CONR^{70}R^{71}$, donde R^{70} y R^{71} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo o fluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o donde R^{70} y R^{71} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde uno de R^{70} y R^{71} puede ser además el grupo R^{59} ,
- (G) un grupo de fórmula $-COR^{72}$, donde R^{72} es un átomo de hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono o R^{59} ,
- (H) un grupo de fórmula $-OR^{73}$, donde R^{73} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, fluoroalquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono, o R^{59} ,
- (I) un grupo de fórmula $-SR^{74}$, donde R^{74} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, fluoroalquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono, o R^{59} ,
- (J) $-CN$,
- (K) nitro, o
- (L) halógeno;
- R^5 es Cl o trifluorometilo;
- Z es $=N-$ o $=C(R^6)-$, donde R^6 es un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo, metilo o trifluorometilo; y

ES 2 316 374 T3

R^7 es un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo, metilo, -CN, nitro o trifluorometilo, con la condición de que cuando Z es =N- o =C(H)-, R^7 sea cloro, trifluorometilo, -CN o nitro;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Cuando se utiliza aquí el término “ion contrario farmacéuticamente aceptable” se refiere a cualquier ion contrario generalmente considerado por los expertos en la técnica farmacéutica como farmacéuticamente aceptable. Para una discusión de cuáles son los iones contrarios farmacéuticamente aceptables, se puede hacer referencia a Stephen M. Bergle, Lyle D. Bighley y Donald C. Monkhouse, “Pharmaceutical Salts”, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66 (1977), 1-19. A modo de ejemplo no limitativo, los iones cloruro, bromuro, acetato y sulfato son iones contrarios farmacéuticamente aceptables.

Son preferidos los compuestos de fórmula I en la que:

A^1 es =N- o =C(H)-;

A^2 es =N-, =C(H)- o =C(R')-, donde R' es halógeno, CN, -O-alquilo, -CO₂-alquilo o SO₂-alquilo, donde los restos alquilo anteriores tienen 1 a 3 átomos de carbono;

D es =N-, =C(R^1)-, =C(H)-, =C(SO₂ R^1)-, =C(S(O) R^1)-, =C(C(O) R^1)-, =C(C(O)H)-, =C(S R^{1a})-, =C(O R^{1a})- o =C(NHR^{1a})-,

donde R^1 se selecciona de la clase constituida por:

(A) - R^{100a} , que es:

alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, o cicloalquilo o cicloalqueno de 3 a 6 átomos de carbono, en cuyo grupo alquilo, alqueno, cicloalquilo o cicloalqueno uno o más átomos de hidrógeno están opcional e independientemente sustituidos por:

(i) halógeno,

(ii) oxo,

(iii) arilo o heteroarilo que se selecciona de la clase constituida por fenilo, naftilo, indolilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, isoindolilo, benzo[b]-furanilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, quinolizínilo, cinolinilo, ftalaninilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y quinazolinilo, donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo arilo o heteroarilo están opcional e independientemente sustituidos por:

(a) alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,

(b) -COOH,

(c) -SO₂OH,

(d) -PO(OH)₂,

(e) un grupo de fórmula -COOR⁸, donde R^8 es alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono,

(f) un grupo de fórmula -NR⁹R¹⁰, donde R^9 y R^{10} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o acilo de 1 a 7 átomos de carbono, o donde R^9 y R^{10} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,

(g) un grupo de fórmula -CONR¹¹R¹², donde R^{11} y R^{12} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o donde R^{11} y R^{12} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono en dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por -O-, -S-, S(O)-, SO₂-, -NH- o -NMe-,

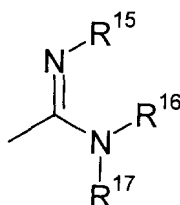
ES 2 316 374 T3

(h) un grupo de fórmula $-OR^{13}$, donde R^{13} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono,

(i) un grupo de fórmula $-SR^{14}$, donde R^{14} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono,

(j) $-CN$, o

(k) un grupo amidino de fórmula



donde R^{15} , R^{16} y R^{17} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono y donde dos de R^{15} , R^{16} y R^{17} pueden constituir adicionalmente un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el o los átomos de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,

(l) halógeno,

(m) un grupo de fórmula $-NHCONH$ -alquilo, donde el resto alquilo contiene de 1 a 3 átomos de carbono,

(n) un grupo de fórmula $-NHCOO$ -alquilo, donde el resto alquilo contiene de 1 a 3 átomos de carbono,

(iv) un grupo de fórmula $-COOR^{18}$, donde R^{18} es alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,

(v) $-CN$,

(vi) un grupo de fórmula $-CONR^{19}R^{20}$, donde R^{19} y R^{20} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o donde R^{19} y R^{20} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono de dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por $-O$ -, $-S$ -, $S(O)$ -, SO_2 -, $-NH$ - o $-NMe$ -,

(vii) un grupo de fórmula $-OR^{21}$, donde R^{21} es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo o acilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono, donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo o acilo está opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado independientemente de la clase constituida por $-OH$ -, $-O$ -alquilo (donde el resto alquilo contiene 1 a 6 átomos de carbono), $-NH_2$ -, $-NHMe$ y $-NMe_2$,

(viii) un grupo de fórmula $-SR^{22}$, donde R^{22} es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono, donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo o acilo están opcionalmente sustituidos por un grupo seleccionado independientemente de la clase constituida por $-OH$ -, $-O$ -alquilo (donde el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono), $-NH_2$ -, $-NHMe$ y $-NMe_2$,

(ix) un grupo de fórmula $-NR^{23}R^{24}$, donde R^{23} y R^{24} son cada uno, independientemente,

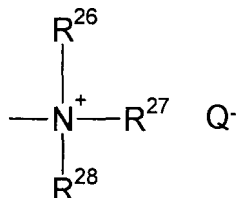
(a) un átomo de hidrógeno,

(b) alquilo o acilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, donde dicho o dichos átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo o acilo están opcionalmente sustituidos por un grupo seleccionado independientemente de la clase constituida por $-OH$ -, $-O$ -alquilo (donde el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono), $-NH_2$ -, $-NHMe$ y $-NMe_2$,

ES 2 316 374 T3

- (c) un grupo de fórmula $-(CH_2)_mCOOH$, donde m es 0, 1 ó 2,
- (d) un grupo de fórmula $-(CH_2)_nCOOR^{25}$, donde n es 0, 1 ó 2, y donde R^{25} es alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, o
- (e) un grupo de fórmula $-(CH_2)_nCONHR^{25}$, donde n es 0, 1 ó 2, y donde R^{25} es alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono,

- (x) un grupo cuaternario de fórmula

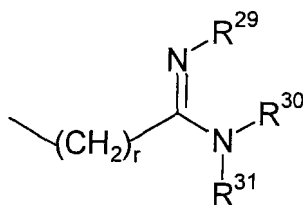


donde R^{26} , R^{27} y R^{28} son cada uno, independientemente, un grupo alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 7 átomos de carbono y Q^- es un ion contrario farmacéuticamente aceptable,

- (xi) un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene de 3 a 7 átomos en el anillo seleccionados entre N, O, C y S, incluyendo, pero sin limitarse a ellos, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, azepinilo, tetrahidro-piranilo, tetrahidrofuranilo, benzodioxolilo, tetrahidrotiofenilo y sulfolanilo, donde dicho grupo heterocíclico está opcionalmente mono- o poli-sustituido con oxo, y

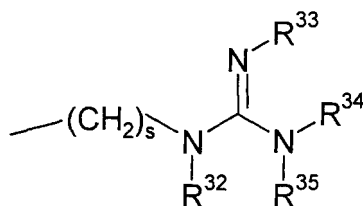
- (xii) un grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,

- (B) grupos ácido carboxílico ramificados o no ramificados de 3 a 6 átomos de carbono,
- (C) grupos ácido fosfónico ramificados o no ramificados de 2 a 6 átomos de carbono,
- (D) grupos ácido sulfónico ramificados o no ramificados de 2 a 6 átomos de carbono,
- (E) grupos amidino de la fórmula



donde r es 2, 3, 4, 5 ó 6, y R^{29} , R^{30} y R^{31} con cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y donde dos de R^{29} , R^{30} y R^{31} pueden constituir adicionalmente un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el o los átomos de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,

- (F) grupos guanidino de fórmula:

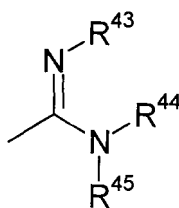


donde s es 2, 3, 4, 5 ó 6, y R^{32} , R^{33} , R^{34} y R^{35} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y donde dos de R^{32} , R^{33} , R^{34} y R^{35} pueden constituir adicionalmente un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el o los átomos de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,

ES 2 316 374 T3

(G) arilo o heteroarilo que se selecciona de la clase constituida por fenilo, naftilo, indolilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, quinolizínilo, cinolinilo, ftalaninilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y quinazolinilo, donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo arilo o heteroarilo están opcional e independientemente sustituidos por

- (i) alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,
- (ii) $-\text{COOH}$,
- (iii) $-\text{SO}_2\text{OH}$,
- (iv) $-\text{PO}(\text{OH})_2$,
- (v) un grupo de fórmula $-\text{COOR}^{36}$, donde R^{36} es alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono,
- (vi) un grupo de fórmula $-\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$, donde R^{37} y R^{38} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o acilo de 1 a 7 átomos de carbono, o donde R^{37} y R^{38} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,
- (vii) un grupo de fórmula $-\text{CONR}^{39}\text{R}^{40}$, donde R^{39} y R^{40} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o donde R^{39} y R^{40} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono en dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $\text{S}(\text{O})-$, SO_2- , $-\text{NH}-$ o $-\text{NMe}-$,
- (viii) un grupo de fórmula $-\text{OR}^{41}$, donde R^{41} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono,
- (ix) un grupo de fórmula $-\text{SR}^{42}$, donde R^{42} es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono,
- (x) $-\text{CN}$, o
- (xi) un grupo amidino de fórmula



donde R^{43} , R^{44} y R^{45} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y donde dos de R^{43} , R^{44} y R^{45} pueden constituir adicionalmente un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el o los átomos de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,

(H) grupos de fórmula $-\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$, donde R^{46} y R^{47} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, fenilo que está opcionalmente mono- o poli-sustituido con halógeno, o R^{100a} , donde R^{100a} es como se ha definido aquí anteriormente,

(I) grupos heterocíclicos saturados o insaturados que contienen de 3 a 7 átomos en el anillo seleccionados entre N, O, C y S, o grupos heterocíclicos bicíclicos que contienen de 8 a 11 átomos seleccionados entre N, O, C y S, incluyendo pero sin limitarse a ellos, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, azepinilo, tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo, benzodioxolilo, tetrahidrotiofenilo y sulfolanilo, donde dicho grupo heterocíclico está opcionalmente mono- o poli-sustituido con restos seleccionados independientemente de la clase constituida por:

ES 2 316 374 T3

- (i) oxo,
- (ii) $-\text{OR}^{101}$, donde R^{101} es:
 - (a) un átomo de hidrógeno,
 - (b) alquilo de 1 a 7 carbonos, donde cualquier átomo de hidrógeno de dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{110}$ (donde R^{110} es un resto alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), $-\text{NH}_2$, $-\text{NHMe}$ o $-\text{NMe}_2$,
 - (c) acilo de 1 a 7 carbonos, donde cualquier átomo de hidrógeno de dicho grupo acilo está opcionalmente sustituido por $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{111}$ (donde R^{111} es un resto alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), $-\text{NH}_2$, $-\text{NHMe}$ o $-\text{NMe}_2$,
 - (d) $-\text{CONR}^{102}\text{R}^{103}$, donde R^{102} y R^{103} son cada uno, independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos, o donde R^{102} y R^{103} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono en dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $\text{S}(\text{O})-$, SO_2- , $-\text{NH}-$ o $-\text{NMe}-$, o
 - (e) $-\text{COOR}^{104}$, donde R^{104} es alquilo de 1 a 7 átomos,
- (iii) $-\text{CONR}^{105}\text{R}^{106}$, donde R^{105} y R^{106} son cada uno, independientemente:
 - (a) un átomo de hidrógeno,
 - (b) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos o cicloalquilo de 3 a 7 átomos,
 - (c) benzoílo,
 - (d) bencilo o
 - (e) fenilo, donde dicho anillo de fenilo está opcionalmente mono- o poli-sustituido con $-\text{OR}^{112}$, donde R^{112} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o, donde R^{105} y R^{106} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono en dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $\text{S}(\text{O})-$, SO_2- , $-\text{NH}-$ o $-\text{NMe}-$,
- (iv) $-\text{COOR}^{107}$, donde R^{107} es un átomo de hidrógeno, o alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono,
- (v) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono, alquenilo o alquinilo de 2 a 7 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido por un resto seleccionado independientemente de la clase constituida por:
 - (a) oxo,
 - (b) $-\text{OH}$,
 - (c) $-\text{OR}^{113}$, donde R^{113} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,
 - (d) $-\text{OCOCH}_3$,
 - (e) $-\text{NH}_2$,
 - (f) $-\text{NHMe}$,
 - (g) $-\text{NMe}_2$,
 - (h) $-\text{CO}_2\text{H}$, y
 - (i) $-\text{CO}_2\text{R}^{114}$, donde R^{114} es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 7 carbonos,

ES 2 316 374 T3

(vi) acilo de 1 a 7 átomos de carbono, que puede ser lineal, ramificado o cíclico, y donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo acilo está opcionalmente sustituido por un resto seleccionado independientemente de la clase constituida por:

- (a) -OH,
- (b) -OR¹¹⁵, donde R¹¹⁵ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,
- (c) -NH₂,
- (d) -NHMe,
- (e) -NMe₂,
- (f) -NHCOMe,
- (g) oxo,
- (h) -CO₂R¹¹⁶, donde R¹¹⁶ es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,
- (i) -CN,
- (j) los átomos de halógeno,
- (k) heterociclos seleccionados de la clase constituida por imidazolinilo, imidazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, azepinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, benzodioxolilo, tetrahidrotiofenilo y sulfolanilo, y
- (l) arilo o heteroarilo seleccionado de la clase constituida por fenilo, naftilo, indolilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, quinolizínilo, cinolinilo, ftalaninilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y quinazolinilo,

(vii) -SOR¹⁰⁸, donde R¹⁰⁸ es:

- (a) arilo o heteroarilo que se selecciona del grupo constituido por fenilo, naftilo, indolilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, quinolizínilo, cinolinilo, ftalaninilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y quinazolinilo, donde dicho resto arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y -OR¹¹⁷ (donde R¹¹⁷ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),
- (b) un grupo heterocíclico seleccionado de la clase constituida por imidazolinilo, imidazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, azepinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, benzodioxolilo, tetrahidrotiofenilo y sulfolanilo, donde dicho grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados a partir de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y -OR¹¹⁸ (donde R¹¹⁸ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o
- (c) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos, donde dicho resto alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y -OR¹¹⁹ (donde R¹¹⁹ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),

(viii) -COR¹⁰⁹, donde R¹⁰⁹ es:

- (a) arilo o heteroarilo que se selecciona de la clase constituida por fenilo, naftilo, indolilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, ben-

ES 2 316 374 T3

zotiazolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, quinolizínilo, cinolinilo, ftalaninilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y quinazolinilo, donde dicho resto arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos y $-OR^{120}$ (donde R^{120} es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),

(b) un grupo heterocíclico seleccionado de la clase constituida por imidazolinilo, imidazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, azepinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, benzodioxolilo, tetrahidrotiofenilo y sulfolanilo, donde dicho heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, alquilos lineales o ramificados de 1 a 6 carbonos, u $-OR^{121}$ (donde R^{121} es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o

(c) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos, donde dicho resto alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y $-OR^{122}$ (donde R^{122} es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),

(ix) $-CHO$,

(x) los átomos de halógeno, y

(xi) arilo o heteroarilo que se selecciona de la clase constituida por fenilo, naftilo, indolilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, quinolizínilo, cinolinilo, ftalaninilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y quinazolinilo,

(J) los átomos de halógeno, y

(K) $-CN$ y,

donde R^{1a} es R^{100a} ,

X es un átomo de oxígeno o azufre;

R^3 es:

(A) un átomo de hidrógeno, o

(B) alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 3 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, donde dicho grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con:

(i) un grupo de fórmula $-OR^{48}$, donde R^{48} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono, o

(ii) un grupo de fórmula $-NR^{49}R^{50}$, donde R^{49} y R^{50} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, o acilo de 1 a 2 átomos de carbono;

R^4 es un grupo de fórmula $-CH_2R^{55}$, donde:

R^{55} es:

arilo o heteroarilo que se selecciona de la clase constituida por fenilo, naftilo, indolilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, quinolizínilo, cinolinilo, ftalaninilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y quinazolinilo, donde uno o más de los átomos de hidrógeno de dicho grupo arilo o heteroarilo está opcional e independientemente sustituido por:

(A) R^{59a} , que es arilo o heteroarilo seleccionado de la clase constituida por fenilo, naftilo, indolilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, quinolizínilo, cinolinilo, ftalaninilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y quinazolinilo, donde uno o más de los átomos de hidrógeno de dicho grupo arilo o heteroarilo está opcional e independientemente sustituido por:

ES 2 316 374 T3

- (i) alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cuyo grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente mono- o poli-sustituido con halógeno u oxo,
- 5 (ii) un grupo de fórmula $-\text{COOR}^{60}$, donde R^{60} es alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono,
- 10 (iii) un grupo de fórmula $-\text{NR}^{61}\text{R}^{62}$, donde R^{61} y R^{62} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo o fluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o acilo de 1 a 7 átomos de carbono, o donde R^{61} y R^{62} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,
- 15 (iv) un grupo de fórmula $-\text{CONR}^{63}\text{R}^{64}$, donde R^{63} y R^{64} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo o fluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o donde R^{63} y R^{64} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,
- 20 (v) un grupo de fórmula $-\text{OR}^{65}$, donde R^{65} es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo, fluoroalquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono,
- 25 (vi) un grupo de fórmula $-\text{SR}^{66}$, donde R^{66} es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo, fluoroalquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono,
- (vii) $-\text{CN}$,
- (viii) nitro, o
- 30 (ix) halógeno,
- (B) metilo, que está opcionalmente mono- o poli-sustituido con átomos de flúor y además está opcionalmente monosustituido con R^{59a} ,
- 35 (C) alquilo ramificado o no ramificado de 2 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cuyo grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente mono- o poli-sustituido con halógeno u oxo,
- 40 (D) un grupo de fórmula $-\text{COOR}^{67}$, donde R^{67} es alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono,
- 45 (E) un grupo de fórmula $-\text{NR}^{68}\text{R}^{69}$, donde R^{68} y R^{69} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo o fluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o acilo de 1 a 7 átomos de carbono o donde R^{68} y R^{69} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde uno de R^{68} y R^{69} puede ser adicionalmente el grupo R^{59a} ,
- 50 (F) un grupo de fórmula $-\text{CONR}^{70}\text{R}^{71}$, donde R^{70} y R^{71} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo o fluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o donde R^{70} y R^{71} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde uno de R^{70} y R^{71} pueden ser además el grupo R^{59a} ,
- 55 (G) un grupo de fórmula $-\text{COR}^{72}$, donde R^{72} es un átomo de hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono o R^{59a} ,
- 60 (H) un grupo de fórmula $-\text{O}^{73}$, donde R^{73} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, fluoroalquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono, o R^{59a} ,
- (I) un grupo de fórmula $-\text{SR}^{74}$, donde R^{74} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, fluoroalquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono, o R^{59a} ,
- 65 (J) $-\text{CN}$,
- (K) nitro, o

ES 2 316 374 T3

(L) halógeno;

R⁵ es Cl o trifluorometilo;

5 Z es =N- o =C(R⁶)-, donde R⁶ es un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo, metilo o trifluorometilo; y

R⁷ es un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo, metilo, -CN, nitro o trifluorometilo, con la condición de que cuando Z es =N- o =C(H)-, R⁷ sea cloro, trifluorometilo, -CN o nitro;

10 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Son más preferidos los compuestos de fórmula I en la que:

15 A¹ es =N- o =C(H)-;

A² es =N-, o =C(H)-;

20 D es =N-, =C(R¹)-, =C(H)-, =C(SO₂R¹)-, =C(C(O)H)- o =C(C(O)R¹)-, donde R¹ se selecciona de la clase constituida por:

(A) -R^{100b}, que es:

25 alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo o cicloalqueno de 3 a 6 átomos de carbono, en cuyo grupo alquilo, alqueno, cicloalquilo o cicloalqueno uno o más átomos de hidrógeno están opcional e independientemente sustituidos por:

(i) oxo,

30 (ii) fenilo, donde un átomo de hidrógeno de dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido por:

(a) alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,

(b) -COOH,

35 (c) -SO₂OH,

(d) -PO(OH)₂,

40 (e) un grupo de fórmula -COOR⁸, donde R⁸ es alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono,

45 (f) un grupo de fórmula -NR⁹R¹⁰, donde R⁹ y R¹⁰ son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o acilo de 1 a 7 átomos de carbono, o donde R⁹ y R¹⁰ constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,

50 (g) un grupo de fórmula -CONR¹¹R¹², donde R¹¹ y R¹² son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o donde R¹¹ y R¹² constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono en dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por -O-, -NH- o -NMe-,

55 (h) un grupo de fórmula -OR¹³, donde R¹³ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono,

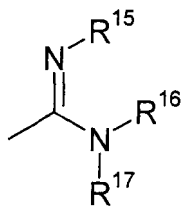
60 (i) un grupo de fórmula -SR¹⁴, donde R¹⁴ es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono,

(j) -CN, o

65

ES 2 316 374 T3

(k) un grupo amidino de fórmula



donde R^{15} , R^{16} y R^{17} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono y donde dos de R^{15} , R^{16} y R^{17} pueden constituir además un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el o los átomos de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,

(l) un grupo de fórmula -NHCONH- alquilo, donde el resto alquilo contiene 1 a 3 átomos de carbono,

(m) un grupo de fórmula -NHCOO- alquilo, donde el resto alquilo contiene 1 a 3 átomos de carbono,

(iii) un grupo de fórmula -COOR^{18} , donde R^{18} es alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,

(iv) un grupo de fórmula $\text{-CONR}^{19}\text{R}^{20}$, donde R^{19} y R^{20} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o donde R^{19} y R^{20} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono en dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por -O- , -NH- o -NMe- ,

(v) un grupo de fórmula -O^{21} , donde R^{21} es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo o acilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono, donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo o acilo están opcionalmente sustituidos por un grupo seleccionado independientemente de la clase constituida por -OH , -O- alquilo (donde el resto alquilo contiene 1 a 6 átomos de carbono), -NH_2 , -NHMe y -NMe_2 ,

(vi) un grupo de fórmula $\text{-NR}^{23}\text{R}^{24}$, donde R^{23} y R^{24} son cada uno, independientemente,

(a) un átomo de hidrógeno,

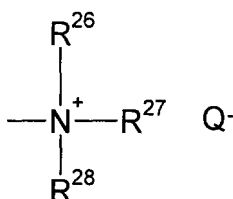
(b) alquilo o acilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, donde dichos átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo o acilo están opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado independientemente de la clase constituida por -OH , -O- alquilo (donde el resto alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono), -NH_2 , -NHMe y -NMe_2 ,

(c) un grupo de fórmula $\text{-(CH}_2)_m\text{COOH}$, donde m es 0, 1 ó 2,

(d) un grupo de fórmula $\text{-(CH}_2)_n\text{COOR}^{25}$, donde n es 0, 1 ó 2, y donde R^{25} es alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, o

(e) un grupo de fórmula $\text{-(CH}_2)_n\text{CONHR}^{25}$, donde n es 0, 1 ó 2, y donde R^{25} es alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono,

(vii) un grupo cuaternario de fórmula



ES 2 316 374 T3

donde R^{26} , R^{27} y R^{28} son cada uno, independientemente, un grupo alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 7 átomos de carbono y Q^- es un ion contrario farmacéuticamente aceptable, o

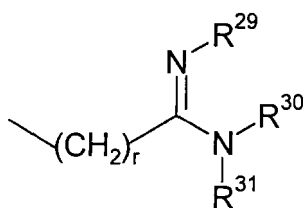
(viii) un grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,

(B) grupos ácido carboxílico ramificados o no ramificados de 3 a 6 átomos de carbono,

(C) grupos ácido fosfónico ramificados o no ramificados de 2 a 6 átomos de carbono,

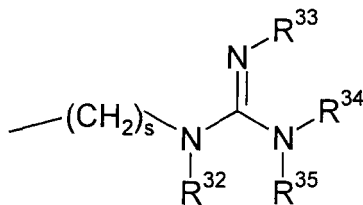
(D) grupos ácido sulfónico ramificados o no ramificados de 2 a 6 átomos de carbono,

(E) grupos amidino de fórmula



donde r es 2, 3, 4, 5 ó 6, y R^{29} , R^{30} y R^{31} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y donde dos de R^{29} , R^{30} y R^{31} pueden además constituir un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el o los átomos de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,

(F) grupos guanidino de fórmula



donde s es 2, 3, 4, 5 ó 6, y R^{32} , R^{33} , R^{34} y R^{35} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y donde dos de R^{32} , R^{33} , R^{34} y R^{35} pueden constituir adicionalmente un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el o los átomos de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,

(G) fenilo, donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo fenilo están opcional e independientemente sustituidos por:

(i) alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,

(ii) $-COOH$,

(iii) $-SO_2OH$,

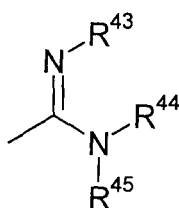
(iv) $-PO(OH)_2$,

(v) un grupo de fórmula $-COOR^{36}$, donde R^{36} es alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono,

(vi) un grupo de fórmula $-NR^{37}R^{38}$, donde R^{37} y R^{38} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o acilo de 1 a 7 átomos de carbono, o donde R^{37} y R^{38} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,

ES 2 316 374 T3

- (vii) un grupo de fórmula $-\text{CONR}^{39}\text{R}^{40}$, donde R^{39} y R^{40} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o donde R^{39} y R^{40} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono de dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ o $-\text{NMe}-$,
- (viii) un grupo de fórmula $-\text{OR}^{41}$, donde R^{41} es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono,
- (ix) un grupo de fórmula $-\text{SR}^{42}$, donde R^{42} es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono,
- (x) $-\text{CN}$, o
- (xi) un grupo amidino de fórmula



donde R^{43} , R^{44} y R^{45} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y donde dos de R^{43} , R^{44} y R^{45} pueden constituir adicionalmente un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el o los átomos de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,

- (H) grupos de fórmula $-\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$, donde R^{46} y R^{47} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, fenilo que está opcionalmente mono- o poli-sustituido con halógeno, o R^{100b} , donde R^{100b} es como se ha definido aquí anteriormente,
- (I) grupos heterocíclicos saturados o insaturados seleccionados a partir de la clase constituida por imidazolinilo, imidazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, azepinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, benzodioxolilo, tetrahidrotiofenilo y sulfolanilo, donde dicho grupo heterocíclico está opcionalmente mono- o poli-sustituido con restos seleccionados independientemente de la clase constituida por:
 - (i) oxo ,
 - (ii) $-\text{OR}^{101}$, donde R^{101} es:
 - (a) un átomo de hidrógeno,
 - (b) alquilo de 1 a 7 carbonos, donde cualquier átomo de hidrógeno de dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{110}$ (donde R^{110} es un resto alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), $-\text{NH}_2$, $-\text{NHMe}$ o $-\text{NMe}_2$,
 - (c) acilo de 1 a 7 carbonos, donde cualquier átomo de hidrógeno de dicho grupo acilo está opcionalmente sustituido por $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{111}$ (donde R^{111} es un resto alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), $-\text{NH}_2$, $-\text{NHMe}$ o $-\text{NMe}_2$,
 - (d) $-\text{CONR}^{102}\text{R}^{103}$, donde R^{102} y R^{103} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos, o donde R^{102} y R^{103} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono en dicho puente hidrocarbonado está sustituido opcionalmente por $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ o $-\text{NMe}-$, o
 - (e) $-\text{COOR}^{104}$, donde R^{104} es alquilo de 1 a 7 átomos,
 - (iii) $-\text{CONR}^{105}\text{R}^{106}$, donde R^{105} y R^{106} son cada uno, independientemente,
 - (a) un átomo de hidrógeno,

ES 2 316 374 T3

- (b) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos o cicloalquilo de 3 a 7 átomos,
- (c) benzoílo,
- 5 (d) bencilo o
- (e) fenilo, donde dicho anillo de fenilo está opcionalmente mono- o poli-sustituido con -OR¹¹², donde R¹¹² es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,
- 10 o, donde R¹⁰⁵ y R¹⁰⁶ constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono de dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por -O-, -NH- o -NMe-,
- 15 (iv) -COOR¹⁰⁷, donde R¹⁰⁷ es un átomo de hidrógeno, o alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono,
- (v) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono, alqueniilo o alquinilo de 2 a 7 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 carbonos, donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo, alqueniilo, alquinilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido por un resto seleccionado independientemente de la clase constituida por:
- 20 (a) oxo,
- (b) -OH,
- 25 (c) -OR¹¹³, donde R¹¹³ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.
- (d) -OCOCH₃,
- 30 (e) -NH₂,
- (f) -NHMe,
- (g) -NMe₂,
- 35 (h) -CO₂H, e
- (i) -CO₂R¹¹⁴, donde R¹¹⁴ es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 carbonos,
- 40 (vi) acilo de 1 a 7 átomos de carbono, que puede ser lineal, ramificado o cíclico, y donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo acilo está opcionalmente sustituido por un resto seleccionado independientemente de la clase constituida por:
- 45 (a) -OH,
- (b) -OR¹¹⁵, donde R¹¹⁵ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,
- 50 (c) -NH₂,
- (d) -NHMe,
- (e) -NMe₂,
- 55 (f) -NHCOMe,
- (g) oxo,
- 60 (h) -CO₂R¹¹⁶, donde R¹¹⁶ es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,
- (j) los átomos de halógeno,
- 65 (k) heterociclos seleccionados de la clase constituida por imidazolinilo, imidazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, azepinilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrofurano, benzodioxolilo, tetrahidrotiofenilo y sulfolanilo, y

ES 2 316 374 T3

- (l) arilo o heteroarilo seleccionado de la clase constituida por fenilo, naftilo, indolilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, quinolizínilo, cinolinilo, ftalaninilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y quinazolinilo,

(vii) $-\text{SO}_2\text{R}^{108}$, donde R^{108} es:

- (a) arilo o heteroarilo que se selecciona del grupo constituido por fenilo, naftilo, indolilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, quinolizínilo, cinolinilo, ftalaninilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y quinazolinilo, donde dicho resto arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y $-\text{OR}^{117}$ (donde R^{117} es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),
- (b) un grupo heterocíclico seleccionado de la clase constituida por imidazolinilo, imidazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, azepinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, benzodioxolilo, tetrahidrotiofenilo y sulfolanilo, donde dicho grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos y $-\text{OR}^{118}$ (donde R^{118} es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o
- (c) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos, donde dicho resto alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y $-\text{OR}^{119}$ (donde R^{119} es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),

(viii) $-\text{COR}^{109}$, donde R^{109} es:

- (a) arilo o heteroarilo que se selecciona de la clase constituida por fenilo, naftilo, indolilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, quinolizínilo, cinolinilo, ftalaninilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y quinazolinilo, donde dicho resto arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y $-\text{OR}^{120}$ (donde R^{120} es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),
- (b) un grupo heterocíclico seleccionado de la clase constituida por imidazolinilo, imidazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, azepinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, benzodioxolilo, tetrahidrotiofenilo y sulfolanilo, donde dicho heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, u $-\text{OR}^{121}$ (donde R^{121} es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o
- (c) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos, donde dicho resto alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y $-\text{OR}^{122}$ (donde R^{122} es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),

(ix) $-\text{CHO}$,

(x) los átomos de halógeno, y

(xi) arilo o heteroarilo que se selecciona de la clase constituida por fenilo, naftilo, indolilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, isoindolilo, benzo[b]-furanilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, quinolizínilo, cinolinilo, ftalaninilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y quinazolinilo,

ES 2 316 374 T3

(J) los átomos de halógeno,

(K) -CN,

5 X es un átomo de oxígeno;

R³ es alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 3 átomos de carbono;

10 R⁴ es un grupo de fórmula -CH₂R⁵⁵, donde:

R⁵⁵ es:

arilo o heteroarilo que se selecciona de la clase constituida por fenilo, piridilo y pirimidinilo, donde uno o más de los átomos de hidrógeno de dicho grupo arilo o heteroarilo está opcional e independientemente sustituido por:

(A) R^{59b}, que es arilo o heteroarilo seleccionado de la clase constituida por fenilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo y tiazolilo, donde uno de los átomos de hidrógeno de dicho grupo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por:

(i) alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cuyo grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente mono- o polisustituido con halógeno u oxo,

(ii) -CN,

(iii) nitro, o

(iv) halógeno,

(B) metilo, que está opcionalmente trisustituido con átomos de flúor o está opcionalmente monosustituido con R^{59b},

(C) alquilo ramificado o no ramificado de 2 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cuyo grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente monosustituido con halógeno u oxo,

(D) un grupo de fórmula -COOR⁶⁷, donde R⁶⁷ es alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono,

(E) un grupo de fórmula -COR⁷², donde R⁷² es un átomo de hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono o R^{59b},

(F) un grupo de fórmula -OR⁷³, donde R⁷³ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, fluoroalquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono, o R^{59b},

(G) -CN,

(H) nitro, o

(I) halógeno;

R⁵ es Cl;

55 Z es =C(H)-; y

R⁷ es Cl;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Todavía más preferidos son los compuestos de fórmula I, en la que:

65 A¹ es =N-;

A² es =C(H)-;

ES 2 316 374 T3

D es $=C(R^1)-$, $=C(H)-$, $=C(SO_2R^1)-$, $=C(C(O)H)-$ o $=C(C(O)R^1)-$, donde R^1 se selecciona de la clase constituida por:

(A) $-R^{100c}$, que es:

alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo o cicloalquenilo de 3 a 6 átomos de carbono, en cuyo grupo alquilo, alquenilo, cicloalquilo o cicloalquenilo uno o más átomos de hidrógeno están opcional e independientemente sustituidos por:

(i) oxo,

(ii) fenilo, donde un átomo de hidrógeno de dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido por:

(a) alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,

(b) $-COOH$,

(c) $-SO_2OH$,

(d) $-PO(OH)_2$,

(e) un grupo de fórmula $-COOR^8$, donde R^8 es alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono,

(f) un grupo de fórmula $-NR^9R^{10}$, donde R^9 y R^{10} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o acilo de 1 a 7 átomos de carbono, o donde R^9 y R^{10} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,

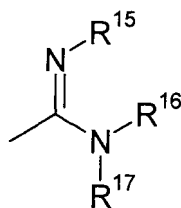
(g) un grupo de fórmula $-CONR^{11}R^{12}$, donde R^{11} y R^{12} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o donde R^{11} y R^{12} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono en dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por $-O-$, $-NH-$ o $-NMe-$,

(h) un grupo de fórmula $-OR^{13}$, donde R^{13} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono,

(i) un grupo de fórmula $-SR^{14}$, donde R^{14} es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono,

(j) $-CN$,

(k) un grupo amidino de fórmula



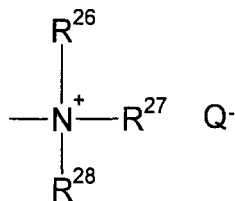
donde R^{15} , R^{16} y R^{17} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono y donde dos de R^{15} , R^{16} y R^{17} pueden constituir además un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el o los átomos de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,

(l) un grupo de fórmula $-NHCONH-$ alquilo, donde el resto alquilo contiene 1 a 3 átomos de carbono,

(m) un grupo de fórmula $-NHCOO-$ alquilo, donde el resto alquilo contiene 1 a 3 átomos de carbono,

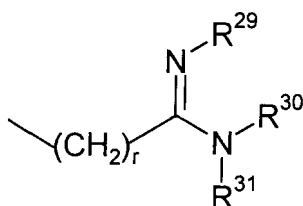
ES 2 316 374 T3

- (iii) un grupo de fórmula $-\text{COOR}^{18}$, donde R^{18} es alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,
- (iv) un grupo de fórmula $-\text{CONR}^{19}\text{R}^{20}$, donde R^{19} y R^{20} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o donde R^{19} y R^{20} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono en dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ o $-\text{NMe}-$,
- (v) un grupo de fórmula $-\text{OR}^{21}$, donde R^{21} es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo o acilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono, donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo o acilo están opcionalmente sustituidos por un grupo seleccionado independientemente de la clase constituida por $-\text{OH}$, $-\text{O}$ -alquilo (donde el resto alquilo contiene 1 a 6 átomos de carbono), $-\text{NH}_2$, $-\text{NHMe}$ y $-\text{NMe}_2$,
- (vi) un grupo de fórmula $-\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$, donde R^{23} y R^{24} son cada uno, independientemente,
- (a) un átomo de hidrógeno,
 - (b) alquilo o acilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, donde dichos átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo o acilo están opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado independientemente de la clase constituida por $-\text{OH}$, $-\text{O}$ -alquilo (donde el resto alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono), $-\text{NH}_2$, $-\text{NHMe}$ y $-\text{NMe}_2$,
 - (c) un grupo de fórmula $-(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$, donde m es 0, 1 ó 2,
 - (d) un grupo de fórmula $-(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^{25}$, donde n es 0, 1 ó 2, y donde R^{25} es alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, o
 - (e) un grupo de fórmula $-(\text{CH}_2)_n\text{CONHR}^{25}$, donde n es 0, 1 ó 2, y donde R^{25} es alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono,
- (vii) un grupo cuaternario de fórmula



donde R^{26} , R^{27} y R^{28} son cada uno, independientemente, un grupo alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 7 átomos de carbono y Q^- es un ion contrario farmacéuticamente aceptable, o

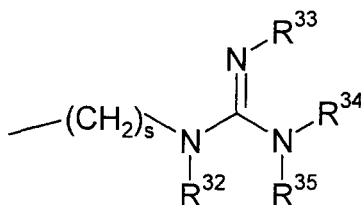
- (viii) un grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,
- (B) grupos ácido carboxílico ramificados o no ramificados de 3 a 6 átomos de carbono,
- (C) grupos ácido fosfónico ramificados o no ramificados de 2 a 6 átomos de carbono,
- (D) grupos ácido sulfónico ramificados o no ramificados de 2 a 6 átomos de carbono,
- (E) grupos amidino de fórmula



ES 2 316 374 T3

donde r es 2, 3, 4, 5 ó 6, y R^{29} , R^{30} y R^{31} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y donde dos de R^{29} , R^{30} y R^{31} pueden además constituir un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el o los átomos de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,

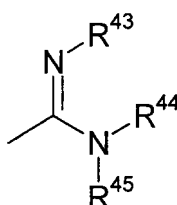
(F) grupos guanidino de fórmula



donde s es 2, 3, 4, 5 ó 6, y R^{32} , R^{33} , R^{34} y R^{35} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y donde dos de R^{32} , R^{33} , R^{34} y R^{35} pueden constituir adicionalmente un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el o los átomos de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,

(G) fenilo, donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo fenilo están opcional e independientemente sustituidos por:

- (i) alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,
- (ii) $-\text{COOH}$,
- (iii) $-\text{SO}_2\text{OH}$,
- (iv) $-\text{PO}(\text{OH})_2$,
- (v) un grupo de fórmula $-\text{COOR}^{36}$, donde R^{36} es alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono,
- (vi) un grupo de fórmula $-\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$, donde R^{37} y R^{38} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o acilo de 1 a 7 átomos de carbono, o donde R^{37} y R^{38} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,
- (vii) un grupo de fórmula $-\text{CONR}^{39}\text{R}^{40}$, donde R^{39} y R^{40} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o donde R^{39} y R^{40} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono de dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ o $-\text{NMe}-$,
- (viii) un grupo de fórmula $-\text{O}^{41}$, donde R^{41} es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono,
- (ix) un grupo de fórmula $-\text{SR}^{42}$, donde R^{42} es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono,
- (x) $-\text{CN}$, o
- (xi) un grupo amidino de fórmula



ES 2 316 374 T3

donde R^{43} , R^{44} y R^{45} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y donde dos de R^{43} , R^{44} y R^{45} pueden constituir adicionalmente un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el o los átomos de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,

(H) grupos de fórmula $-NR^{46}R^{47}$, donde R^{46} y R^{47} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, fenilo que está opcionalmente monosustituido con halógeno, o R^{100c} , donde R^{100c} es como se ha definido aquí anteriormente,

(I) grupos heterocíclicos saturados o insaturados seleccionados a partir de la clase constituida por pirroli- nilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, donde dichos grupos hetero- cíclicos están opcionalmente mono- o poli-sustituidos con restos seleccionados independientemente de la clase constituida por:

(i) oxo,

(ii) $-OR^{101}$, donde R^{101} es:

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) alquilo de 1 a 7 carbonos, donde cualquier átomo de hidrógeno de dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con $-OH$, $-OR^{110}$ (donde R^{110} es un resto alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), $-NH_2$, $-NHMe$ o $-NMe_2$,

(c) acilo de 1 a 7 carbonos, donde cualquier átomo de hidrógeno de dicho grupo acilo está opcionalmente sustituido por $-OH$, $-OR^{111}$ (donde R^{111} es un resto alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), $-NH_2$, $-NHMe$ o $-NMe_2$,

(d) $-CONR^{102}R^{103}$, donde R^{102} y R^{103} son cada uno, independientemente, un átomo de hidró- geno o alquilo de 1 a 7 átomos, o donde R^{102} y R^{103} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay en- tre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono en dicho puente hidrocarbonado está sustituido opcionalmente por $-O-$, $-NH-$ o $-NMe-$, o

(e) $-COOR^{104}$, donde R^{104} es alquilo de 1 a 7 átomos,

(iii) $-CONR^{105}R^{106}$, donde R^{105} y R^{106} son cada uno, independientemente,

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos o cicloalquilo de 3 a 7 átomos,

(c) benzoílo,

(d) bencilo o

(e) fenilo, donde dicho anillo de fenilo está opcionalmente mono- o poli-sustituido con $-OR^{112}$, donde R^{112} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

o, donde R^{105} y R^{106} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono de dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por $-O-$, $-NH-$ o $-NMe-$,

(iv) $-COOR^{107}$, donde R^{107} es un átomo de hidrógeno, o alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono,

(v) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono, alquenilo o alquinilo de 2 a 7 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 carbonos, donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido por un resto selecciona- do independientemente de la clase constituida por:

(a) oxo,

(b) $-OH$,

(c) $-O^{113}$, donde R^{113} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

ES 2 316 374 T3

- (d) $-\text{OCOCH}_3$,
- (e) $-\text{NH}_2$,
- 5 (f) $-\text{NHMe}$,
- (g) $-\text{NMe}_2$,
- (h) $-\text{CO}_2\text{H}$, e
- 10 (i) $-\text{CO}_2\text{R}^{114}$, donde R^{114} es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 carbonos,
- (vi) acilo de 1 a 7 átomos de carbono, que puede ser lineal, ramificado o cíclico, y donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo acilo está opcionalmente sustituido por un resto seleccionado independientemente de la clase constituida por:
- 15 (a) $-\text{OH}$,
- (b) $-\text{OR}^{115}$, donde R^{115} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,
- 20 (c) $-\text{NH}_2$,
- (d) $-\text{NHMe}$,
- 25 (e) $-\text{NMe}_2$,
- (f) $-\text{NHCOMe}$,
- (g) oxo ,
- 30 (h) $-\text{CO}_2\text{R}^{116}$, donde R^{116} es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,
- (i) $-\text{CN}$,
- 35 (j) los átomos de halógeno,
- (k) heterociclos seleccionados de la clase constituida por pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, y
- 40 (l) arilo o heteroarilo seleccionado de la clase constituida por fenilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo y oxazolilo,
- (vii) $-\text{SO}_2\text{R}^{108}$, donde R^{108} es:
- 45 (a) arilo o heteroarilo que se selecciona del grupo constituido por fenilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo y pirazolilo, donde dicho resto arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y $-\text{OR}^{117}$ (donde R^{117} es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),
- 50 (b) un grupo heterocíclico seleccionado de la clase constituida por pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, donde dicho grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos y $-\text{OR}^{118}$ (donde R^{118} es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o
- 55 (c) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos, donde dicho resto alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y $-\text{OR}^{119}$ (donde R^{119} es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),
- 60 (viii) $-\text{COR}^{109}$, donde R^{109} es:
- 65 (a) arilo o heteroarilo que se selecciona de la clase constituida por fenilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo y pirazolilo, donde dicho resto arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase

ES 2 316 374 T3

constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y -OR¹²⁰ (donde R¹²⁰ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),

- (b) un grupo heterocíclico seleccionado de la clase constituida por pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, alquilos lineales o ramificados de 1 a 6 carbonos, u -OR¹²¹ (donde R¹²¹ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o
- (c) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos, donde dicho resto alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y -OR¹²² (donde R¹²² es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),
- (ix) -CHO,
- (x) los átomos de halógeno, y
- (xi) arilo o heteroarilo que se selecciona de la clase constituida por fenilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo e imidazolilo,
- (J) los átomos de halógeno, y
- (K) -CN,
- X es un átomo de oxígeno;
- R³ es alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 3 átomos de carbono;
- R⁴ es un grupo de fórmula -CH₂R⁵⁵, donde:
- R⁵⁵ es:
- fenilo, que está opcionalmente sustituido en la posición 4 con:
- (A) R^{59c}, que es arilo o heteroarilo seleccionado de la clase constituida por fenilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo y furilo, donde uno de los átomos de hidrógeno de dicho grupo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por:
- (i) alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cuyo grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente mono- o polisustituido con halógeno u oxo,
- (ii) -CN,
- (iii) nitro, o
- (iv) halógeno,
- (B) metilo,
- (C) alquilo ramificado o no ramificado de 2 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cuyo grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente monosustituido con halógeno u oxo,
- (D) un grupo de fórmula -COOR⁶⁷, donde R⁶⁷ es alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono,
- (E) un grupo de fórmula -COR⁷², donde R⁷² es un átomo de hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono,
- (F) un grupo de fórmula -OR⁷³, donde R⁷³ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, fluoroalquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono,
- (G) -CN,
- (H) nitro, o

ES 2 316 374 T3

(I) halógeno;

R^5 es Cl;

5 Z es $=C(H)-$; y

R^7 es Cl;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

10

Son adicionalmente preferidos los compuestos de fórmula I en la que:

15 A^1 es $=N-$;

15

A^2 es $=C(H)-$;

D es $=C(H)-$, $=C(SO_2R^1)-$, o $=C(C(O)R^1)-$, donde R^1 se selecciona de la clase constituida por:

20

(A) $-R^{100d}$, que es:

alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo o cicloalqueno de 3 a 6 átomos de carbono, en cuyo grupo alquilo, alqueno, cicloalquilo o cicloalqueno uno o más átomos de hidrógeno están opcionalmente e independientemente sustituidos por:

25

(i) oxo,

(ii) un grupo de fórmula $-COOR^{18}$, donde R^{18} es alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,

30

(iii) un grupo de fórmula $-CONR^{19}R^{20}$, donde R^{19} y R^{20} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o donde R^{19} y R^{20} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono en dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por $-O-$, $-NH-$ o $-NMe-$,

35

(iv) un grupo de fórmula $-OR^{21}$, donde R^{21} es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo o acilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono, donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo o acilo están opcionalmente sustituidos por un grupo seleccionado independientemente de la clase constituida por $-OH$, $-O$ -alquilo (donde el resto alquilo contiene 1 a 6 átomos de carbono), $-NH_2$, $-NHMe$ y $-NMe_2$,

40

(v) un grupo de fórmula $-NR^{23}R^{24}$, donde R^{23} y R^{24} son cada uno, independientemente,

45

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) alquilo o acilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, donde dicho o dichos átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo o acilo están opcionalmente sustituidos por un grupo seleccionado independientemente de la clase constituida por $-OH$, $-O$ -alquilo (donde el resto alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono), $-NH_2$, $-NHMe$ y $-NMe_2$,

50

(c) un grupo de fórmula $-(CH_2)_mCOOH$, donde m es 0, 1 ó 2,

55

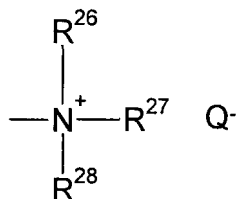
(d) un grupo de fórmula $-(CH_2)_nCOOR^{25}$, donde n es 0, 1 ó 2, y donde R^{25} es alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, o

60

(e) un grupo de fórmula $-(CH_2)_nCONHR^{25}$, donde n es 0, 1 ó 2, y donde R^{25} es alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono,

65

(vi) un grupo cuaternario de fórmula



donde R^{26} , R^{27} y R^{28} son cada uno, independientemente, un grupo alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 7 átomos de carbono y Q^- es un ion contrario farmacéuticamente aceptable, o

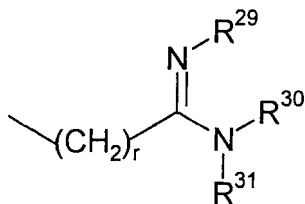
(vii) un grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,

(B) grupos ácido carboxílico ramificados o no ramificados de 3 a 6 átomos de carbono,

(C) grupos ácido fosfónico ramificados o no ramificados de 2 a 6 átomos de carbono,

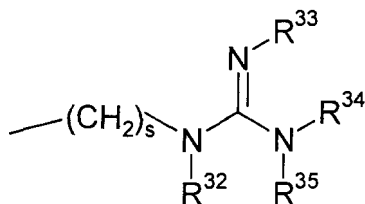
(D) grupos ácido sulfónico ramificados o no ramificados de 2 a 6 átomos de carbono,

(E) grupos amidino de fórmula



donde r es 2, 3, 4, 5 ó 6, y R^{29} , R^{30} y R^{31} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y donde dos de R^{29} , R^{30} y R^{31} pueden además constituir un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el o los átomos de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,

(F) grupos guanidino de fórmula



donde s es 2, 3, 4, 5 ó 6, y R^{32} , R^{33} , R^{34} y R^{35} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y donde dos de R^{32} , R^{33} , R^{34} y R^{35} pueden constituir adicionalmente un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el o los átomos de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,

(G) grupos de fórmula $\text{---NR}^{46}\text{R}^{47}$, donde R^{46} y R^{47} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, fenilo que está opcionalmente monosustituido con halógeno, o R^{100d} , donde R^{100d} es como se ha definido aquí anteriormente,

(H) grupos heterocíclicos saturados o insaturados seleccionados a partir de la clase constituida por pirrolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, donde dichos grupos heterocíclicos están opcionalmente mono- o poli-sustituidos con restos seleccionados independientemente de la clase constituida por:

ES 2 316 374 T3

- (i) oxo,
- (ii) $-\text{OR}^{101}$, donde R^{101} es:
 - (a) un átomo de hidrógeno,
 - (b) alquilo de 1 a 7 carbonos, donde cualquier átomo de hidrógeno de dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{110}$ (donde R^{110} es un resto alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), $-\text{NH}_2$, $-\text{NHMe}$ o $-\text{NMe}_2$,
 - (c) acilo de 1 a 7 carbonos, donde cualquier átomo de hidrógeno de dicho grupo acilo está opcionalmente sustituido por $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{111}$ (donde R^{111} es un resto alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), $-\text{NH}_2$, $-\text{NHMe}$ o $-\text{NMe}_2$,
 - (d) $-\text{CONR}^{102}\text{R}^{103}$, donde R^{102} y R^{103} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos, o donde R^{102} y R^{103} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono en dicho puente hidrocarbonado está sustituido opcionalmente por $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ o $-\text{NMe}-$, o
 - (e) $-\text{COOR}^{104}$, donde R^{104} es alquilo de 1 a 7 átomos,
- (iii) $-\text{CONR}^{105}\text{R}^{106}$, donde R^{105} y R^{106} son cada uno, independientemente:
 - (a) un átomo de hidrógeno,
 - (b) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos o cicloalquilo de 3 a 7 átomos,
 - (c) benzoílo,
 - (d) bencilo o
 - (e) fenilo, donde dicho anillo de fenilo está opcionalmente mono- o poli-sustituido con $-\text{OR}^{112}$, donde R^{112} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o, donde R^{105} y R^{106} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono de dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ o $-\text{NMe}-$,
- (iv) $-\text{COOR}^{107}$, donde R^{107} es un átomo de hidrógeno, o alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono,
- (v) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono, alqueno o alquino de 2 a 7 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 carbonos, donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo, alqueno, alquino o cicloalquilo está opcionalmente sustituido por un resto seleccionado independientemente de la clase constituida por:
 - (a) oxo,
 - (b) $-\text{OH}$,
 - (c) $-\text{O}^{113}$, donde R^{113} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.
 - (d) $-\text{OCOCH}_3$,
 - (e) $-\text{NH}_2$,
 - (f) $-\text{NHMe}$,
 - (g) $-\text{NMe}_2$,
 - (h) $-\text{CO}_2\text{H}$, y
 - (i) $-\text{CO}_2\text{R}^{114}$, donde R^{114} es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 carbonos,

ES 2 316 374 T3

(vi) acilo de 1 a 7 átomos de carbono, que puede ser lineal, ramificado o cíclico, y donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo acilo está opcionalmente sustituido por un resto seleccionado independientemente de la clase constituida por:

- (a) -OH,
- (b) -OR¹¹⁵, donde R¹¹⁵ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,
- (c) -NH₂,
- (d) -NHMe,
- (e) -NMe₂,
- (f) -NHCOMe,
- (g) oxo,
- (h) -CO₂R¹¹⁶, donde R¹¹⁶ es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,
- (i) -CN,
- (j) los átomos de halógeno,
- (k) heterociclos seleccionados de la clase constituida por pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, y
- (l) arilo o heteroarilo seleccionado de la clase constituida por fenilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo y oxazolilo,

(vii) -SO₂R¹⁰⁸, donde R¹⁰⁸ es:

- (a) arilo o heteroarilo que se selecciona del grupo constituido por fenilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo y pirazolilo, donde dicho resto arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y -OR¹¹⁷ (donde R¹¹⁷ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),
- (b) un grupo heterocíclico seleccionado de la clase constituida por pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, donde dicho grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos y -OR¹¹⁸ (donde R¹¹⁸ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o
- (c) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos, donde dicho resto alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y -OR¹¹⁹ (donde R¹¹⁹ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),

(viii) -COR¹⁰⁹, donde R¹⁰⁹ es:

- (a) arilo o heteroarilo que se selecciona de la clase constituida por fenilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo y pirazolilo, donde dicho resto arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y -OR¹²⁰ (donde R¹²⁰ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),
- (b) un grupo heterocíclico seleccionado de la clase constituida por pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, donde dicho heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y -OR¹²¹ (donde R¹²¹ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o
- (c) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos, donde dicho resto alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y -OR¹²² (donde R¹²² es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),

ES 2 316 374 T3

- (ix) -CHO,
- (x) los átomos de halógeno, y
- 5 (xi) arilo o heteroarilo que se selecciona de la clase constituida por fenilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo e imidazolilo, y
- (I) los átomos de halógeno,
- 10 X es un átomo de oxígeno;
- R³ es alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 3 átomos de carbono;
- R⁴ es un grupo de fórmula -CH₂R⁵⁵, donde:
- 15 R⁵⁵ es:
- fenilo, que está opcionalmente sustituido en la posición 4 con:
- 20 (A) R^{59d}, que es arilo o heteroarilo seleccionado de la clase constituida por fenilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo y furilo, donde uno de los átomos de hidrógeno de dicho grupo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por:
- 25 (i) alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cuyo grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente mono- o polisustituido con halógeno u oxo,
- (ii) -CN,
- 30 (iii) nitro, o
- (iv) halógeno,
- (B) metilo,
- 35 (C) alquilo ramificado o no ramificado de 2 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cuyo grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente monosustituido con halógeno u oxo,
- 40 (D) un grupo de fórmula -COOR⁶⁷, donde R⁶⁷ es alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono,
- (E) un grupo de fórmula -COR⁷², donde R⁷² es un átomo de hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono,
- 45 (F) un grupo de fórmula -OR⁷³, donde R⁷³ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, fluoroalquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono,
- (G) -CN,
- 50 (H) nitro, o
- (I) halógeno;
- 55 R⁵ es Cl;
- Z es =C(H)-; y
- R⁷ es Cl;
- 60 y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 65

ES 2 316 374 T3

Son especialmente preferidos los compuestos de fórmula I en la que:

A¹ es =N-;

5 A² es =C(H)-;

D es =C(SO₂R¹)- o =C(C(O)R¹)-, donde R¹ se selecciona de la clase constituida por:

(A) -R^{100e}, que es:

alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo o cicloalquenilo de 3 a 6 átomos de carbono, en cuyo grupo alquilo, alquenilo, cicloalquilo o cicloalquenilo uno o más átomos de hidrógeno están opcional e independientemente sustituidos por:

(i) oxo,

(ii) un grupo de fórmula -COOR¹⁸, donde R¹⁸ es alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,

(iii) un grupo de fórmula -CONR¹⁹R²⁰, donde R¹⁹ y R²⁰ son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o donde R¹⁹ y R²⁰ constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono en dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por -O-, -NH- o -NMe-,

(iv) un grupo de fórmula -OR²¹, donde R²¹ es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo o acilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono, donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo o acilo están opcionalmente sustituidos por un grupo seleccionado independientemente de la clase constituida por -OH, -O-alquilo (donde el resto alquilo contiene 1 a 6 átomos de carbono), -NH₂, -NHMe y -NMe₂, o

(v) un grupo de fórmula -NR²³R²⁴, donde R²³ y R²⁴ son cada uno, independientemente,

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) alquilo o acilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, donde dicho o dichos átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo o acilo están opcionalmente sustituidos por un grupo seleccionado independientemente de la clase constituida por -OH, -O-alquilo (donde el resto alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono), -NH₂, -NHMe y -NMe₂,

(c) un grupo de fórmula -(CH₂)_mCOOH, donde m es 0, 1 ó 2,

(d) un grupo de fórmula -(CH₂)_nCOOR²⁵, donde n es 0, 1 ó 2, y donde R²⁵ es alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, o

(e) un grupo de fórmula -(CH₂)_nCONHR²⁵, donde n es 0, 1 ó 2, y donde R²⁵ es alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono,

(B) grupos de fórmula -NR⁴⁶R⁴⁷, donde R⁴⁶ y R⁴⁷ son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, fenilo que está opcionalmente monosustituido con halógeno, o R^{100e}, donde R^{100e} es como se ha definido aquí anteriormente, y

(C) grupos heterocíclicos saturados o insaturados seleccionados a partir de la clase constituida por pirrolidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, donde dichos grupos heterocíclicos están opcionalmente mono- o poli-sustituidos con restos seleccionados independientemente de la clase constituida por:

(i) oxo,

(ii) -OR¹⁰¹, donde R¹⁰¹ es:

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) alquilo de 1 a 7 carbonos, donde cualquier átomo de hidrógeno de dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con -OH, -OR¹¹⁰ (donde R¹¹⁰ es un resto alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), -NH₂, -NHMe o -NMe₂,

ES 2 316 374 T3

- (c) acilo de 1 a 7 carbonos, donde cualquier átomo de hidrógeno de dicho grupo acilo está opcionalmente sustituido por -OH, -OR¹¹¹ (donde R¹¹¹ es un resto alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), -NH₂, -NHMe o -NMe₂,
- (d) -CONR¹⁰²R¹⁰³, donde R¹⁰² y R¹⁰³ son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos, o donde R¹⁰² y R¹⁰³ constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono de dicho puente hidrocarbonado está sustituido opcionalmente por -O-, -NH- o -NMe-, o
- (e) -COOR¹⁰⁴, donde R¹⁰⁴ es alquilo de 1 a 7 átomos,
- (iii) -CONR¹⁰⁵R¹⁰⁶, donde R¹⁰⁵ y R¹⁰⁶ son cada uno, independientemente:
- (a) un átomo de hidrógeno, o
- (b) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos o cicloalquilo de 3 a 7 átomos, o, donde R¹⁰⁵ y R¹⁰⁶ constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono de dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por -O-, -NH- o -NMe-,
- (iv) -COOR¹⁰⁷, donde R¹⁰⁷ es un átomo de hidrógeno, o alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono,
- (v) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono, alqueno o alquino de 2 a 7 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 carbonos, donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo, alqueno, alquino o cicloalquilo está opcionalmente sustituido por un resto seleccionado independientemente de la clase constituida por:
- (a) oxo,
- (b) -OH,
- (c) -OR¹¹³, donde R¹¹³ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.
- (d) -OCOCH₃,
- (e) -NH₂,
- (f) -NHMe,
- (g) -NMe₂,
- (h) -CO₂H, e
- (i) -CO₂R¹¹⁴, donde R¹¹⁴ es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 carbonos,
- (vi) acilo de 1 a 7 átomos de carbono, que puede ser lineal, ramificado o cíclico, y donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo acilo está opcionalmente sustituido por un resto seleccionado independientemente de la clase constituida por:
- (a) -OH,
- (b) -OR¹¹⁵, donde R¹¹⁵ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,
- (c) -NH₂,
- (d) -NHMe,
- (e) -NMe₂,
- (f) -NHCOMe,
- (g) oxo,

ES 2 316 374 T3

- (h) $-\text{CO}_2\text{R}^{116}$, donde R^{116} es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,
- (i) $-\text{CN}$,
- 5 (j) los átomos de halógeno,
- (k) heterociclos seleccionados de la clase constituida por pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, y
- 10 (l) arilo o heteroarilo seleccionado de la clase constituida por fenilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo y oxazolilo,
- (vii) $-\text{SO}_2\text{R}^{108}$, donde R^{108} es:
- 15 (a) fenilo, donde dicho resto fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y $-\text{OR}^{117}$ (donde R^{117} es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),
- 20 (b) un grupo heterocíclico seleccionado de la clase constituida por pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, donde dicho grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos y $-\text{OR}^{118}$ (donde R^{118} es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o
- 25 (c) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos, donde dicho resto alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y $-\text{OR}^{119}$ (donde R^{119} es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),
- 30 (viii) $-\text{COR}^{109}$, donde R^{109} es:
- (a) fenilo, donde dicho resto de fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y $-\text{OR}^{120}$ (donde R^{120} es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),
- 35 (b) un grupo heterocíclico seleccionado de la clase constituida por pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, alquilos lineales o ramificados de 1 a 6 carbonos, o
- 40 (c) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos, donde dicho resto alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y $-\text{OR}^{122}$ (donde R^{122} es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), y
- 45 (ix) $-\text{CHO}$,
- X es un átomo de oxígeno;
- 50 R^3 es alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 3 átomos de carbono;
- R^4 es un grupo de fórmula $-\text{CH}_2\text{R}^{55}$, donde:
- 55 R^{55} es:
- fenilo, que está opcionalmente sustituido en la posición 4 con:
- (A) R^{59e} , que es arilo o heteroarilo seleccionado de la clase constituida por fenilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo y furilo, donde uno de los átomos de hidrógeno de dicho grupo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con:
- 60 (i) metilo,
- (ii) $-\text{CN}$,
- 65 (iii) nitro, o

ES 2 316 374 T3

- (iv) halógeno,
- (B) metilo,
- 5 (C) -CN,
- (D) nitro, o
- (E) halógeno;
- 10 R^5 es Cl;
- Z es =C(H)-; y
- 15 R^7 es Cl;
- y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 20 Son más especialmente preferidos los compuestos de fórmula I en la que:
- A^1 es =N-;
- A^2 es =C(H)-;
- 25 D es =C(SO₂R¹)- o =C(C(O)R¹)-, donde R¹ se selecciona de la clase constituida por:
- (A) -R^{100e}, que es:
- 30 alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, en cuyo grupo alquilo o cicloalquilo uno a tres átomos de hidrógeno están opcional e independientemente sustituidos por:
- (i) oxo,
- 35 (ii) un grupo de fórmula -COOR¹⁸, donde R¹⁸ es alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,
- (iii) un grupo de fórmula -CONR¹⁹R²⁰, donde R¹⁹ y R²⁰ son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o donde R¹⁹ y R²⁰ constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono en dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por -O-, -NH- o -NMe-,
- 40 (iv) un grupo de fórmula -OR²¹, donde R²¹ es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo o acilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono, o
- 45 (v) un grupo de fórmula -NR²³R²⁴, donde R²³ y R²⁴ son cada uno, independientemente,
- 50 (a) un átomo de hidrógeno,
- (b) alquilo o acilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,
- 55 (c) un grupo de fórmula -(CH₂)_mCOOH, donde m es 0, 1 ó 2,
- (d) un grupo de fórmula -(CH₂)_nCOOR²⁵, donde n es 0, 1 ó 2, y donde R²⁵ es alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, o
- 60 (e) un grupo de fórmula -(CH₂)_nCONHR²⁵, donde n es 0, 1 ó 2, y donde R²⁵ es alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, y
- 65 (B) grupos heterocíclicos saturados o insaturados seleccionados a partir de la clase constituida por pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, donde dichos grupos heterocíclicos están opcionalmente mono- o di-sustituidos con restos seleccionados independientemente de la clase constituida por:

ES 2 316 374 T3

- (i) oxo,
- (ii) $-\text{OR}^{101}$, donde R^{101} es:
 - (a) un átomo de hidrógeno,
 - (b) alquilo de 1 a 7 carbonos, donde un átomo de hidrógeno de dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{110}$ (donde R^{110} es un resto alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), $-\text{NH}_2$, $-\text{NHMe}$ o $-\text{NMe}_2$,
 - (c) acilo de 1 a 7 carbonos, donde un átomo de hidrógeno de dicho grupo acilo está opcionalmente sustituido por $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{111}$ (donde R^{111} es un resto alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), $-\text{NH}_2$, $-\text{NHMe}$ o $-\text{NMe}_2$,
 - (d) $-\text{CONR}^{102}\text{R}^{103}$, donde R^{102} y R^{103} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos, o donde R^{102} y R^{103} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono en dicho puente hidrocarbonado está sustituido opcionalmente por $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ o $-\text{NMe}-$, o
 - (e) $-\text{COOR}^{104}$, donde R^{104} es alquilo de 1 a 7 átomos,
- (iii) $-\text{CONR}^{105}\text{R}^{106}$, donde R^{105} y R^{106} son cada uno, independientemente:
 - (a) un átomo de hidrógeno, o
 - (b) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos o cicloalquilo de 3 a 7 átomos, donde dicho grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente monosustituido con OH , $-\text{OR}^{123}$ (donde R^{123} es un resto alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHMe}$, $-\text{NMe}_2$, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo,
 - o, donde R^{105} y R^{106} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono en dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ o $-\text{NMe}-$,
- (iv) $-\text{COOR}^{107}$, donde R^{107} es un átomo de hidrógeno, o alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono,
- (v) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 7 carbonos, donde uno a tres átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido por un resto seleccionado independientemente de la clase constituida por:
 - (a) oxo,
 - (b) $-\text{OH}$,
 - (c) $-\text{O}^{113}$, donde R^{113} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.
 - (d) $-\text{OCOCH}_3$,
 - (e) $-\text{NH}_2$,
 - (f) $-\text{NHMe}$,
 - (g) $-\text{NMe}_2$,
 - (h) $-\text{CO}_2\text{H}$, e
 - (i) $-\text{CO}_2\text{R}^{114}$, donde R^{114} es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 carbonos,
- (vi) acilo de 1 a 7 átomos de carbono, que puede ser lineal, ramificado o cíclico, y donde uno o dos átomos de hidrógeno de dicho grupo acilo está opcionalmente sustituido por un resto seleccionado independientemente de la clase constituida por:
 - (a) $-\text{OH}$,

ES 2 316 374 T3

- (b) -OR¹¹⁵, donde R¹¹⁵ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,
- (c) -NH₂,
- 5 (d) -NHMe,
- (e) -NMe₂,
- 10 (f) -NHCOMe,
- (g) oxo,
- (h) -CO₂R¹¹⁶, donde R¹¹⁶ es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,
- 15 (i) -CN,
- (j) los átomos de halógeno,
- 20 (k) heterociclos seleccionados de la clase constituida por pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, y
- (l) arilo o heteroarilo seleccionado de la clase constituida por fenilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo y oxazolilo,
- 25 (vii) -SO₂R¹⁰⁸, donde R¹⁰⁸ es:
- (a) fenilo, donde dicho resto fenilo está opcionalmente sustituido con un resto seleccionado de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y -OR¹¹⁷ (donde R¹¹⁷ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),
- 30 (b) un grupo heterocíclico seleccionado de la clase constituida por pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, donde dicho grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con un resto seleccionado de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y -OR¹¹⁸ (donde R¹¹⁸ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o
- 35 (c) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos, donde dicho resto alquilo está opcionalmente sustituido con un resto seleccionado de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y -OR¹¹⁹ (donde R¹¹⁹ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),
- 40 (viii) -COR¹⁰⁹, donde R¹⁰⁹ es:
- (a) fenilo, donde dicho resto fenilo está opcionalmente sustituido con un resto seleccionado de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y -OR¹²⁰ (donde R¹²⁰ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),
- 45 (b) un grupo heterocíclico seleccionado de la clase constituida por pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con un halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, u -OR¹²¹ (donde R¹²¹ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o
- 50 (c) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos, donde dicho resto alquilo está opcionalmente sustituido con un resto seleccionado de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y -OR¹²² (donde R¹²² es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), y
- 55 (ix) -CHO,
- 60 X es un átomo de oxígeno;
- R³ es alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 3 átomos de carbono;

ES 2 316 374 T3

R^4 es un grupo de fórmula $-\text{CH}_2\text{R}^{55}$, donde:

R^{55} es:

fenilo, que está opcionalmente sustituido en la posición 4 con:

(A) R^{59e} , que es arilo o heteroarilo seleccionado de la clase constituida por fenilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo y furilo, donde uno de los átomos de hidrógeno de dicho grupo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con:

(i) metilo,

(ii) $-\text{CN}$,

(iii) nitro, o

(iv) halógeno,

(B) metilo,

(C) $-\text{CN}$,

(D) nitro, o

(E) halógeno;

R^5 es Cl;

Z es $=\text{C}(\text{H})-$; y

R^7 es Cl;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En penúltimo lugar se prefieren los compuestos de fórmula I en la que:

A^1 es $=\text{N}-$;

A^2 es $=\text{C}(\text{H})-$;

D es $=\text{C}(\text{SO}_2\text{R}^1)-$, donde R^1 se selecciona de la clase constituida por:

(A) metilo, y

(B) grupos heterocíclicos saturados seleccionados a partir de la clase constituida por pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, donde dichos grupos heterocíclicos están opcionalmente mono- o disustituídos con restos seleccionados independientemente de la clase constituida por:

(i) oxo,

(ii) $-\text{OR}^{101}$, donde R^{101} es:

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) alquilo de 1 a 7 carbonos, donde un átomo de hidrógeno de dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido por $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{110}$ (donde R^{110} es un resto alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), $-\text{NH}_2$, $-\text{NHMe}$ o $-\text{NMe}_2$, o

(c) acilo de 1 a 7 carbonos, donde un átomo de hidrógeno de dicho grupo acilo está opcionalmente sustituido por $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{111}$ (donde R^{111} es un resto alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), $-\text{NH}_2$, $-\text{NHMe}$ o $-\text{NMe}_2$,

(iii) $-\text{CONR}^{105}\text{R}^{106}$, donde R^{105} y R^{106} son cada uno, independientemente:

(a) un átomo de hidrógeno, o

ES 2 316 374 T3

- (b) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos o cicloalquilo de 3 a 7 átomos, donde dicho grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente monosustituido con -OH, -OR¹²³ (donde R¹²³ es un resto alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), -NH₂, -NHMe, -NMe₂, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo,

o, donde R¹⁰⁵ y R¹⁰⁶ constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono de dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por -O-, -NH- o -NMe-,

- (iv) -COOR¹⁰⁷, donde R¹⁰⁷ es un átomo de hidrógeno, o alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono,

- (v) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono, donde uno o dos átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo están opcionalmente sustituidos por restos seleccionados independientemente de la clase constituida por:

(a) oxo,

(b) -OH,

(c) -O¹¹³, donde R¹¹³ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

(d) -OCOCH₃,

(e) -NH₂,

(f) -NHMe,

(g) -NMe₂,

(h) -CO₂H, e

(i) -CO₂R¹¹⁴, donde R¹¹⁴ es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 carbonos,

- (vi) acilo de 1 a 7 átomos de carbono, que puede ser lineal, ramificado o cíclico, y donde uno o dos átomos de hidrógeno de dicho grupo acilo está opcionalmente sustituido por un resto seleccionado de la clase constituida por:

(a) -OH,

(b) -OR¹¹⁵, donde R¹¹⁵ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

(c) -NH₂,

(d) -NHMe,

(e) -NMe₂,

(f) -NHCOMe,

(g) oxo,

(h) -CO₂R¹¹⁶, donde R¹¹⁶ es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,

(i) -CN,

(j) los átomos de halógeno,

(k) heterociclos seleccionados de la clase constituida por pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, y

(l) arilo o heteroarilo seleccionado de la clase constituida por fenilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo y oxazolilo,

ES 2 316 374 T3

(vii) $-\text{SO}_2\text{R}^{108}$, donde R^{108} es:

(a) un grupo heterocíclico seleccionado de la clase constituida por pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, donde dicho grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con un resto seleccionado de la clase constituida por alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos y $-\text{OR}^{118}$ (donde R^{118} es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),

(viii) $-\text{COR}^{109}$, donde R^{109} es:

(a) un grupo heterocíclico seleccionado de la clase constituida por pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con un halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, u $-\text{OR}^{121}$ (donde R^{121} es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), y

(ix) $-\text{CHO}$,

X es un átomo de oxígeno;

R^3 es metilo;

R^4 es un grupo de fórmula $-\text{CH}_2\text{R}^{55}$, donde:

R^{55} es:

fenilo, que está opcionalmente sustituido en la posición 4 con:

(A) R^{59e} , que es arilo o heteroarilo seleccionado de la clase constituida por fenilo, piridilo y pirimidinilo,

(B) $-\text{CN}$,

(B) nitro, o

(C) halógeno;

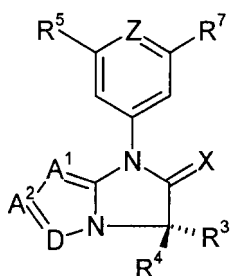
R^5 es Cl;

Z es $=\text{C}(\text{H})-$; y

R^7 es Cl;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

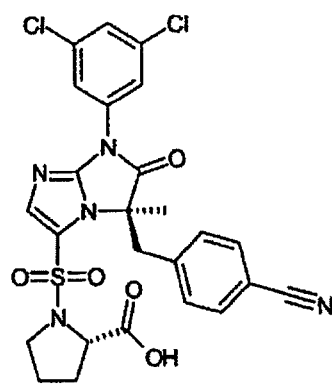
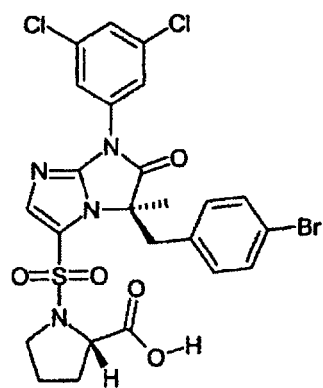
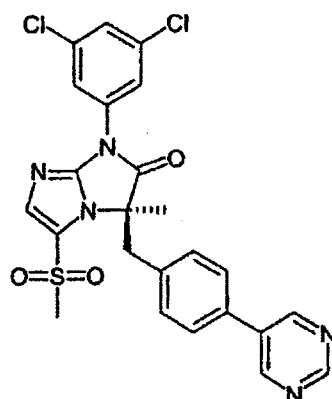
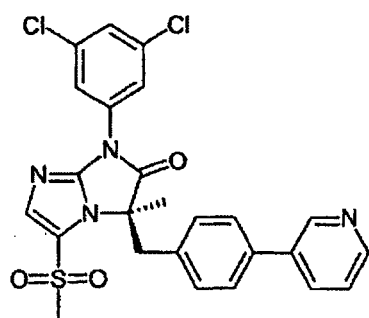
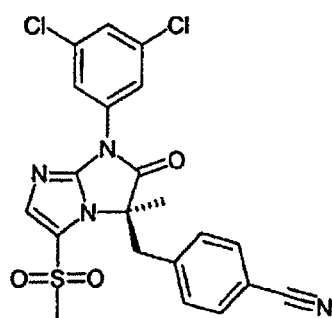
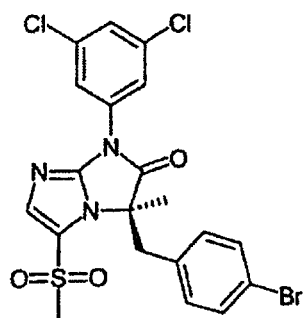
Se apreciará que los compuestos de fórmula I tienen al menos un centro quiral. Los compuestos preferidos en último lugar son los compuestos de fórmula I con estereoquímica absoluta dibujada a continuación en la fórmula II

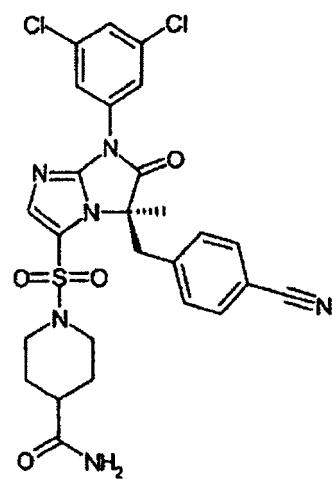
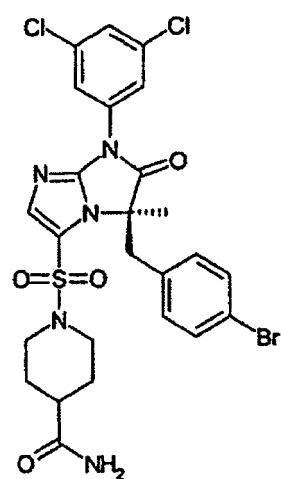
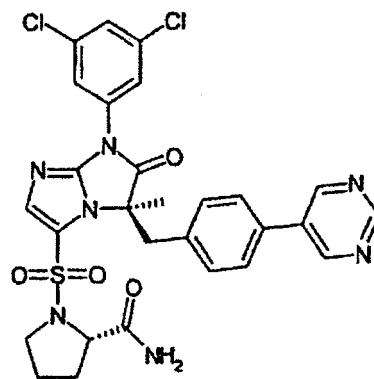
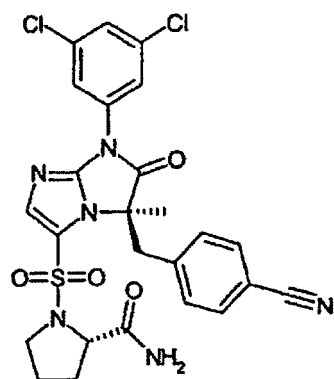
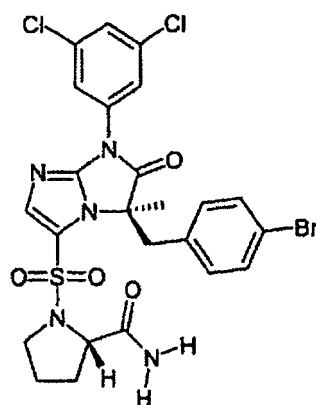
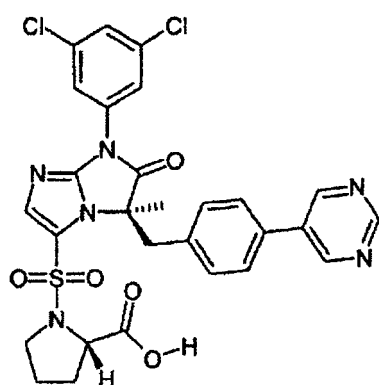


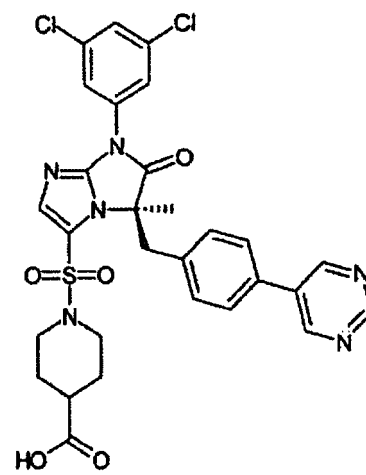
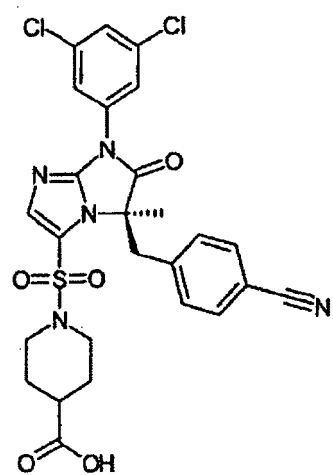
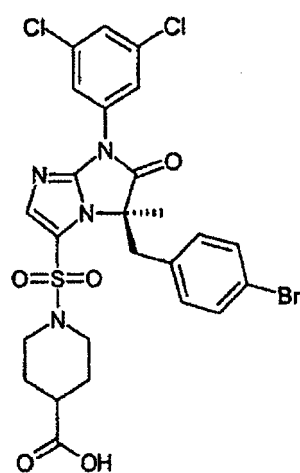
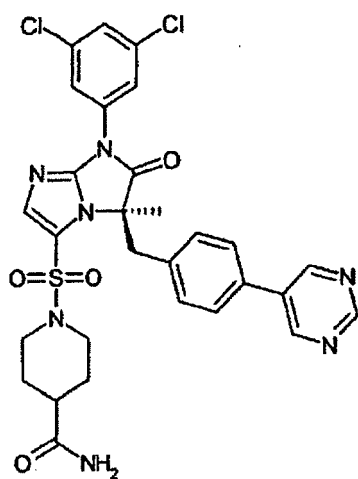
(II)

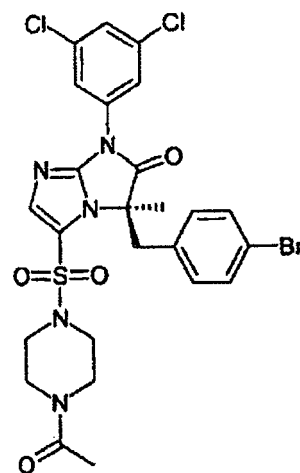
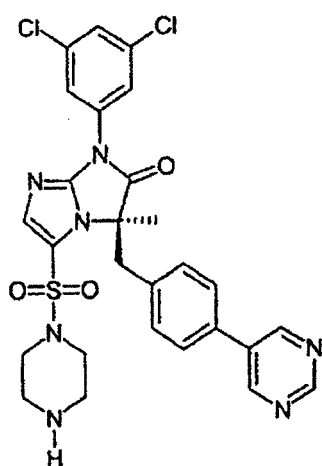
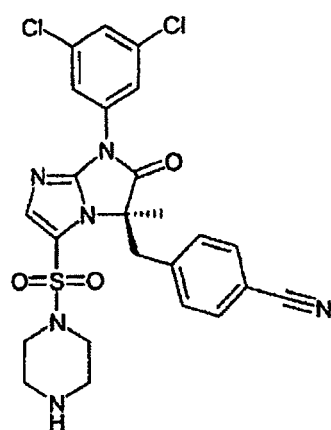
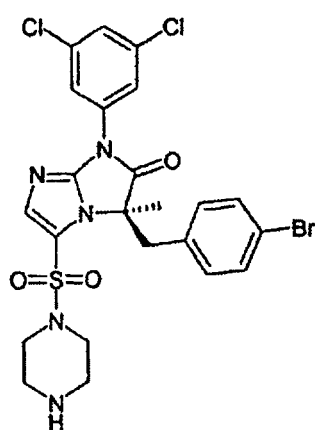
ES 2 316 374 T3

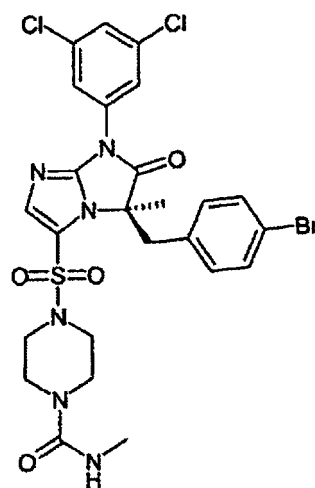
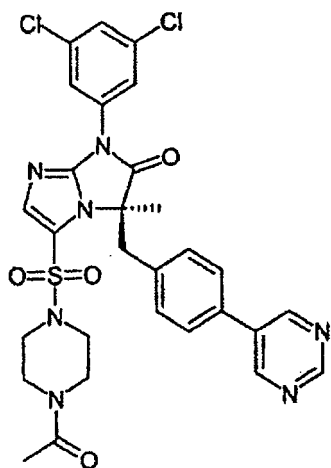
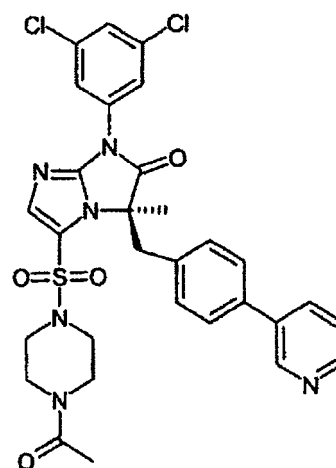
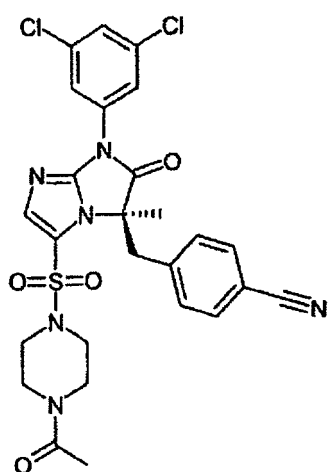
También se prefieren los siguientes compuestos específicos:

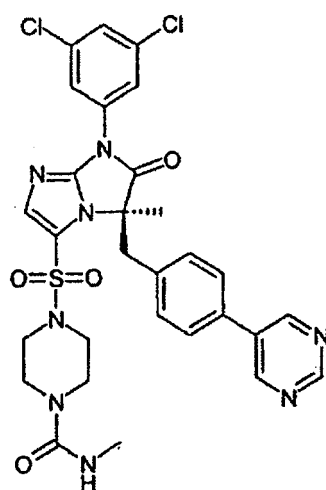
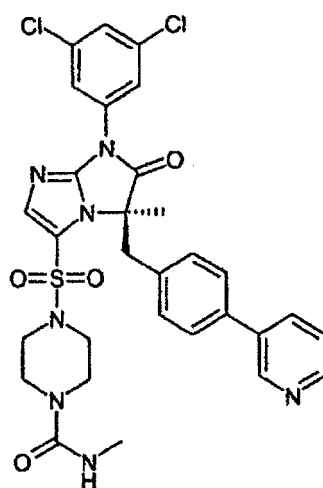
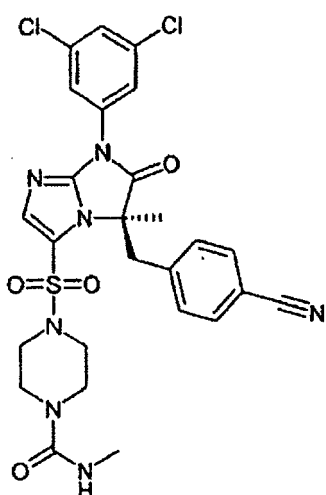






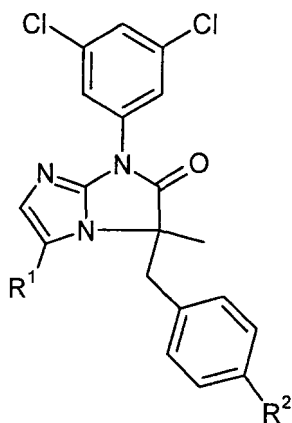






y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Adicionalmente, se observará que ciertos compuestos son útiles como intermedios en la síntesis de los compuestos anteriores de la invención. En particular, los compuestos de fórmula



en la que

R¹ se selecciona de la clase constituida por:

- (A) hidrógeno.
- (B) los átomos de halógeno, y
- (C) SO₂⁻M⁺, donde M⁺ es
 - (i) Li⁺,
 - (ii) Na⁺,
 - (iii) K⁺ o
 - (iv) MgX⁺, donde X es un halógeno; y

R² se selecciona de la clase constituida por:

- (A) los átomos de halógeno,
- (B) arilo, seleccionado de la clase de
 - (i) fenilo,
 - (ii) piridilo, y
 - (iii) pirimidilo, y
- (C) CN.

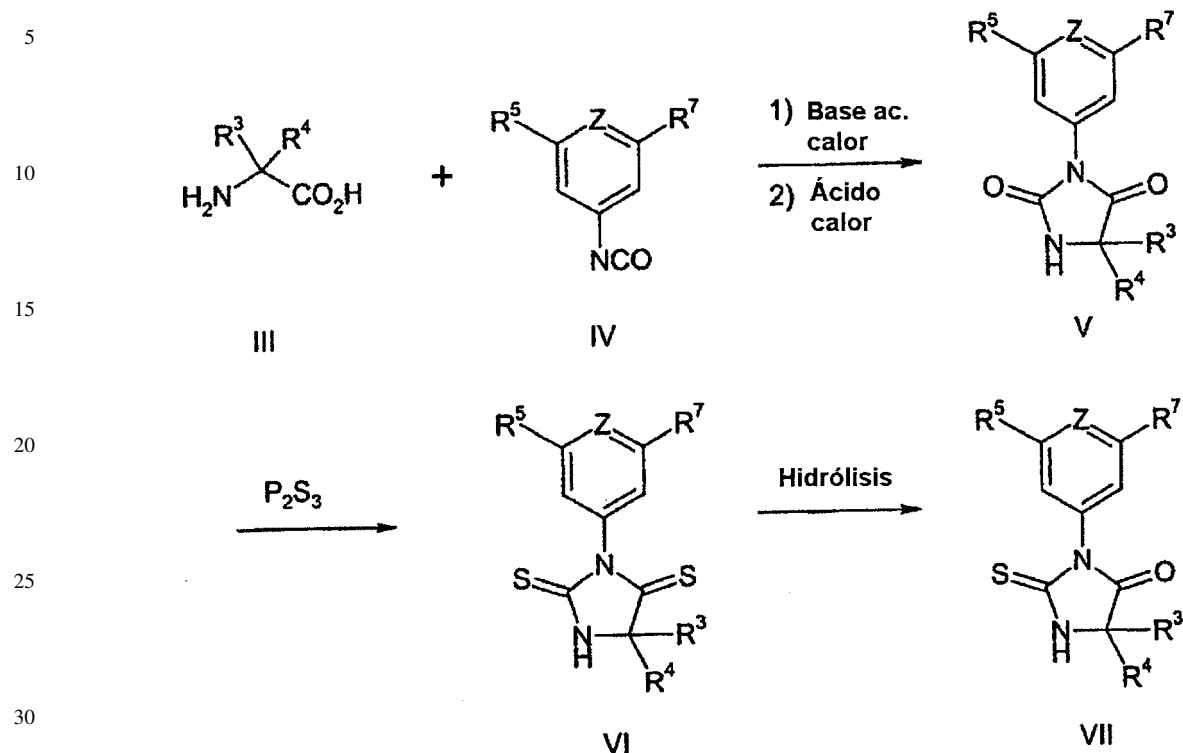
Síntesis de los compuestos de la invención

Los compuestos de la invención se pueden preparar por los métodos generales descritos a continuación. Típicamente, el avance de la reacción se puede vigilar por cromatografía en capa fina (TLC) si se desea. Si se desea, los intermedios y productos se pueden purificar por cromatografía sobre gel de sílice y/o recristalización, y caracterizar por una o más de las siguientes técnicas: NMR, espectroscopia de masas y punto de fusión. Los materiales de partida y los reactivos o bien son asequibles en el mercado o pueden ser preparados por un experto en la técnica utilizando métodos descritos en la bibliografía química.

Los intermedios utilizados en la preparación de los compuestos de fórmula I se pueden preparar por el método descrito a continuación y representado en el Esquema I.

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema I



Un aminoácido (III) apropiado se disuelve en una base acuosa (tal como, por ejemplo, NaOH, KOH, Na₂CO₃, NaHCO₃, K₂CO₃ o KHCO₃) y se calienta entre aproximadamente 20 y 90°C. Se añade un isocianato (IV) a esta mezcla y la solución resultante se agita hasta que la reacción es esencialmente completa. Después de enfriar, la mezcla se acidula y el ácido ureidoacético resultante se aísla por filtración o por extracción en un disolvente orgánico. La separación del disolvente produce el ácido ureidoacético intermedio. De la manera descrita por Sauli (Patente de EE.UU. 4.099.008), el ácido ureidoacético intermedio se cicla calentándolo en presencia de una cantidad catalítica de ácido (tal como, por ejemplo ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido clorhídrico) en un disolvente orgánico o acuoso, para producir la hidantoína deseada (V). El aislamiento del producto se hace recogiendo la hidantoína por filtración y purificándola, por ejemplo, por cromatografía sobre gel de sílice o recrystalización.

Si se desea el tiocarbonilo VII, se conocen en la bibliografía varios reactivos que convertirán carbonilos en tiocarbonilos. Una secuencia típica implica calentar el sustrato con un reactivo tal como P₂S₃ en un disolvente de alto punto de ebullición tal como tetralina por un período de tiempo comprendido entre 1 y 48 horas. El aislamiento del producto se hace en condiciones relativamente clásicas tales como diluyendo la mezcla en un disolvente orgánico como EtOAc y lavando esta mezcla con agua y NaCl acuoso saturado seguido por secado y concentración. La purificación se efectúa por cromatografía en gel de sílice o recrystalización, para dar VI.

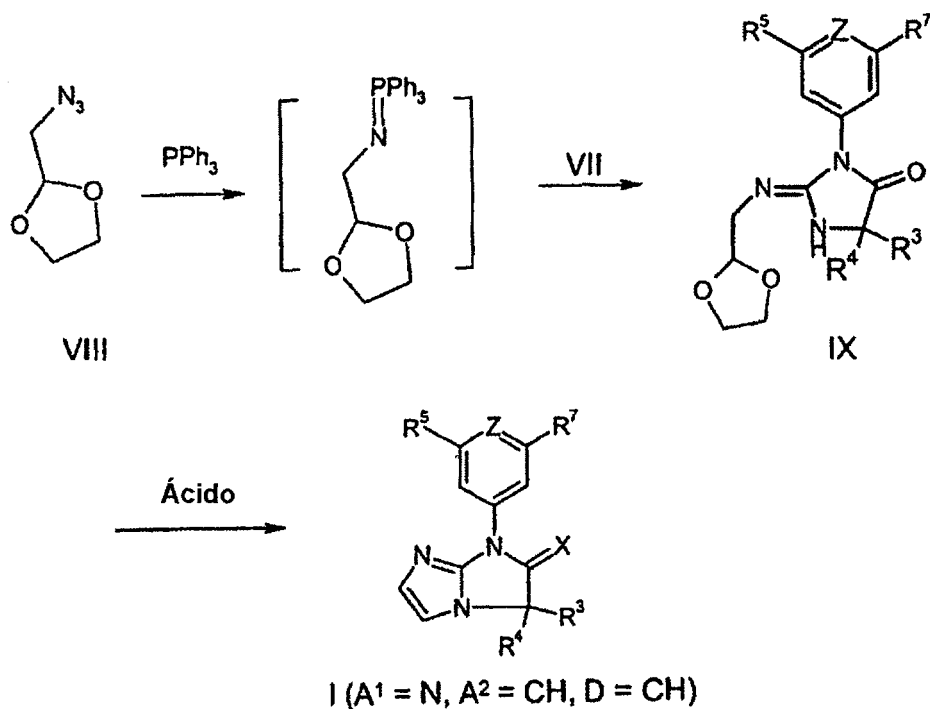
El intermedio VI se puede hidrolizar selectivamente para producir el compuesto monotiocarbonílico deseado según las condiciones elegidas. El general, el tiocarbonilo en la posición IV del anillo es más susceptible a las condiciones nucleofílicas. Éste se puede convertir en la especie 4-oxo (VII) por tratamiento con etanolamina acuosa seguido de hidrólisis ácida. La purificación se realiza fácilmente por cromatografía en gel de sílice o recrystalización.

Alternativamente, el éster metílico o etílico de III puede hacerse reaccionar con un tioisocianato de arilo (IV: -NCS en lugar de -NCO) en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, en una atmósfera inerte a aproximadamente 50-100°C durante aproximadamente 1-24 h para proporcionar VII.

Si se utiliza el producto racémico III o el éster de III, el producto (V o VII) es racémico en el carbono asimétrico. Partiendo de un solo enantiómero de III o éster de III, se obtiene un solo enantiómero de V o VII.

Los compuestos de fórmula I en la que A¹ = N, A² = CH y D = CH se pueden sintetizar como se ilustra en el Esquema II y se describe a continuación.

Esquema II

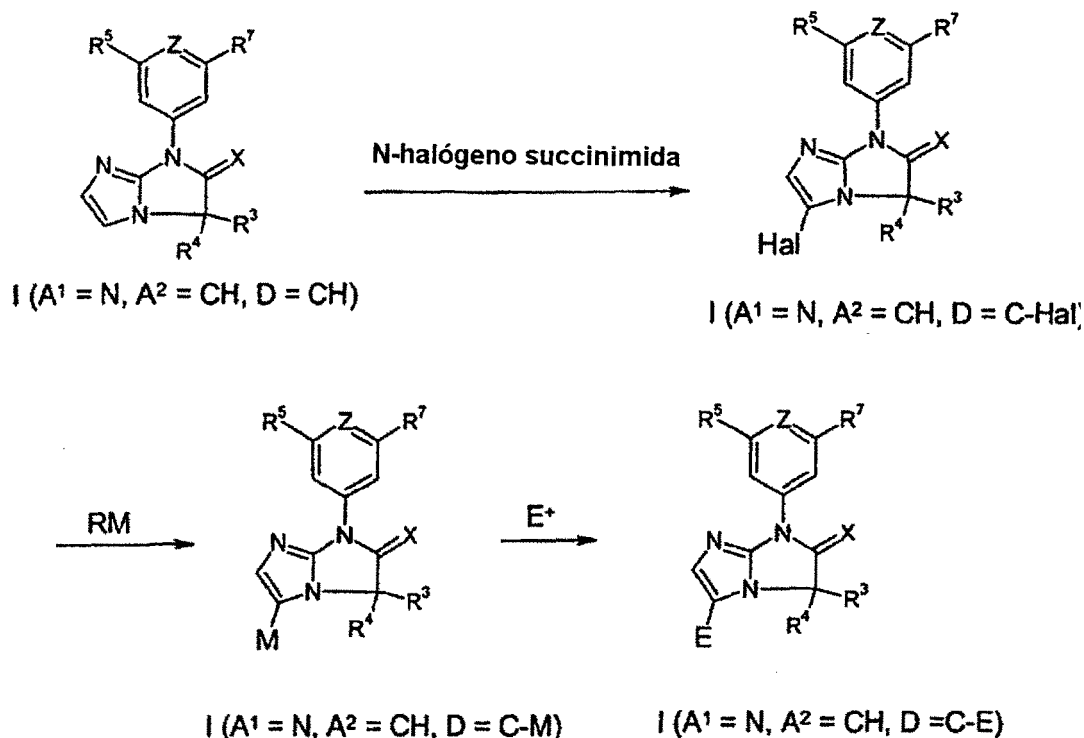


Se añade azida VIII a una solución de PPh_3 en un disolvente adecuado tal como tolueno, en atmósfera inerte y se deja con agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 12-24 h. Después se añade la tiohidantoína VII apropiada y la reacción se calienta en atmósfera inerte, preferiblemente en un tubo sellado a aproximadamente 130-140°C durante aproximadamente 1-4 días para proporcionar IX después de concentrar y purificar por cromatografía en gel de sílice. Se añade un ácido, tal como ácido trifluoroacético, a una solución de IX en un disolvente tal como dicloroetano y se calienta en atmósfera inerte a aproximadamente 50-100°C durante aproximadamente 12-24 h para proporcionar I ($A^1 = N$, $A^2 = CH$, $D = CH$) después del aislamiento y la purificación clásicos.

Los análogos de I ($A^1 = N$, $A^2 = CH$) en los que D es un carbono sustituido con varios grupos, tal como halógeno, CN, CHO, un grupo alquilo, un alquil- o aril-sulfuro, sulfóxido o sulfona, se pueden preparar como se describe a continuación y se representa en el Esquema III.

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema III



En el Esquema III, M es un átomo de un metal tal como Li o Mg, Hal es Cl, Br o I y E es un grupo funcional transferible por un reactivo electrófilo y puede ser, pero sin limitarse a los citados, Cl, Br, I, CN, alquilo, CHO, SO₂M, SO₂R o CO₂R, donde R es alquilo o arilo.

La N-halosuccinimida deseada (aproximadamente 1 equivalente en moles) se añade en porciones a una solución de I (A¹ = N, A² = CH, D = CH), en un disolvente adecuado tal como cloruro de metileno a una temperatura de aproximadamente -10°C a la temperatura ambiente, preferiblemente aproximadamente 0°C, y se agita durante aproximadamente 2 a 15 h. Después del tratamiento y la purificación, se obtiene I (A¹ = N, A² = CH, D = C-Cl, C-Br, C-I).

El compuesto sustituido con halógeno (A¹ = N, A² = CH, D = C-Cl, C-Br, C-I) se puede transformar en un intermedio organometálico I (A¹ = N, A² = CH, D = C-M, donde M es un átomo metálico, tal como Li o Mg) por tratamiento con un reactivo organometálico, tal como un alquil- o aril-litio o un reactivo de Grignard. Este intermedio organometálico puede hacerse reaccionar con un electrófilo, tal como una N-cloro-, bromo- o yodo-succinimida, cianuro de tosilo, un cloruro de alquil- o aril-sulfonilo, un disulfuro de alquilo o arilo, un tiosulfonato alquilo o arilo, un cloroformiato de alquilo o arilo, un haluro de alquilo, N,N-dimetilformamida o dióxido de azufre, para producir el análogo de I (A¹ = N, A² = CH) donde D es un carbono sustituido con varios grupos, como Cl, Br, I, CN, un grupo alquilo, una alquil- o aril-sulfona, un alquil- o aril-sulfuro, CHO, o una sal de sulfinato. Los sulfuros pueden ser oxidados además con un reactivo tal como peroximonosulfato de potasio, o ácido m-cloroperbenzoico, para proporcionar sulfóxidos o sulfonas. Las sales de sulfinato pueden ser transformadas adicionalmente para producir sulfonas y sulfonamidas como se describe a continuación.

Más específicamente, los compuestos I (A¹ = N, A² = CH) con D = CN pueden obtenerse por tratamiento de una solución del haluro correspondiente, preferiblemente el yoduro I (A¹ = N, A² = CH, D = C-I), en un disolvente tal como THF con un reactivo de alquil-magnesio, tal como bromuro de ciclopentilmagnesio, a una temperatura de aproximadamente -78 a 0°C, preferiblemente aproximadamente -30 a -40°C, en una atmósfera inerte, durante aproximadamente 1 a 5 h para generar una especie de organomagnesio I (A¹ = N, A² = CH, D = C-Mg). Después se añade cianuro de tosilo y la reacción se deja calentar gradualmente hasta la temperatura ambiente y se deja transcurrir durante aproximadamente 1 a 24 h. Después del aislamiento y la purificación, se obtiene I (A¹ = N, A² = CH, D = C-CN).

Los compuestos I (A¹ = N, A² = CH, D = C-SO₂R donde R = alquilo o arilo) pueden obtenerse por tratamiento de la especie de organomagnesio I (A¹ = N, A² = CH, D = C-Mg) que se ha generado anteriormente, con un cloruro de alquil- o aril-sulfonilo. Alternativamente, se puede añadir un disulfuro de alquilo o arilo, o un tiosulfonato de alquilo o arilo (preparado por oxidación del correspondiente disulfuro de alquilo o arilo, por ejemplo con ácido m-cloroperoxi-benzoico en un disolvente adecuado tal como cloruro de metileno) y después calentar la reacción aproximadamente a

la temperatura de reflujo del disolvente durante aproximadamente 1 a 3 h para obtener I ($A^1 = N$, $A^2 = CH$, $D = C-SR$, donde $R =$ alquilo o arilo), seguida de aislamiento y purificación del producto. El producto resultante puede oxidarse al correspondiente sulfóxido o sulfona con un agente oxidante adecuado tal como peroximonosulfato de potasio o ácido metacloroperbenzoico.

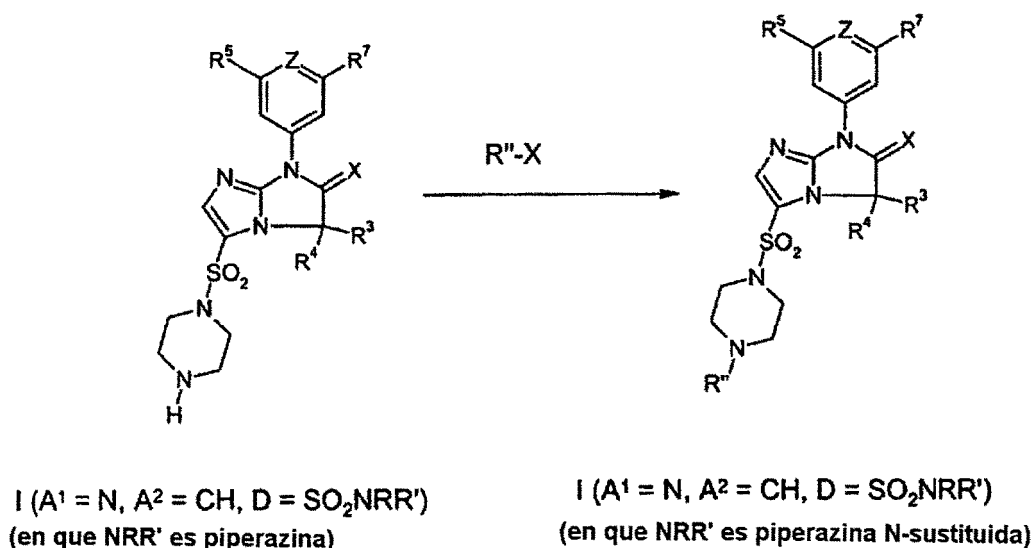
Los compuestos I ($A^1 = N$, $A^2 = CH$) con $D = C-CO_2R$, donde R es un grupo alquilo o arilo, pueden obtenerse por tratamiento de la especie de organomagnesio que se ha generado anteriormente con un cloroformiato de alquilo o arilo apropiado, en un disolvente tal como THF, a una temperatura de aproximadamente -20 a $-78^\circ C$, preferiblemente aproximadamente $-40^\circ C$, en una atmósfera inerte durante aproximadamente 15 min a 1 h antes de dejar que la reacción alcance la temperatura ambiente a lo largo de un período de aproximadamente 30 min a 1 h. Después de la extinción de la reacción, por ejemplo con bicarbonato de sodio acuoso, el aislamiento y la purificación, se obtiene I ($A^1 = N$, $A^2 = CH$, $D = C-CO_2R$).

Los compuestos I ($A^1 = N$, $A^2 = CH$) con $D = C-CHO$ pueden obtenerse por tratamiento de una solución del correspondiente haluro, preferiblemente yoduro (I: $A^1 = N$, $A^2 = CH$, $D = C-I$), en un disolvente tal como THF con un alquil-litio, como $n-BuLi$ a una temperatura de aproximadamente -50 a $-120^\circ C$, preferiblemente aproximadamente $-100^\circ C$, en una atmósfera inerte durante aproximadamente 15 min a 1 h. Se añade N,N -dimetilformamida y la reacción se deja calentar gradualmente hasta aproximadamente $0^\circ C$ y se agita durante aproximadamente 1 h. Después de escindir la reacción, por ejemplo con cloruro de amonio acuoso, el aislamiento y la purificación, se obtiene I ($A^1 = N$, $A^2 = CH$, $D = C-CHO$).

También se pueden sintetizar ciertos compuestos de la invención por tratamiento del intermedio organomagnésico que se ha generado anteriormente con dióxido de azufre para generar una sal de sulfinato de magnesio intermedia. Este intermedio se puede tratar con reactivos alquilantes, tales como haluros de alquilo para producir compuestos adicionales de fórmula I ($A^1 = N$, $A^2 = CH$) con $D = C-SO_2R$ ($R =$ alquilo). La sal de sulfinato de magnesio intermedia también puede tratarse con N -clorosuccinimida para generar el cloruro de sulfonilo I ($A^1 = N$, $A^2 = CH$, $D = C-SO_2Cl$). A su vez el cloruro de sulfonilo puede tratarse con aminas para producir sulfonamidas deseadas I ($A^1 = N$, $A^2 = CH$, $D = C-SO_2NRR'$ donde R y R' son un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o arilo, o juntos constituyen parte de un anillo heterocíclico).

Los análogos de I ($A^1 = N$, $A^2 = CH$) con $D = C-SO_2NRR'$ donde R y R' juntos constituyen parte de un anillo heterocíclico y donde R y/o R' contiene un segundo nitrógeno, por ejemplo piperazina, pueden sustituirse además en el segundo nitrógeno, por ejemplo con acilo, alquilo, arilo, carbamilo o sulfonilo como se describe a continuación y se representa en el Esquema IV.

Esquema IV



En el Esquema IV, R'' es un grupo funcional transferible por un reactivo electrófilo y puede ser, sin limitarse a los enunciados a continuación, un grupo alquilo, COR, $CONRR'$, CO_2R o SO_2R , donde R o R' es alquilo o arilo.

El compuesto que lleva el heteroátomo puede tratarse con reactivos tales como un cloruro de alcanofilo o arofilo, un anhídrido de alcanofilo o arofilo, haluro de alquilo, cloruro de alquil- o aril-sulfonilo o isocianato de alquilo o arilo para producir compuestos I ($A^1 = N$, $A^2 = CH$) y donde D es un carbono sustituido con una sulfonamida que está sustituido a su vez con varios grupos tales como alquil- o aril-amidas, alquilaminas, alquil- o aril-sulfonamidas y alquil- o aril-ureas.

De modo más concreto, los compuestos I ($A^1 = N$, $A^2 = CH$) y donde D es un carbono sustituido con una piperazinasulfonamida que a su vez está N-acilada, pueden obtenerse por tratamiento de una solución de la correspondiente piperazinasulfonamida, en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida con un ácido carboxílico apropiado, en presencia de un agente de acoplamiento, tal como carbodiimida unida a resina de poliestireno, a aproximadamente 20°C durante aproximadamente 2 a 24 h. Después del aislamiento y la purificación, se obtienen los compuestos I ($A^1 = N$, $A^2 = CH$) y donde D es un carbono sustituido con una piperazinasulfonamida acilada.

Alternativamente, estos compuestos se pueden obtener por tratamiento de una solución de la correspondiente piperazinasulfonamida, en un disolvente tal como diclorometano con un cloruro de alcanoilo o aroilo apropiado, en presencia de una base, tal como trietilamina, a una temperatura de aproximadamente -20 a 20°C, preferiblemente aproximadamente 0°C durante aproximadamente 15 min a 2 h. Después de extinguir la reacción, por ejemplo con bicarbonato de sodio acuoso, el aislamiento y la purificación, se obtienen las piperazinasulfonamidas aciladas deseadas.

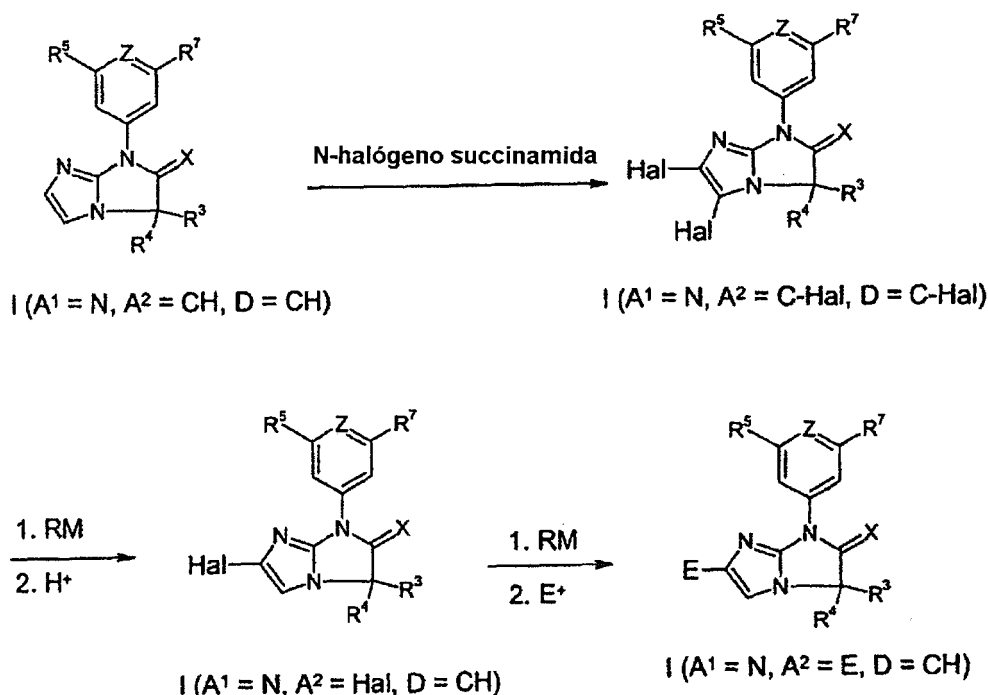
Los compuestos I ($A^1 = N$, $A^2 = CH$) y donde D es un carbono sustituido con una piperazinasulfonamida que a su vez participa adicionalmente en un enlace urea pueden obtenerse por tratamiento de una solución de la correspondiente piperazinasulfonamida en un disolvente tal como diclorometano con un isocianato apropiado, aproximadamente a una temperatura de 0 a 40°C, preferiblemente aproximadamente 20°C durante aproximadamente 2 a 24 h. Después del aislamiento y la purificación, se obtienen compuestos I ($A^1 = N$, $A^2 = CH$) y donde D es un carbono sustituido con una piperazinasulfonamida con una funcionalidad urea.

Alternativamente, los compuestos I ($A^1 = N$, $A^2 = CH$) y donde D es un carbono sustituido con una piperazinasulfonamida que a su vez está N-sulfonilada, pueden obtenerse por tratamiento de una solución de la correspondiente piperazinasulfonamida, en un disolvente tal como diclorometano con un cloruro de sulfonilo apropiado, en presencia de una base, tal como trietilamina, aproximadamente a una temperatura de -20 a 20°C, preferiblemente aproximadamente 0°C durante aproximadamente 15 min a 2 h. Después la extinción de la reacción, por ejemplo con bicarbonato de sodio acuoso, el aislamiento y la purificación, se obtienen compuestos I ($A^1 = N$, $A^2 = CH$) y donde D es un carbono sustituido con un piperazinasulfonamida sulfonilada.

Se pueden emplear transformaciones de grupos funcionales, bien conocidas en la técnica, para modificar los sustituyentes en D ilustrados anteriormente para obtener compuestos adicionales de la invención.

Los análogos de I ($A^1 = N$, $D = CH$) donde A^2 es un carbono sustituido con varios grupos, tales como halógeno, CN, CHO, un grupo alquilo, un alquil- o aril-sulfuro, sulfóxido o sulfona, pueden prepararse como se describe a continuación y se representa en el Esquema V. En el Esquema V, M es un átomo de metal, tal como Li o Mg, Hal es Cl, Br o I, y E es un grupo funcional transferible por un reactivo electrófilo y puede ser, sin limitarse a los enunciados a continuación, Cl, Br, I, CN, alquilo, CHO, SO_2M , SO_2R o CO_2R , donde R es alquilo o arilo.

Esquema V



ES 2 316 374 T3

La N-halosuccinimida deseada (aproximadamente 2 equivalentes en moles respecto de I) se añade en porciones a una solución de I ($A^1 = N$, $A^2 = CH$, $D = CH$), en un disolvente adecuado tal como cloruro de metileno a una temperatura de aproximadamente -10°C a temperatura ambiente, preferiblemente aproximadamente 0°C , y se agita durante aproximadamente 2 a 15 h. Después del aislamiento y la purificación, se obtiene I ($A^1 = N$, $A^2 = D = C\text{-Cl}$, C-Br o C-I).

El compuesto I ($A^1 = N$, $A^2 = D = C\text{-Cl}$, C-Br o C-I) puede tratarse en un disolvente tal como THF con un bromuro de alquilmagnesio, tal como bromuro de ciclo-pentilmagnesio, a una temperatura de aproximadamente -78 a 0°C , preferiblemente aproximadamente -30 a -40°C , en una atmósfera inerte, durante aproximadamente 1 a 5 h. Después se añade un ácido acuoso, tal como cloruro de hidrógeno 1 N o una solución saturada de NH_4Cl . Después del aislamiento y la purificación, se obtiene I ($A^1 = N$, $A^2 = C\text{-Cl}$, C-Br o C-I y $D = CH$).

El compuesto sustituido con halógeno, I ($A^1 = N$, $A^2 = C\text{-Cl}$, C-Br o C-I y $D = CH$) puede transformarse en un intermedio organometálico I ($A^1 = N$, $A^2 = C\text{-M}$, $D = CH$, donde M es un átomo metálico, tal como Li o Mg) por tratamiento con un reactivo organometálico, tal como un reactivo de alquil- o aril-litio o magnesio. Este intermedio organometálico puede hacerse reaccionar con un electrófilo, tal como una N-cloro-, bromo- o yodo-succinimida, cianuro de tosilo, un haluro de alquilo, un cloruro de alquil- o aril-sulfonilo, un disulfuro de alquilo o arilo, un tiosulfonato de alquilo o arilo, un cloroformiato de alquilo o arilo, N,N-dimetilformamida o dióxido de azufre para producir el análogo de I ($A^1 = N$, $D = CH$) donde A^2 es un carbono sustituido con diversos grupos, tales como Cl, Br, I, CN, un grupo alquilo, un alquil- o aril-sulfona, un sulfuro de alquilo o arilo, CHO o una sal de sulfinato. Los sulfuros se pueden oxidar además con un reactivo tal como peroximonosulfato de potasio, o ácido m-clorobenzoico, para producir sulfóxidos o sulfonas. Las sales de sulfinato también pueden hacerse reaccionar con un reactivo alquilante, tal como bromuro o yoduro de alquilo para producir sulfonas. Alternativamente, las sales de sulfinato pueden transformarse en los cloruros de sulfonilo con un reactivo clorante, tal como NCS. Los cloruros de sulfonilo pueden hacerse reaccionar con una amina para producir sulfonamidas I ($A^1 = N$, $A^2 = C\text{-SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$, $D = CH$).

Más específicamente, los compuestos I ($A^1 = N$, $D = CH$) con $A^2 = C\text{-CN}$, $C\text{-SO}_2\text{R}$ o CO_2R , donde R es alquilo o arilo, $C\text{-CHO}$, $C\text{-SO}_2\text{Cl}$ y $C\text{-SO}_2\text{NRR}^1$ pueden prepararse a partir del haluro a especie organomagnésica correspondiente como se ha descrito anteriormente (Esquema III) para D.

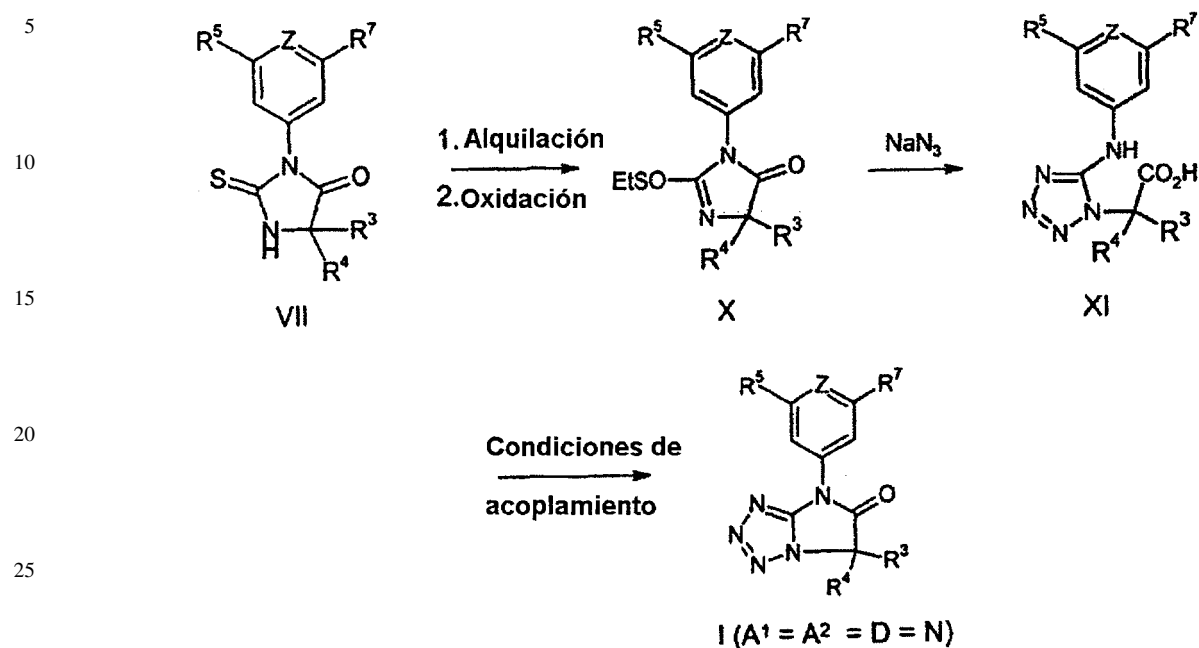
Pueden emplearse transformaciones de grupos funcionales, bien conocidas en la técnica, para modificar los sustituyentes en A^2 que se han ilustrado anteriormente para obtener compuestos adicionales de la invención.

Las transformaciones de los grupos funcionales también permiten la modificación de R^4 . En particular, cuando R^4 es un grupo bencilo bromado o yodado, estos halógenos a menudo pueden sustituirse por grupos arilo mediante técnicas conocidas en este campo, por ejemplo por tratamiento de una solución del grupo bencilo halogenado con un reactivo organometálico tal como un boronato de arilo, ácido borónico o estannano, en un disolvente tal como una mezcla de tolueno y etanol, en presencia de una base, tal como carbonato de sodio acuoso, con un catalizador metálico, tal como $\text{Pd(PPh}_3)_4$, a una temperatura de aproximadamente 75 a 100°C , preferiblemente aproximadamente 85°C durante aproximadamente 2 a 24 h. Después del aislamiento y la purificación, se obtiene I ($R^4 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Ar}$), donde Ar puede ser, pero sin limitarse a los enunciados a continuación, furilo, fenilo, piridilo, pirimidilo y tiofenilo.

Los compuestos de fórmula I con $A^1 = A^2 = D = N$ pueden prepararse como se ilustra en el Esquema VI y se describe a continuación.

(Esquema pasa a página siguiente)

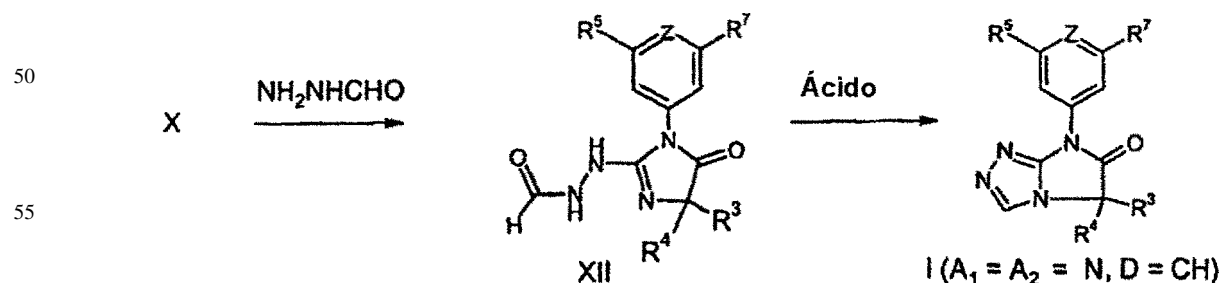
Esquema VI



El intermedio VII se trata con un agente alquilante tal como sulfato de dietilo, en un disolvente adecuado tal como una base acuosa y THF. Después del aislamiento y la purificación, el intermedio se trata con un agente oxidante adecuado tal como peroximonosulfonato de potasio para dar el sulfóxido X. Una solución de X se trata luego con NaN_3 a temperatura ambiente durante aproximadamente 12-24 h. Tras el aislamiento y la purificación, se obtiene el ácido carboxílico XI. El intermedio XI se hace reaccionar luego en condiciones clásicas de acoplamiento de péptidos, por ejemplo por tratamiento con hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y una base, tal como diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado tal como DMF durante aproximadamente 5 a 24 h a temperatura ambiente. Después del tratamiento y la purificación, se obtiene I ($A^1 = A^2 = D = N$).

Los compuestos de fórmula I donde $A^1 = N$, $A^2 = N$ y $D = \text{CH}$ pueden prepararse como se ilustra en el Esquema VII y se describe a continuación.

Esquema VII



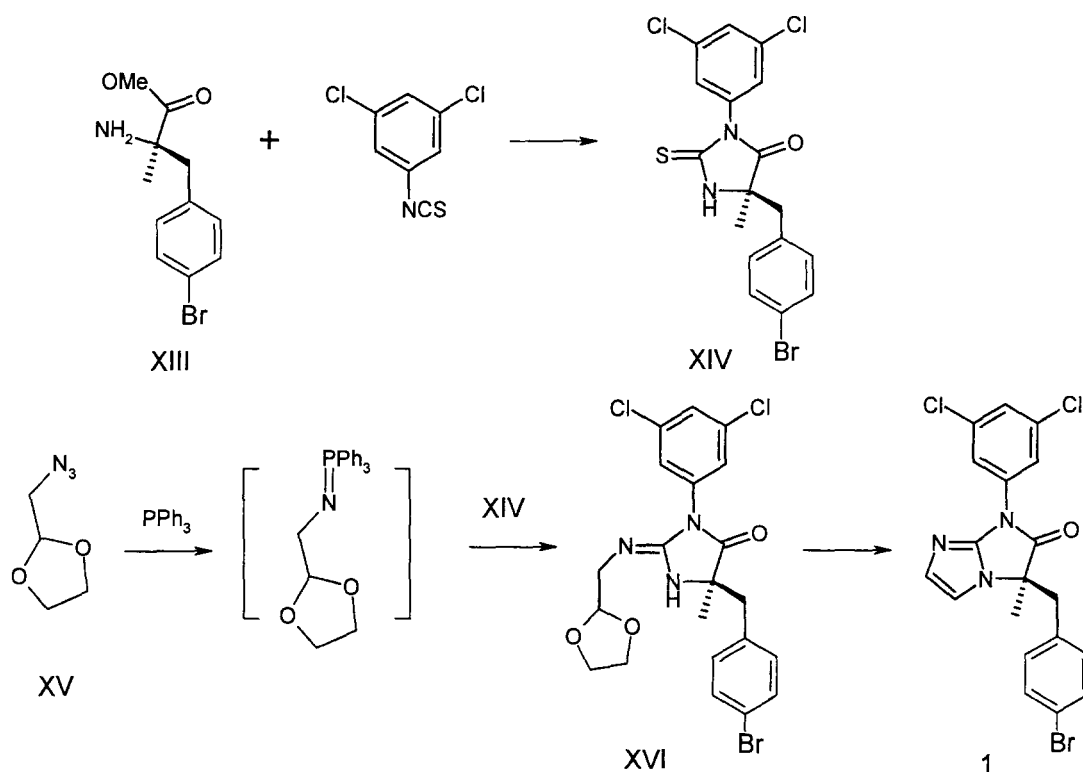
El intermedio X (Esquema VI) se trata con hidrazida fórmica en un disolvente adecuado tal como DMSO, en una atmósfera inerte a una temperatura de aproximadamente 50 a 100°C durante aproximadamente 5 a 24 h para proporcionar XII después del aislamiento y la purificación. El intermedio XII se trata con una cantidad catalítica de un ácido, tal como ácido p-toluenosulfónico en un disolvente adecuado, tal como tolueno. Se puede emplear tamiz molecular o una trampa para recoger el agua formada en la reacción. La reacción se calienta a la temperatura de reflujo durante aproximadamente 3 a 12 h. Se obtiene el compuesto deseado de fórmula I ($A^1 = N$, $A^2 = N$ y $D = \text{CH}$) después de la purificación.

Los análogos de I ($A^1 = N$, $A^2 = N$) donde D = C sustituido con diversos grupos se puede preparar como se ha descrito anteriormente para los análogos de I ($A^1 = N$, $A^2 = CH$).

La invención se describe además mediante los siguientes Ejemplos sintéticos.

Ejemplos sintéticos

Ejemplo 1

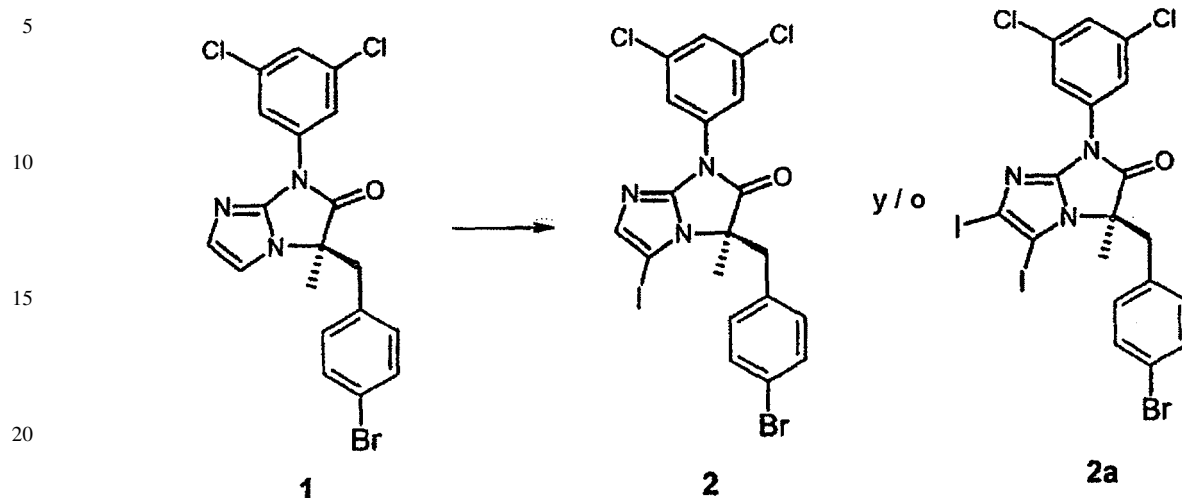


Una solución del amino-éster XIII e isotiocianato de 3,5-diclorofenilo (relación molar 1:1) en 1,4-dioxano se calentó a 90°C en N_2 durante 10 h. La mezcla se concentró para dar el derivado de tiohidantoína XIV. El producto se caracterizó por ^1H NMR y espectroscopia de masas.

A una solución de PPh_3 (9,0 mmol) en tolueno (20 ml) en N_2 se añadió azida XV (9,0 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, se añadió la tiohidantoína XIV (4,5 mmol). La mezcla se encerró herméticamente en una atmósfera de N_2 en un tubo a presión y se calentó a 130-140°C durante 3-4 días, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el producto XVI. El producto se caracterizó por ^1H NMR y espectroscopia de masas.

A una solución de XVI en dicloroetano se añadió ácido trifluoroacético (TFA, 5-6 eq.). La mezcla se calentó en N_2 a 90°C durante una noche. El residuo se recogió en EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ saturado, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título 1, p.f. 36-37,5°C. El producto se caracterizó por ^1H NMR y espectroscopia de masas.

Ejemplo 2



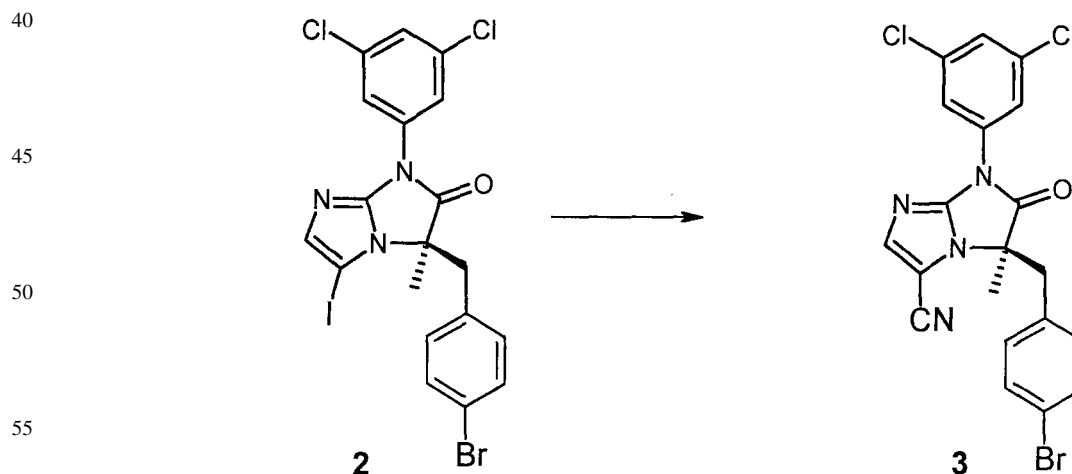
25 A una solución de compuesto 1 (1,82 g, 4,04 mmol), en CH_2Cl_2 (20 ml), enfriada a 0°C , se añadió en pequeñas porciones N-yodosuccinimida (1,43 g, 6,04 mmol). Se añadió p-toluenosulfonato de piridinio (100 mg, 0,40 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 3 h, durante las cuales se añadió N-yodosuccinimida adicional (400 mg, 1,68 mmol) para completar la reacción. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con solución al 10% de Na_2SO_3 , se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar una mezcla de los compuestos del título 2

30 (1,86 g) y 2a (0,53 g). Los productos se caracterizaron por ^1H NMR y espectroscopia de masas.

También puede producirse el diyoduro 2a a partir de 1 como el producto en solitario utilizando más de 2 equivalentes en moles de N-yodosuccinimida en el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente.

35

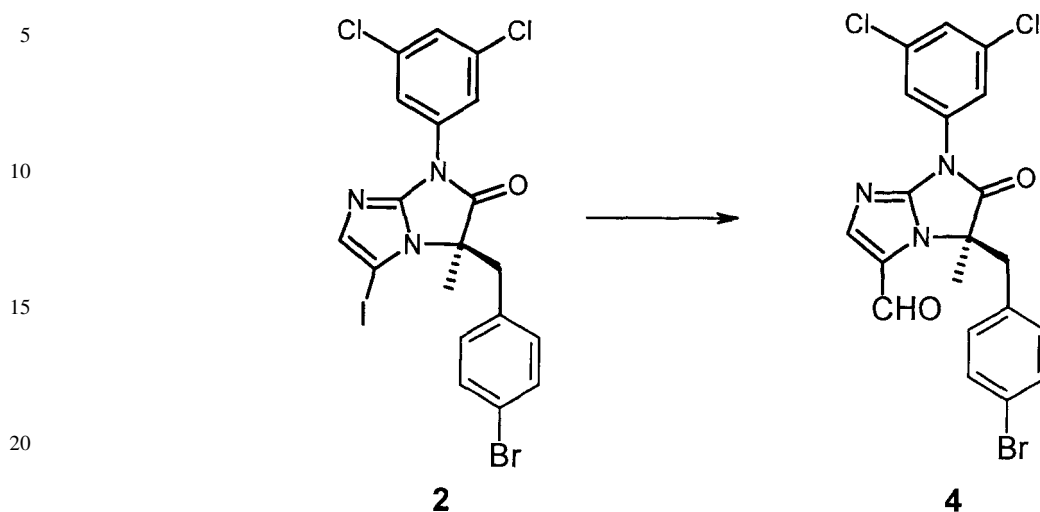
Ejemplo 3



60 Una solución del compuesto 2 (33 mg, 0,0572 mmol) en THF se trató con una solución 2,0 M de bromuro de ciclopentilmagnesio (57 μl , 0,114 mmol) a -30°C en nitrógeno. La mezcla se agitó a -30°C durante 2 h antes de añadir una solución de cianuro de tosilo (70 mg, 0,367 mmol) en THF (0,5 ml). La mezcla se agitó a -30°C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se extinguió con una solución saturada de NH_4Cl a 0°C . La extracción con EtOAc seguida de cromatografía en gel de sílice dio el compuesto 3 como una espuma (9,5

65 mg, 35%). El producto se caracterizó por ^1H NMR y espectroscopia de masas.

Ejemplo 4

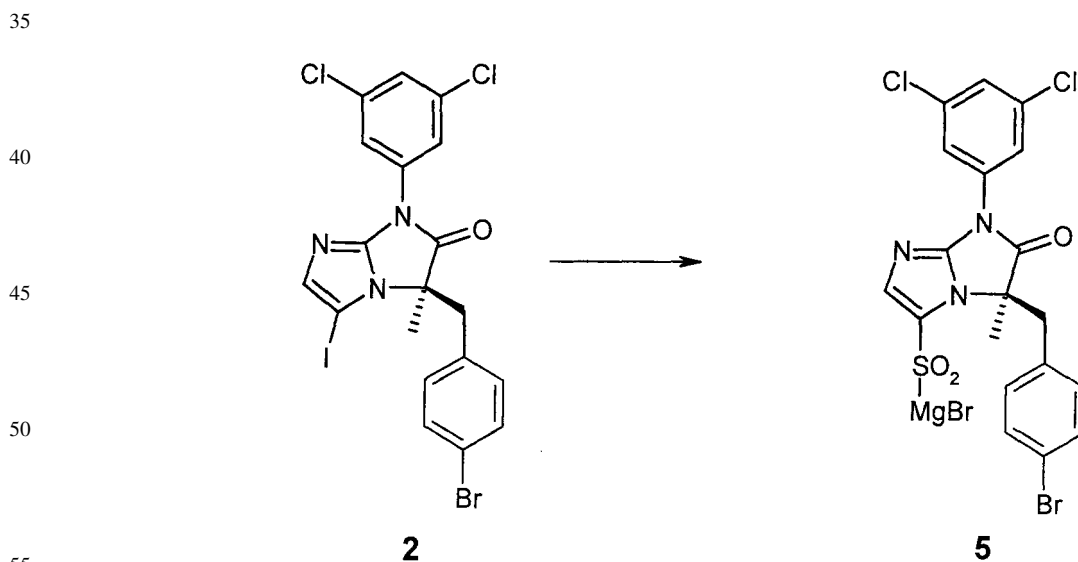


25

Una solución del compuesto 2 (32 mg, 0,055 mmol) en THF se trató con n-BuLi (44 μ l, 1,5 M, 0,067 mmol) a -100°C en nitrógeno. La mezcla se agitó a -100°C durante 15 min antes de añadir DMF (50 : 1). La mezcla se agitó a -100°C durante 15 min, después a 0°C durante 1 h antes de añadir una solución saturada de NH_4Cl (1 ml). La extracción con EtOAc seguida por cromatografía en gel de sílice dio el compuesto 4 como un aceite (3,0 mg, 11%). El producto se caracterizó por ^1H NMR y espectroscopia de masas.

30

Ejemplo 5

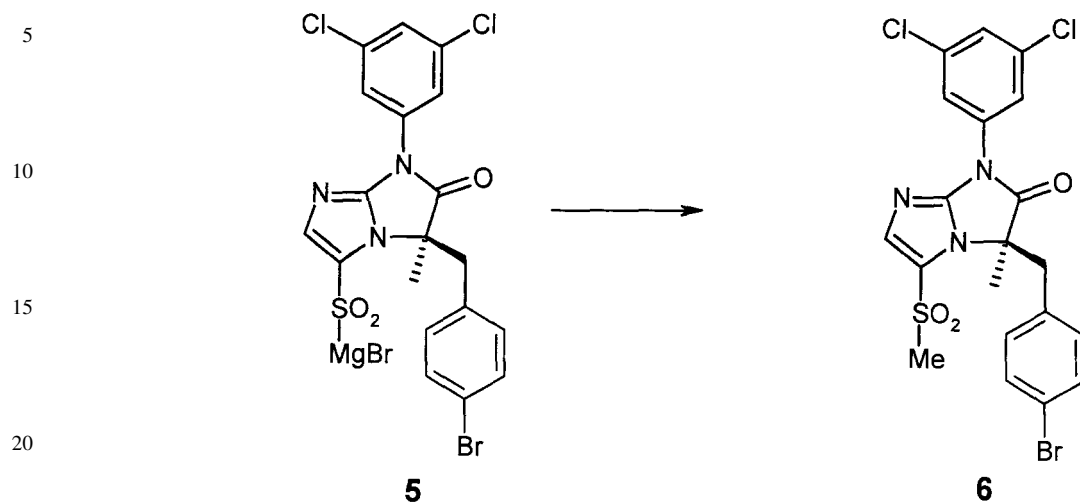


Una solución del compuesto 2 (2,5 g, 4,33 mmol) en 25 ml de THF se trató con bromuro de ciclopentilmagnesio (2,6 ml, 2 M, 5,2 mmol) a -40°C en argón. La mezcla se agitó a -40°C durante 40 min y después se burbujó SO_2 a lo largo de 1 min. La mezcla se agitó a -40°C durante 15 min y después a temperatura ambiente durante 1 h antes de ser concentrada dos veces a vacío previa adición de THF seco para producir la sal de magnesio sólida 5.

60

65

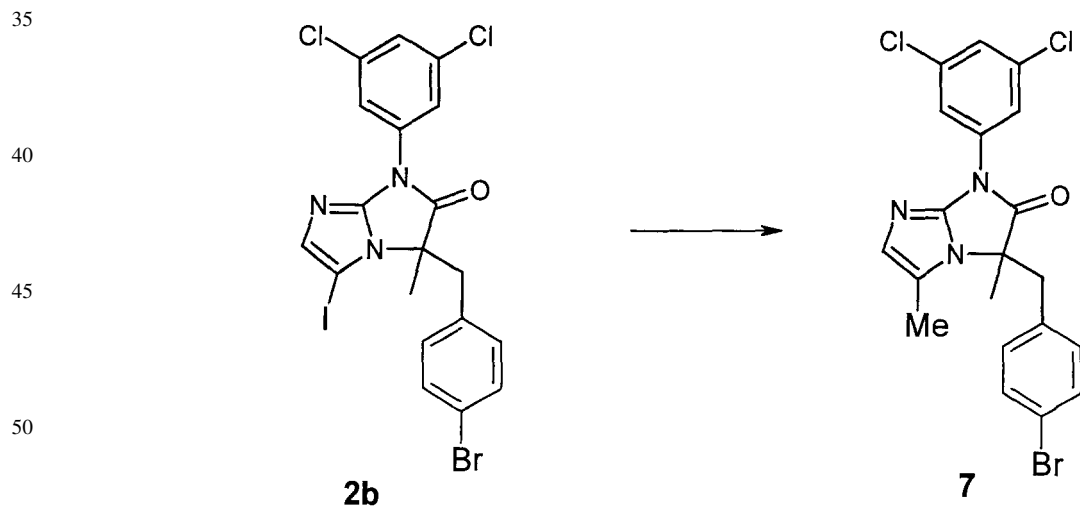
Ejemplo 6



25 La sal de magnesio 5 (1,00 g, 1,62 mmol) se disolvió en 5 ml de DMF seca y se trató con MeI (0,5 ml, 8 mmol) a temperatura ambiente durante 1,5 h. Después se calentó entre 40 y 50°C durante 1 h para completar la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con agua para detener la reacción. La extracción con EtOAc seguida por cromatografía sobre gel de sílice dio 6 (3,66 g, 66%). P.f. = 92-93°C. El producto se caracterizó por ¹H NMR y espectroscopia de masas.

30

Ejemplo 7



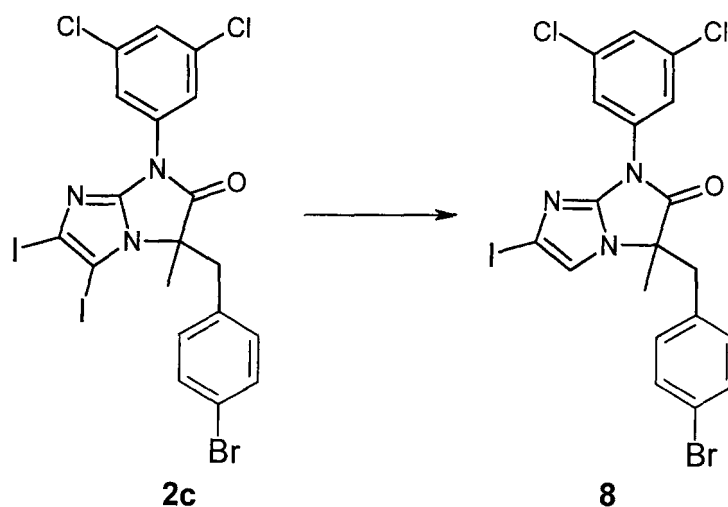
55

Para este Ejemplo, se utilizó el yoduro racémico 2b como material de partida. El compuesto 2b se preparó por el mismo procedimiento que el compuesto 2, utilizando el producto racémico 1.

60 A una solución de LiCl anhidro (10,0 mg, 0,236 mmol) en CuCN (10,5 mg, 0,117 mmol) en THF (0,2 ml), enfriada a -20°C se añadió CH₃MgBr (1,4 M en THF, 0,21 ml, 0,294 mmol) en N₂. La solución se agitó a -20°C durante 15 min. Se añadió una solución del compuesto 2b (34 mg, 0,059 mmol) en THF (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a -20°C durante 2 h y después a temperatura ambiente durante una noche antes de ser extinguida con NH₄Cl acuoso saturado a 0°C. La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (prep-TLC) para dar 2 mg (rendimiento: 6%) de 7. El producto se caracterizó por ¹H NMR y espectroscopia de masas.

65

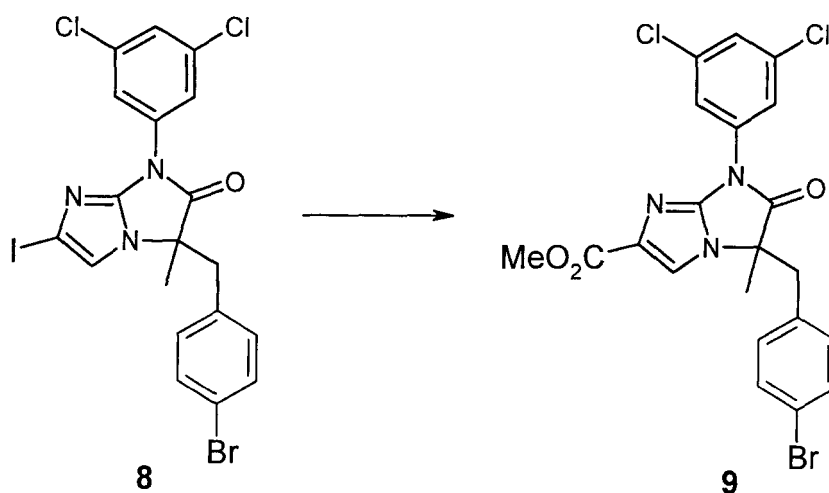
Ejemplo 8



Para este Ejemplo, se utilizó el diyoduro racémico **2c** como material de partida. El compuesto **2c** se preparó por el mismo procedimiento que el compuesto **2a**, utilizando el producto racémico **1**.

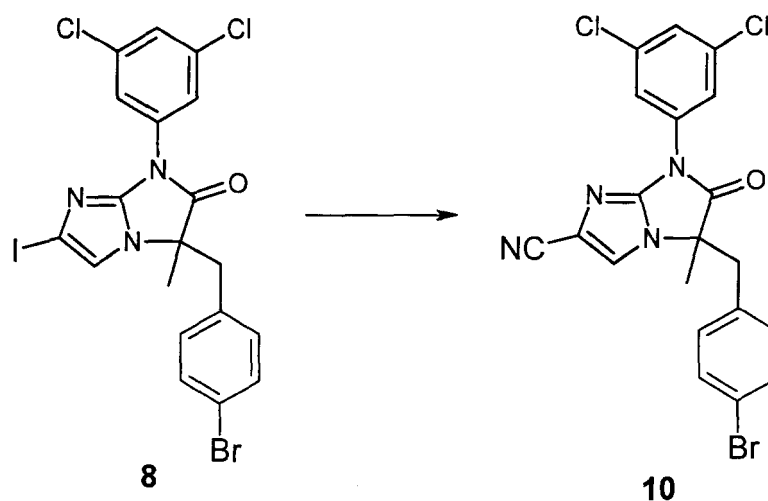
A una solución de compuesto **2c** (766 mg, 1,09 mmol) en THF (10 ml) a -30°C se añadió bromuro de ciclopentilmagnesio (2,0 M en éter, 1,36 ml, 2,72 mmol) en nitrógeno. La solución se agitó a -30°C durante 1,5 h antes de añadir una solución acuosa saturada de NH_4Cl . La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el yoduro **8**. El producto se caracterizó por ^1H NMR y espectroscopia de masas.

Ejemplo 9 (9. BIRT0938XX)



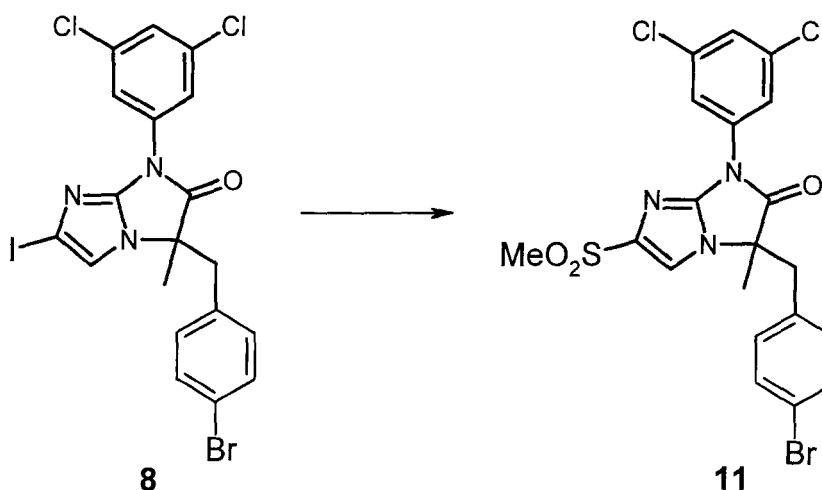
A una solución del yoduro **8** (113 mg, 0,196 mmol) en THF (1 ml) a -40°C se añadió bromuro de ciclopentilmagnesio (2,0 M en éter, 0,293 ml, 0,586 mmol) en nitrógeno. La solución se agitó a -35°C durante 90 min antes de añadir cloroformiato de metilo (0,1 ml, 1,47 mmol). La mezcla se agitó a -35°C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 1 h antes de añadir una solución acuosa saturada de NH_4Cl . La mezcla se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el producto **9** (16 mg). El producto se caracterizó por ^1H NMR y espectroscopia de masas.

Ejemplo 10 (10. BIRT0937XX)



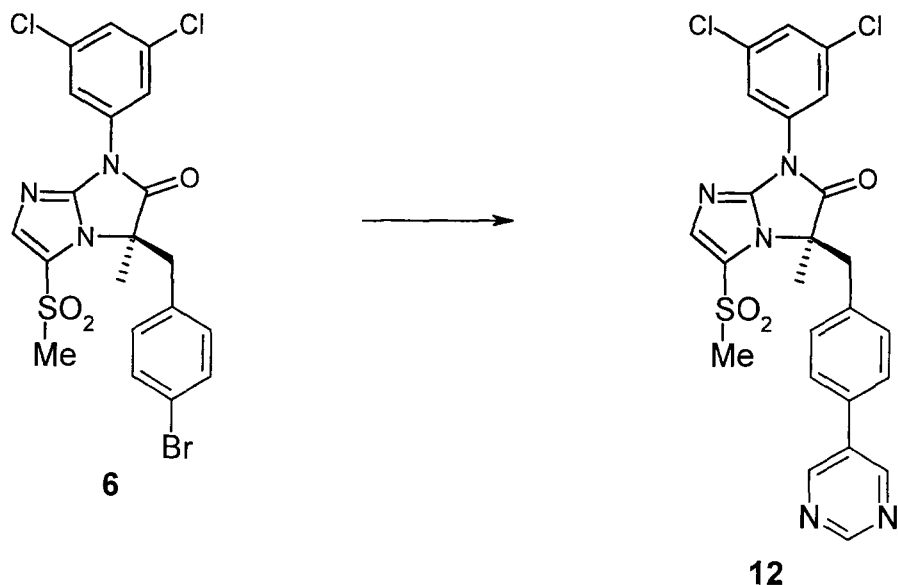
Una solución del yoduro **8** (32 mg, 0,055 mmol) en THF (0,8 ml) se trató con bromuro de ciclopentilmagnesio (2,0 M en éter, 83 μ l, 0,166 mmol) a -30°C en nitrógeno. La mezcla se agitó a -30°C durante 1 h antes de añadir una solución de cianuro de tosilo (53 mg, 0,28 mmol) en THF (0,2 ml). La mezcla se agitó a -30°C durante 10 min y después a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se extinguió con una solución saturada de NH_4Cl a 0°C . La extracción con EtOAc seguida por cromatografía en gel de sílice dio el compuesto **10** como una espuma (10 mg). El producto se caracterizó por ^1H NMR y espectroscopia de masas.

Ejemplo 11



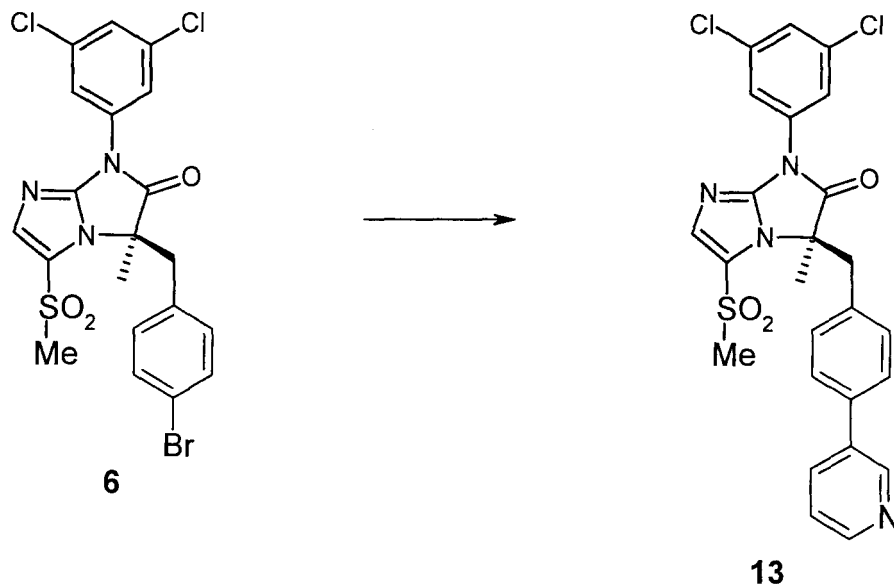
Una solución del yoduro **8** (88 mg, 0,152 ml) en THF (1 ml) se trató con bromuro de ciclopentilmagnesio (2,0 M en éter, 230 μ l, 0,46 mmol) a -30°C en nitrógeno. La mezcla se agitó a -30°C durante 1 h antes de añadir cloruro de metanosulfonilo (60 μ l, 0,775 mmol). La mezcla se agitó a -30°C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se extinguió con una solución saturada de NaHCO_3 a 0°C . La extracción con EtOAc seguida por cromatografía sobre gel de sílice dio el compuesto **11** (18 mg, 35%). El producto se caracterizó por ^1H NMR y espectroscopia de masas.

Ejemplo 12



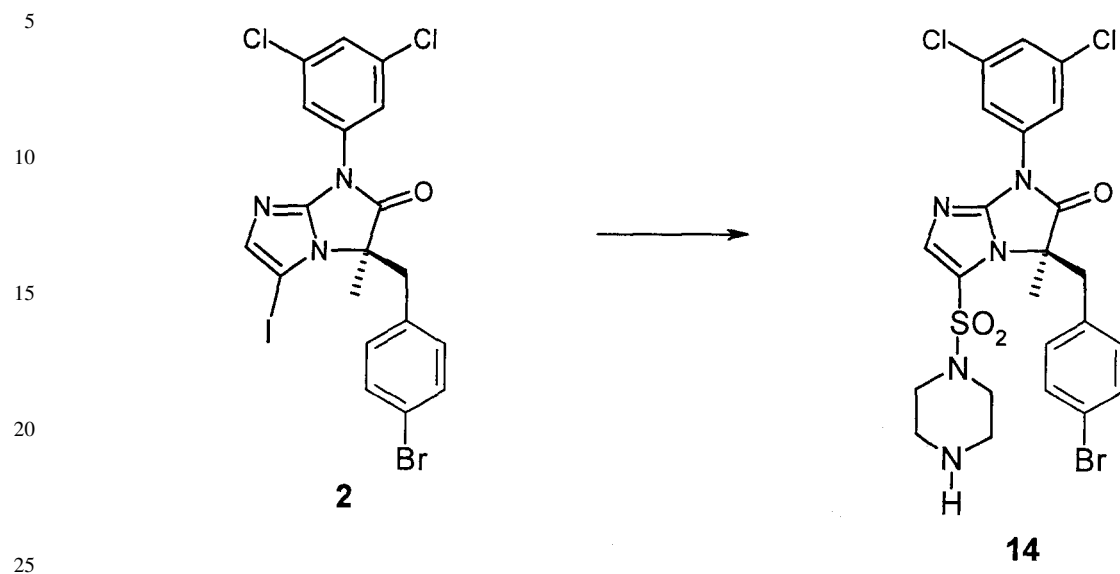
Una solución de compuesto **6** (0,1 g, 0,19 mmol) en 2 ml de tolueno se trató con 5-trimetilestannilpirimidina (0,07 g, 0,28 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (22 mg, 0,02 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. Tras enfriarse, el disolvente se separó por evaporación rotatoria y el residuo se purificó por TLC preparativa. Esto produjo 50,4 mg del compuesto **12**. P.f. = 139-141°C. El producto se caracterizó por ^1H NMR y espectroscopia de masas.

Ejemplo 13



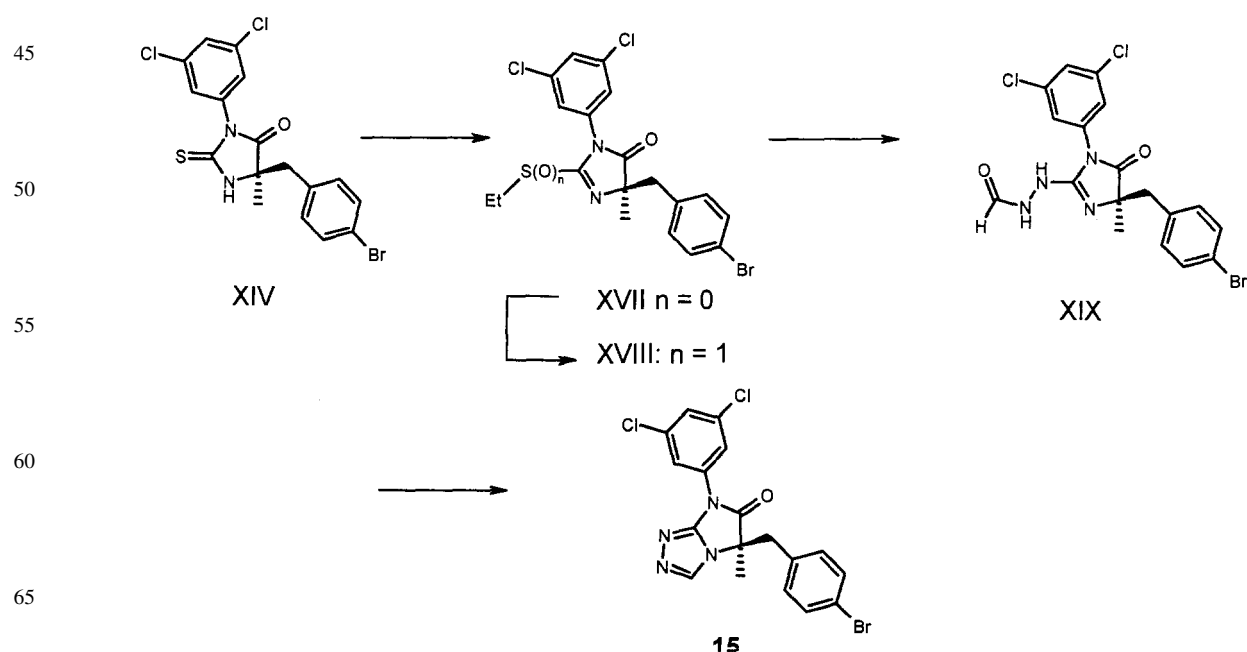
Una solución de compuesto **6** (90 mg, 0,17 mmol) en 2 ml de tolueno, 1 ml de EtOH y 0,8 ml de NaHCO_3 2 M se trató con ácido piridina-3-borónico (37 mg, 0,22 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (20 mg, 0,02 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h. Tras enfriarse, el disolvente se separó por evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Esto produjo 50,4 mg de compuesto **13**. P.f. = 80-82°C. El producto se caracterizó por ^1H NMR y espectroscopia de masas.

Ejemplo 14



Una solución de compuesto 2 (100 mg, 0,17 mmol) en 2,5 ml de THF se trató con bromuro de ciclopentilmagnesio (0,14 ml, 2 M en éter, 0,28 mmol) a -40°C en argón. La mezcla se agitó a -40°C durante 40 min y después se burbujó SO_2 en ella a lo largo de 1 min. La mezcla se agitó a -40°C durante 15 min y después a temperatura ambiente durante 1 h y finalmente a 45°C antes de ser concentrada dos veces a vacío previa adición de THF seco para producir la sal de magnesio sólida. La sal de magnesio se trató con una mezcla de trietilamina (0,035 ml, 0,36 mmol) y N-clorosuccinimida (71 mg, 0,53 mmol). Después de 15 min, se añadió un exceso de piperazina (119 mg, 1,38 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después la reacción se extinguió por adición de una solución de NH_4Cl saturado a la mezcla y se extrajo en EtOAc. Tras concentrar, el producto bruto se purificó utilizando TLC preparativa para dar el compuesto 14 (26 mg) con aceite. El producto se caracterizó por ^1H NMR y espectroscopia de masas.

Ejemplo 15



ES 2 316 374 T3

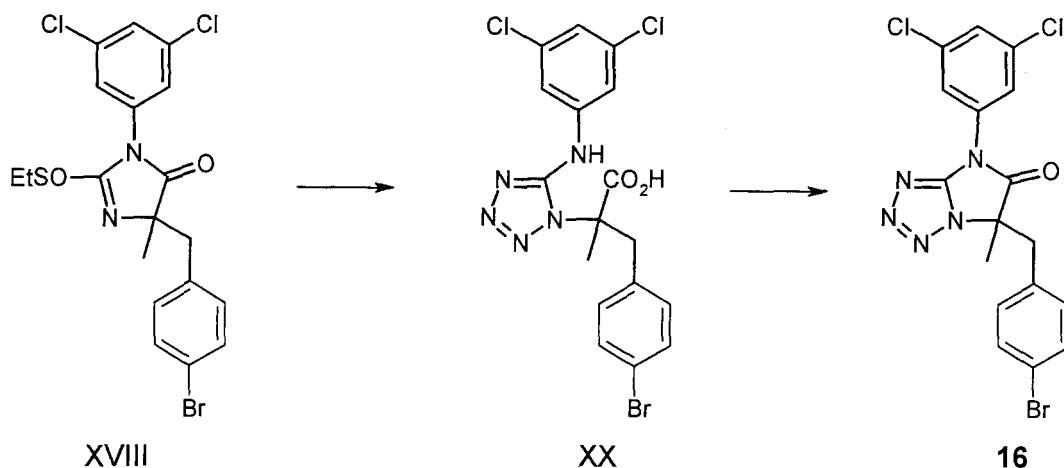
Se añadieron 2,00 ml de NaOH 1 N a una solución de 0,85 g (1,91 mmol) de XIV y 0,30 ml (0,35 g, 2,30 mmol) de sulfato de dietilo en 8,5 ml de THF agitando en un baño de hielo. Después de 10 minutos en frío, la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 3,5 h. Se añadió cloruro de amonio acuoso y la reacción se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO₄, y se concentró a vacío para dar un aceite (0,98 g). La cromatografía instantánea sobre gel de sílice proporcionó 0,77 g (85%) de XVII como un aceite claro. El producto se caracterizó por ¹H NMR y espectroscopia de masas.

Una solución de 0,69 g (1,13 mmol) de peroximonosulfato de potasio en 2,5 ml de EDTA 4×10^{-4} M se añadió a una suspensión agitada de 0,76 g (1,61 mmol) de XVII y 0,68 g (8,05 mmol) de NaHCO_3 en 7,5 ml de acetona y 2,5 ml de H_2O . Después de agitar durante 5 h, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con Na_2SO_3 acuoso saturado y salmuera. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a vacío para dar 0,82 g de XVIII como un aceite claro. El producto se caracterizó por ^1H NMR y espectroscopia de masas.

A este aceite se añadieron 0,48 g (8,05 mmol) de hidrazida fórmica y 3,8 ml de DMSO seco y la reacción se calentó a 60°C en Ar durante 10 h. Se añadió agua dando un precipitado blanco que se extrajo en EtOAc, se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄, y se concentró a vacío para dar 0,72 g de producto sólido. Éste se sometió a cromatografía instantánea sobre gel de sílice para dar 0,31 g (41%) de XIX como un sólido blanco.

Una mezcla de 0,15 g (0,319 mmol) de XIX y 15 mg de ácido p-toluenosulfónico y 0,30 g de tamiz molecular de 4 Å en 3 ml de tolueno se mantuvo a reflujo durante 5,5 h. La reacción se aplicó directamente a una columna de gel de sílice y se purificó por cromatografía instantánea, para dar 0,12 g (82%) de 15 como una resina espumosa amarilla. El producto se caracterizó por ¹H NMR y espectroscopia de masas.

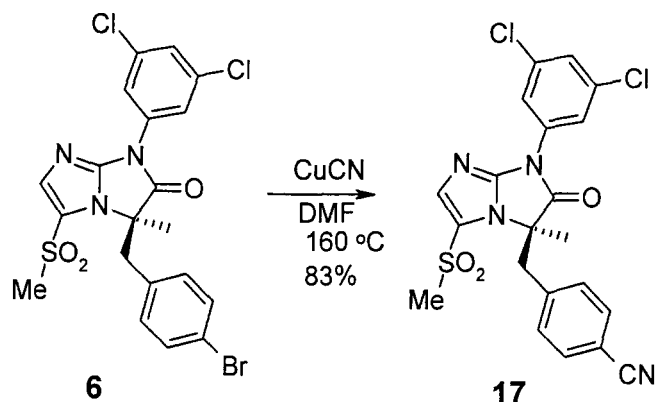
Ejemplo 16



Una solución de XVIII (Ejemplo 15) (130 mg, 0,266 mmol) en DMF (1 ml) se trató con NaN_3 (140 mg, 2,15 mmol) a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto XX (80 mg, 64%). El producto se caracterizó por ^1H NMR y espectroscopia de masas.

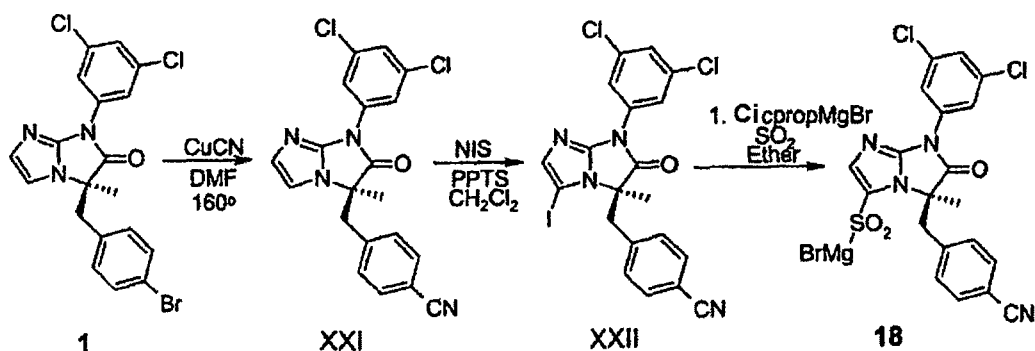
A una solución de XX (28 mg, 0,060 ml) en DMF (0,5 ml) se añadieron HOBt (16 mg, 0,118 mmol) y EDC (23 mg, 0,120 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de añadir diisopropiletilamina (31 ml, 0,18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 h, se diluyó con agua, y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 16 (15 mg, 56%). El producto se caracterizó por ^1H NMR y espectroscopia de masas.

Ejemplo 17



Una mezcla de 375 mg (0,709 mmol) de compuesto 6 y 70 mg (0,779 mmol) de cianuro de cobre (I) en 1,5 ml se agitó en DMF seca y se calentó durante 4 h a 160°C en Ar. Después de enfriar, se añadieron agua y EtOAc y la reacción se filtró, los sólidos se lavaron con EtOAc, para dar 90 mg de un sólido verde. El filtrado se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, se secó y se concentró a presión reducida hasta obtener 335 mg de resina. Los sólidos se suspendieron en 2 ml de EtOAc y se agitaron durante una noche con 16 ml de SOCl₂. Se añadieron H₂O y EtOAc, la reacción se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc, se lavó con H₂O y se secó, y después se concentró a presión reducida. Los productos brutos combinados se purificaron por cromatografía instantánea para dar 234 mg (69%) de compuesto 17 como una resina blanca, después de secar a vacío a 60°C. El producto se caracterizó por ¹H NMR y espectroscopia de masas.

Ejemplo 18

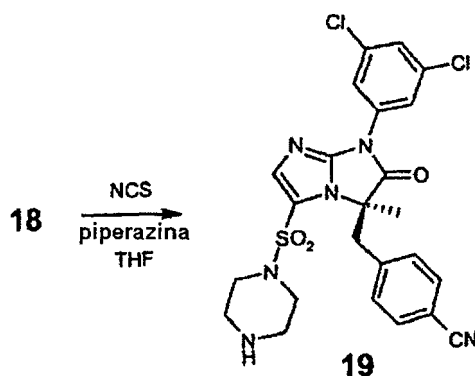


Una mezcla de 2,50 g (5,54 mmol) de compuesto 1 y 650 mg (7,20 mmol) de cianuro de cobre (I) en 8 ml de DMF seca se agitó y calentó durante 5 h a 160°C en Ar. Después de enfriar, la mezcla se vertió en agua y se añadió EtOAc y la reacción se filtró, y los sólidos se lavaron con EtOAc, para dar 1,82 g de sólido gris. El filtrado se separó y la fase orgánica se lavó con H₂O y se concentró a presión reducida para dar 1,35 g de un aceite. Los sólidos grises (1,4 g) se mantuvieron a reflujo con 0,27 ml de SOCl₂ en 15 ml de EtOAc durante 0,5 h. Después de enfriar, se añadieron H₂O y EtOAc, la reacción se filtró y los sólidos se lavaron con EtOAc. El filtrado se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se secó y se concentró a presión reducida. Los productos brutos se combinaron y purificaron por cromatografía instantánea para dar 890 mg (36%) de compuesto 1 sin reaccionar, 960 mg (46%) de XXI, así como 310 mg de fracciones mixtas.

Se añadió N-yodosuccinimida (580 mg, 0,256 mmol) a una solución de 960 mg (2,44 mmol) de XXI y 61 mg (0,244 mmol) de p-toluenosulfonato de piridinio en 10 ml de cloruro de metileno a 0°C. La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con Na₂S₂O₃ acuoso saturado, se secó y se concentró a presión reducida. Los 310 mg de fracción mezclada se trataron de manera similar a la descrita anteriormente. Después del aislamiento, los dos residuos se combinaron y se purificaron por cromatografía instantánea para dar 1,08 g (64%) del compuesto XXII como una resina. El producto se caracterizó por ¹H NMR y espectroscopia de masas.

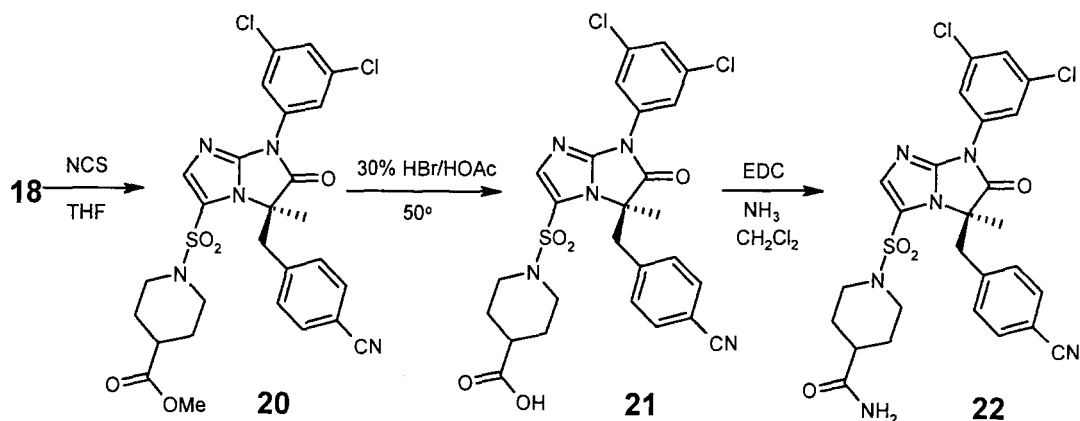
Una solución de bromuro de ciclopentilmagnesio 2 M (1,24 ml, 24,8 mmol) en Et₂O se añadió a una suspensión de 1,08 g (2,06 mmol) de XXII en 20 ml de Et₂O seco a -50°C, dando como resultado una suspensión blanca. La reacción se agitó durante 15 min a -50°C y después se burbujeó SO₂ en ella durante 2 min. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min adicionales a esa temperatura, y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se filtró, los sólidos se lavaron con Et₂O y se secaron a vacío durante 0,5 h a temperatura ambiente para dar 1,44 g de compuesto 18 como un sólido beige.

Ejemplo 19



A una solución agitada de 177 mg (1,33 mmol) de N-clorosuccinimida en 10 ml de THF seco, se añadieron 500 mg (0,709 mmol) de **18** dando una solución amarilla que se agitó durante 10 min. Se añadió piperazina (760 mg, 8,86 mmol) dando una suspensión pálida que se agitó durante 0,5 h. La reacción se filtró, el filtrado se lavó sucesivamente con agua y NaOH 2 N, se secó y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía instantánea dio 225 mg (58%) de **19**. El producto se caracterizó por ^1H NMR y espectroscopia de masas.

Ejemplos 20-22



Ejemplo 20

A una solución agitada de 71 mg (0,532 mmol) de N-clorosuccinimida en 4 ml de THF seco, se añadieron 200 mg (0,283 mmol) de **18** dando una solución amarilla que se agitó durante 10 min. Se añadió isonipecotato de metilo (479 mg, 3,54 mmol) dando una suspensión beige que se agitó durante 0,5 h. La reacción se filtró, el filtrado se lavó sucesivamente con agua y después con NaOH 2 N, se secó y luego se concentró a presión reducida. Este residuo se purificó por TLC preparativa para dar 87 mg (51%) de **20**. El producto se caracterizó por ^1H NMR y espectroscopia de masas.

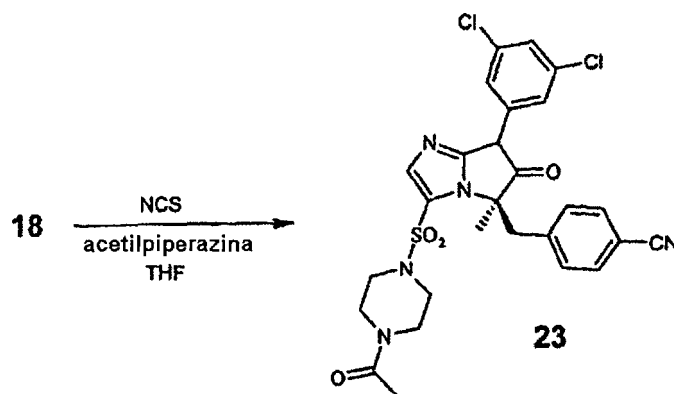
Ejemplo 21

Una solución agitada de 70 mg de **20** en 0,35 ml de HBr al 30% en ácido acético se agitó durante 3,5 h a 50°C. Se añadió agua, la reacción se filtró y los sólidos se lavaron con H₂O. Los sólidos se disolvieron en alcohol, se precipitaron con agua y se filtraron y después se secaron a vacío a 50°C para dar 43 mg de un polvo beige. Los filtrados acuosos se extrajeron con EtOAc para dar otros 17 mg, haciendo un total de 60 mg (88%) de **21**. El producto se caracterizó por ^1H NMR y espectroscopia de masas.

Ejemplo 22

Una solución de 13 mg (0,069 mmol) de hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)-propil]-3-etilcarbodiimida (EDC) y 34 mg (0,058 mmol) de 21 en 1 ml de CH_2Cl_2 se agitó durante 0,5 h a 0°C . Se burbujó gas amoníaco en ella a lo largo de 1 min y se agitó durante 15 min a 0°C y luego a temperatura ambiente durante 7,5 h. Se añadieron 13 mg más de EDC a la reacción, que después se saturó con NH_3 , se selló y se dejó agitando durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a sequedad a presión reducida y el residuo se purificó por TLC preparativa para dar 13 mg (38%) de 22 como una resina. El producto se caracterizó por ^1H NMR y espectroscopia de masas.

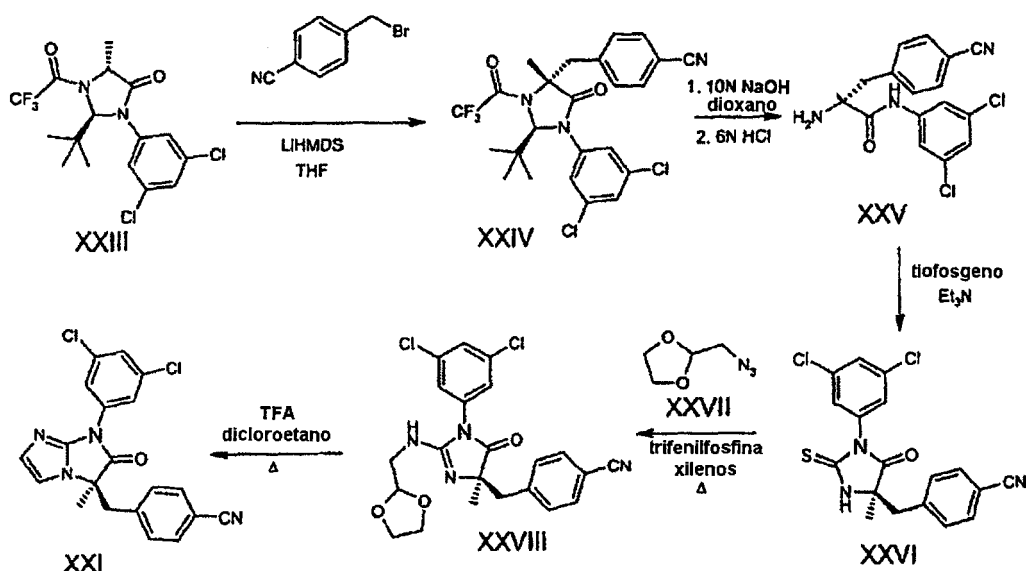
Ejemplo 23



Una solución agitada de 27 mg (0,201 mmol) de N-clorosuccinimida y 76 mg (0,107 mmol) suponiendo una pureza del 80%) de 18 en 2 ml de THF seco se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. Se añadió N-acetilpiperazina (86 mg, 0,67 mmol), y la suspensión blanca resultante se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró y el filtrado se lavó sucesivamente con HCl 2 N, NaOH 2 N y H_2O , se agitó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar 33,5 mg (53%) de 23. El producto se caracterizó por ^1H NMR y espectroscopia de masas.

Ejemplo 24

Este Ejemplo describe una síntesis alternativa del intermedio XXI del Ejemplo 18.



Una solución de 15,1 ml (0,0151 mol) de bis(trimetilsilil)amiduro de litio 1 M en THF se añadió a 5,00 g (0,0126 mol) de XXIII en 50 ml de tetrahidrofurano seco a -10°C y la solución anaranjada se agitó durante 0,5 h. Se añadió gota a gota una mezcla de 2,96 g (0,151 mol) de α -bromo-4-tolunitrilo en 15 ml de THF y la suspensión resultante se agitó durante 5 h entre -10 y 0°C . Se añadió cloruro de amonio acuoso, y la capa acuosa se extrajo con éter. La capa orgánica se secó y concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea y subsiguientemente se recrystalizó en CH_2Cl_2 -éter de petróleo para dar 5,04 g (78%) de un sólido blanco. El producto se caracterizó por ^1H NMR y espectroscopia de masas.

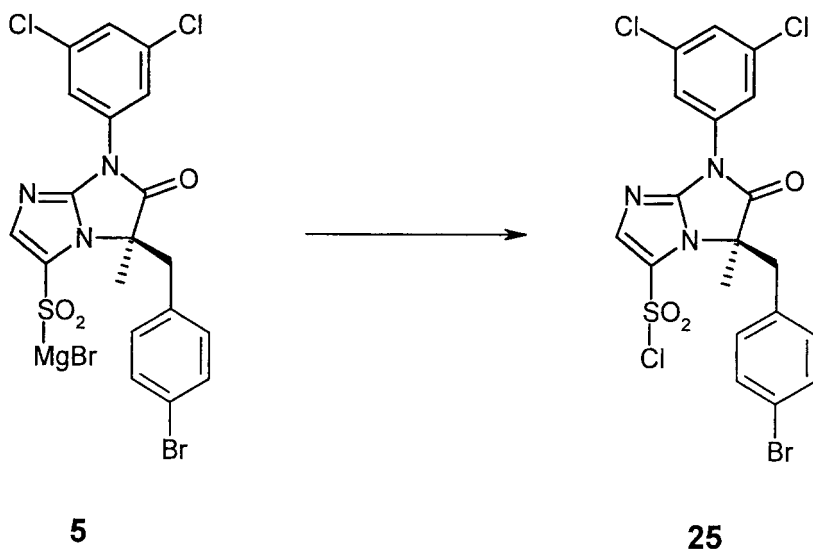
ES 2 316 374 T3

Una mezcla de 5,00 g (9,67 mmol) de XXIV y 5,78 ml (14,6 mmol) de hidróxido de benciltrimetilamonio al 40% en H₂O y 1,95 ml de hidróxido de sodio 10 N en 25 ml de 1,4-dioxano se agitó a temperatura ambiente durante 15 h, y después se calentó a 40°C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, después se añadieron 16,3 ml (96,7 mmol) de HCl 6 N y la mezcla se dejó con agitación durante una noche. Se añadió una solución de Na₂CO₃ acuoso saturado y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó y concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía instantánea para dar 2,78 g (82%) de XXV como un aceite. El producto se caracterizó por ¹H NMR y espectroscopia de masas.

Se añadió tiofosgeno (0,723 ml, 9,48 mmol) a una solución de 2,75 g (7,90 mmol) de XXV en 28 ml de CH₂Cl₂ a 0°C, dando como resultado una solución anaranjada. Se añadió trietilamina (4,40 ml, 31,6 mmol) y la solución oscura se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NH₄Cl acuoso saturado, se re-extrajo dos veces con EtOAc, luego se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea para dar 1,35 g de XXV impuro recuperado así como 1,08 g de XXVI impuro. El XXV recuperado se sometió a condiciones de reacción similares a las anteriores y después de aislarlo y purificarlo, se obtuvieron 0,28 g más de XXVI impuro. Las dos muestras se combinaron y purificaron de nuevo por cromatografía instantánea, para dar 0,92 g de compuesto XXVI puro. El producto se caracterizó por ¹H NMR y espectroscopia de masas.

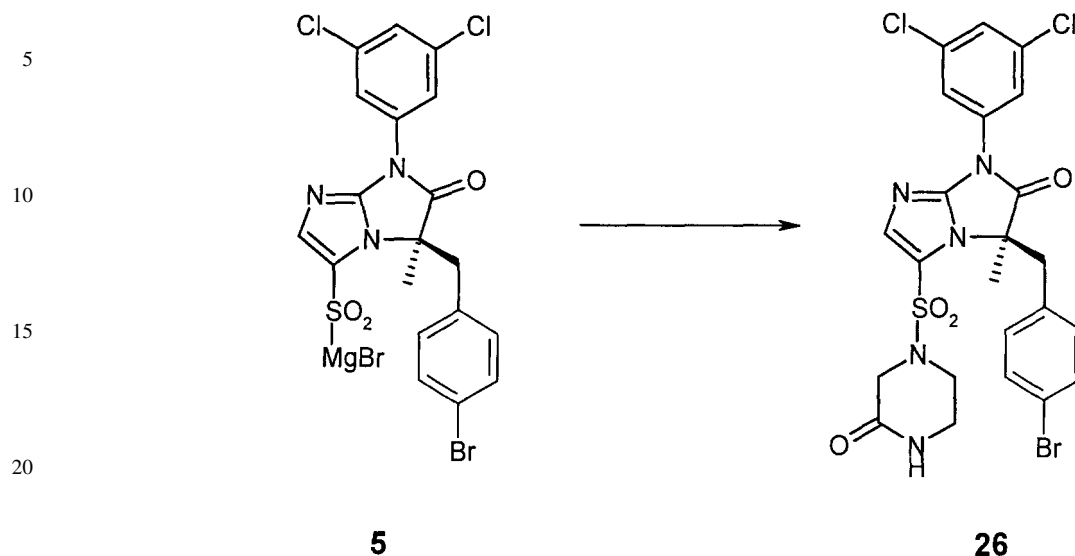
Se añadió trifenilfosfina (1,18 g, 4,51 mmol) en porciones a una solución de 580 mg (4,51 mmol) de XXVII en 10 ml de xilenos y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió una solución de 880 mg (2,25 mmol) de XXVI en 2 ml de xileno y la reacción se calentó a reflujo durante 3 días y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea para dar 420 mg de XXVI impuro y 290 mg de XXVIII impuro contaminado con óxido de trifenilfosfina. La muestra de XXVIII se trató con 0,49 ml (6,3 mmol) de ácido trifluoroacético en 4 ml de 1,2-dicloroetano en un tubo a presión, se purgó con Ar, y se calentó a 110°C durante una noche. Luego la reacción se trató con Na₂CO₃ acuoso saturado, se extrajo con éter, se secó y se concentró a presión reducida. Los 420 mg de XXVI impuro se trataron en condiciones similares a las descritas anteriormente. Después del aislamiento, ambos residuos se combinaron y se purificaron por cromatografía instantánea para dar 120 mg (13%) de XXI como un aceite. El producto se caracterizó por ¹H NMR y espectroscopia de masas.

Ejemplo 25



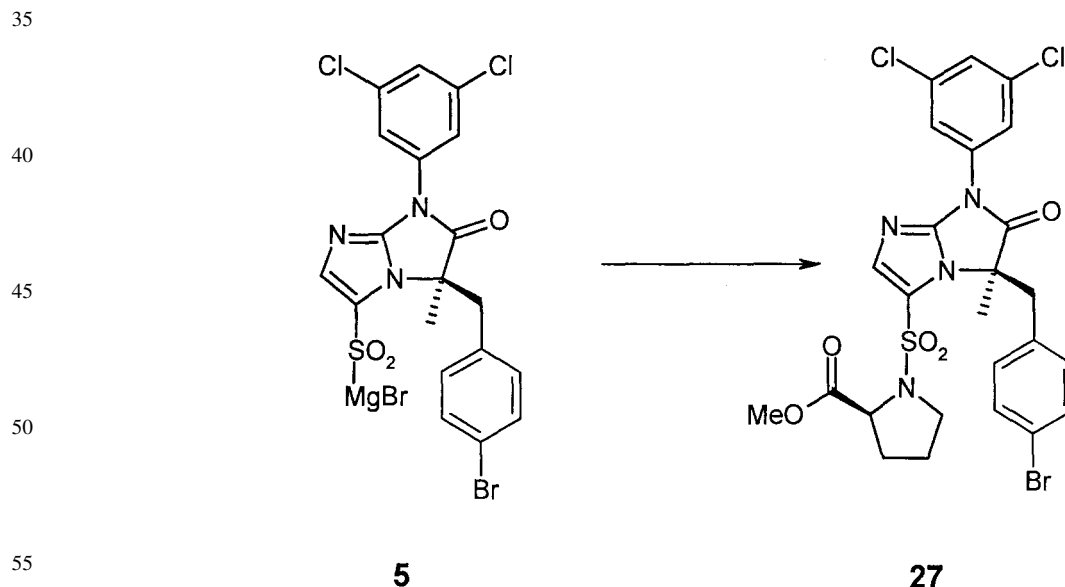
A una solución agitada de sal de magnesio 5 (2,61 g, 4,22 mmol) en THF (50 ml) se añadió N-clorosuccinimida (0,79 g, 5,94 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se vertió en salmuera y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar 1,77 g (76%) de 25 como una espuma que se caracterizó por ¹H NMR y MS.

Ejemplo 26



25 A una solución agitada de N-clorosuccinimida (155 mg, 1,2 mmol) en THF (18 ml) a temperatura ambiente se
añadió 5 (600 mg, 0,97 mmol). La mezcla de reacción amarilla resultante se agitó durante 30 min, después se añadió
piperazinona (214 mg, 2,1 mmol) en una porción, seguida por unas gotas de DMSO. La mezcla de reacción se agitó
durante una noche, después se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se filtró y el disolvente
se separó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 240 mg (40%) de
30 compuesto 26 como una espuma que se caracterizó por ^1H NMR y MS.

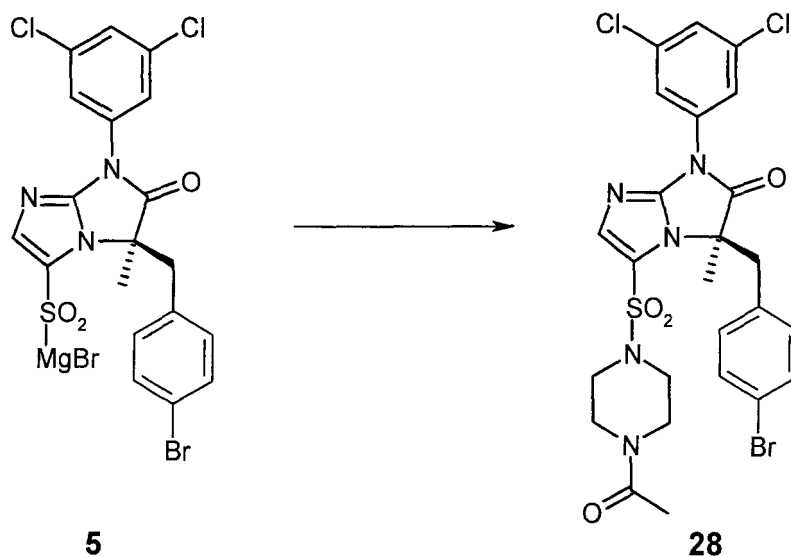
Ejemplo 27



55 A una solución agitada de 5 (308 mg, 0,50 mmol) en THF (12 ml) a -20°C se añadió N-clorosuccinimida (77,6 mg,
0,58 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 10 min, se calentó a 0°C y después se enfrió nuevamente a -30°C . Se
añadió hidrocloreuro del éster metílico de L-prolina (50 mg, 0,81 mmol) seguido por trietilamina (0,12 ml) y la mezcla
de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla se trató con cloruro de amonio acuoso saturado y después se extrajo con
éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se filtró y el residuo se purificó por TLC preparativa para dar
60 127 mg (65%) de compuesto 27 como una espuma que se caracterizó por ^1H NMR y MS.

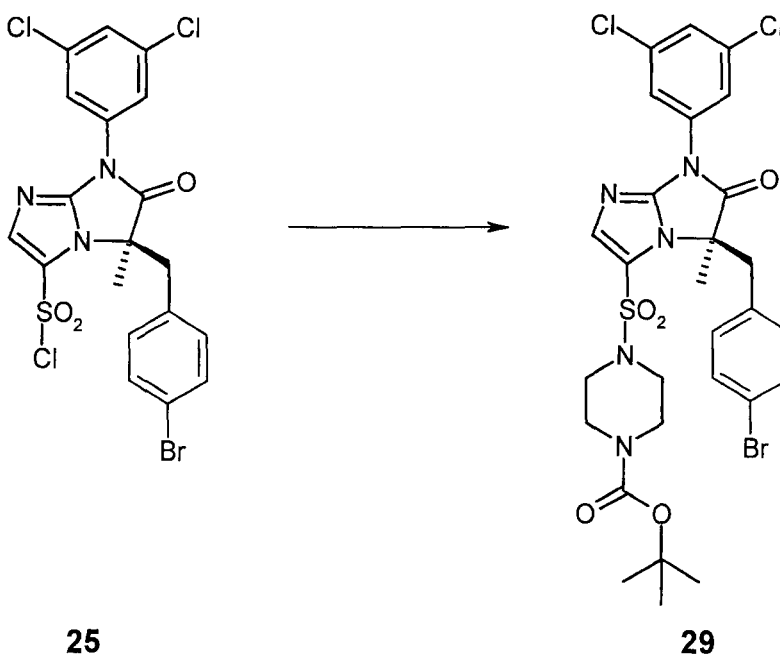
65

Ejemplo 28



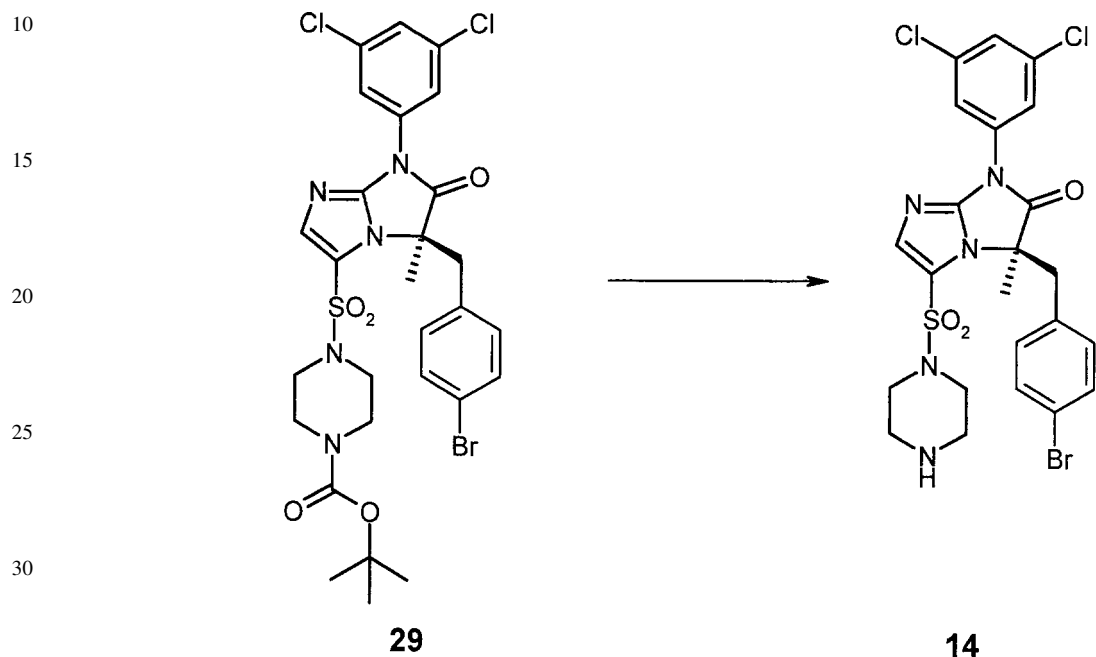
A una solución agitada de N-clorosuccinimida (325 mg, 2,4 mmol) en THF (10 ml) se añadió 5 (1,0 g, 1,6 mmol) en porciones, a temperatura ambiente. La mezcla amarilla resultante se agitó durante 5 min, y luego se añadió 4-acetilpiperazina (830 mg, 6,5 mmol). La mezcla de reacción se dejó con agitación durante 1 h, después se trató con salmuera y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó sucesivamente con HCl 1 M, bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, y después se secó sobre MgSO_4 y se filtró, y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 650 mg (63%) de compuesto 28 como un sólido (p.f. 153-155°C) que se caracterizó por ^1H NMR y MS. Alternativamente, el compuesto 28 también se puede preparar por el método siguiente utilizando el compuesto 14 (Ejemplo 14): a una solución agitada de 14 (200 mg, 0,33 mmol) en THF (20 ml) a 0°C se añadió cloruro de acetilo (0,23 ml, 3,3 mmol) y trietilamina (0,23 ml, 1,65 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente a lo largo de 1 h y se agitó 1 h más a esa temperatura. La mezcla se vertió en bicarbonato de sodio acuoso saturado y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se filtró y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo se purificó a través de TLC preparativa para dar 193 mg (90%) de compuesto 28 como un sólido que exhibió idénticas características espectrales a las del compuesto del título preparado por el método anterior.

Ejemplo 29



A una solución agitada de 25 (900 mg, 1,6 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió una solución de 1-Boc-piperazina (670 mg, 3,6 mmol) en diclorometano gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se dejó agitar durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó sucesivamente con HCl 0,1 M, agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 931 mg (82%) de compuesto 29 como un espuma que se caracterizó por ¹H NMR y MS.

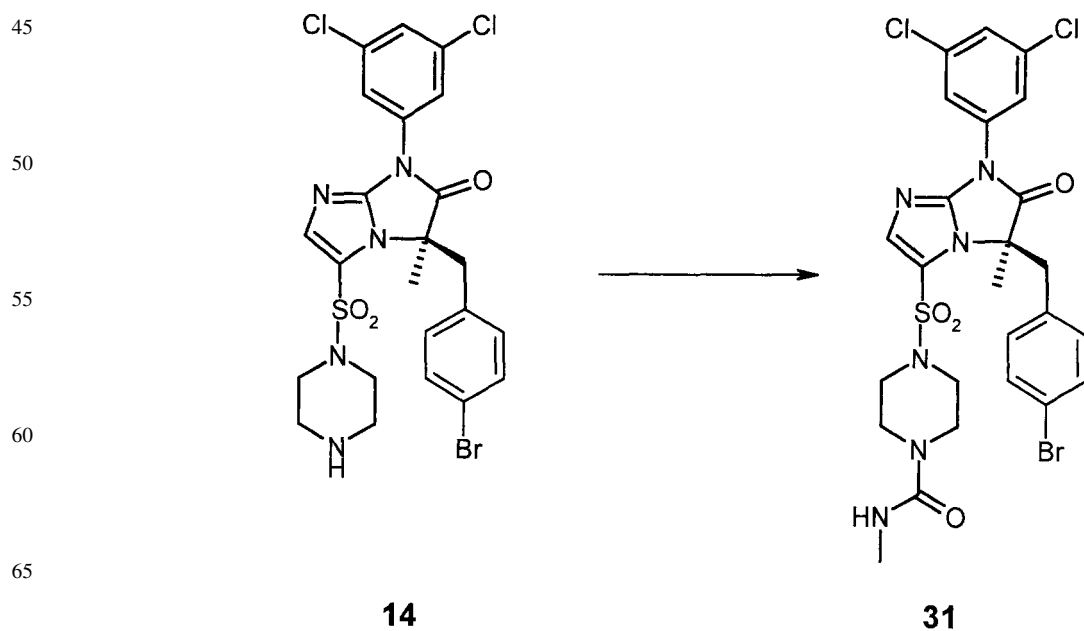
Ejemplo 30



Este Ejemplo describe una síntesis alternativa del compuesto 14 (Ejemplo 14).

A una solución agitada de 29 (3,43 g, 4,9 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió ácido trifluoroacético (5 ml, 65 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo con agitación a temperatura ambiente durante 2 h, después se vertió en NaOH 1 M y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 2,20 g (75%) de 14 como una espuma que se caracterizó por ¹H NMR y MS.

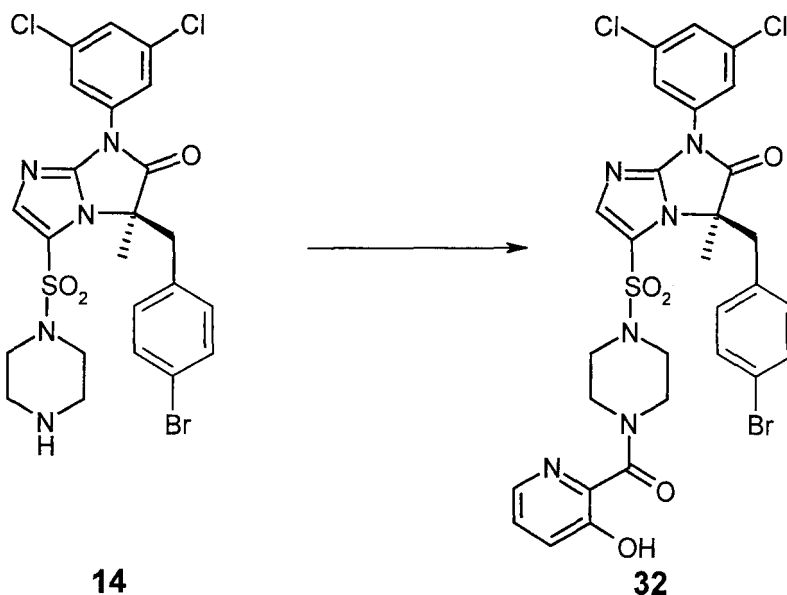
Ejemplo 31



ES 2 316 374 T3

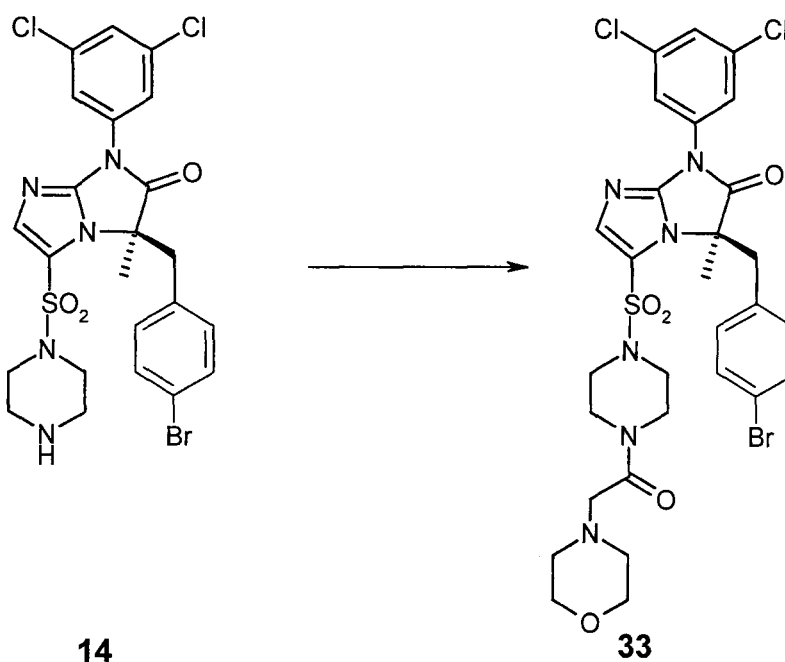
A una solución agitada de 14 (154 mg, 0,26 mmol) en diclorometano (1,5 ml) se añadió isocianato de metilo (0,024 ml, 0,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h, y después se añadió una cantidad adicional (0,024 ml, 0,39 mmol) de isocianato de metilo. La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h más, y luego el disolvente se separó a presión reducida para dar un rendimiento cuantitativo de 31 que se caracterizó por ^1H NMR y MS.

Ejemplo 32



A una solución agitada de ácido 3-hidroxipicolínico (138 mg, 0,99 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió la resina PS-CDI (1,86 g, 1,65 mmol). Después de 1 h, se añadió 14 (200 mg, 0,33 mmol) y la mezcla de reacción se dejó con agitación durante una noche. La resina se filtró y después se lavó con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se vertieron en agua. La capa acuosa se extrajo con diclorometano, después la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se filtró y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar 89 mg (37%) de compuesto 32 como una espuma que se caracterizó por ^1H NMR y MS.

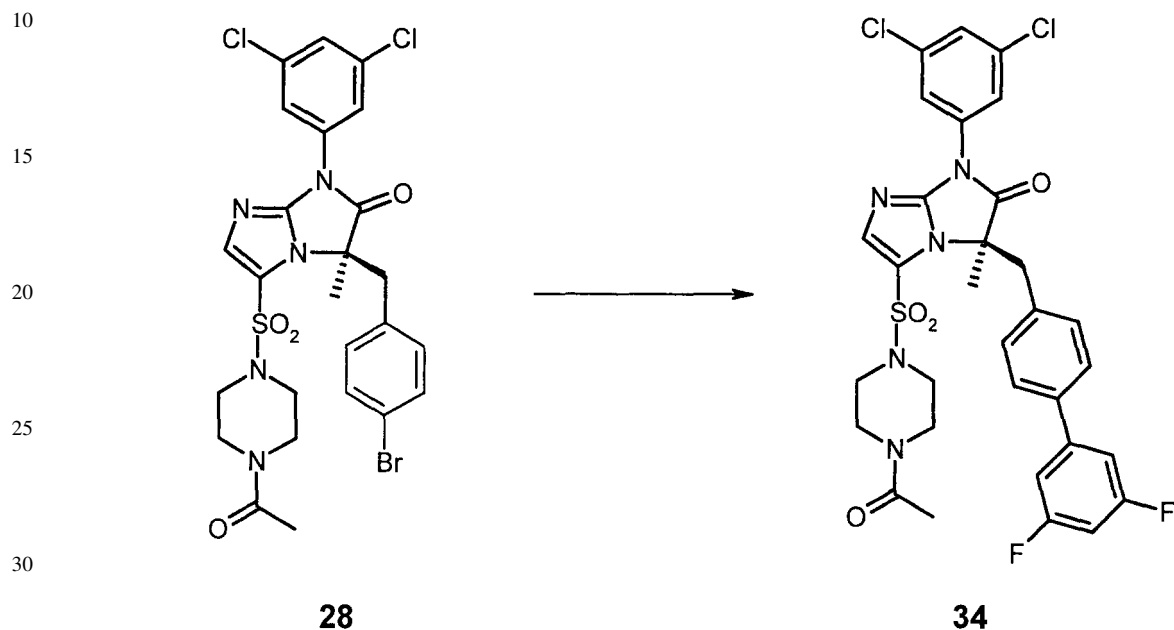
Ejemplo 33



ES 2 316 374 T3

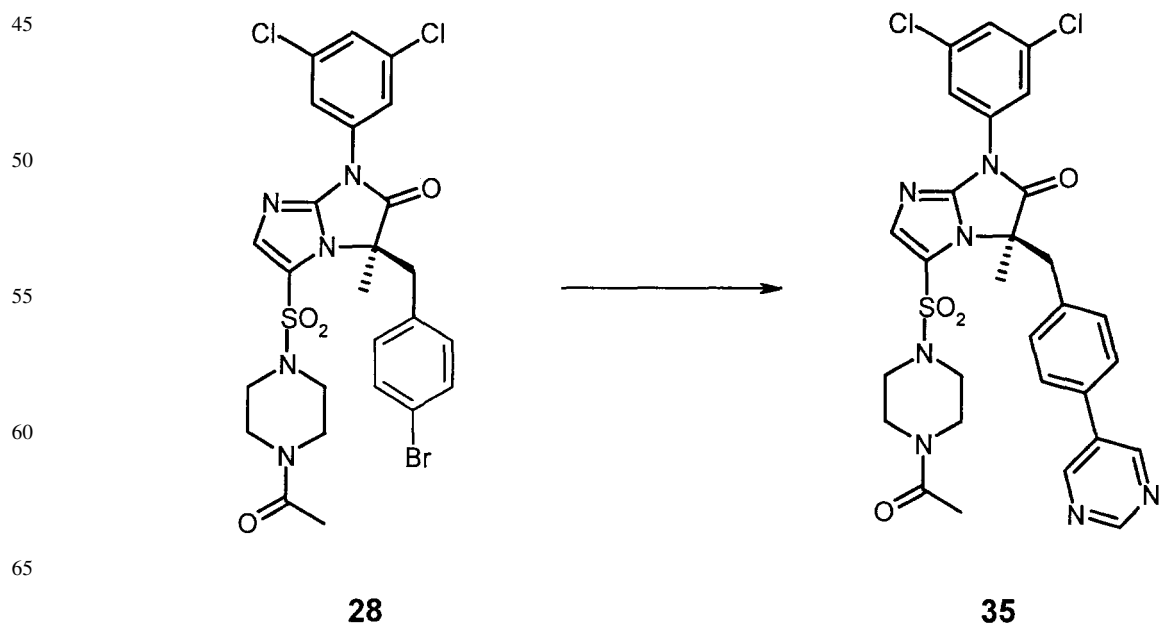
A una solución agitada de ácido morfolinoacético (35 mg, 0,24 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 ml) se añadió la resina PS-CDI (425 mg, 0,48 mmol). Después de 1 h, se añadió 14 (50 mg, 0,08 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo con agitación durante una noche. La resina se filtró y después se lavó con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se vertieron en agua. La capa acuosa se extrajo con diclorometano, después la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se filtró y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar 59 mg (98%) de compuesto 33 como una espuma que se caracterizó por ^1H NMR y MS.

Ejemplo 34



35 A una solución de 28 (29 mg, 0,045 mmol), ácido 3,5-difluorofenilborónico (0,026 ml, 50% peso/peso en THF/ H_2O ; 0,09 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{XCH}_2\text{Cl}_2$ (1,8 mg, 0,0022 mmol) en una mezcla de tolueno (2 ml) en EtOH (1 ml) se añadió una solución de K_2CO_3 (25 mg, 0,18 mmol) en agua (0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h, después se diluyó con tolueno y se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se filtró y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar 18,3 mg (60%) de compuesto 34 como una espuma que se caracterizó por ^1H NMR y MS.

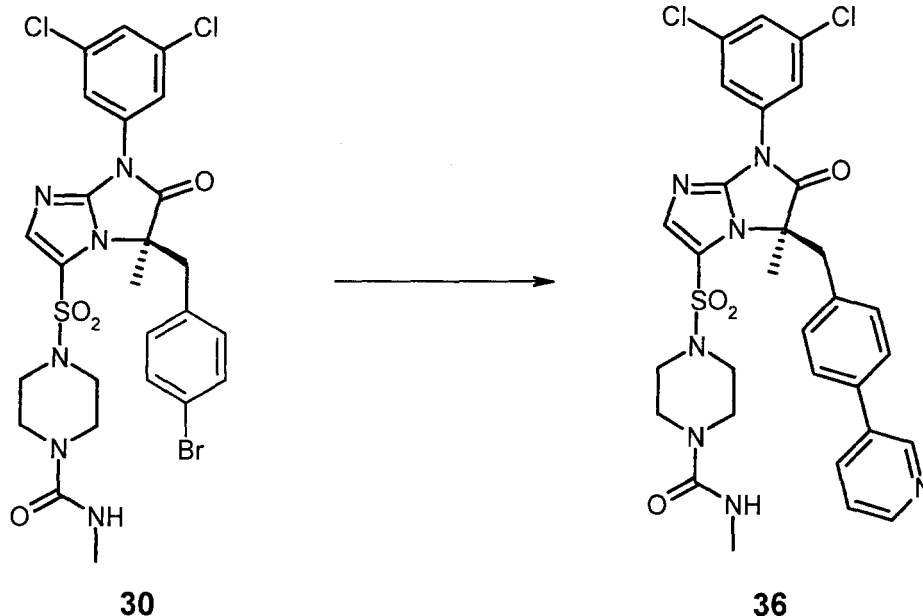
Ejemplo 35



ES 2 316 374 T3

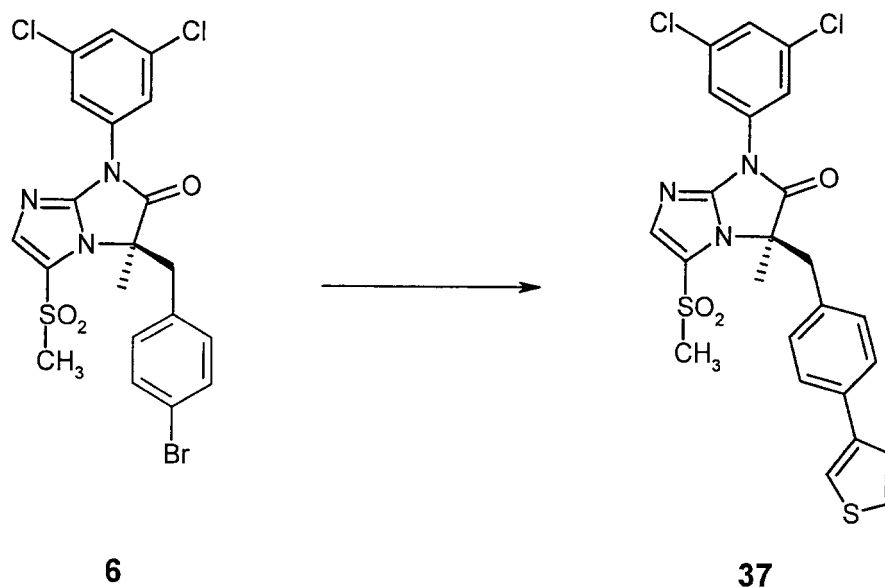
A una solución agitada de 28 (300 mg, 0,47 mmol) y 5-(trimetilestannil)pirimidina (180 mg, 0,74 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió Pd(PPh₃)₄ (120 mg, 0,11 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 h. Se añadió carbón vegetal decolorante a la mezcla, que se agitó y luego se filtró, y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar 78 mg (26%) de compuesto 35 como una espuma que se caracterizó por ¹H NMR y MS.

Ejemplo 36



A una solución agitada de 31 (168 mg, 0,26 mmol) y éster de ácido piridina-3-borónico con propanodiol (59 mg, 0,36 mmol) en una mezcla de tolueno (3 ml), etanol (1,5 ml) y carbonato de sodio acuoso 2 M (1,25 ml) se añadió Pd(PPh₃)₄ (59 mg, 0,05 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Después la mezcla se filtró y la capa orgánica se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, después se secó sobre MgSO₄ y se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar 90 mg (32%) de compuesto 36 como un sólido que se caracterizó por ¹H NMR y MS.

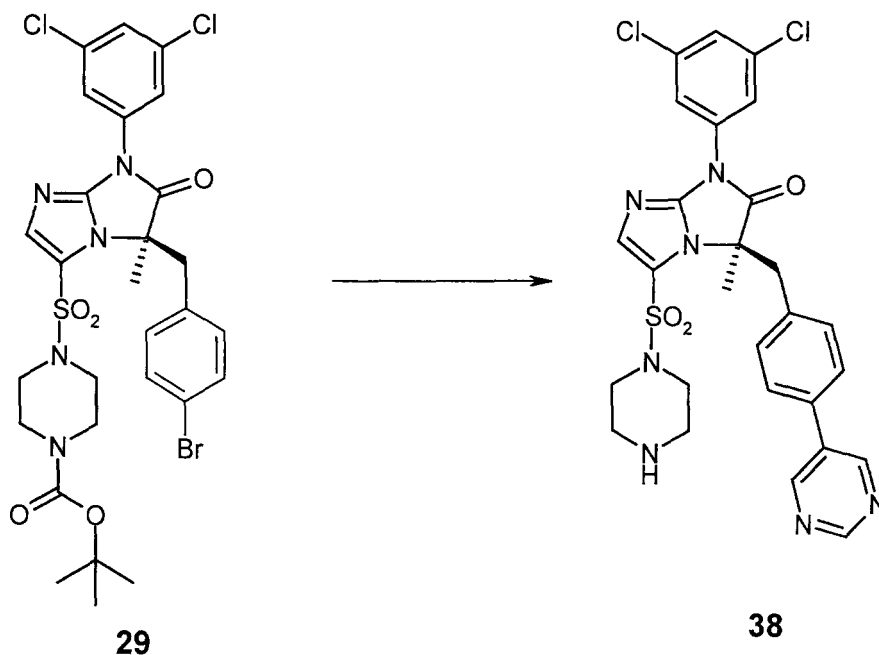
Ejemplo 37



ES 2 316 374 T3

A una solución agitada de 6 (195 mg, 0,37 mmol) ácido 3-tiofenoborónico (94 mg, 0,74 mmol) en una mezcla de tolueno (4,4 ml), etanol (2,2 ml) y carbonato de sodio acuoso 2 M (0,55 ml) se añadió Pd(PPh₃)₄ (43 mg, 0,037 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h, después se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar 123 mg (63%) de compuesto 37 como una espuma que se caracterizó por ¹H NMR y MS.

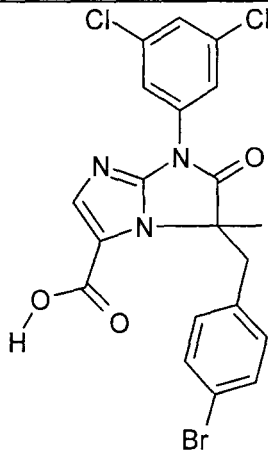
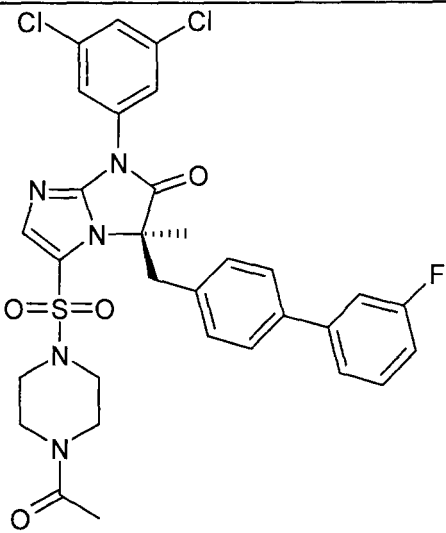
Ejemplo 38



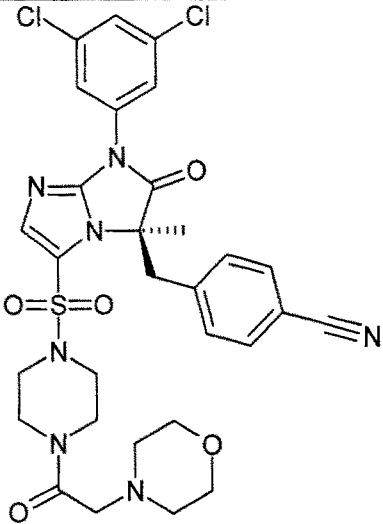
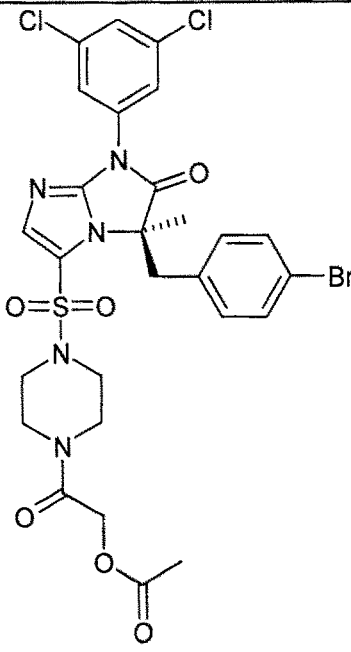
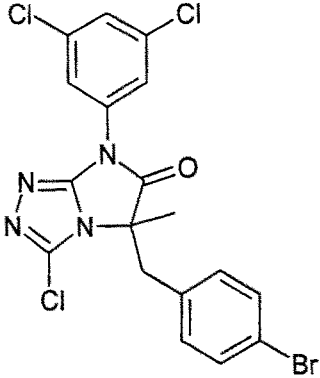
A una solución agitada de 29 (860 mg, 1,23 mmol) y éster de ácido pirimidina-5-borónico con pinacol (506 mg, 2,46 mmol) en una mezcla de tolueno (7 ml), etanol (3,5 ml) y carbonato de sodio 2 M (1,7 ml) se añadió Pd(PPh₃)₄ (142 mg, 0,12 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con agua y salmuera, después se secó y se filtró y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 790 mg (92%) de 38 protegido con Boc como una espuma. A una solución agitada de 38 protegido con Boc (704 mg, 1,0 mmol) en diclorometano (15 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido trifluoroacético (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, después se vertió en hidróxido de sodio 1 M y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 447 mg (64%) del compuesto 3 como una espuma que se caracterizó por ¹H NMR y MS.

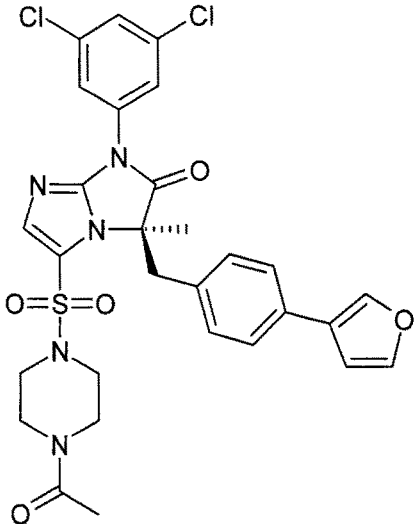
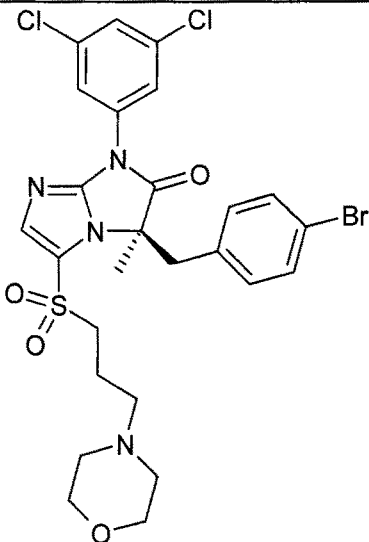
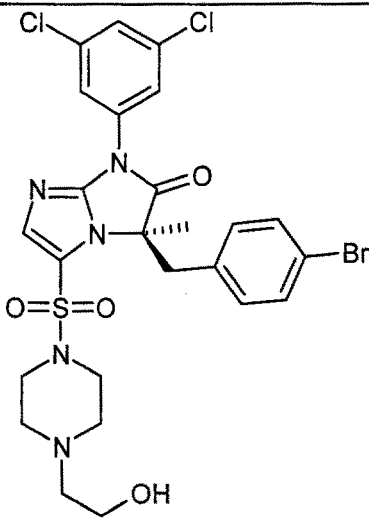
Los siguientes compuestos adicionales se prepararon por métodos análogos a los descritos anteriormente. Cada uno de los compuestos siguientes se caracterizó por NMR y MS.

(Tabla pasa a página siguiente)

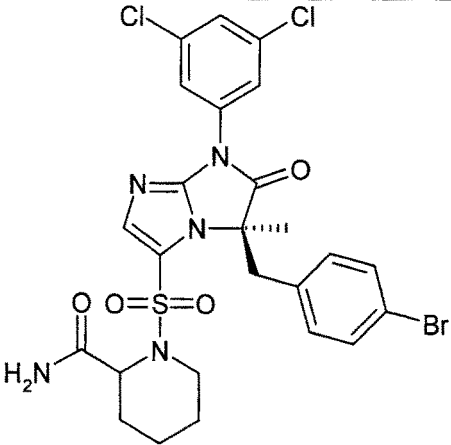
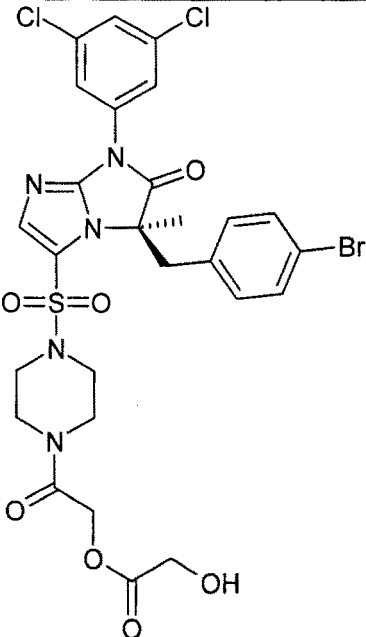
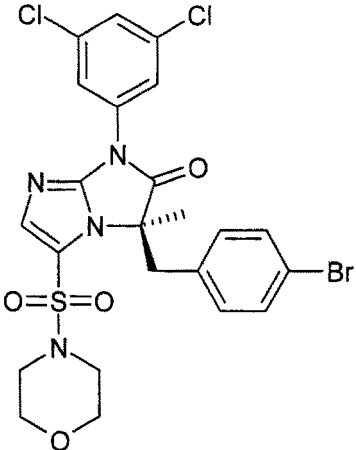
Ejemplo N°	Estructura	Punto de fusión (°C)
39		>190 (descomp,)
40		Resina

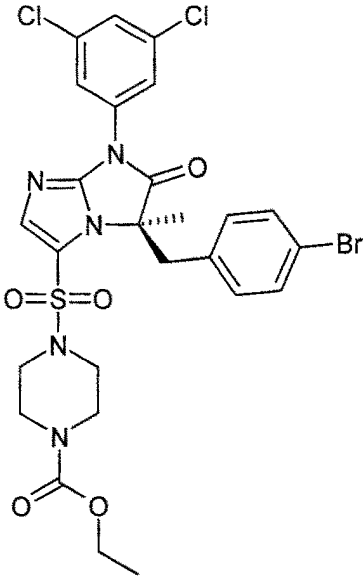
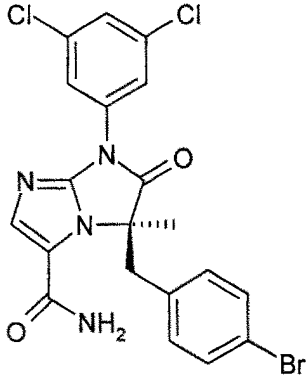
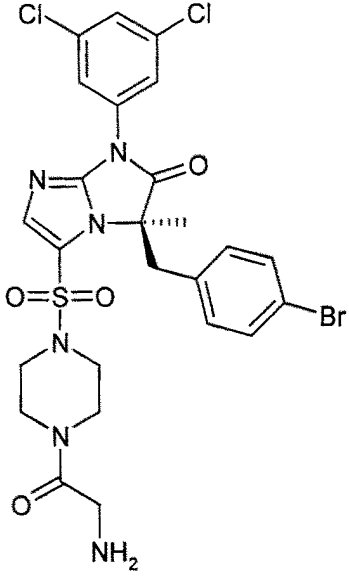
41	 <chem>O=C1N(C2=CC(=CC(=C2)Cl)Cl)C=C(C1S(=O)(=O)N3CC(F)CC3)N2C4=CC=CC(=C4)Br</chem>	Espuma
42	 <chem>COP(=O)(OC)C1=CC(=CC(=C1)O)S(=O)(=O)C2=CN3C(=CC(=C3)N(C2C4=CC=CC(=C4)Br)C5=CC(=CC(=C5)Cl)Cl)C(=O)N5</chem>	Espuma

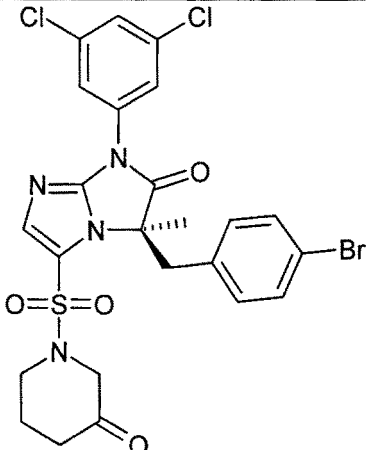
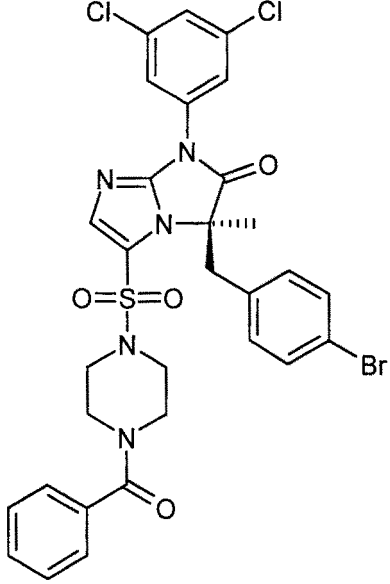
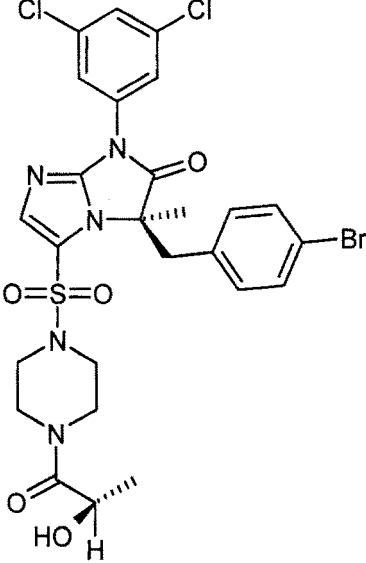
43		Resina
44		Resina
45		185-189

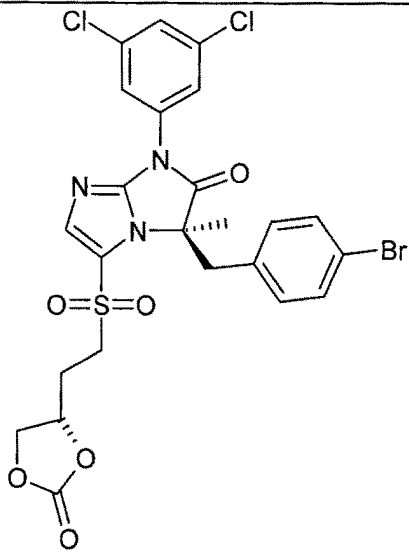
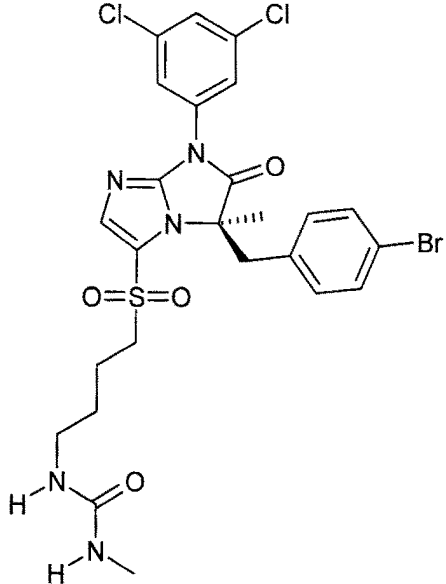
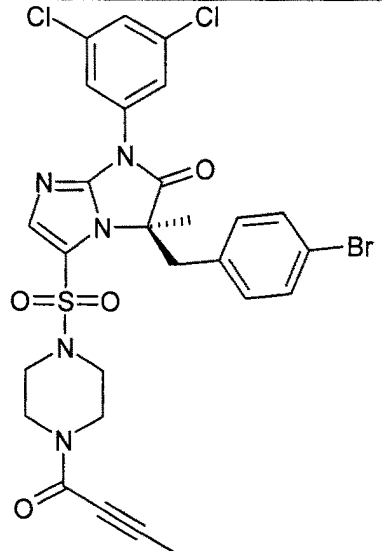
46		Resina
47		Resina
48		espuma

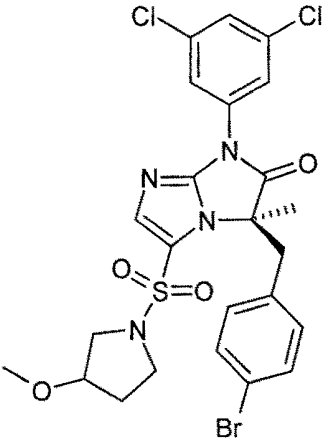
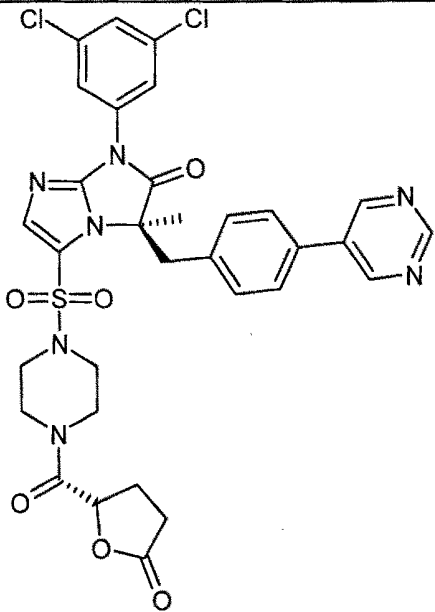
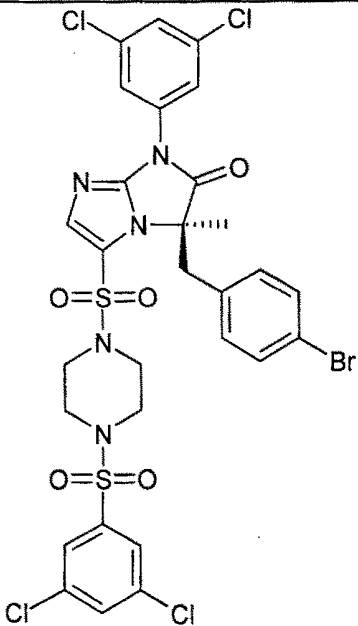
49	 <chem>COc1ccc(cc1)S(=O)(=O)c2cc3n(cnc3c2C(=O)N4C=CC=C4C5=CC=C(C=C5)Br)C6=CC(=CC(=C6)Cl)Cl</chem>	no determinado
50	 <chem>O=C1OC(=O)CC1N2CCN(C2)S(=O)(=O)c3cc4n(cnc4c3C(=O)N5C=CC=C5C6=CC=C(C=C6)C7=CC=CC=N7)C8=CC(=CC(=C8)Cl)Cl</chem>	no determinado
51	 <chem>CCN(CC)C(=O)c1ccc(cc1)S(=O)(=O)c2cc3n(cnc3c2C(=O)N4C=CC=C4C5=CC=C(C=C5)Br)C6=CC(=CC(=C6)Cl)Cl</chem>	75-82

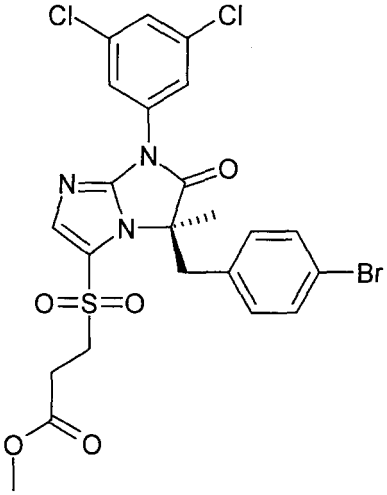
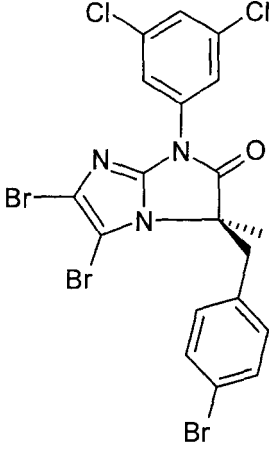
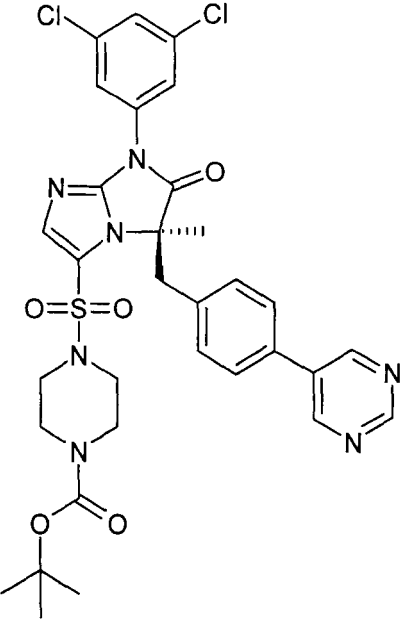
52		no determinado
53		no determinado
54		79,1-80,9

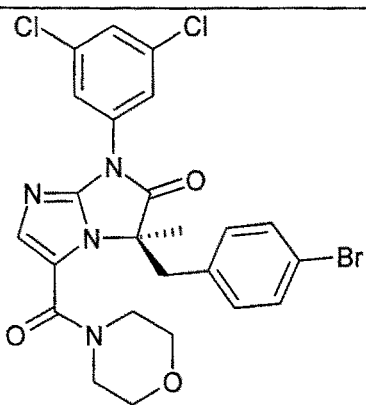
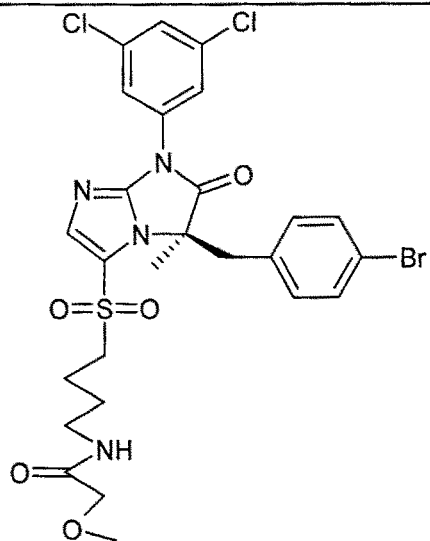
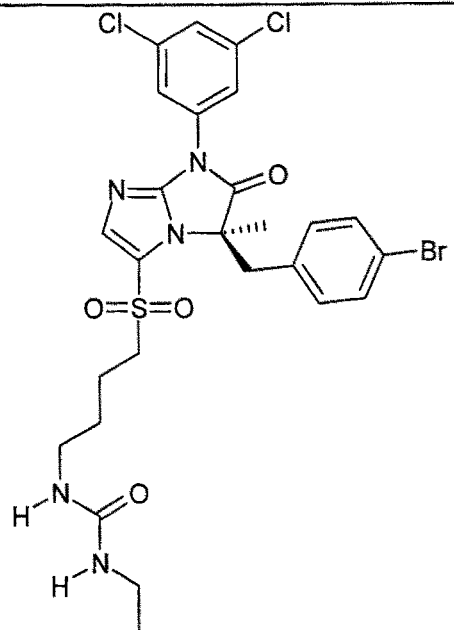
55		espuma
56		espuma
57		no determinado

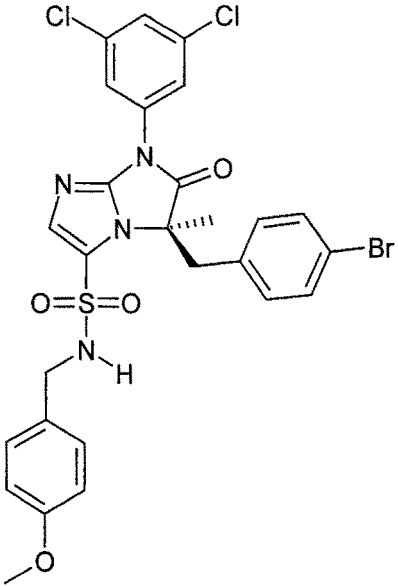
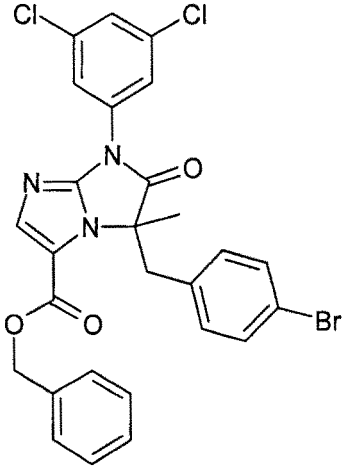
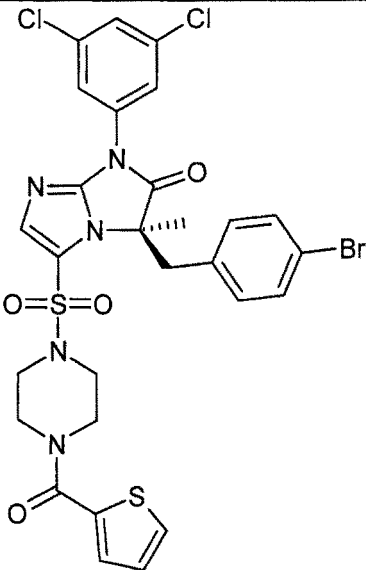
58		no determinado
59		195-197
60		no determinado

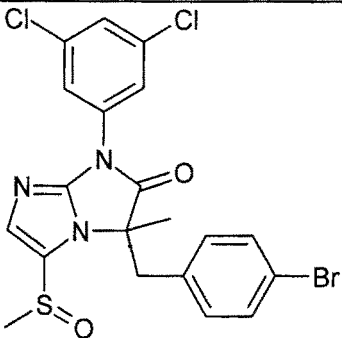
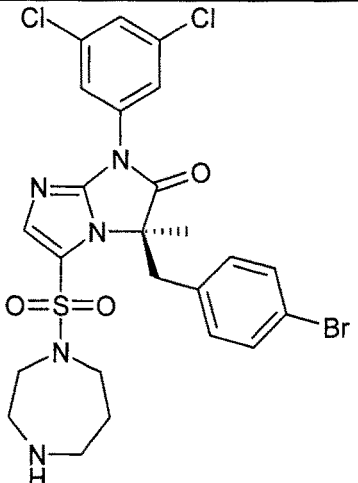
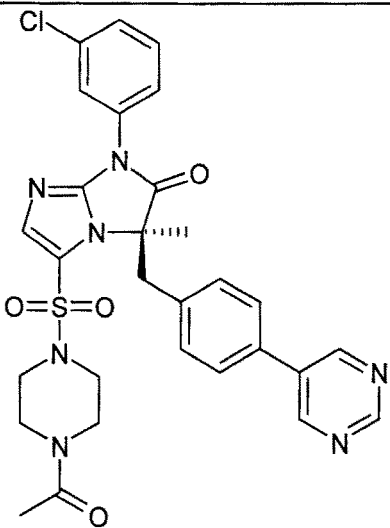
61		no determinado
62		no determinado
63		no determinado

5 10 15	64		espuma
20 25 30 35 40	65		no determinado
45 50 55 60 65	66		146-148

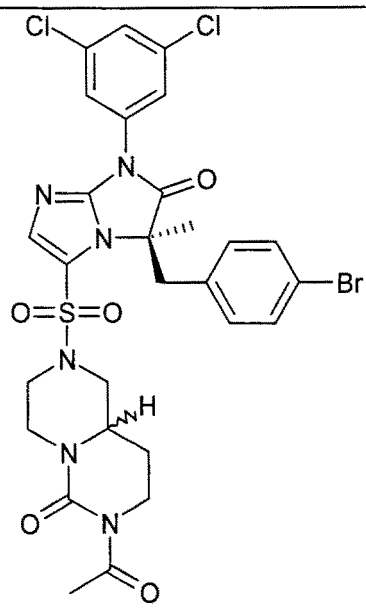
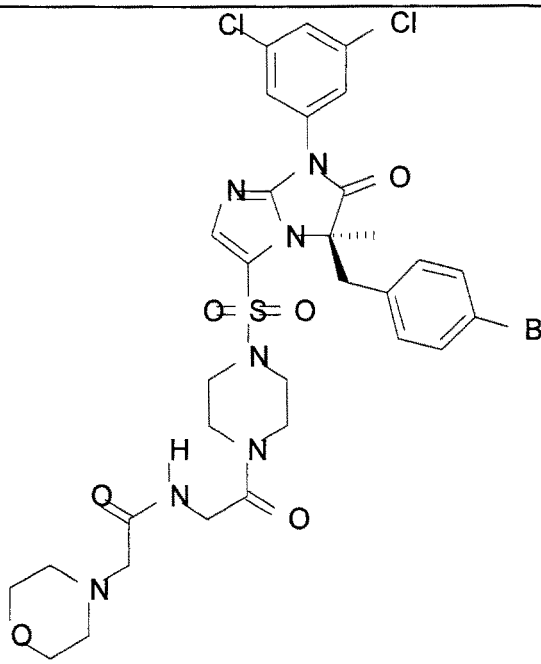
67		espuma
68		no determinado
69		espuma

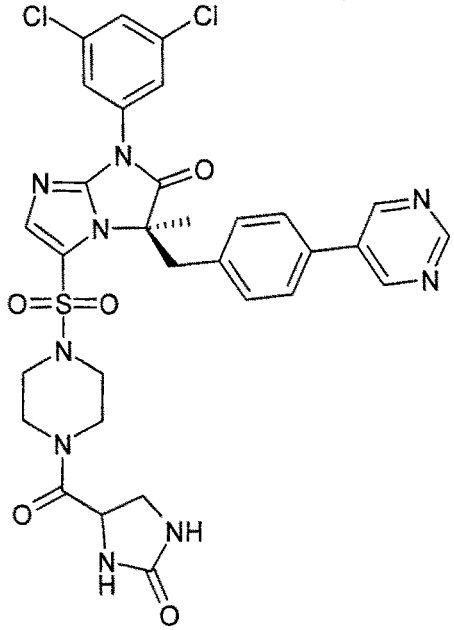
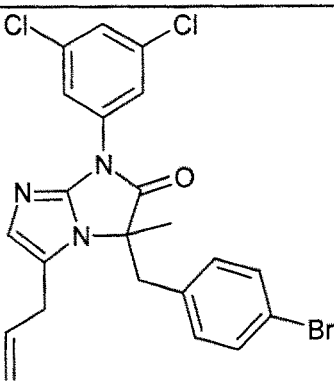
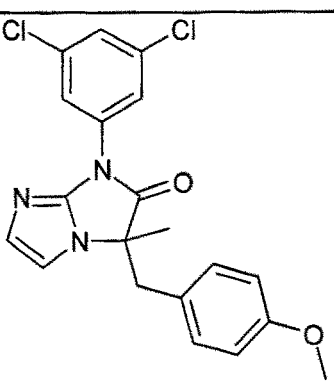
70		espuma
71		no determinado
72		no determinado

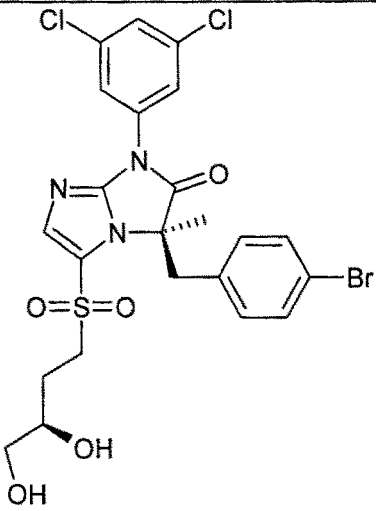
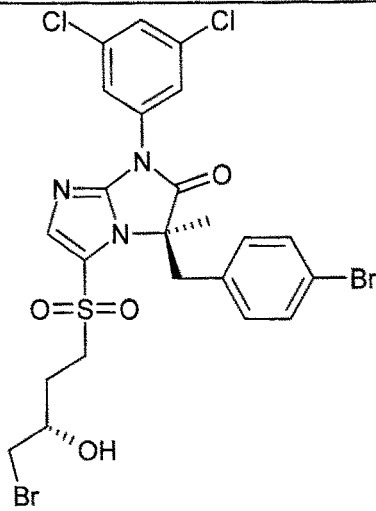
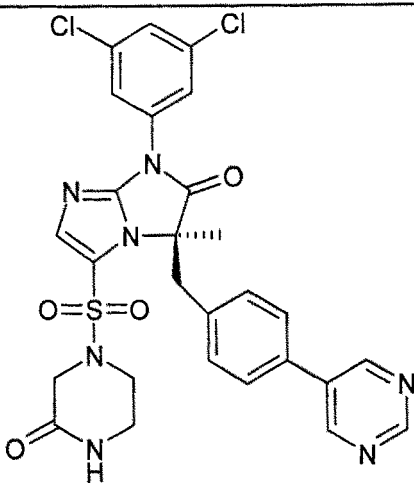
73		no determinado
74		145-147
75		no determinado

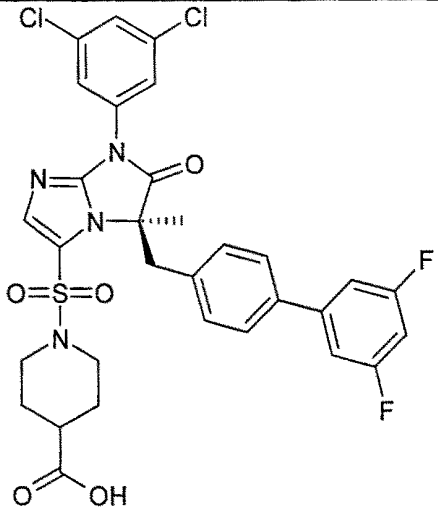
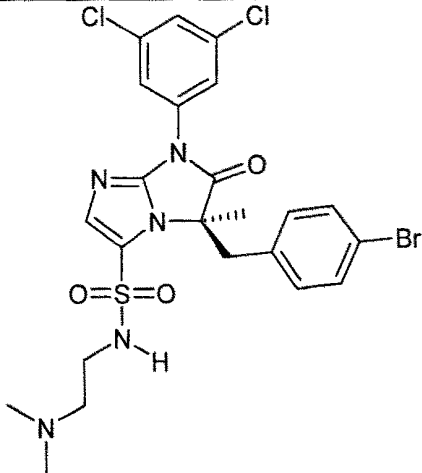
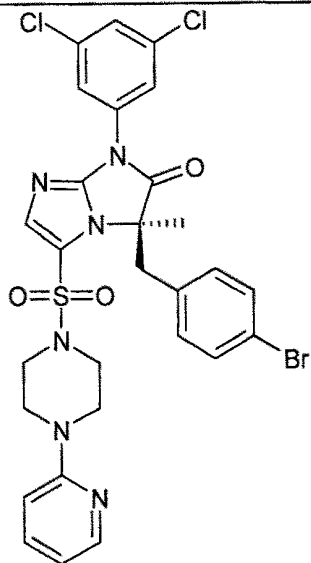
76		no determinado
77		aceite duro
78		espuma

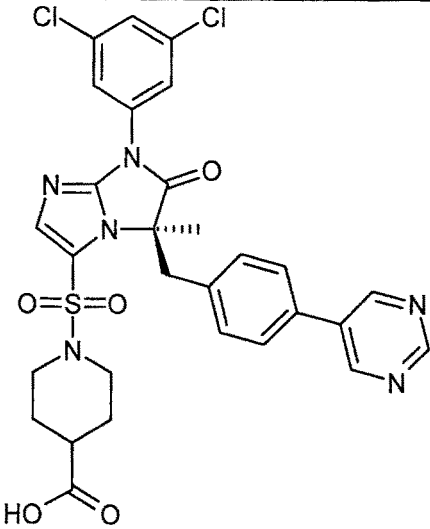
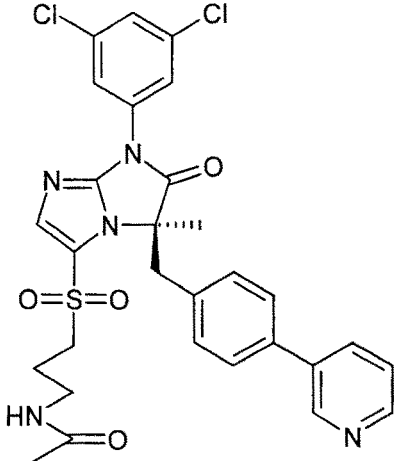
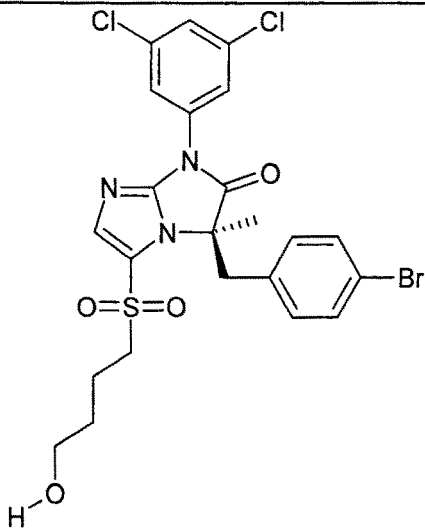
79	 <chem>CCCCNC(=O)N1CCN(C1)S(=O)(=O)C2=CN(C(=O)N2C3=CC=CC=C3Br)C4=CC(=CC=C4)Cl</chem>	83,5-87
80	 <chem>CC1=CN(C(=O)N1C2=CC=CC=C2Br)C3=CC(=CC=C3)S(=O)(=O)N4CCN(C4)C(=O)C5=C(C)ON=C5</chem>	no determinado
81	 <chem>CC1(C)N2=CN=C(N2)C1Cc3ccc(cc3)C(=O)N</chem>	158,0-159,3

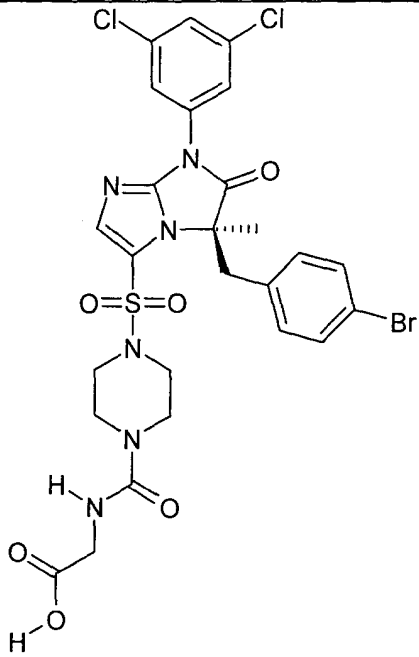
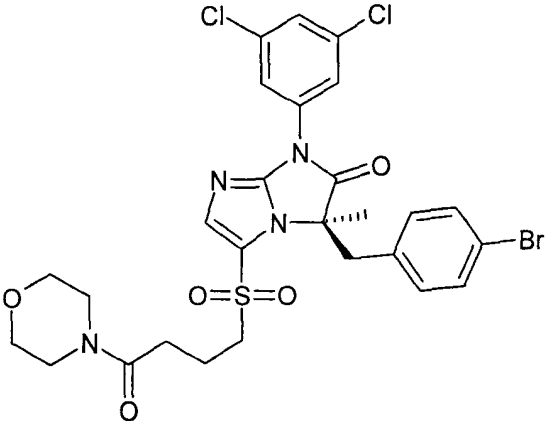
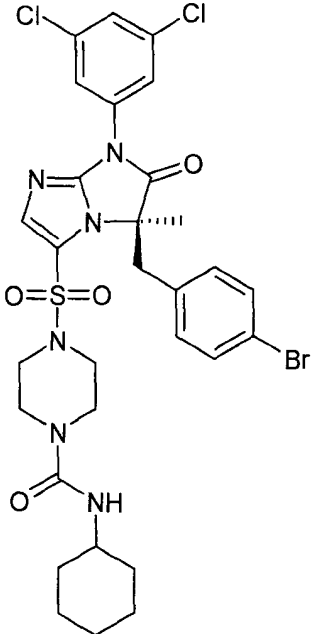
82		espuma
83		114,0-115,5

84		no determinado
85		aceite espeso
86		65,6-67,0

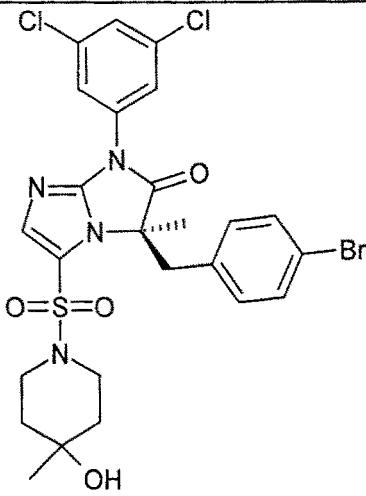
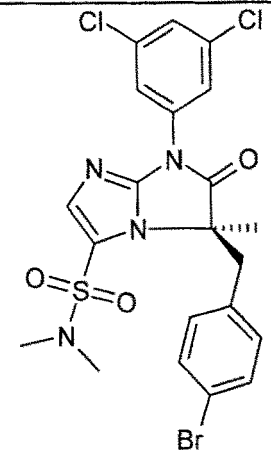
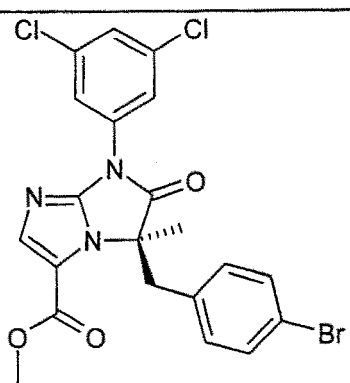
87		aceite
88		espuma
89		163,7-165,2

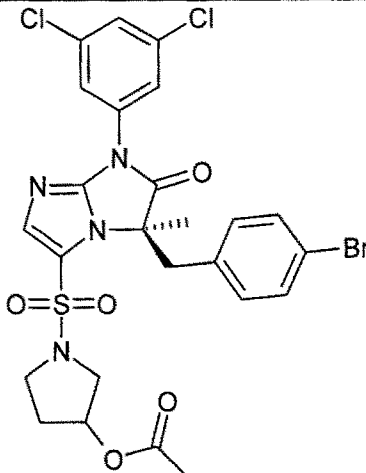
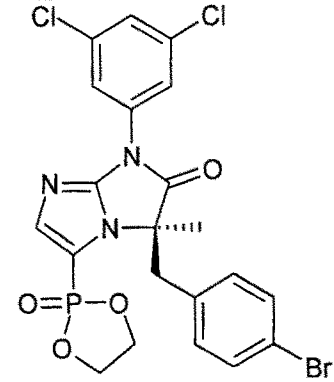
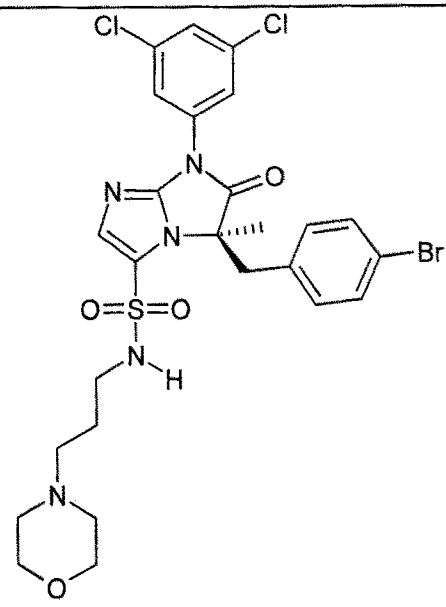
90		no determinado
91		no determinado
92		90-95

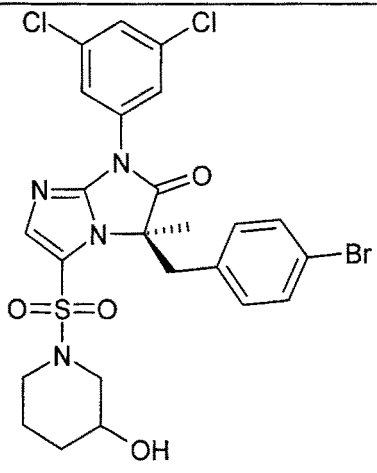
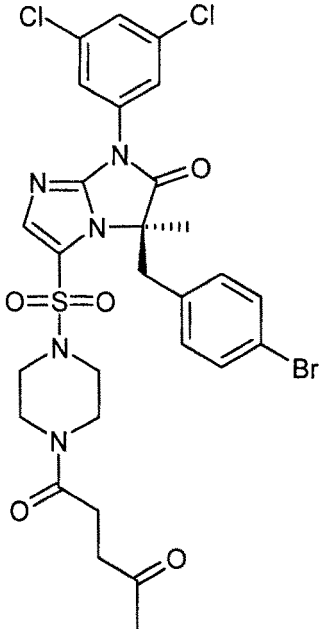
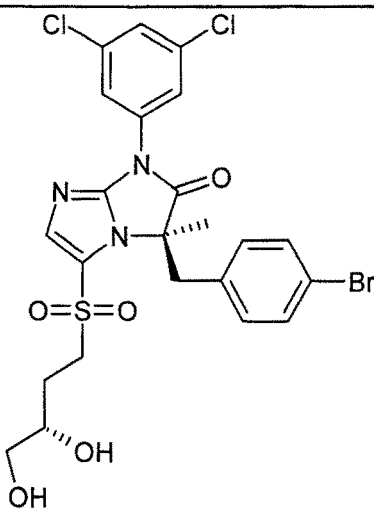
93		no determinado
94		no determinado
95		espuma

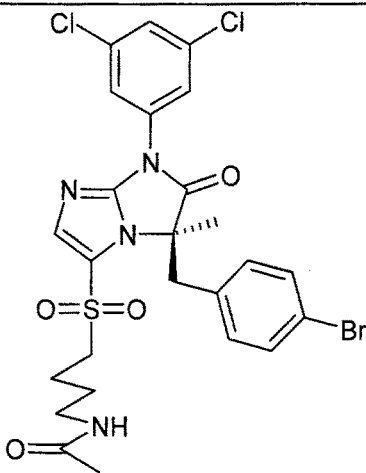
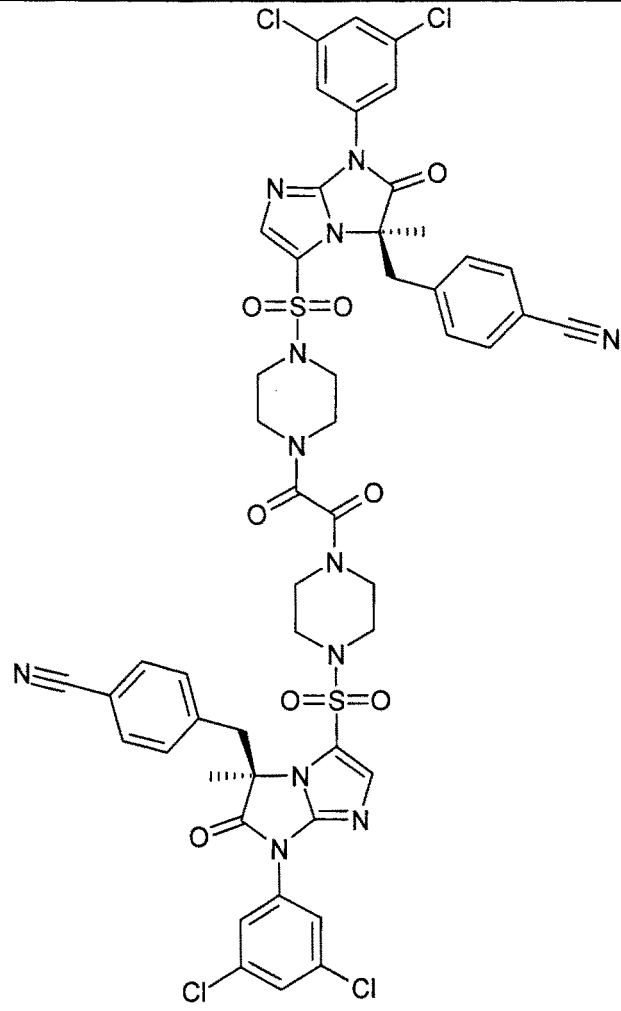
96		espuma
97		aceite
98		108-110

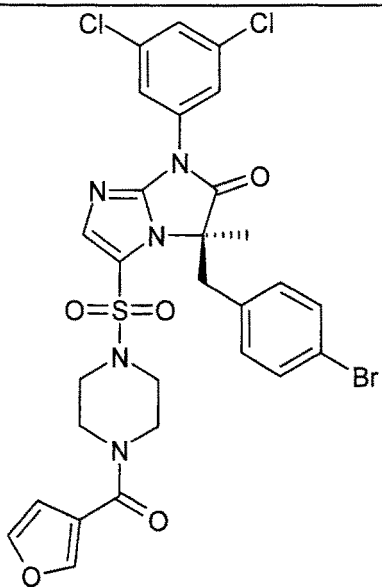
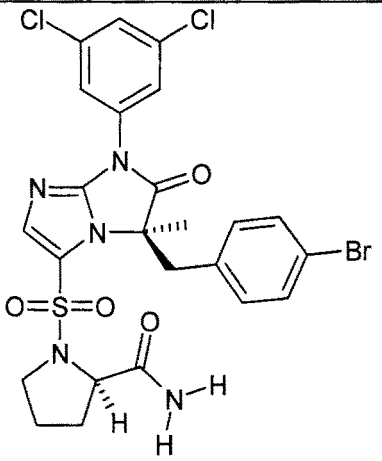
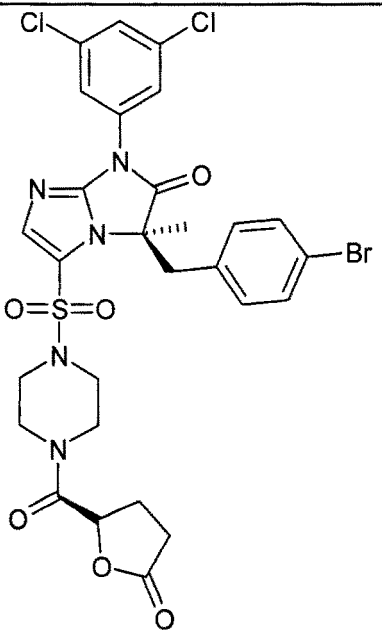
202540455055

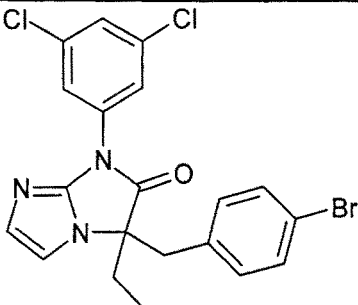
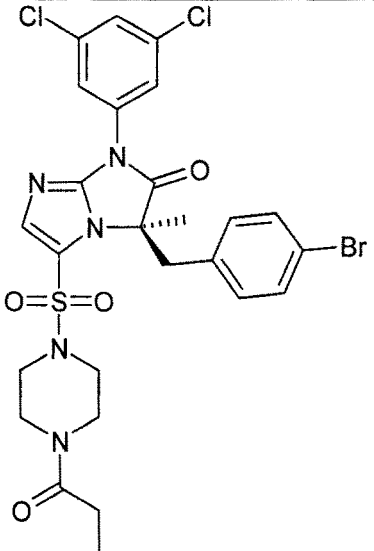
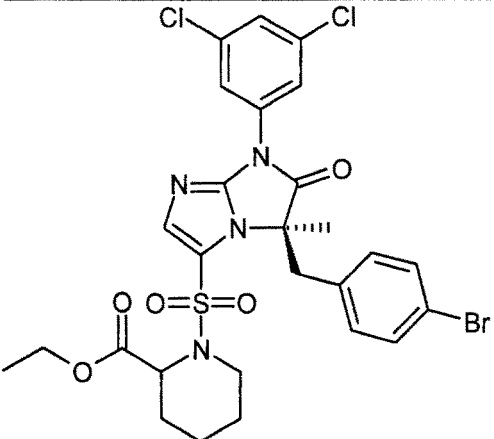
102		espuma
103		no determinado
104		72,5-73,6

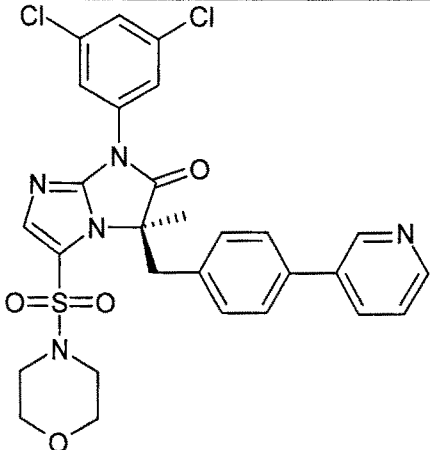
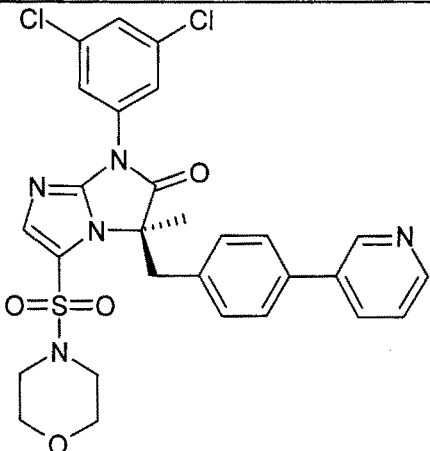
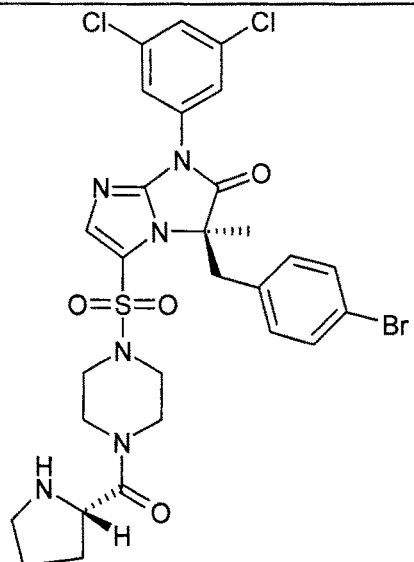
105		espuma
106		aceite
107		no determinado

108		espuma gomosa
109		espuma
110		espuma

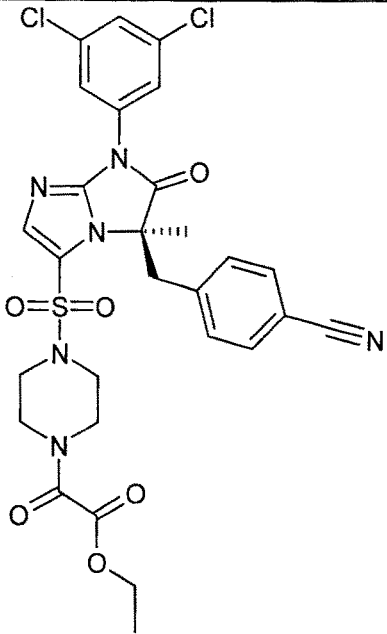
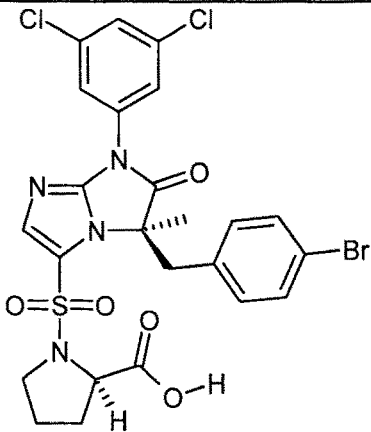
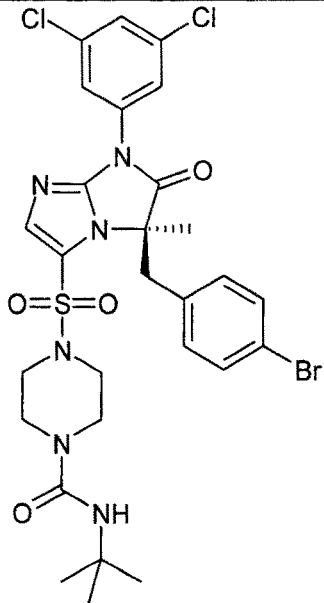
111		no determinado
112		resina

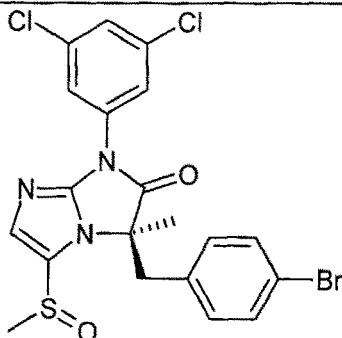
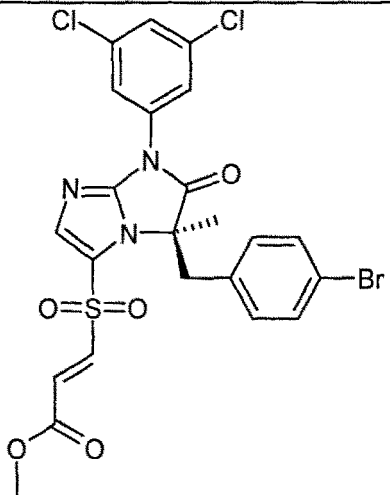
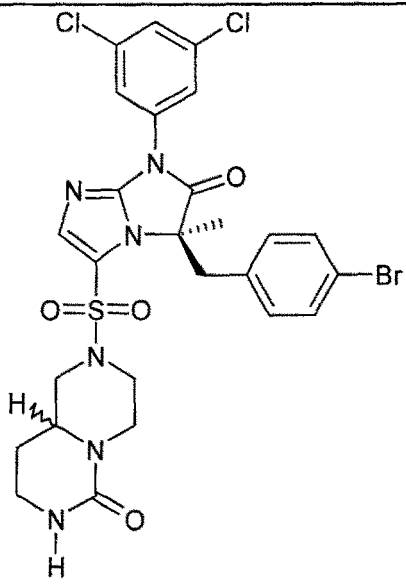
113		resina
114		no determinado
115		no determinado

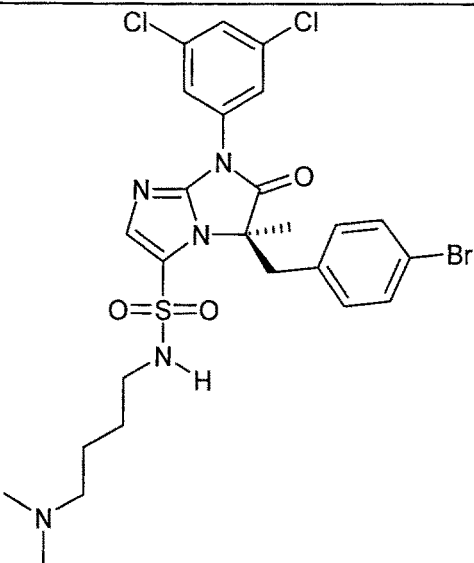
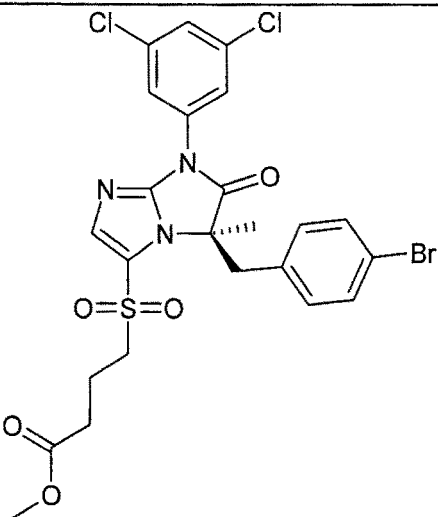
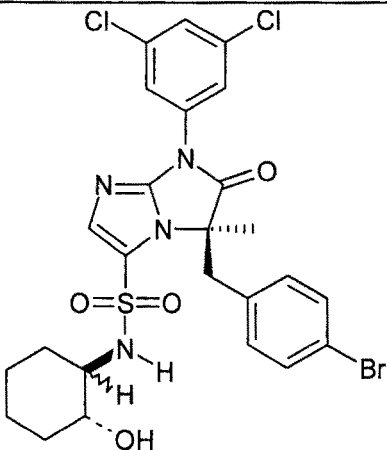
116		aceite
117		espuma
118		71,2-72,5

119		164,8-166,3
120		espuma
121		125,5 - 127,8

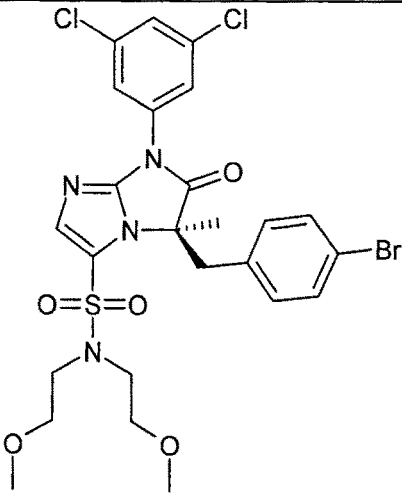
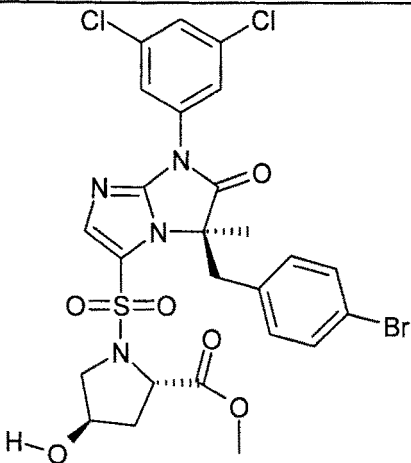
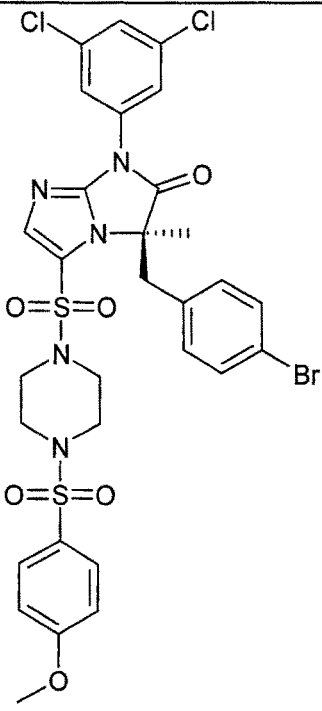
122	 <chem>O=C1N(C(=O)N1c2cc(Cl)cc(Cl)c2)C(S(=O)(=O)N3CCCC3C(=O)O)C4=CC=CC=C4Br</chem>	no determinado
123	 <chem>CC1=C(C(C1=CN2C(=O)N(C2=CN3C(=O)N(C3=CN4C(=O)N(C4=CC(Cl)=CC(Cl)=C4)C5=CC=CC=C5Br)C)C)C6=CC=CC=C6Br</chem>	201-203
124	 <chem>CC(=O)N1CCN(CS(=O)(=O)N1C2=CC=CC=C2c3ccnnc3)C4=CC(=O)N(C4=CC5=CC(Cl)=CC(Cl)=C5)C6=CC=CC=C6n7ccncc7</chem>	101,8-103,6

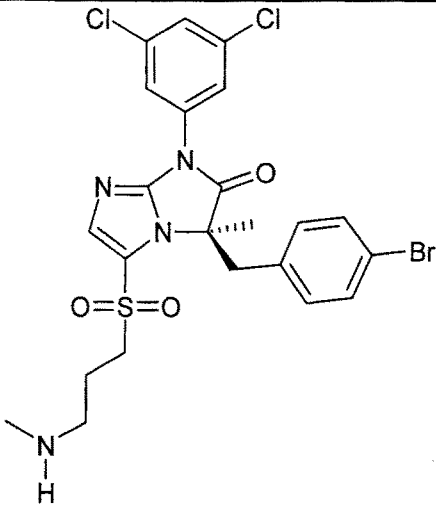
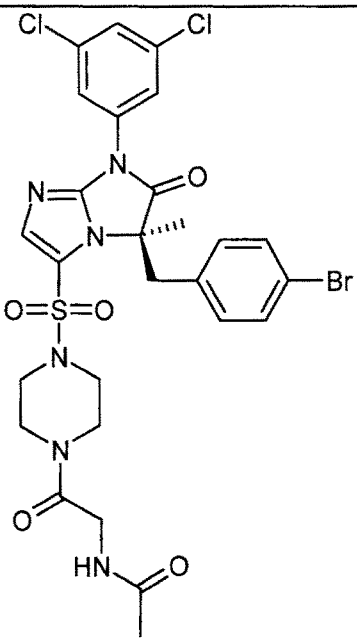
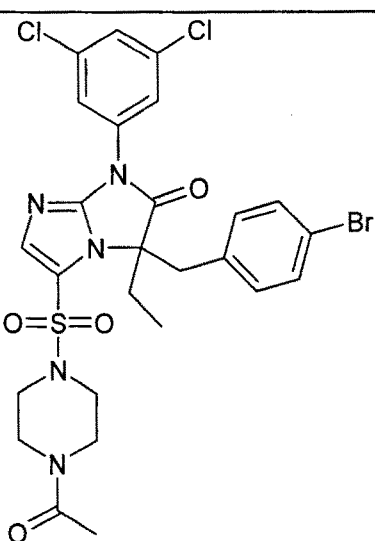
125		resina
126		no determinado
127		101-105

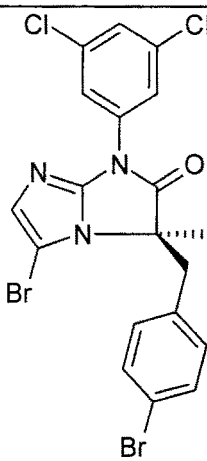
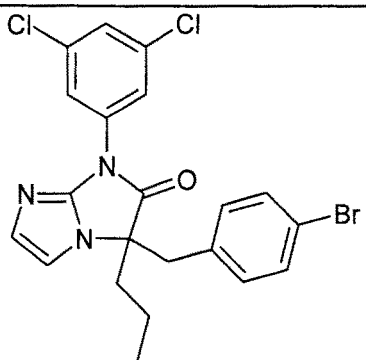
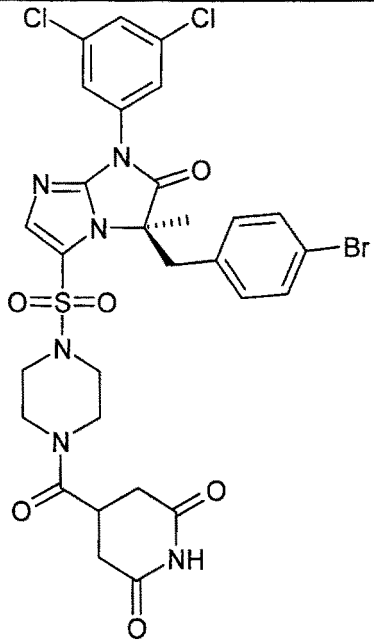
128		120,2-122,2
129		espuma
130		espuma

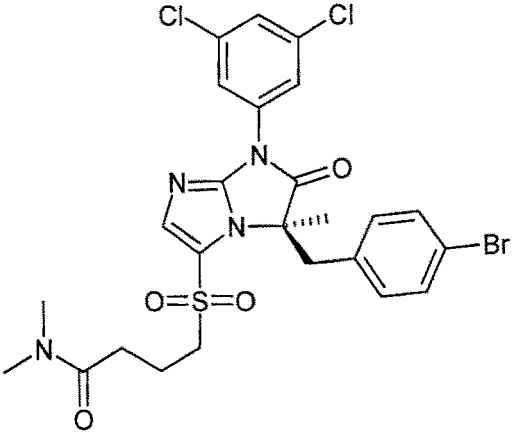
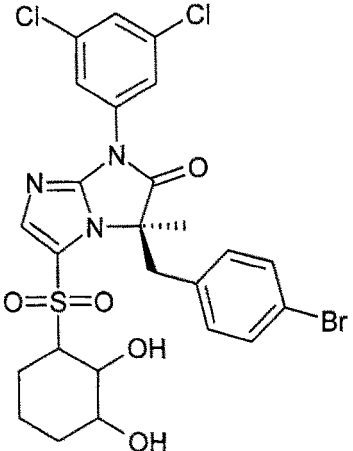
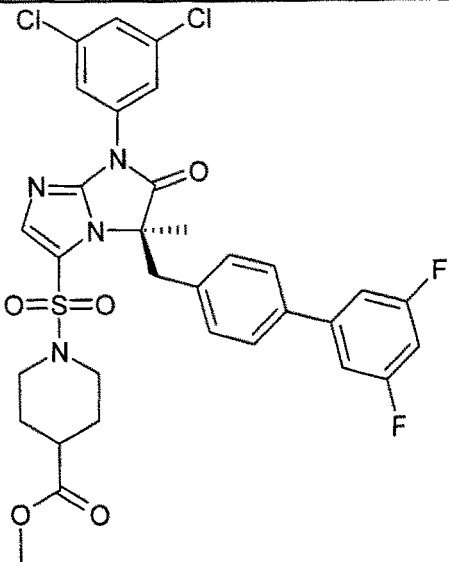
131		resina
132		aceite
133		espuma

134	<chem>CC(=O)N1CCN(S(=O)(=O)N2C=CN(C2=O)N(C3=CC=C(C=C3)Br)C4=CC(=CC=C4)C5=CC(=CC=C5)Cl)CC1</chem>	espuma
135	<chem>COC(=O)CC1C=CN(C1=O)N(C2=CC=C(C=C2)Cl)C3=CC(=CC=C3)Cl</chem>	34,0-35,5
136	<chem>COC(=O)C1CCN(S(=O)(=O)N2C=CN(C2=O)N(C3=CC=C(C=C3)Br)C4=CC(=CC=C4)C5=CC(=CC=C5)Cl)CC1</chem>	no determinado

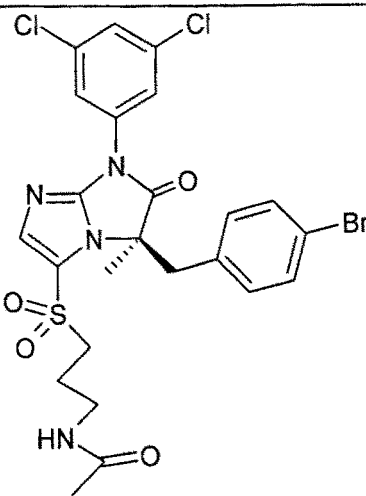
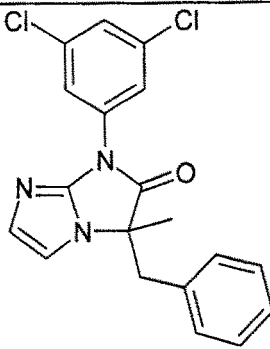
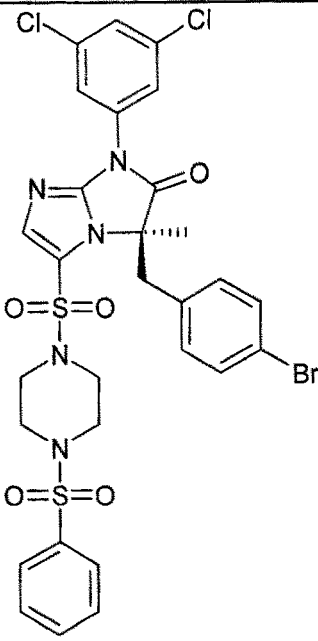
137		no determinado
138		espuma
139		166-169

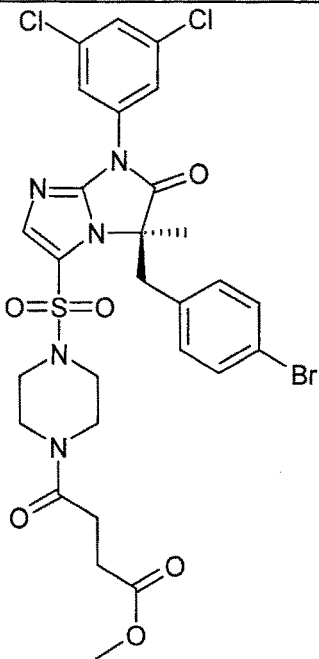
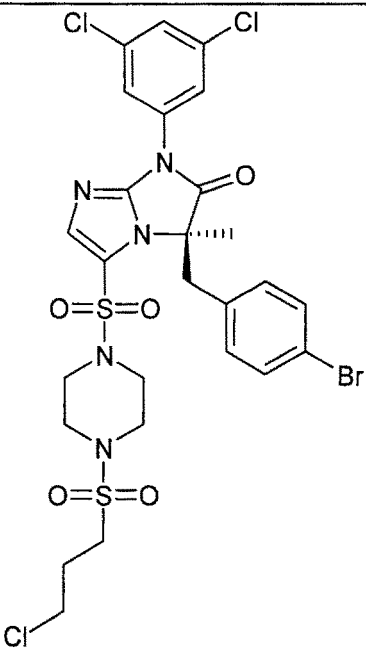
140		no determinado
141		resina
142		resina

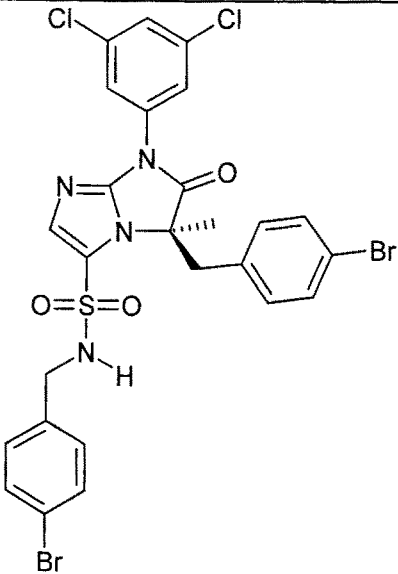
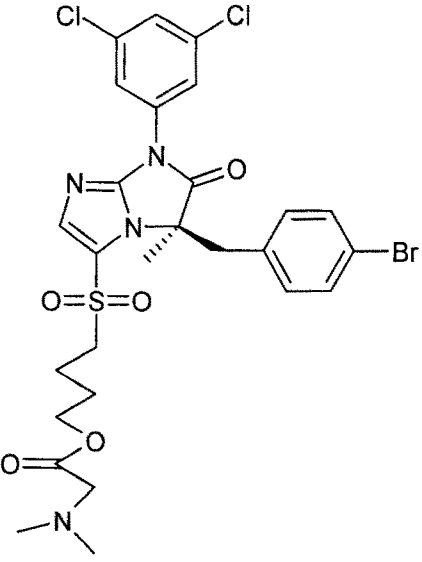
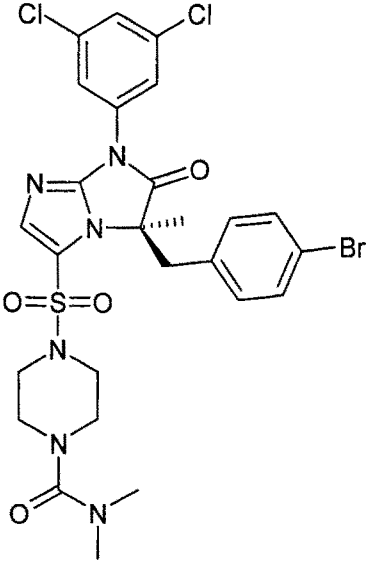
143		espuma
144		aceite
145		no determinado

146		espuma
147		123,6-125,1
148		51,6-53,0

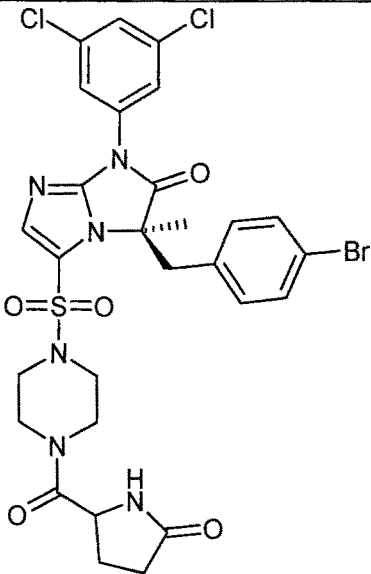
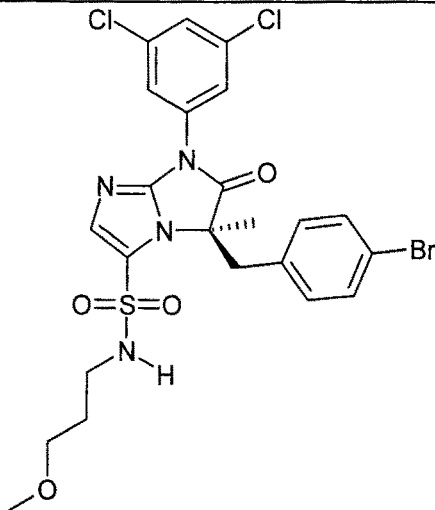
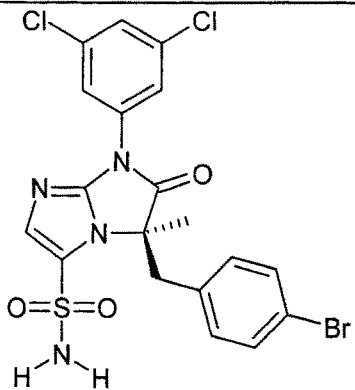
149	<chem>OCC(=O)N1CCN(C1S(=O)(=O)c2cc(C(=O)N3C=CN(C3C4=CC=CC=C4Br)C4)c5cc(Cl)cc(Cl)c5)n2</chem>	no determinado
150	<chem>CC(=O)N(C)C(=O)N1CCN(C1S(=O)(=O)c2cc(C(=O)N3C=CN(C3C4=CC=CC=C4Br)C4)c5cc(Cl)cc(Cl)c5)n2</chem>	espuma
151	<chem>OCC(=O)N1CCN(C1S(=O)(=O)c2cc(C(=O)N3C=CN(C3C4=CC=CC=C4Br)C4)c5cc(Cl)cc(Cl)c5)n2</chem>	no determinado

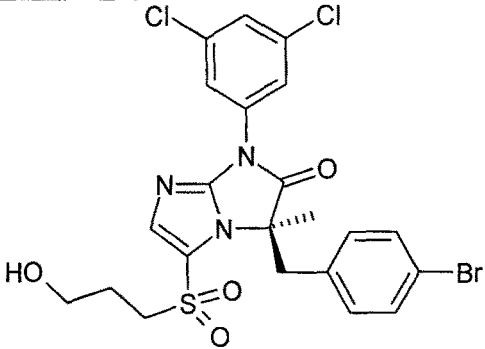
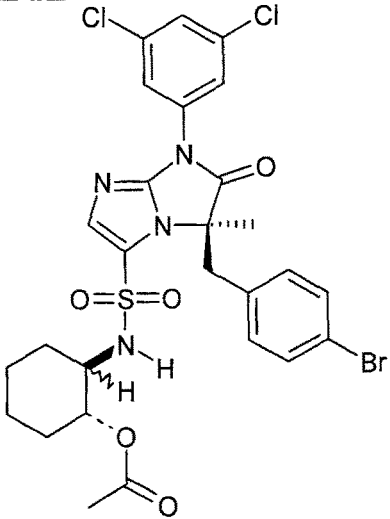
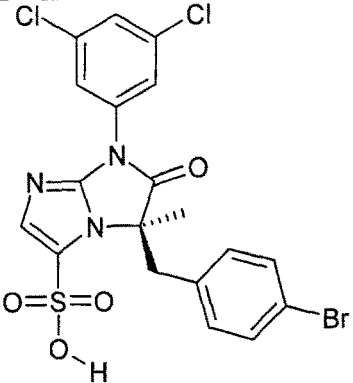
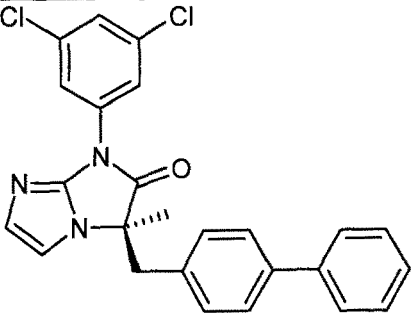
152		amorfo
153		83,7-85,3
154		167-169

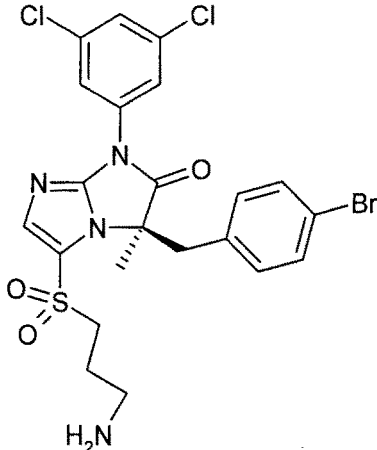
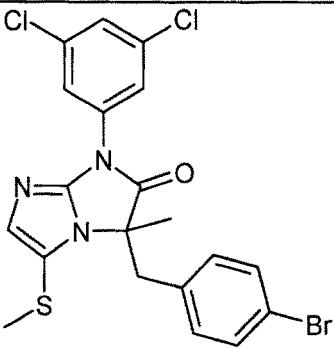
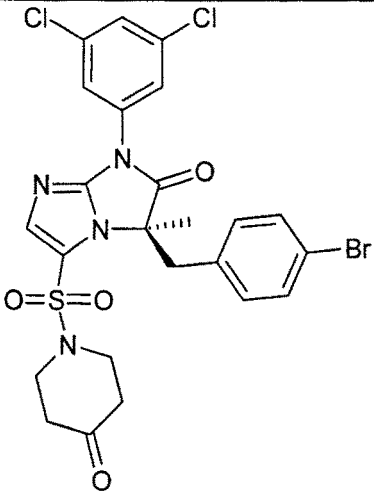
155		espuma
156		170-174

157		no determinado
158		espuma
159		resina

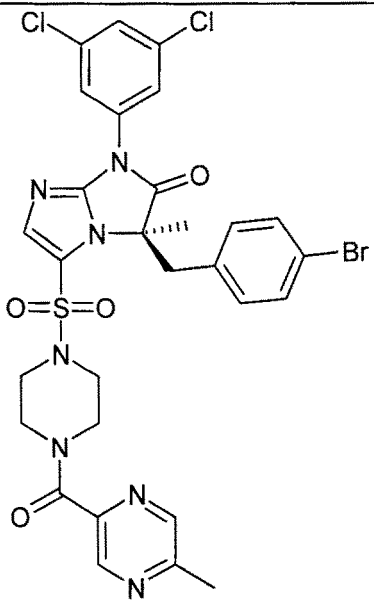
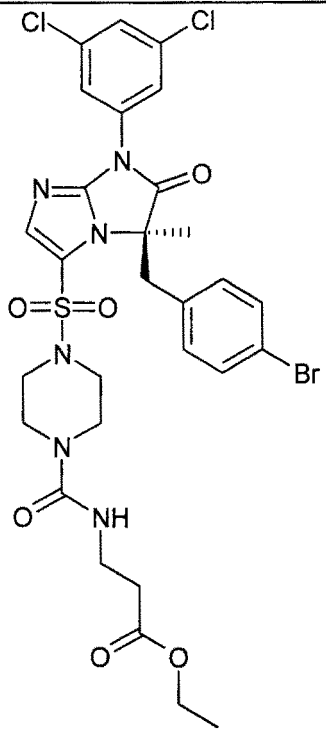
160	 <chem>CNS(=O)(=O)C1=CN2C(=N1)N(C2=O)N3C(=CC=C3)C=C4C(=CC=C4)Br</chem>	espuma
161	 <chem>CC(=O)N1CCN(C1)S(=O)(=O)C2=CN3C(=N2)N(C3=O)N4C(=CC=C4)C5=CC=C6C=CC(=C5)O6</chem>	no determinado
162	 <chem>CC(C)C(=O)N1CCN(C1)S(=O)(=O)C2=CN3C(=N2)N(C3=O)N4C(=CC=C4)C=C5C(=CC=C5)Br</chem>	espuma

163		no determinado
164		no determinado
165		no determinado

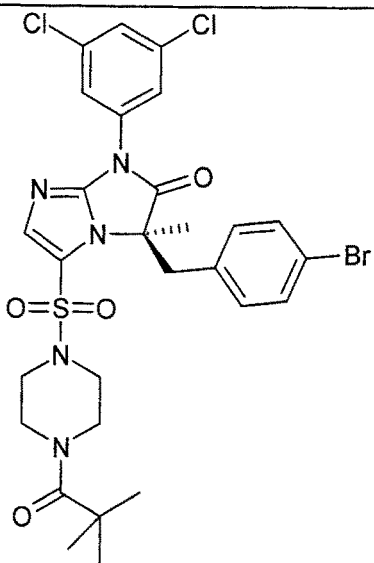
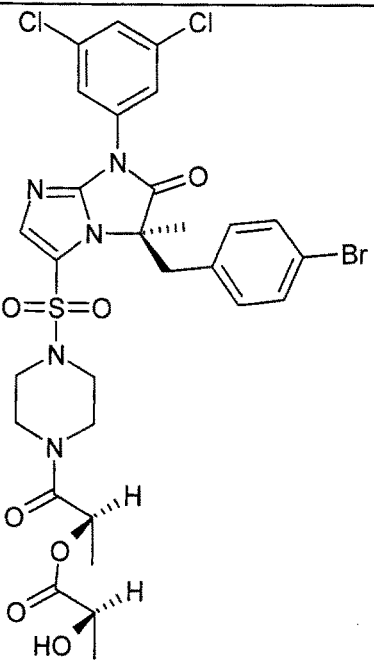
166		112,6-113,6
167		espuma
168		no determinado
169		51,8-53,1

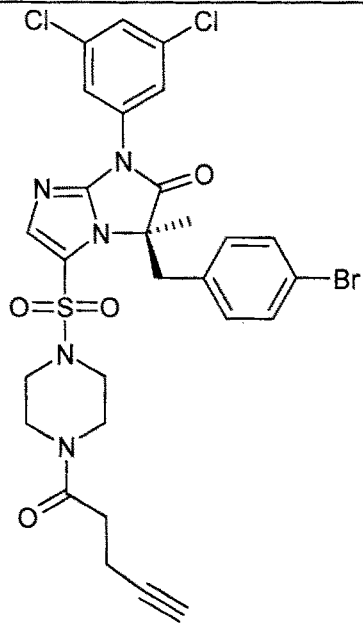
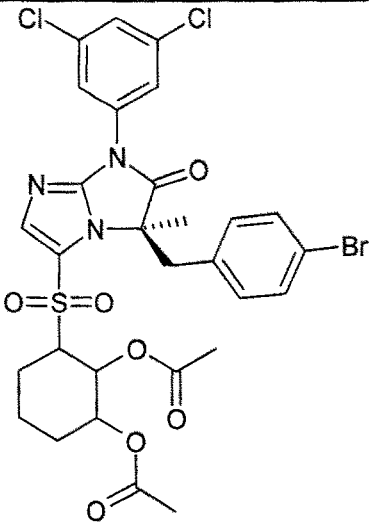
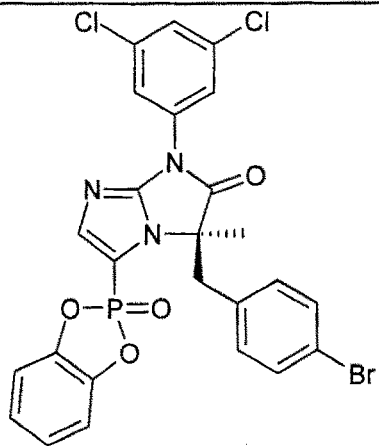
170		75
171		no determinado
172		no determinado

173	 <chem>CC(=O)N1CCN(C1S(=O)(=O)c2ccn(c2)N3C(=O)N(C3Cc4ccc(Br)cc4)C(=O)N5C(=O)C6=CC(=CC=C6)C(=C5)Cl</chem>	51-52
174	 <chem>CS(=O)(=O)c1ccn(c1)N2C(=O)N(C2Cc3ccc(Br)cc3)C(=O)N4C(=O)C5=CC(=CC=C5)C(=C4)Cl</chem>	no determinado
175	 <chem>CC#CC1CCN(C1S(=O)(=O)c2ccn(c2)N3C(=O)N(C3Cc4ccc(Br)cc4)C(=O)N5C(=O)C6=CC(=CC=C6)C(=C5)Cl</chem>	no determinado

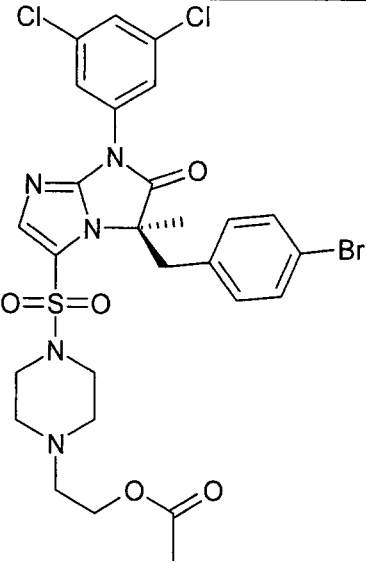
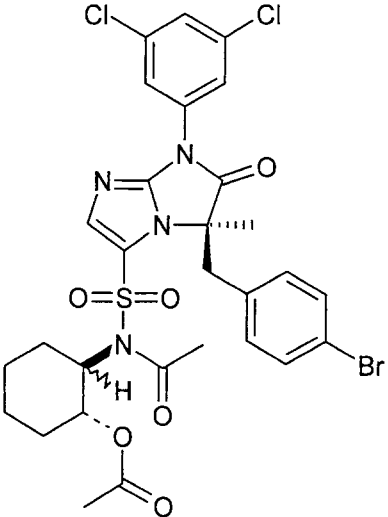
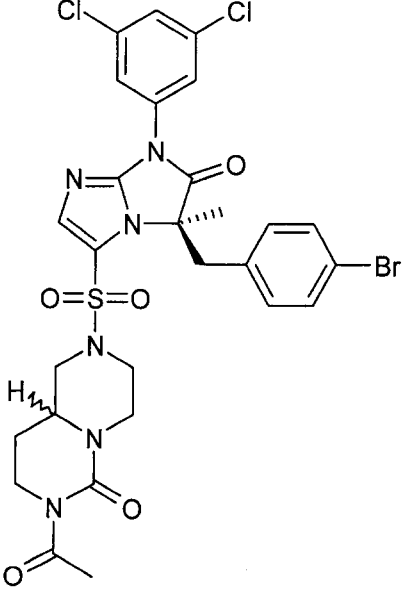
176	 <chem>Clc1cc(Cl)cc(N2C(=O)N(C3=CN=C(S(=O)(=O)N4CCN(CC4)C(=O)c5ncnc5C)C3)C2)c1</chem>	no determinado
177	 <chem>CCOC(=O)CCNC(=O)N6CCN(CC6)S(=O)(=O)c7cc8nnc(N9C(=O)N(C1=CC=CC=C1Br)C8)c79</chem>	resina

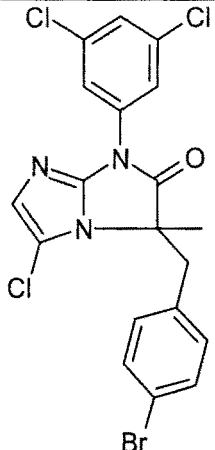
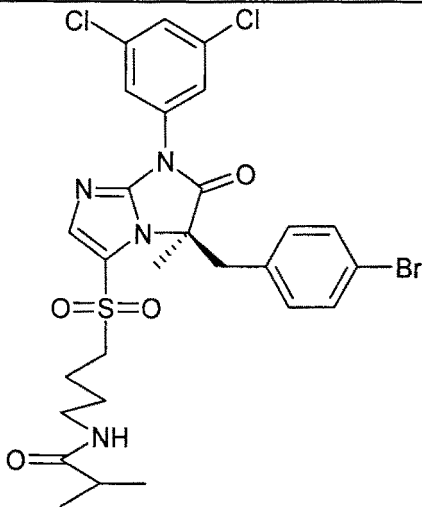
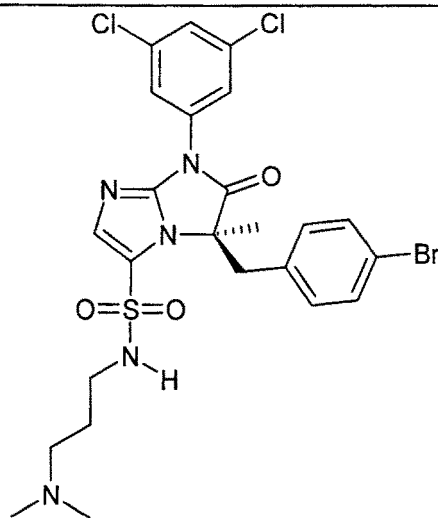
178		no determinado
179		no determinado
180		resina

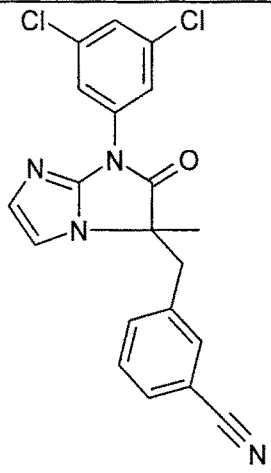
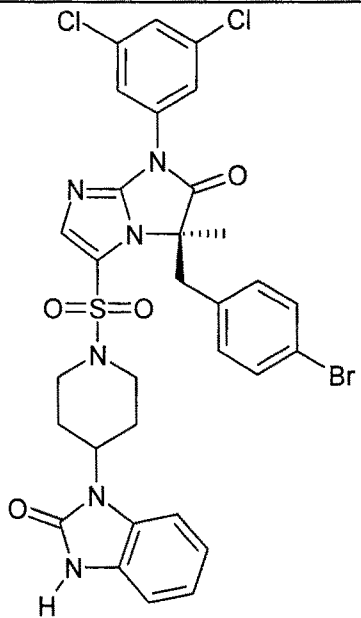
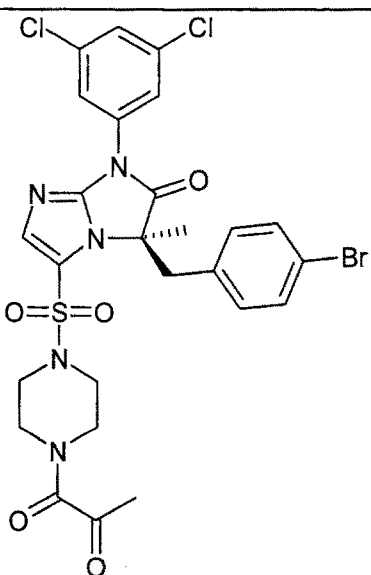
181		espuma
182		no determinado

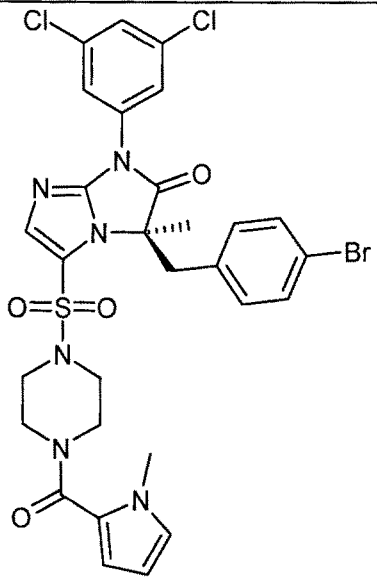
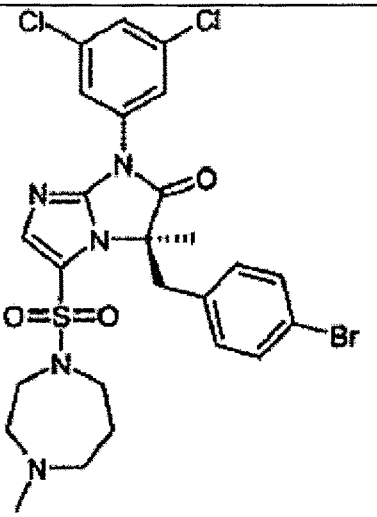
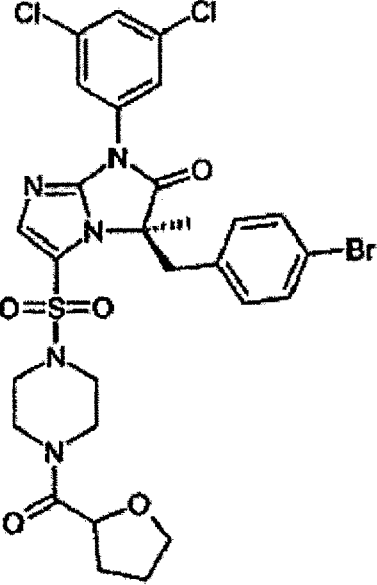
183		80,5-85,5
184		no determinado
185		espuma

186	 <chem>Clc1cc(Cl)cc(N2C(=O)c3cc(S(=O)(=O)N4CCN(CC4)C(=O)CN5CCOCC5)cc3N2)c6ccc(cc6)-c7ccncn7</chem>	resina
187	 <chem>Clc1cc(Cl)cc(N2C(=O)c3cc(S(=O)(=O)CCN4CCOCC4)cc3N2)c6ccc(cc6)-c7ccncn7</chem>	resina
188	 <chem>Clc1cc(Cl)cc(N2C(=O)c3cc(S(=O)(=O)CCCC(=O)C)cc3N2)c6ccc(cc6)Br</chem>	no determinado

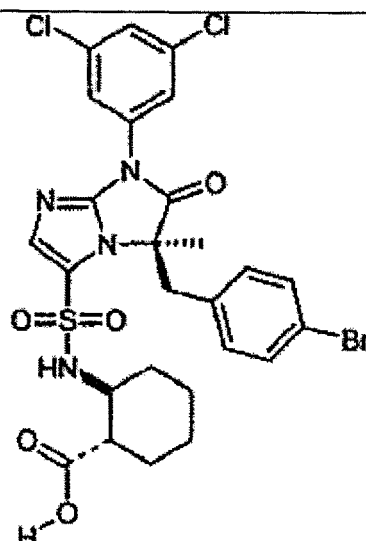
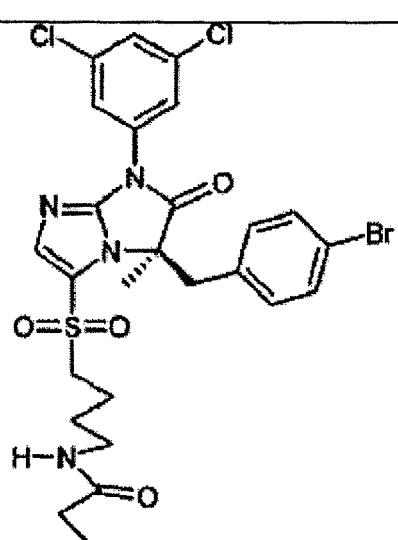
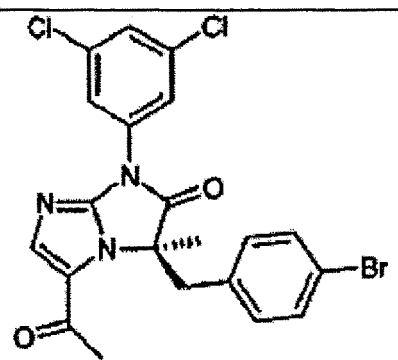
189		espuma
190		espuma
191		espuma

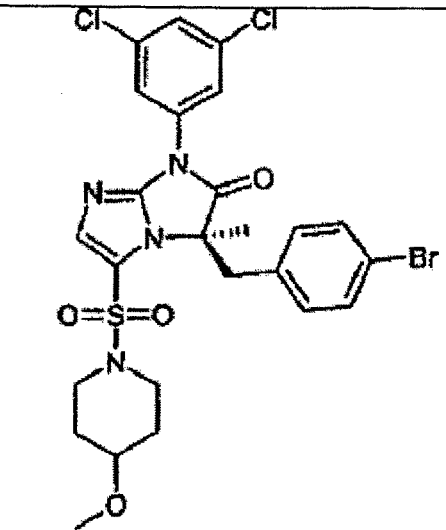
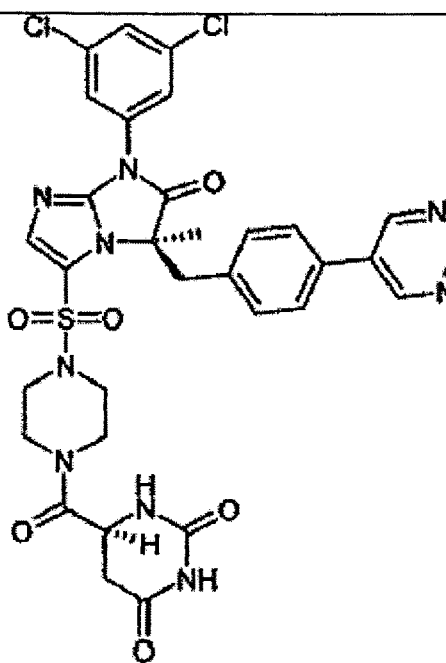
192		no determinado
193		no determinado
194		no determinado

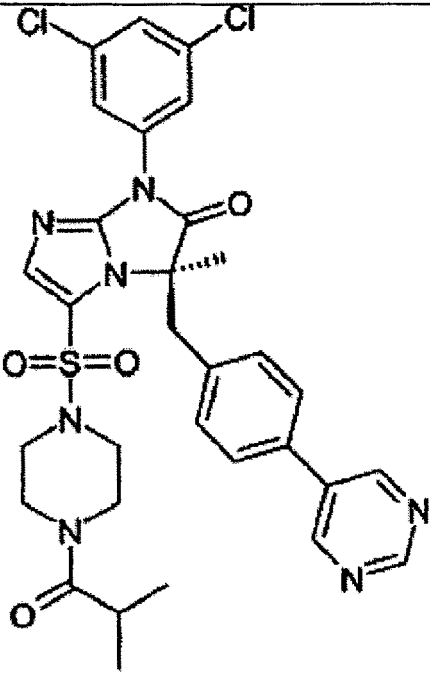
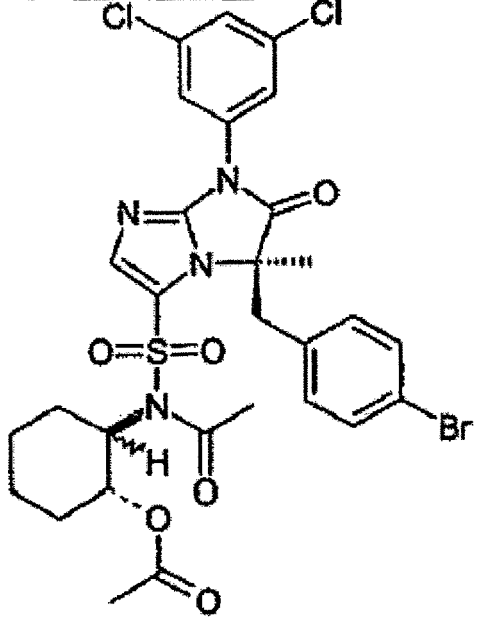
195		66,5-68,1
196		150-160
197		no determinado

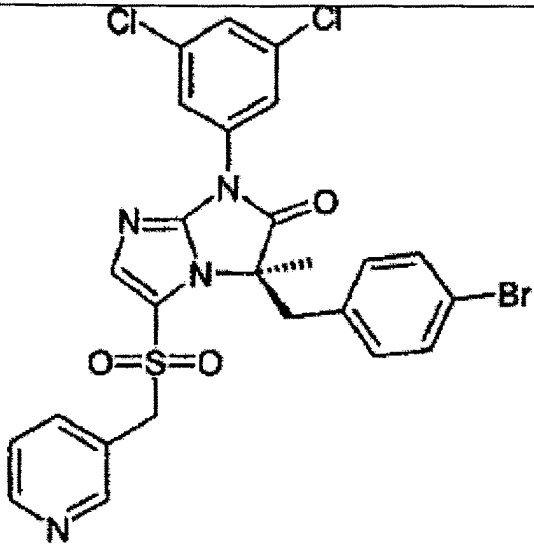
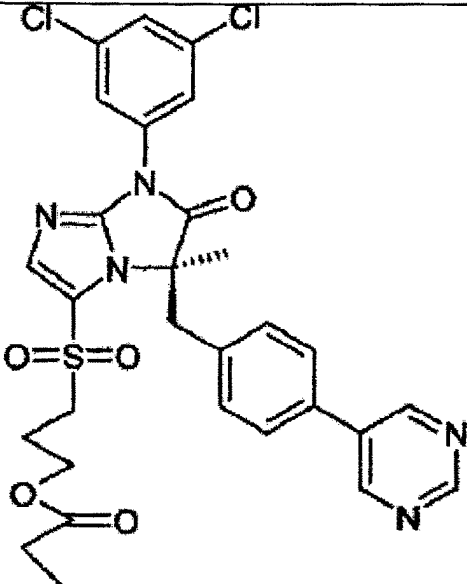
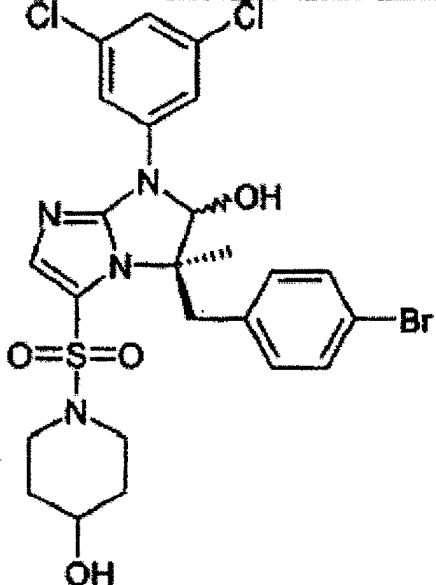
198		no determinado
199		Resina
200		no determinado

201		191-192
202		espuma
203		espuma

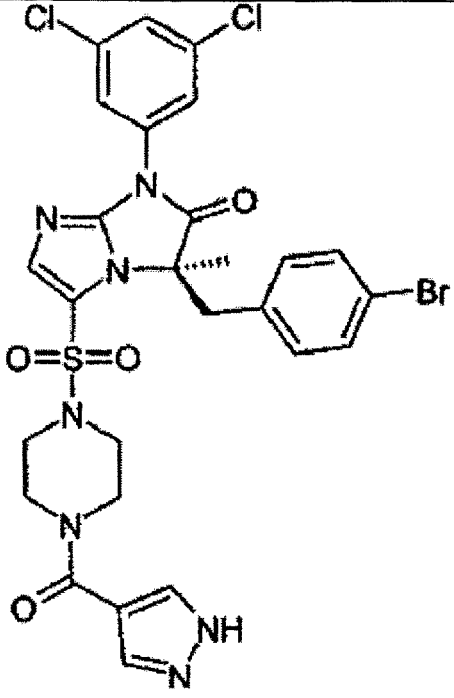
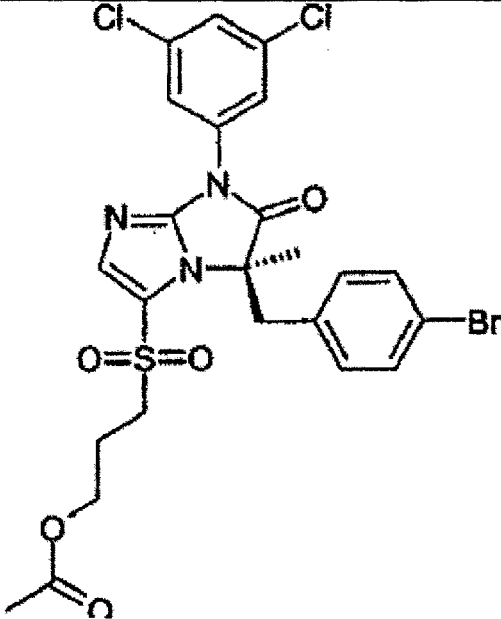
204		resina
205		no determinado
206		aceite

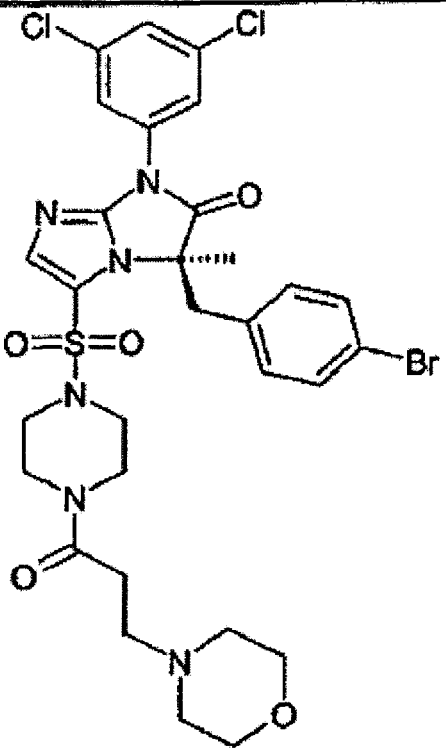
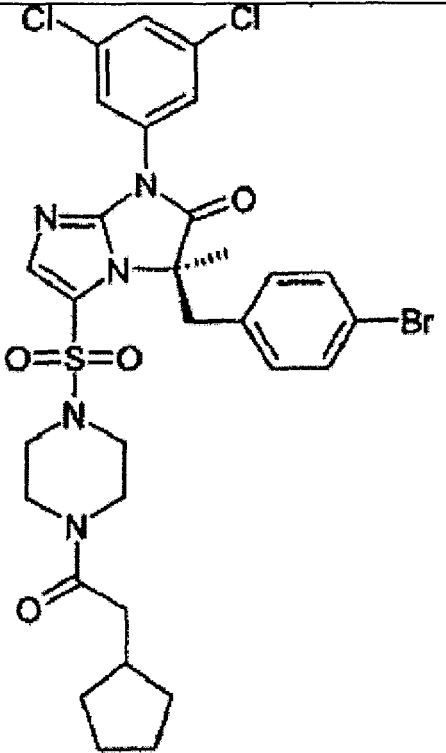
207		no determinado
208		no determinado

209		103-105
210		espuma

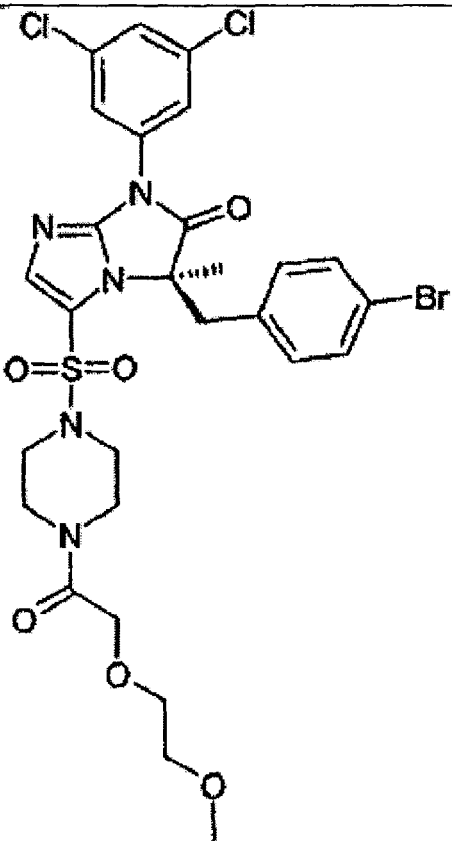
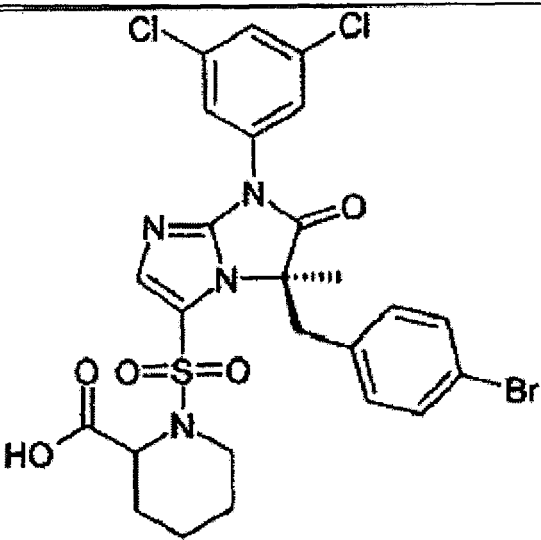
211		no determinado
212		no determinado
213		no determinado

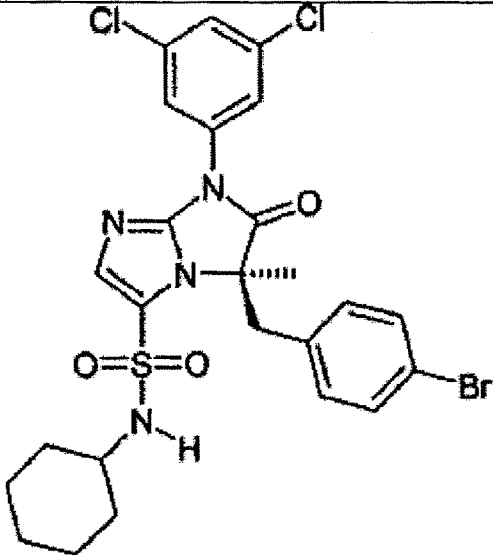
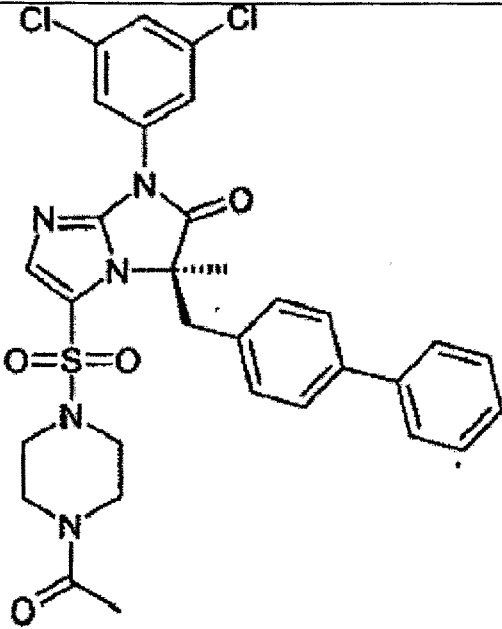
214	 <chem>Oc1ccccc1N2C(=N)C(S(=O)(=O)N3CCCCC3O)C2N(C2=CC=CC=C2Br)C1=CC=C(Cl)C=C1Cl</chem>	187-189
215	 <chem>COCCN1CCCN(C1S(=O)(=O)C2=CN3C(=O)N(C2N3C4=CC=CC=C4Br)C5=CC=C(Cl)C=C5Cl)C</chem>	película

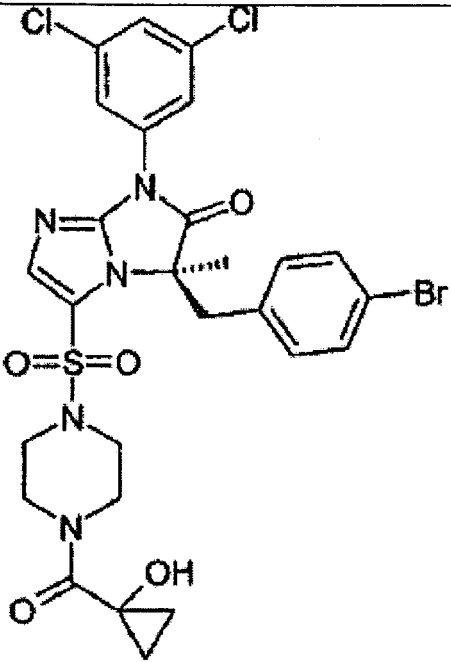
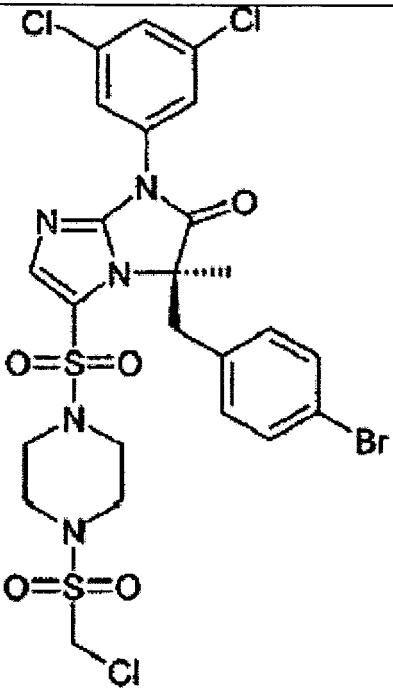
216		no determinado
217		espuma

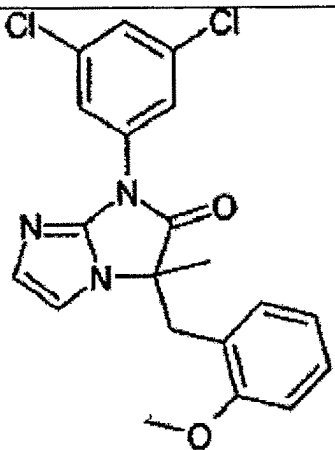
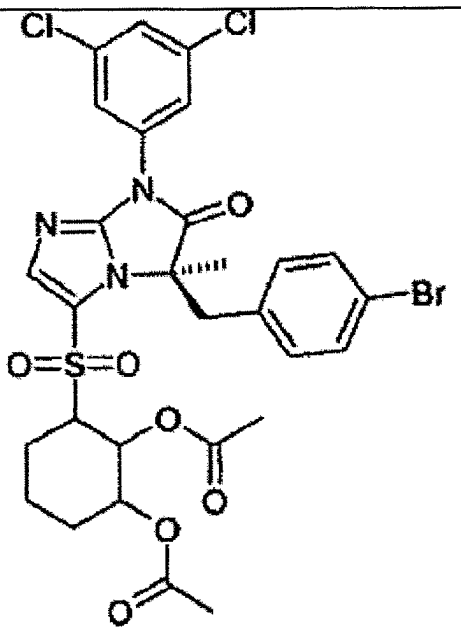
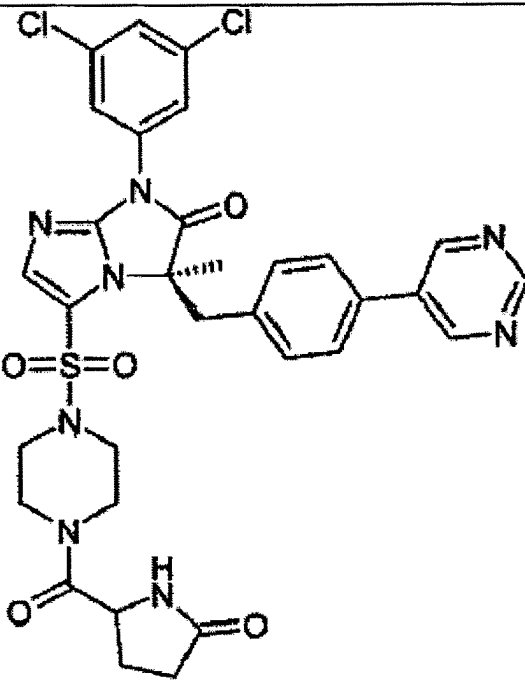
218	 Chemical structure of compound 218: A 1,2,4-triazole ring substituted with a 3,5-dichlorophenyl group at N1, a 4-bromophenylmethyl group at C4 (dashed bond), and a 4-(4-(2-(4-morpholinyl)butyryl)piperidin-1-yl)sulfonyl group at C5.	no determinado
219	 Chemical structure of compound 219: A 1,2,4-triazole ring substituted with a 3,5-dichlorophenyl group at N1, a 4-bromophenylmethyl group at C4 (dashed bond), and a 4-(4-(cyclopentyl)butyryl)piperidin-1-yl)sulfonyl group at C5.	resina

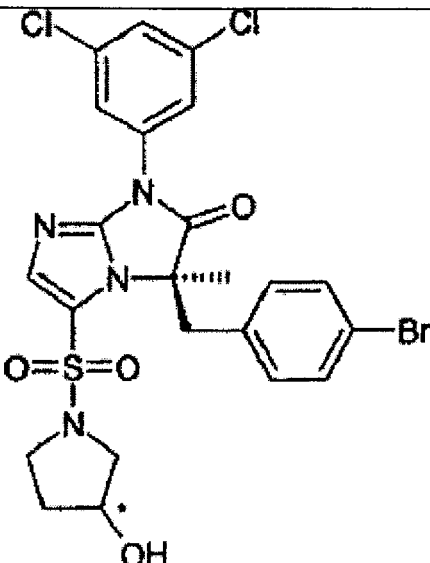
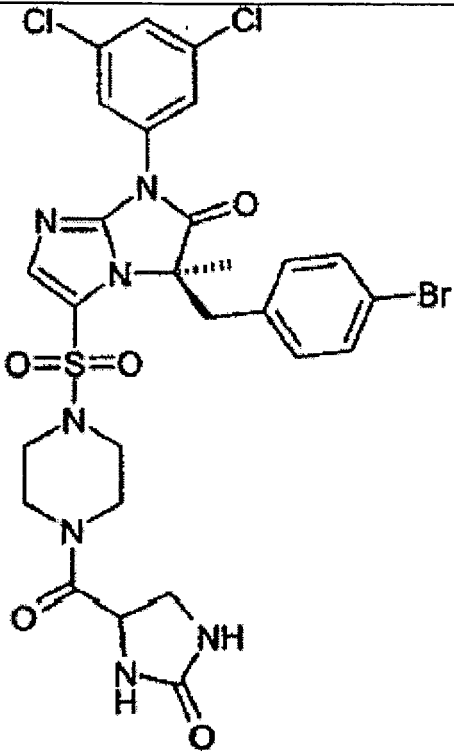
220	 <chem>COC(=O)C1CCN(C1)S(=O)(=O)c2cc(C(=O)N3C=CN(C3C(=O)N4C(=O)C(=O)N4C5=CC=C(C=C5)C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7N8=CC=CC=N8)C6)C=C2</chem>	79,1-81,0
221	 <chem>COS(=O)c1cc(C(=O)N2C=CN(C2C(=O)N3C(=O)C(=O)N3C4=CC=C(C=C4)C5=CC=CC=C5C6=CC=C(C=C6)Br)C4)C=C1</chem>	100,9-102,2

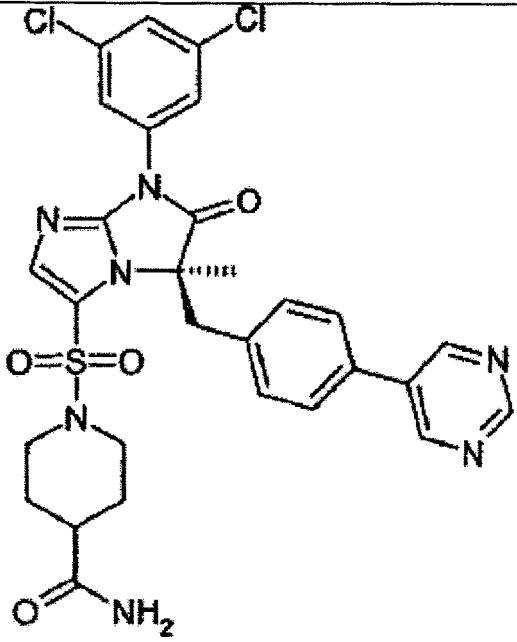
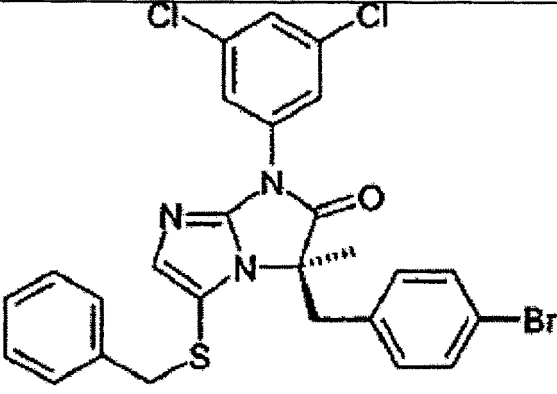
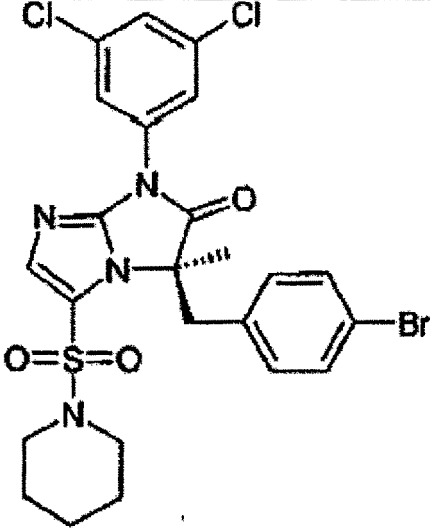
222		no determinado
223		no determinado

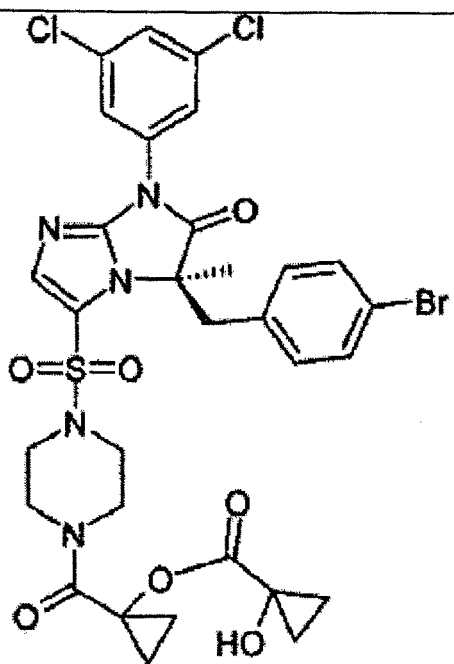
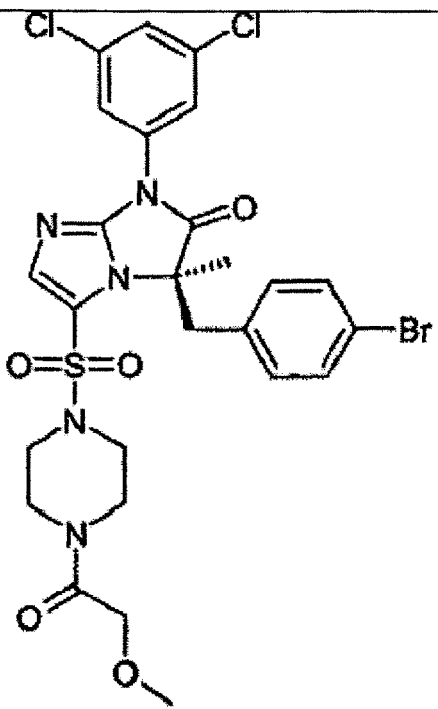
224	 Chemical structure of compound 224: A 1,2,4-triazole ring system. The 1-position is substituted with a 3,5-dichlorophenyl group. The 2-position is substituted with a carbonyl group (C=O). The 3-position is substituted with a sulfonamide group (-SO₂NH-cyclohexyl). The 4-position is substituted with a 4-bromophenyl group. The 5-position is substituted with a 4-bromophenyl group.	espuma
225	 Chemical structure of compound 225: A 1,2,4-triazole ring system. The 1-position is substituted with a 3,5-dichlorophenyl group. The 2-position is substituted with a carbonyl group (C=O). The 3-position is substituted with a sulfonamide group (-SO₂N-cyclohexyl). The 4-position is substituted with a 4-phenylphenyl group. The 5-position is substituted with a 4-phenylphenyl group.	resina

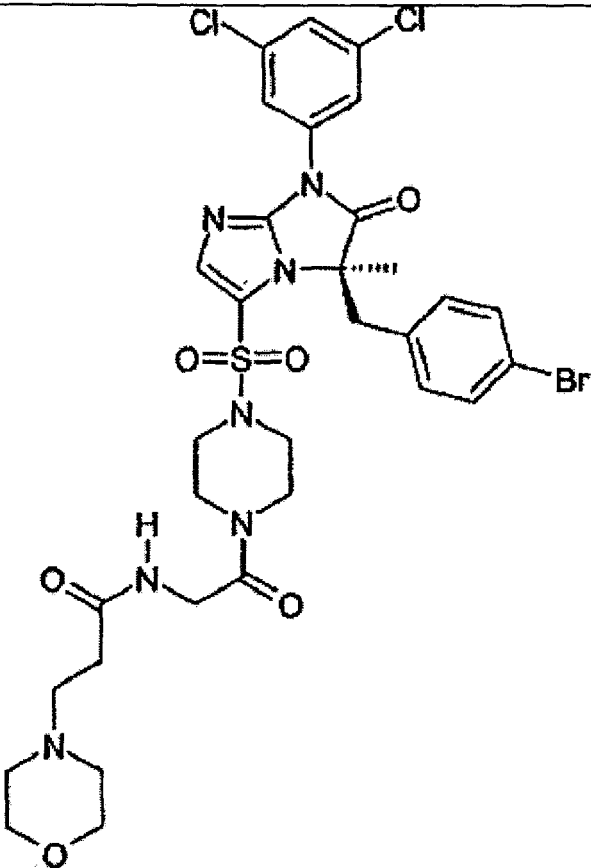
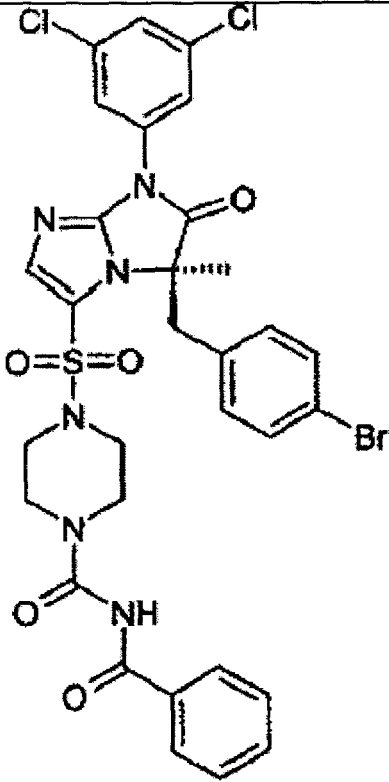
226		no determinado
227		170-172

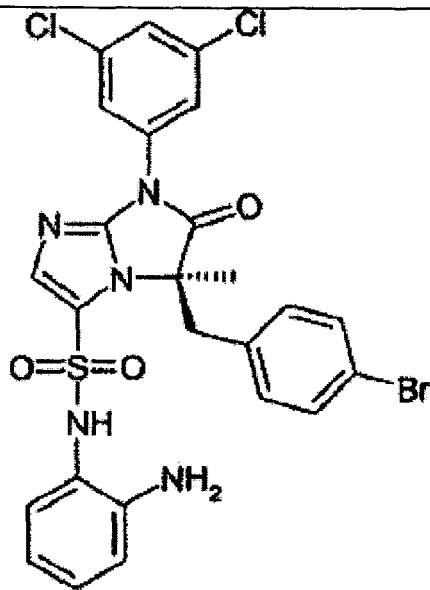
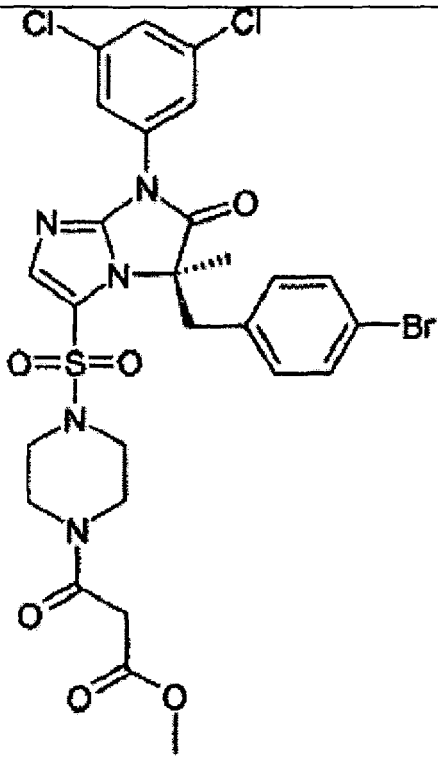
228		114,9-116,0
229		no determinado
230		no determinado

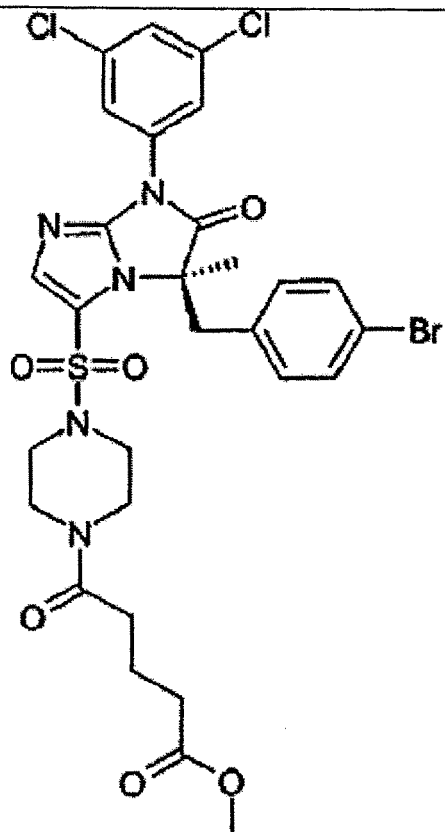
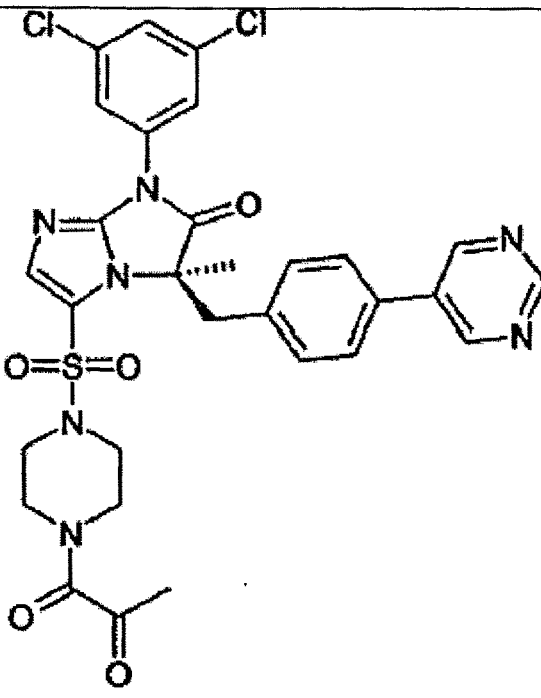
231	 <chem>Clc1cc(Cl)cc(N2C(=O)N(C2Cc3ccc(Br)cc3)S(=O)(=O)N4CCCC4O)c1</chem>	espuma
232	 <chem>Clc1cc(Cl)cc(N2C(=O)N(C2Cc3ccc(Br)cc3)S(=O)(=O)N4CCN(CC4)C(=O)C5NC(=O)NC5=O)C1=CN=CN=C1</chem>	no determinado

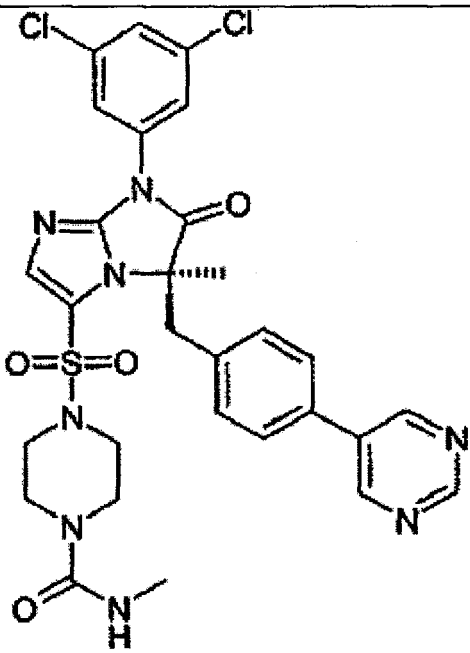
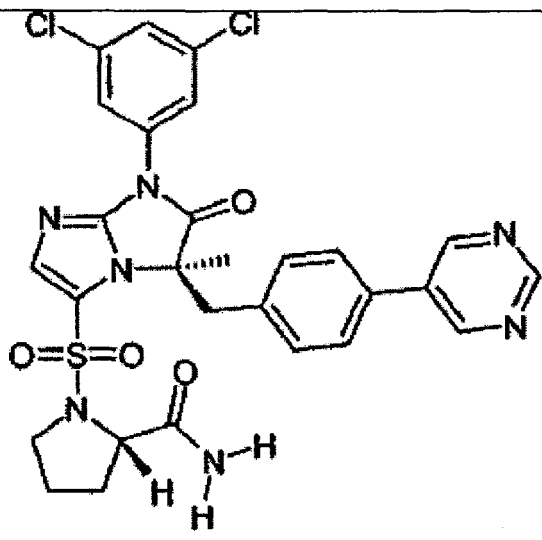
233		no determinado
234		sólido gomoso
235		no determinado

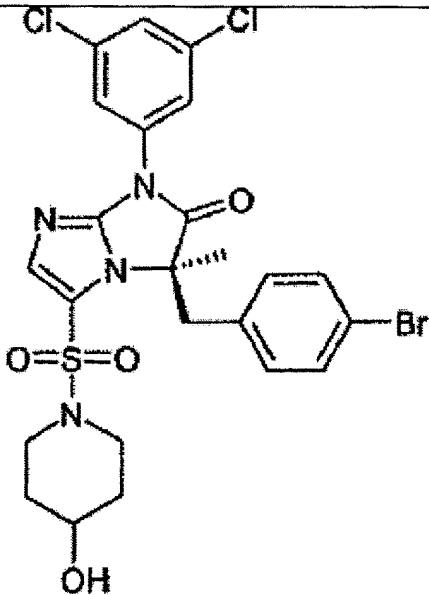
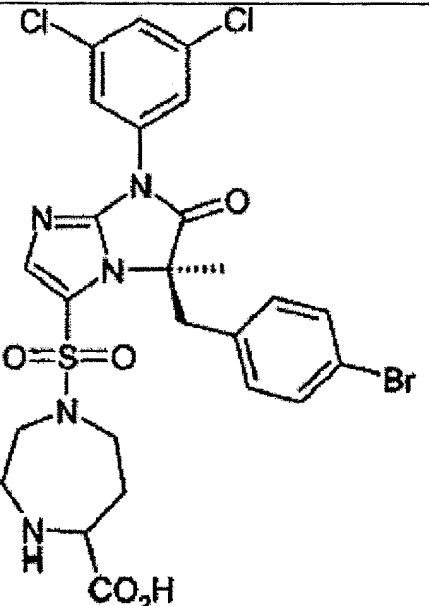
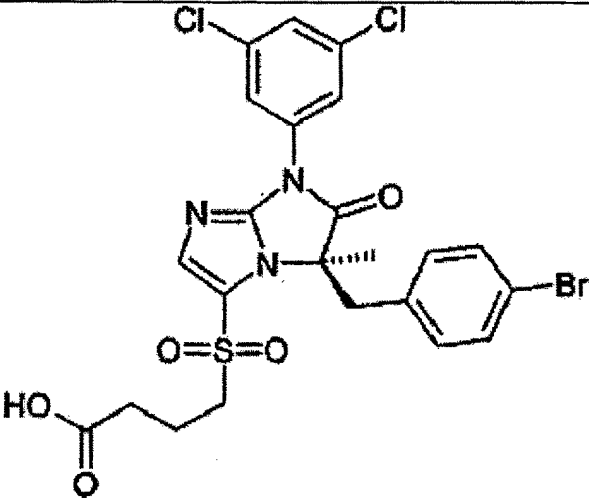
236	 Chemical structure of compound 236: A 1,2,4-triazole ring substituted with a 3,5-dichlorophenyl group at N1, a 4-bromophenylmethyl group at N2, and a 4-(4-methoxyphenyl)sulfonyl group at C4. The N2 position is also substituted with a 1-hydroxy-2-oxo-2-(cyclopropylmethyl)ethyl group.	no determinado
237	 Chemical structure of compound 237: A 1,2,4-triazole ring substituted with a 3,5-dichlorophenyl group at N1, a 4-bromophenylmethyl group at N2, and a 4-(4-methoxyphenyl)sulfonyl group at C4. The N2 position is also substituted with a 1-oxo-2-(cyclopropylmethyl)ethyl group.	resina

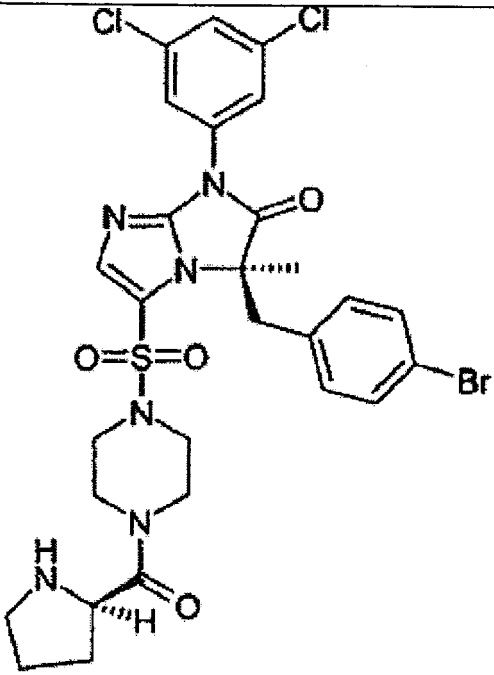
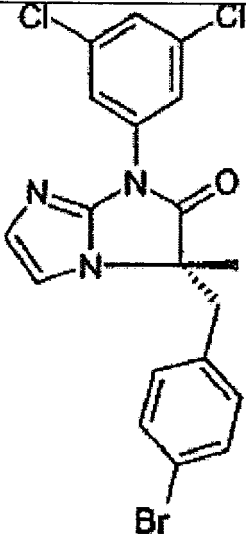
238	 Chemical structure of compound 238: A 1,2,4-triazole ring substituted with a 3,5-dichlorophenyl group at N1, a 4-bromophenylmethyl group at C5 (indicated with a dashed bond), and a sulfonyl group at C4. The sulfonyl group is connected to a piperidine ring, which is further linked via its nitrogen to a carbonyl group. This carbonyl is part of a chain that includes a secondary amide and terminates in a morpholine ring.	espuma
239	 Chemical structure of compound 239: A 1,2,4-triazole ring substituted with a 3,5-dichlorophenyl group at N1, a 4-bromophenylmethyl group at C5 (indicated with a dashed bond), and a sulfonyl group at C4. The sulfonyl group is connected to a piperidine ring, which is further linked via its nitrogen to a carbonyl group. This carbonyl is part of a chain that includes a secondary amide and terminates in a benzamide group.	resina

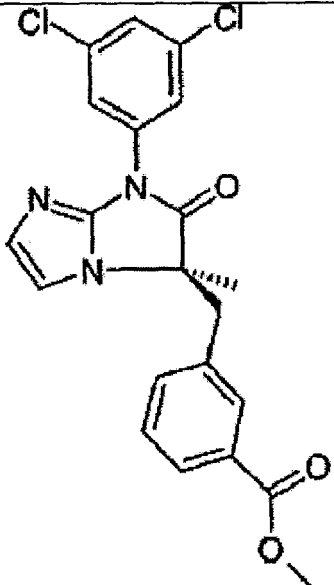
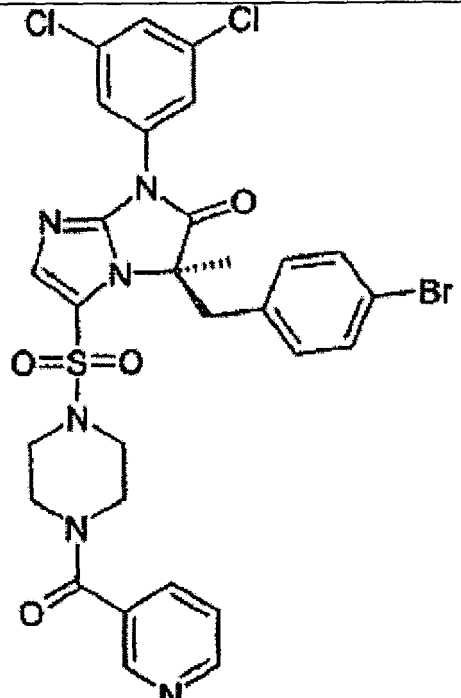
240	 <chem>Nc1ccccc1NS(=O)(=O)c2cc3nnc(n3C(=O)Nc4ccc(Cl)c(Cl)c4)C2Cc5ccc(Br)cc5</chem>	resina
241	 <chem>COC(=O)CC(=O)N1CCCN(C1)S(=O)(=O)c2cc3nnc(n3C(=O)Nc4ccc(Cl)c(Cl)c4)C2Cc5ccc(Br)cc5</chem>	resina

242	 Chemical structure of compound 242: A 1,2,4-triazole ring substituted at N1 with a 3,5-dichlorophenyl group, at N2 with a 4-bromophenyl group (wedge bond), and at C5 with a sulfonamide group. The sulfonamide group consists of a sulfonyl group attached to a piperidine ring, which is further attached to a 4-oxopentyl chain ending in a methyl ester group.	resina
243	 Chemical structure of compound 243: A 1,2,4-triazole ring substituted at N1 with a 3,5-dichlorophenyl group, at N2 with a 4-(pyrimidin-2-yl)phenyl group (dash bond), and at C5 with a sulfonamide group. The sulfonamide group consists of a sulfonyl group attached to a piperidine ring, which is further attached to an acetyl group.	no determinado

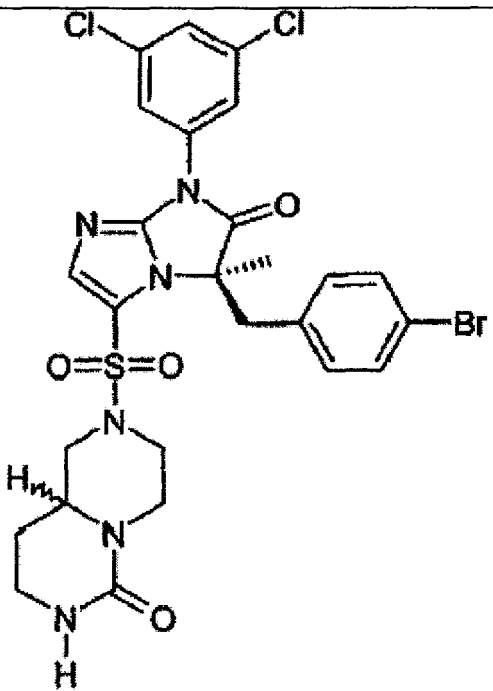
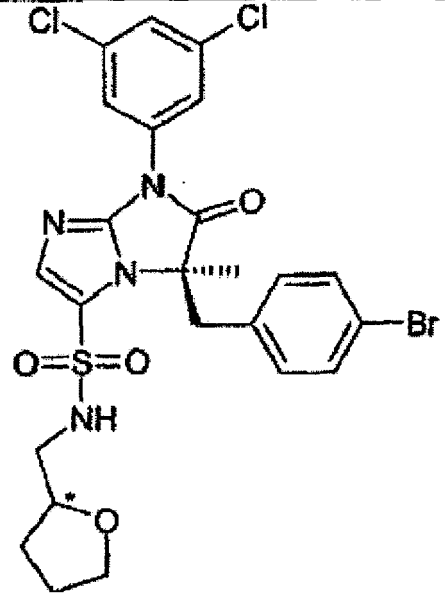
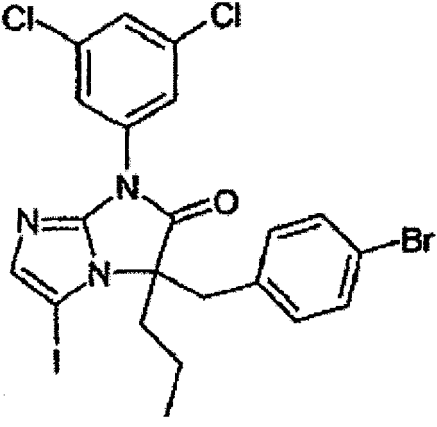
244	 Chemical structure of compound 244: A 1,2,4-triazole ring substituted with a 3,5-dichlorophenyl group at N1, a 4-(pyrimidin-2-yl)benzyl group at C5 (dashed bond), and a 4-(dimethylamino)phenyl group at C4 (wedged bond). The triazole ring is also substituted with a sulfonamide group at C2.	resina
245	 Chemical structure of compound 245: A 1,2,4-triazole ring substituted with a 3,5-dichlorophenyl group at N1, a 4-(pyrimidin-2-yl)benzyl group at C5 (dashed bond), and a 4-(dimethylamino)phenyl group at C4 (wedged bond). The triazole ring is also substituted with a sulfonamide group at C2.	100 - 102

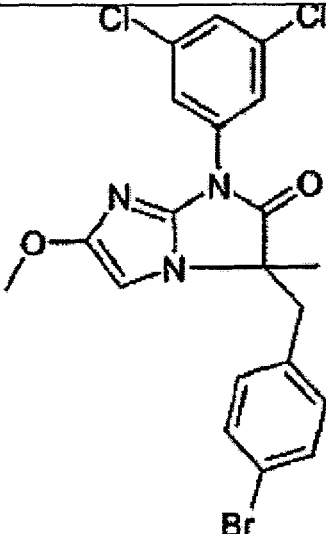
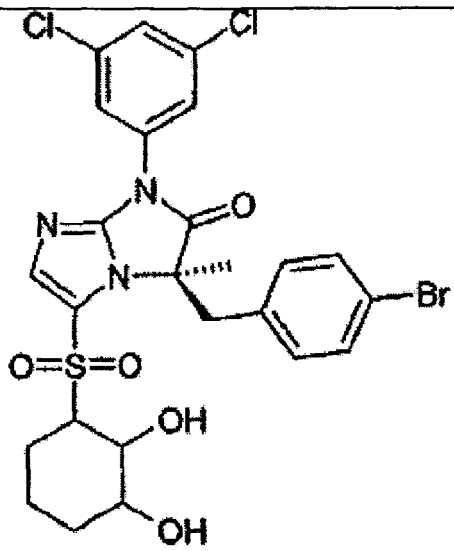
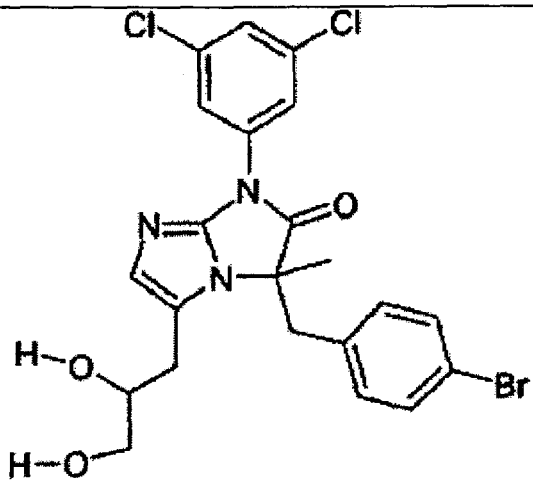
246		67,2-68,5
247		no determinado
248		espuma

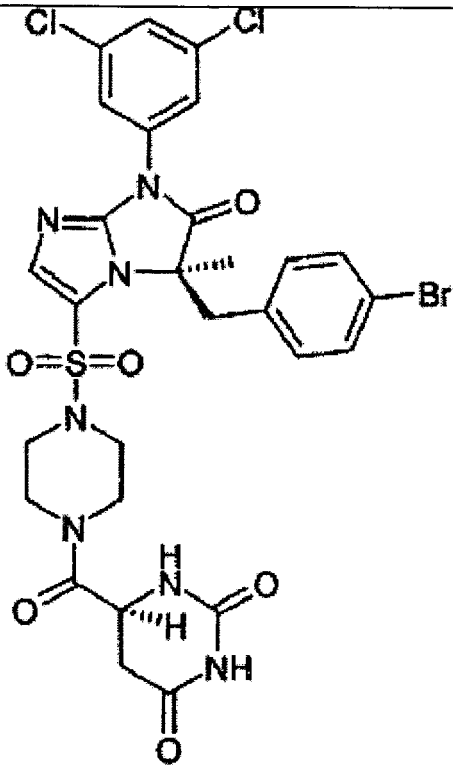
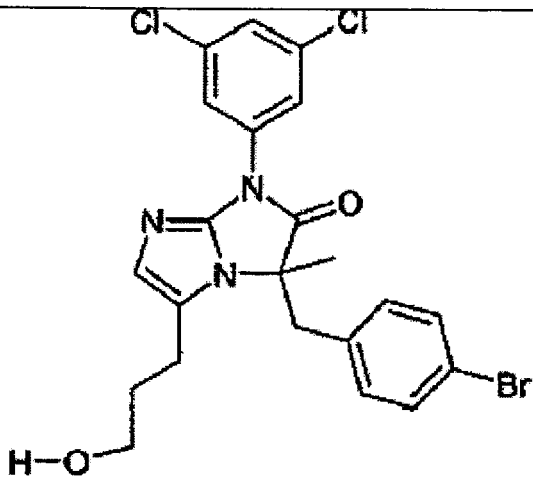
249		espuma
250		no determinado

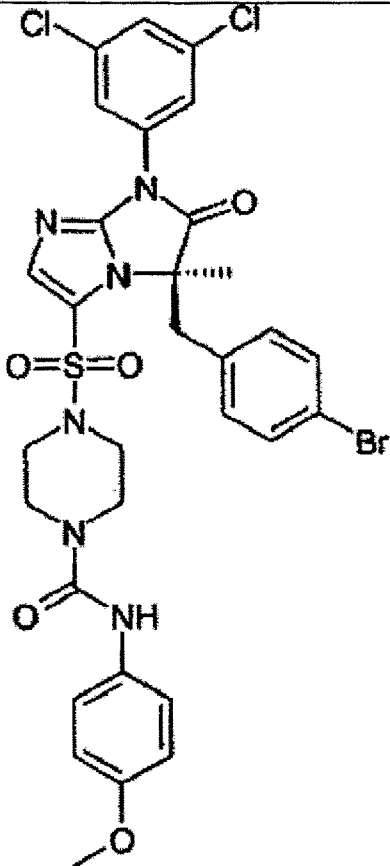
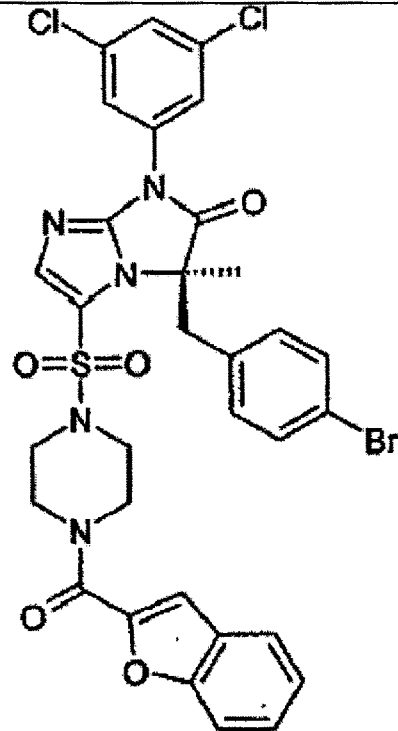
251		espuma
252		no determinado

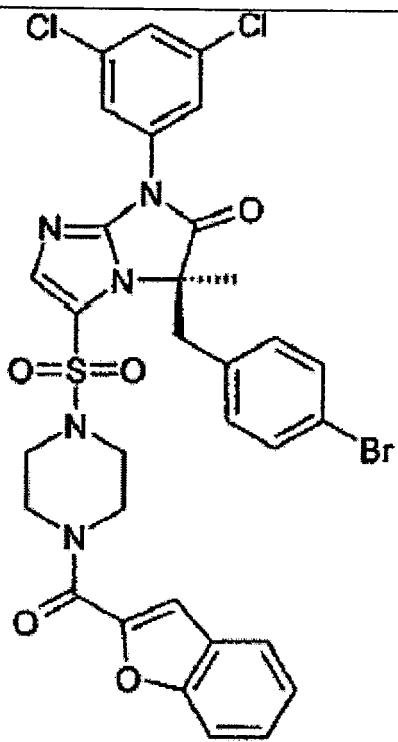
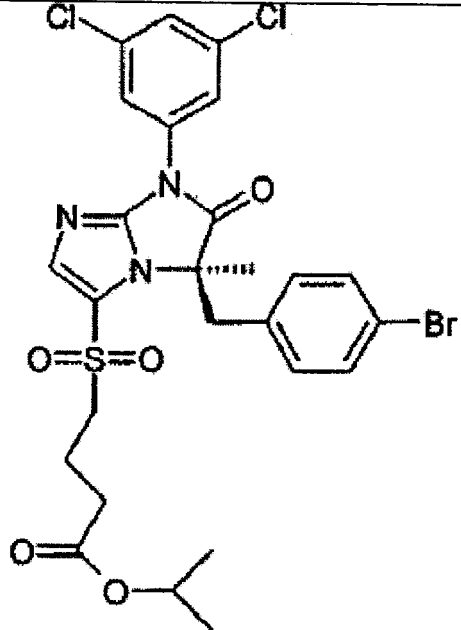
253		espuma
254		92-93,5
255		sólido ceroso

256	 <chem>Clc1cc(Cl)cc(N2C(=O)N(C3=CN=C(S(=O)(=O)N4CCN(CC4)C5CCNCC5)C3)C2)cc1Br</chem>	espuma
257	 <chem>Clc1cc(Cl)cc(N2C(=O)N(C3=CN=C(S(=O)(=O)NC4CCOC4)C3)C2)cc1Br</chem>	espuma
258	 <chem>Clc1cc(Cl)cc(N2C(=O)N(C3=CN=C(CC)C3)C2)cc1Br</chem>	resina

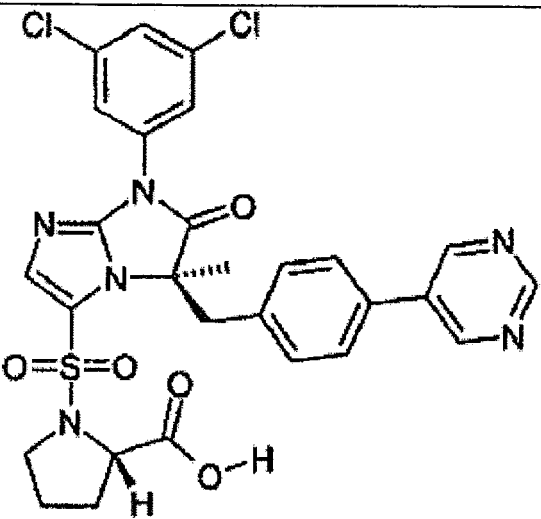
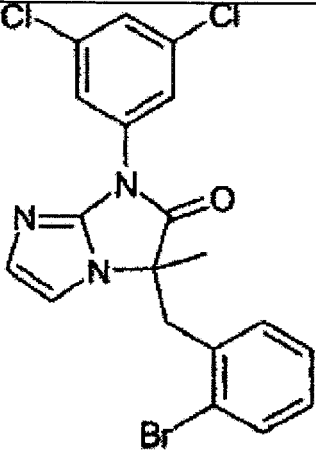
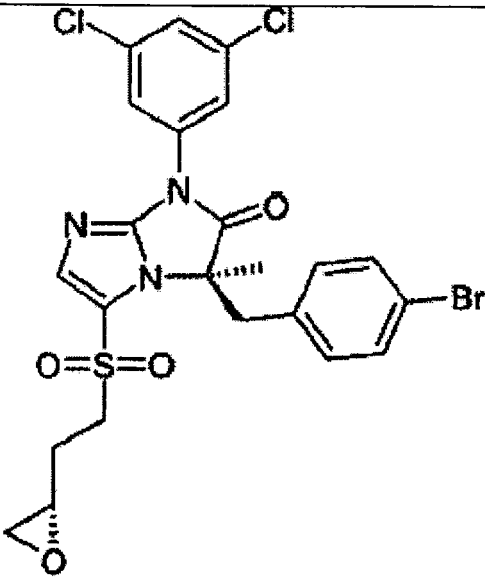
259		170-171
260		no determinado
261		aceite espeso

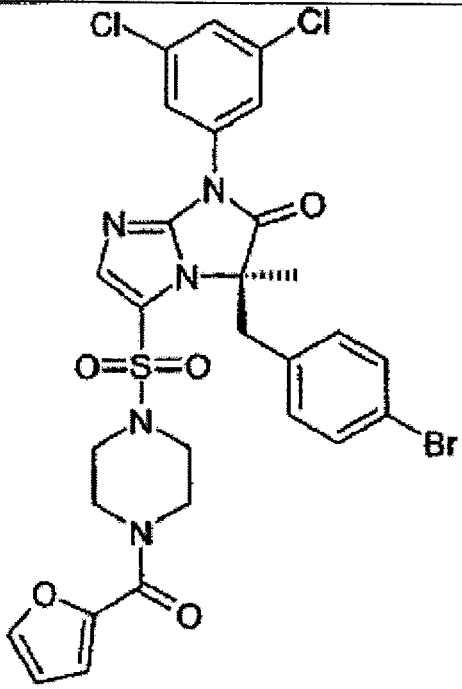
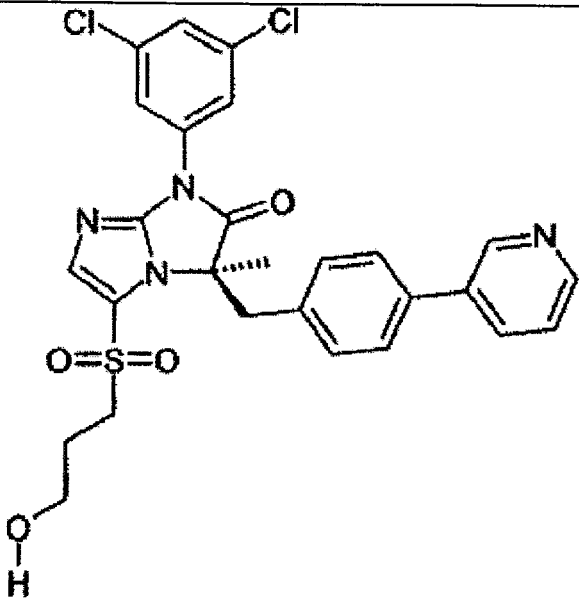
262		no determinado
263		espuma

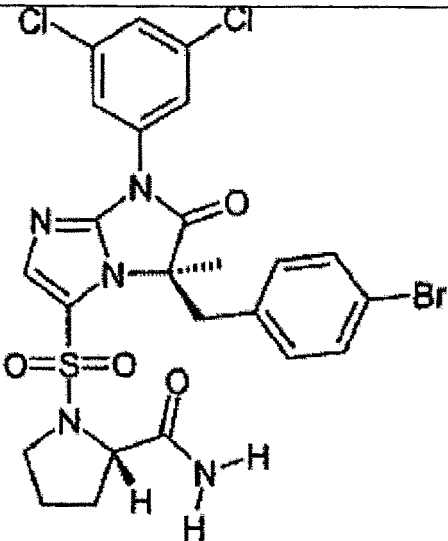
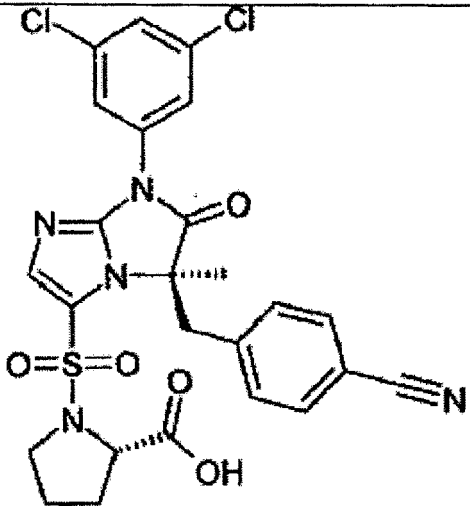
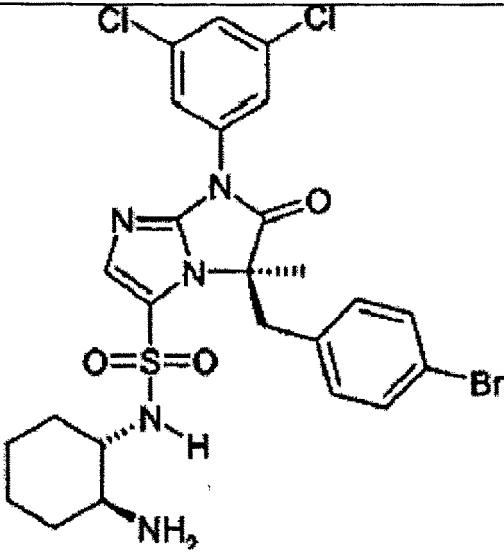
264	 Chemical structure of compound 264: A 1,2,4-triazole ring substituted with a 3,5-dichlorophenyl group at N1, a 4-bromophenylmethyl group at C4 (dashed bond), and a 4-methoxyphenyl group at C5 (via a sulfonamide linker). The sulfonamide group consists of a sulfonyl group connected to a piperidine ring, which is further connected to an amide group.	111-114
265	 Chemical structure of compound 265: A 1,2,4-triazole ring substituted with a 3,5-dichlorophenyl group at N1, a 4-bromophenylmethyl group at C4 (dashed bond), and a 2-benzofuran-2-yl group at C5 (via a ketone linker).	176-178

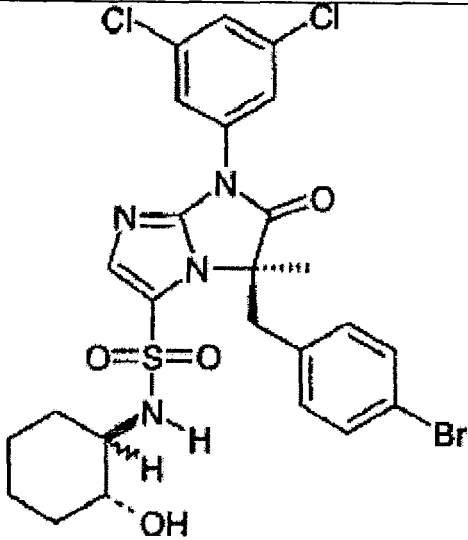
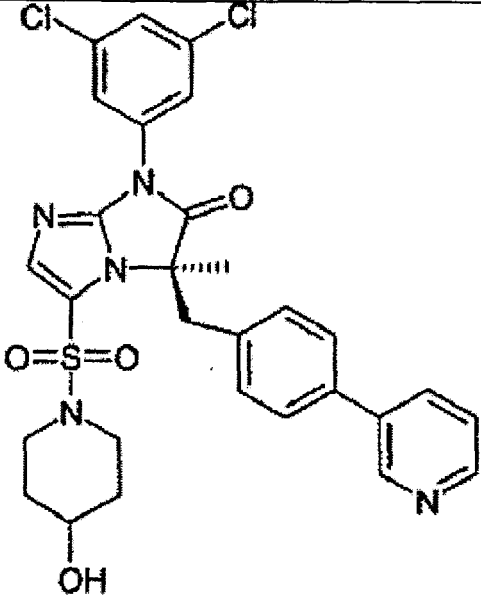
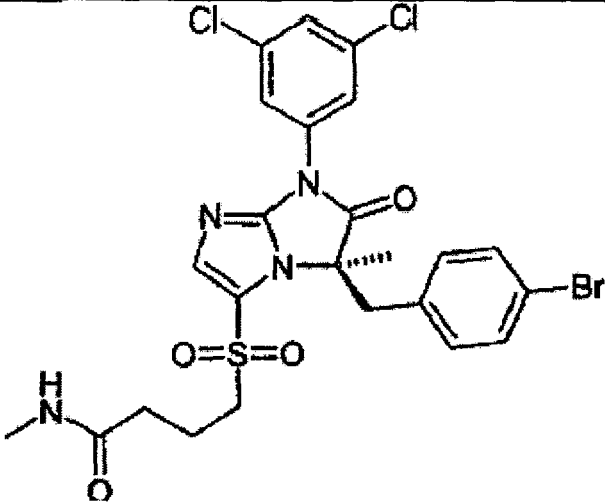
266	 Chemical structure of compound 266: A 1,2,4-triazole ring substituted with a 3,5-dichlorophenyl group at N1, a 4-bromophenylmethyl group at C4 (dashed bond), and a 4-(benzo[d][1,3]oxol-2-yl)-1,2,4-triazol-5-ylsulfonamide group at C5. The sulfonamide group consists of a sulfonyl group linked to a piperidine ring, which is further linked to a carbonyl group attached to the 2-position of a benzofuran moiety.	resina
267	 Chemical structure of compound 267: A 1,2,4-triazole ring substituted with a 3,5-dichlorophenyl group at N1, a 4-bromophenylmethyl group at C4 (dashed bond), and a 4-(4-oxo-4-(isopropoxy)butyl)-1,2,4-triazol-5-ylsulfonamide group at C5. The sulfonamide group consists of a sulfonyl group linked to a 4-oxo-4-(isopropoxy)butyl chain.	aceite

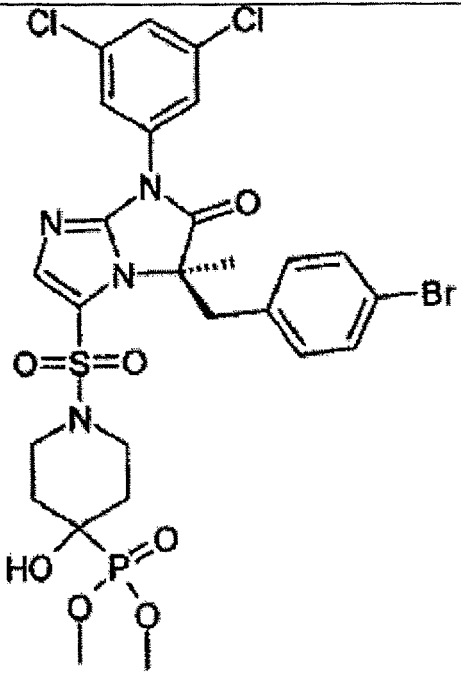
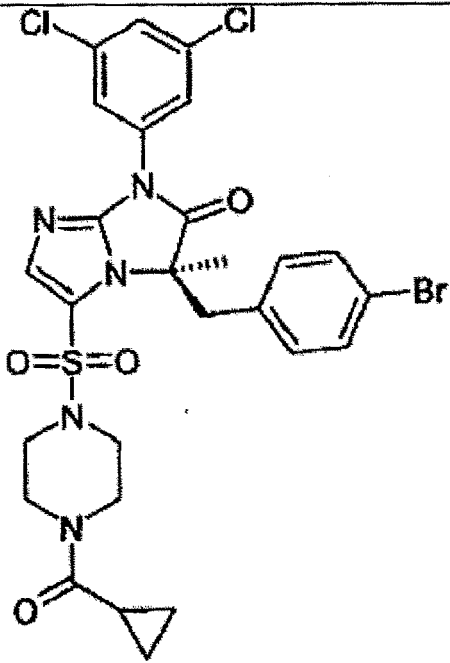
268	 <chem>Clc1cc(Cl)cc(N1C(=O)N2C(=CN=C2S(=O)(=O)N3CCCCC3)C1=O)cc1ccc(cc1)-c1ccc(cc1)-c1cc(F)cc(F)c1</chem>	no determinado
269	 <chem>Clc1cc(Cl)cc(N1C(=O)N2C(=CN=C2S(=O)(=O)N3CCCC(N3C(=O)C4=CC(=O)NC(=O)C4)C1=O)cc1ccc(cc1)-c1ccc(cc1)-c1ccncc1</chem>	no determinado

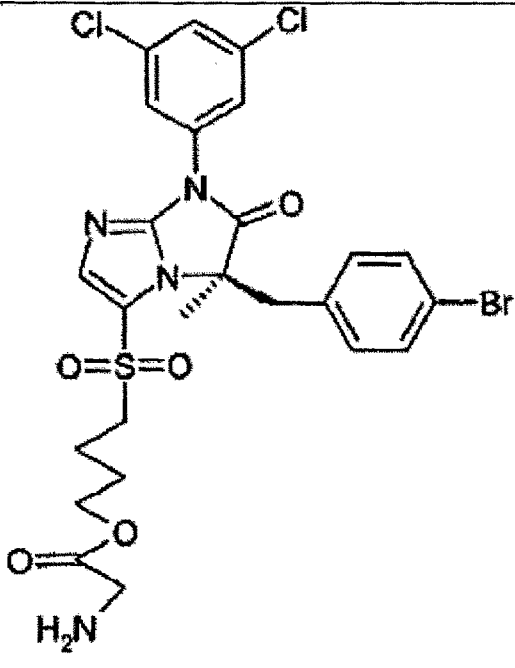
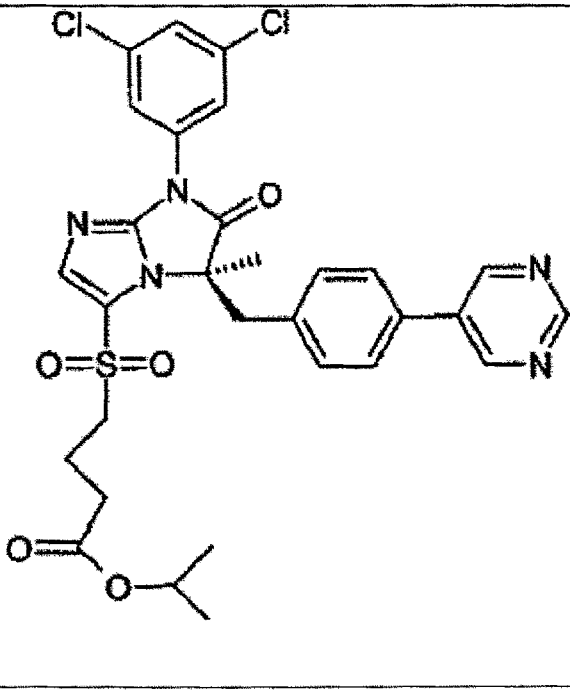
270		no determinado
271		no determinado
272		no determinado

273	 <chem>Clc1cc(Cl)cc(N2C(=O)N(C2Cc3ccc(Br)cc3)c3ccnn3C(=O)N4CCN(CC4)C(=O)c5ccoc5)c6</chem>	95-101
274	 <chem>Clc1cc(Cl)cc(N2C(=O)N(C2Cc3ccc(cc3-c4cccnc4)C(=O)N5CCOCC5)c6ccnn6C(=O)N7CCCN7)c8</chem>	no determinado

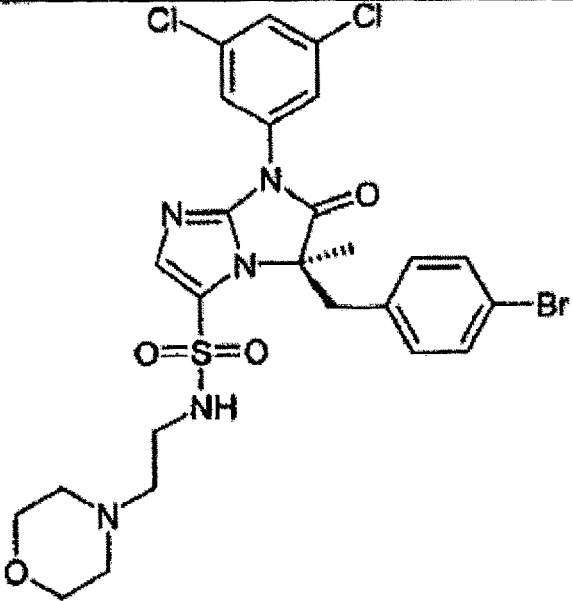
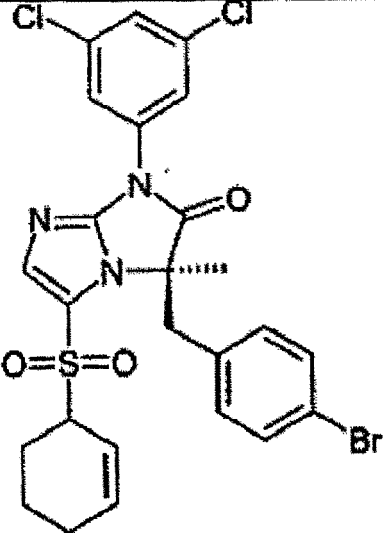
275		99,5-101
276		resina
277		espuma

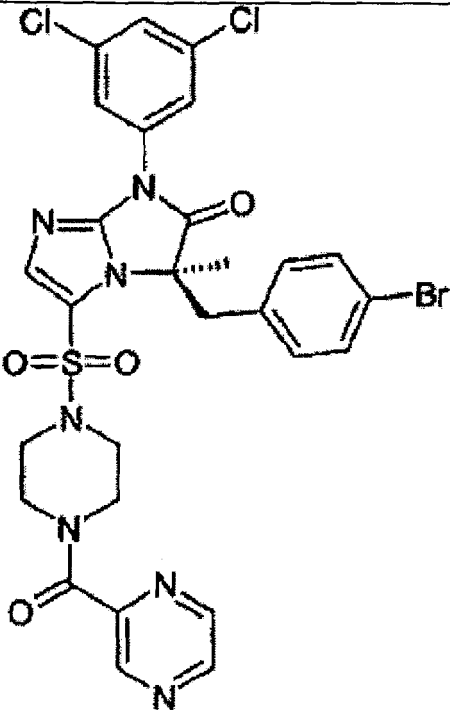
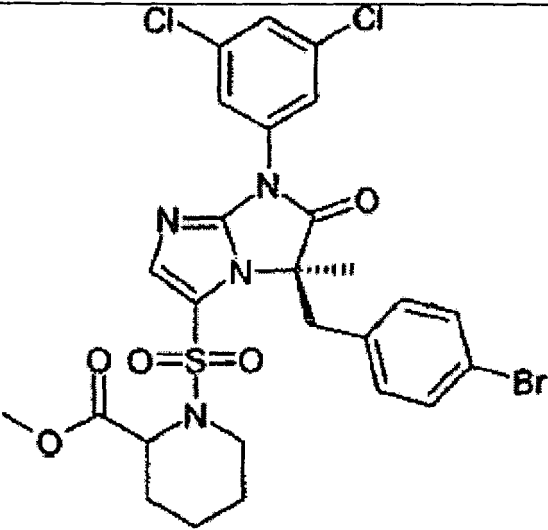
278		espuma
279		110-115
280		aceite

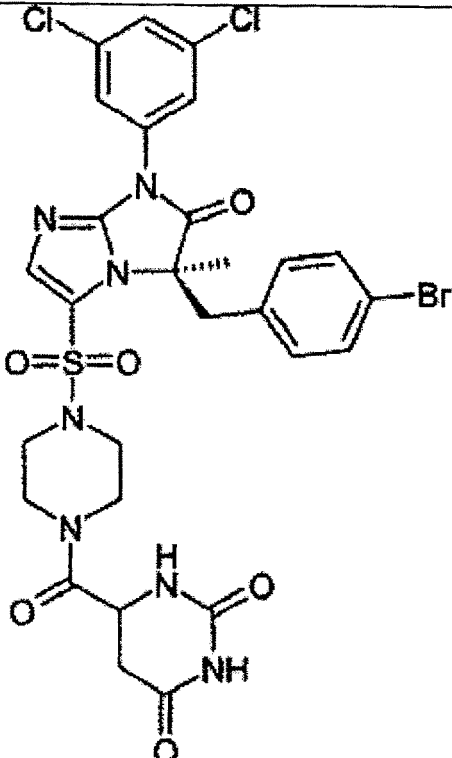
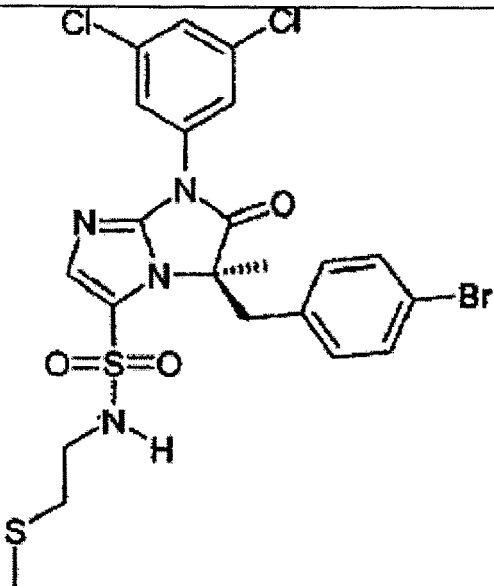
281		espuma
282		no determinado

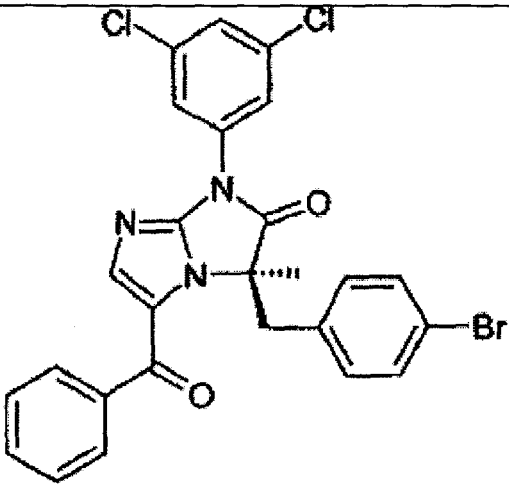
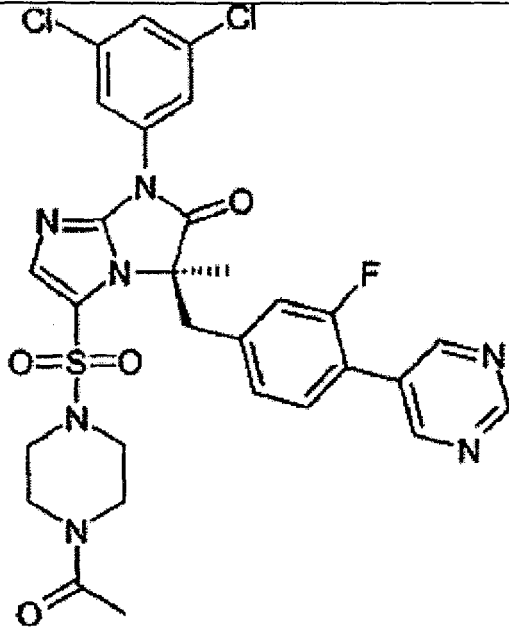
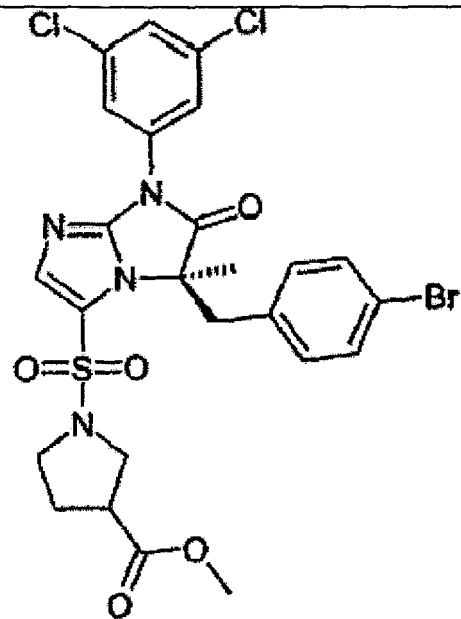
283		no determinado
284		sólido ceroso

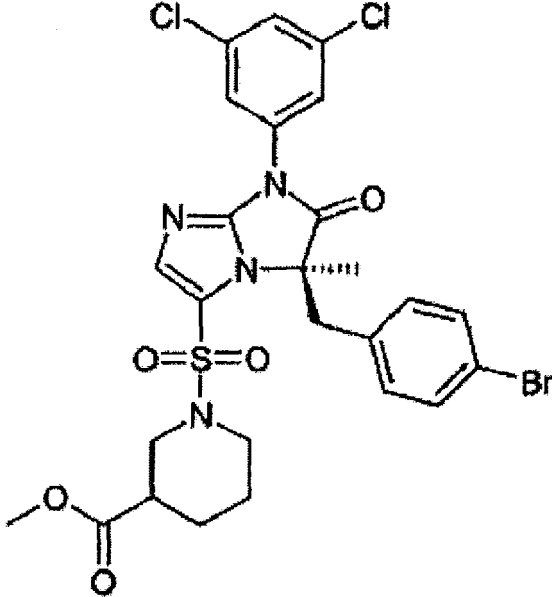
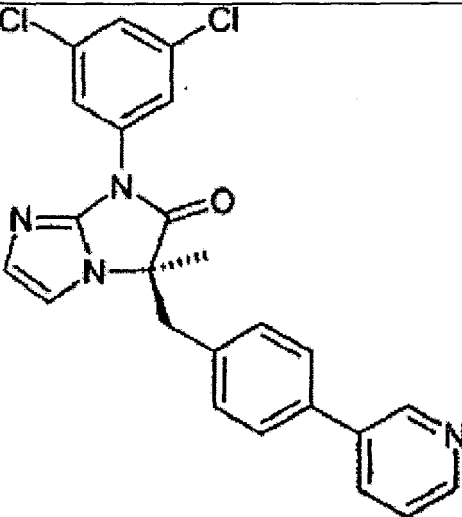
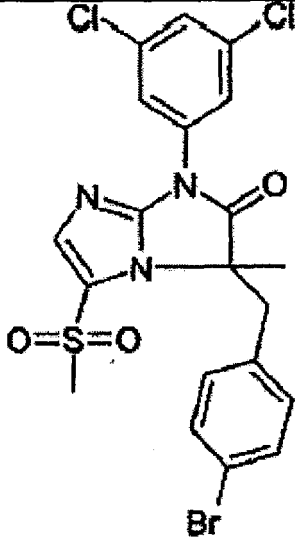
285	 <chem>NC(=O)N1CCN(C1)S(=O)(=O)c2cc(C(=O)N3C=NC=C3N(C3C(=O)N4C=CC=C4C5=CC=CC=C5Br)C5=CC(=CC=C5)Cl)C=C2</chem>	espuma
286	 <chem>BrC1=CC=C(C=C1)CC2C(=O)N3C=CC(=N3)N(C2C(=O)N4C=CC=C4C5=CC(=CC=C5)Cl)C5=CC(=CC=C5)Cl</chem>	192-194
287	 <chem>FCC(F)C(=O)N1CCN(C1)S(=O)(=O)c2cc(C(=O)N3C=CC(=N3)N(C2C(=O)N4C=CC=C4C5=CC=CC=C5Br)C5=CC(=CC=C5)Cl)C=C2</chem>	no determinado

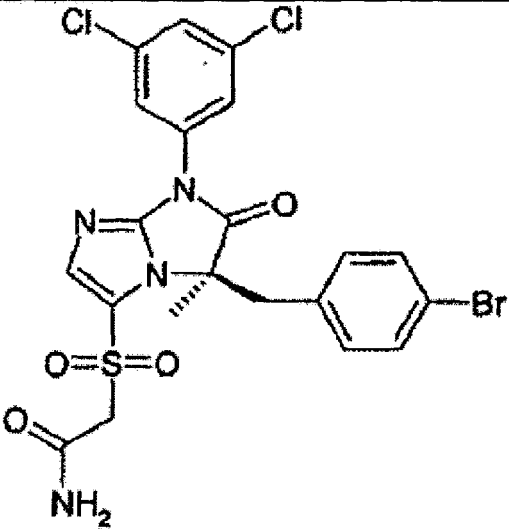
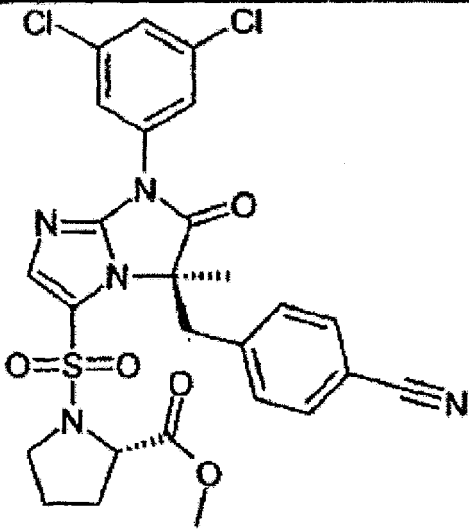
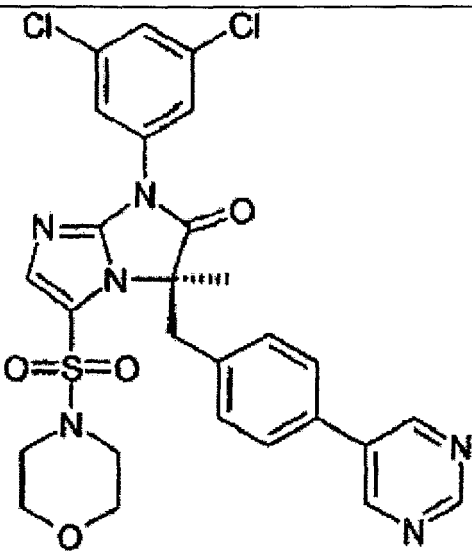
288		espuma
289		no determinado

290	 Chemical structure of compound 290: A 1,2,4-triazole ring substituted with a 3,5-dichlorophenyl group at N1, a 4-bromophenylmethyl group at C5 (indicated with a dashed bond), and a 4-(4-(pyridin-2-yl)-4-oxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)sulfonyl group at C4.	no determinado
291	 Chemical structure of compound 291: A 1,2,4-triazole ring substituted with a 3,5-dichlorophenyl group at N1, a 4-bromophenylmethyl group at C5 (indicated with a dashed bond), and a 4-(4-(methoxycarbonyl)-4-oxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)sulfonyl group at C4.	no determinado

292	 Chemical structure of compound 292: A complex molecule featuring a 1,2,4-triazole ring system. The triazole is substituted with a 3,5-dichlorophenyl group at position 4, a 4-bromophenylmethyl group at position 5, and a sulfonamide group at position 3. The sulfonamide group is further substituted with a piperidine ring, which is in turn substituted with a 2,6-diaminocyclohexanone moiety.	no determinado
293	 Chemical structure of compound 293: A complex molecule featuring a 1,2,4-triazole ring system. The triazole is substituted with a 3,5-dichlorophenyl group at position 4, a 4-bromophenylmethyl group at position 5, and a sulfonamide group at position 3. The sulfonamide group is further substituted with a 2-mercaptoethyl group.	no determinado

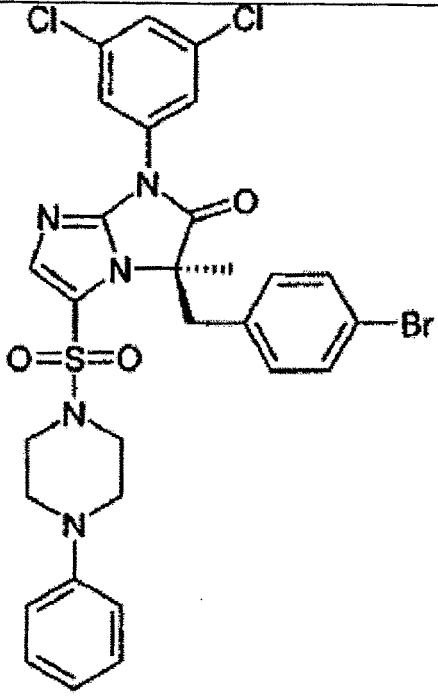
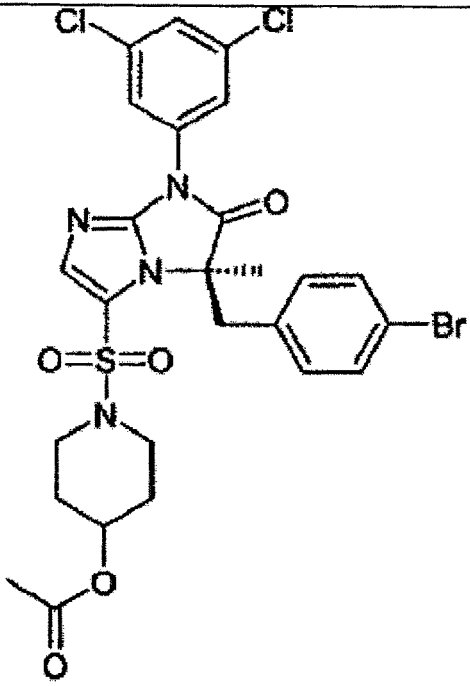
294		espuma
295		resina
296		no determinado

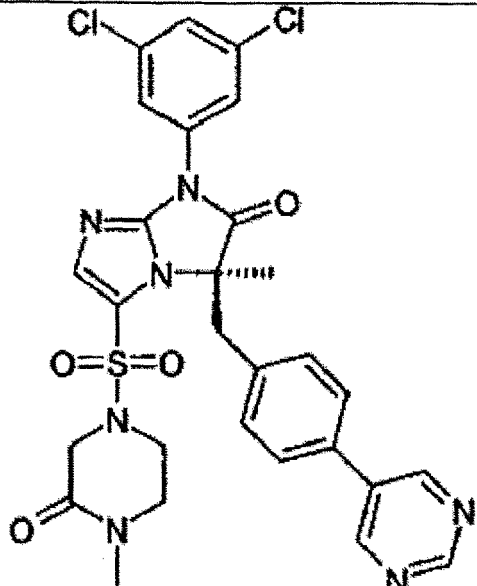
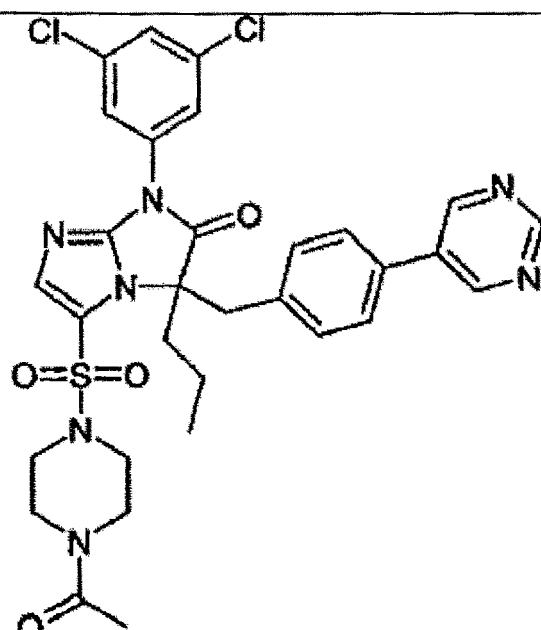
297		no determinado
298		71,2-72,3
299		no determinado

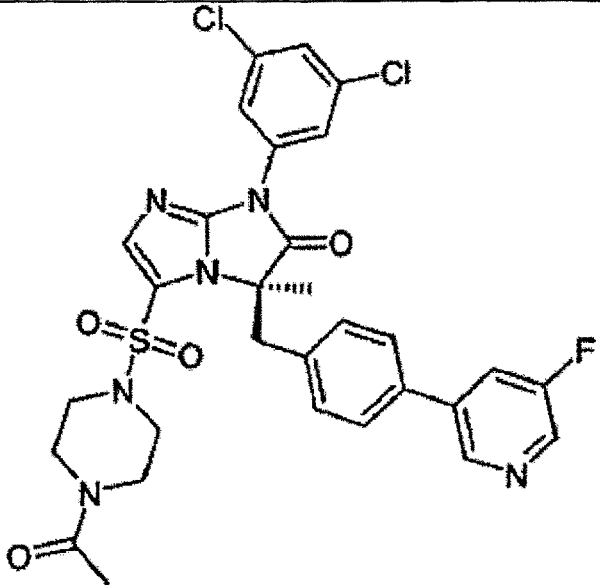
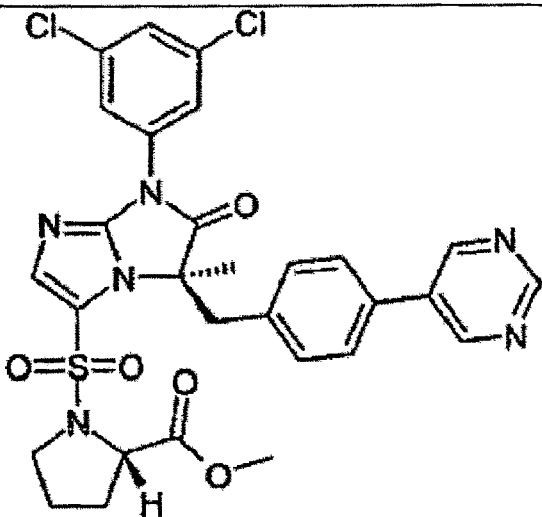
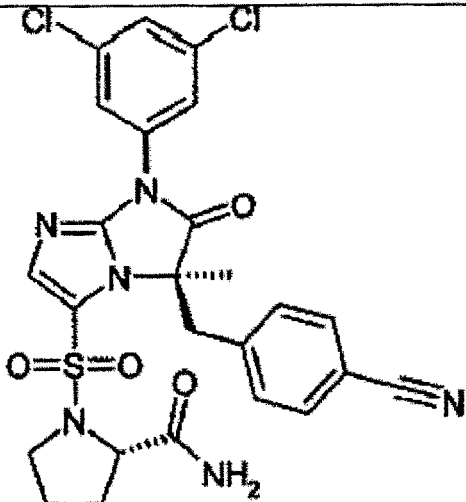
300		96-99
301		resina
302		201-202

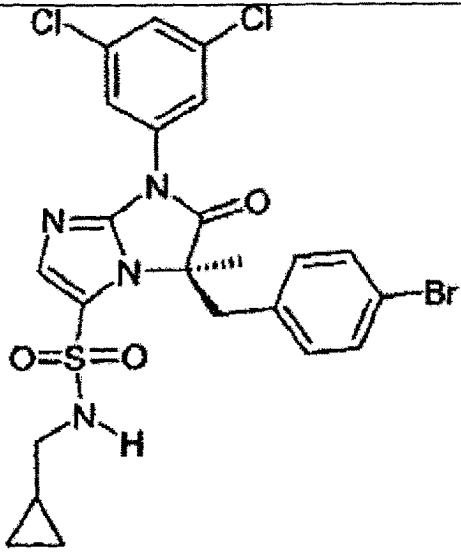
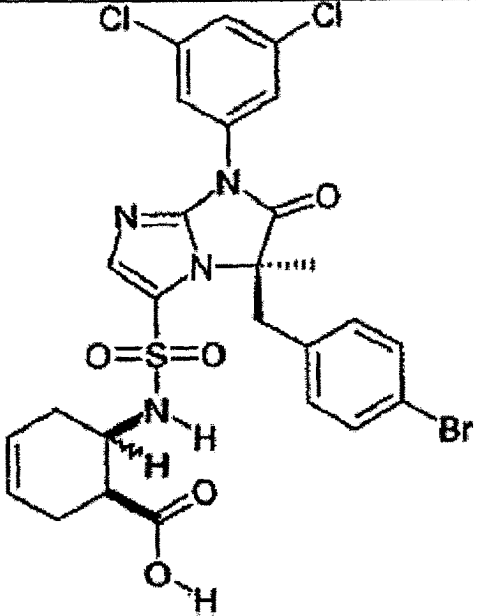
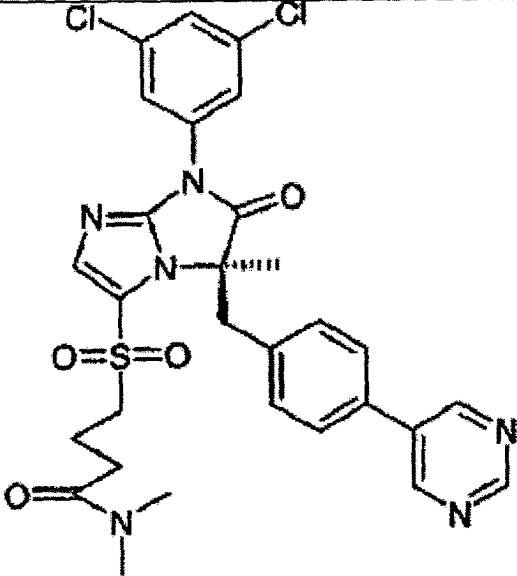
303	 <chem>BrC1=CC=C(CC2(C)C(=O)N3C=NC(OCc4ccccc4)N3C2)c5ccccc5C1=CC=C(Cl)C(Cl)=C5</chem>	142-144
304	 <chem>N#Cc1ccc(CC2(C)C(=O)N3C=NC=N3C2)c4ccccc41C1=CC=C(Cl)C(Cl)=C1</chem>	47,9-49,4
305	 <chem>Fc1cc(Br)ccc1CC2(C)C(=O)N3C=NC(C)N3C2C1=CC=C(Cl)C(Cl)=C1</chem>	aceite duro

306	 <chem>Clc1cc(Cl)cc(N2C(=O)N(C2Cc3ccc(Br)cc3)c4ccn(c4)S(=O)(=O)N5CCN(C(=O)N5)CC6Cc7ccccc76)c3cc(Br)cc3</chem>	espuma
307	 <chem>Clc1cc(Cl)cc(N2C(=O)N(C2Cc3ccc(Br)cc3)c4ccn(c4)S(=O)(=O)N5CCN(C(=O)N5)CC6Cc7ccccc76)c3cc(Br)cc3</chem>	no determinado

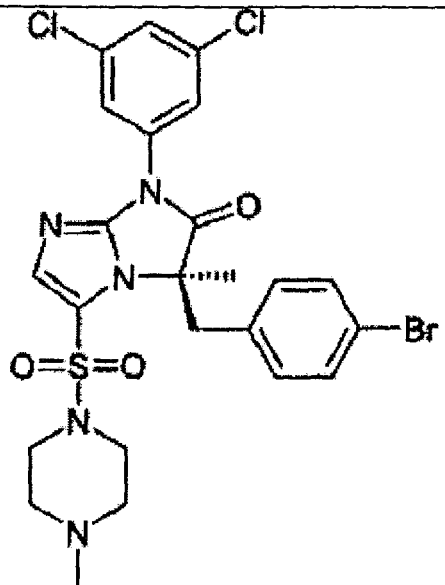
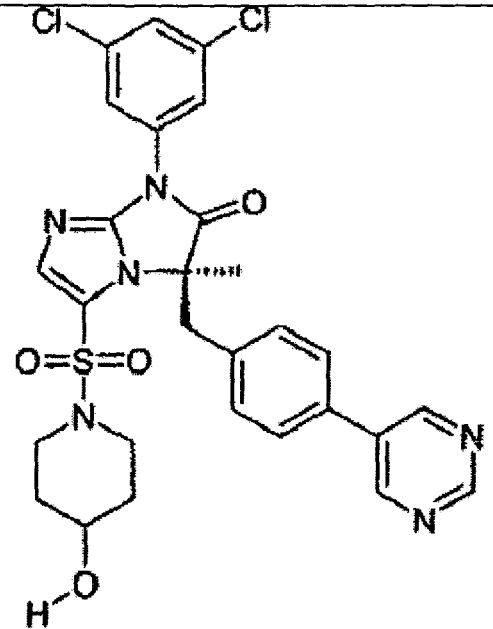
308	 Chemical structure of compound 308: A 1,2,4-triazole ring substituted at position 1 with a 3,5-dichlorophenyl group, at position 3 with a 4-bromophenylmethyl group (indicated with a dashed bond), and at position 4 with a sulfonamide group (-SO₂-N-methylpiperazine-4-yl). The sulfonamide group is further substituted with a phenyl ring.	58-60
309	 Chemical structure of compound 309: A 1,2,4-triazole ring substituted at position 1 with a 3,5-dichlorophenyl group, at position 3 with a 4-bromophenylmethyl group (indicated with a dashed bond), and at position 4 with a sulfonamide group (-SO₂-N-methylpiperazine-4-yl). The sulfonamide group is further substituted with an acetate group (-O-C(=O)-CH₃).	77,9-78,9

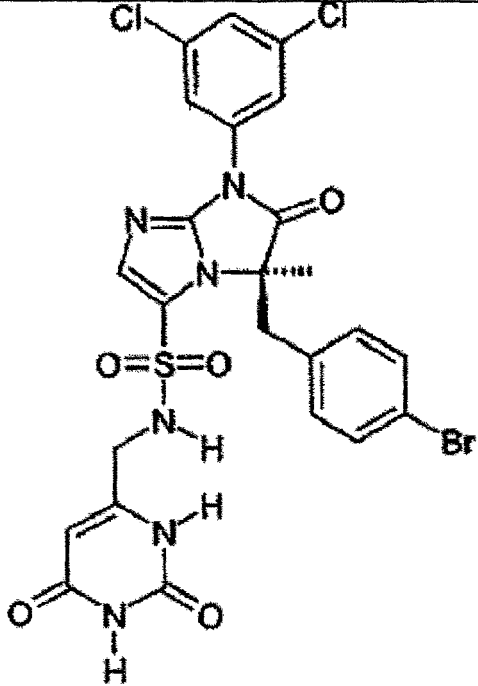
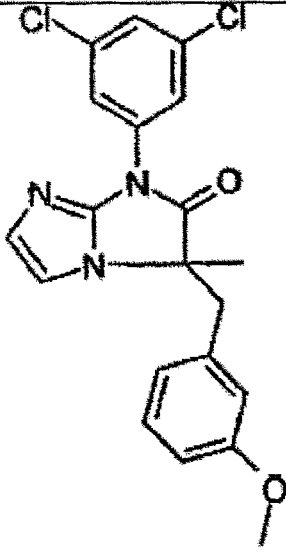
310	 Chemical structure of compound 310: A 1,2,4-triazole ring substituted with a 3,5-dichlorophenyl group at N1, a 4-(pyrimidin-2-yl)phenyl group at C4, and a 4-methylpiperidin-1-ylsulfonyl group at C5. The C4 position is also substituted with a 2-oxo-2-phenylethan-1-yl group. Stereochemistry is indicated with a wedge bond to the phenylethyl group and a dashed bond to the hydrogen at C4.	no determinado
311	 Chemical structure of compound 311: A 1,2,4-triazole ring substituted with a 3,5-dichlorophenyl group at N1, a 4-(pyrimidin-2-yl)phenyl group at C4, and a 4-(2-oxoethyl)piperidin-1-ylsulfonyl group at C5. The C4 position is also substituted with a 2-ethyl-2-phenylethan-1-yl group.	resina

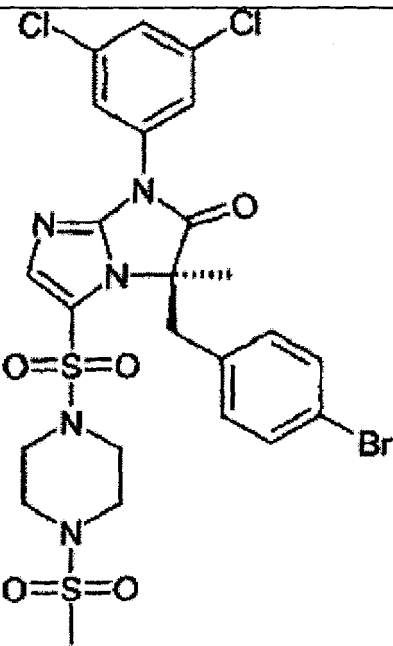
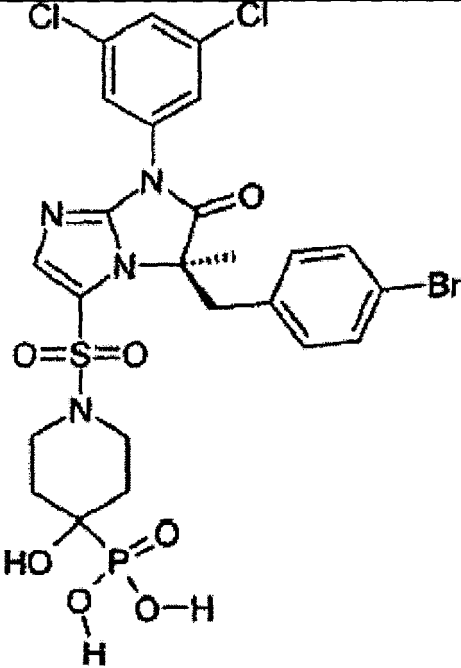
312		resina
313		no determinado
314		resina

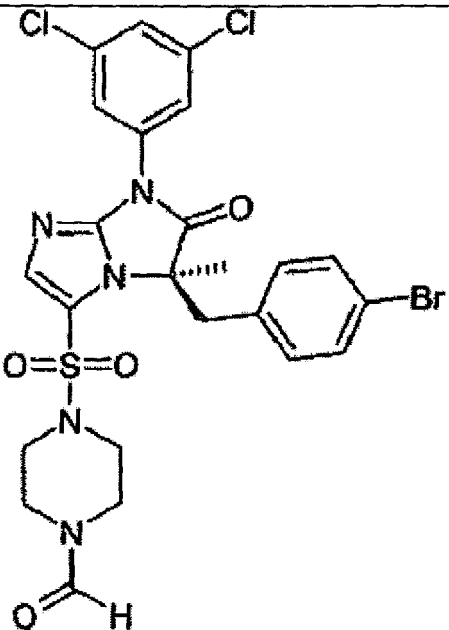
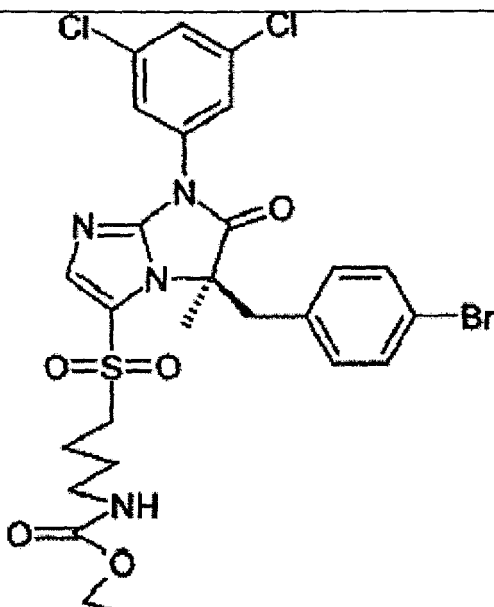
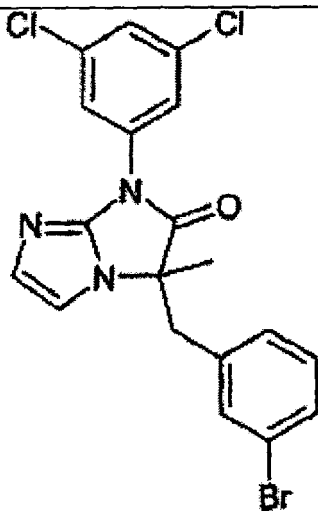
315		no determinado
316		resina
317		película

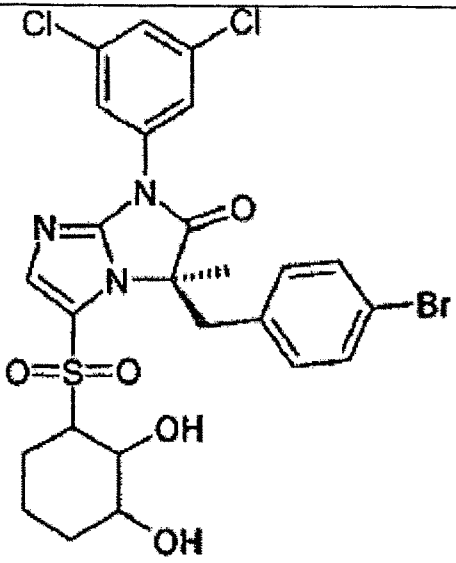
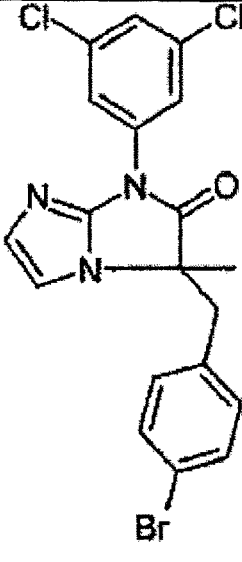
318	<chem>CC(=O)N1CCN(C1)S(=O)(=O)c2cc(C3=CN4C(=N5C(=CN(C5C4=O)N(C3)C6=CC(=CC(=C6)C(F)=C(Br)C6)C6)C6)C6)C6)C6)C6</chem>	resina
319	<chem>CCOC(=O)c1cc(C2=CN3C(=N4C(=CN(C4C3=O)N(C2)C5=CC(=CC(=C5)Br)C5)C5)C5)C5)C5</chem>	74,1-76,0
320	<chem>C=CCN1C=NC(=C1)S(=O)(=O)c2cc(C3=CN4C(=N5C(=CN(C5C4=O)N(C3)C6=CC(=CC(=C6)Br)C6)C6)C6)C6)C6</chem>	no determinado

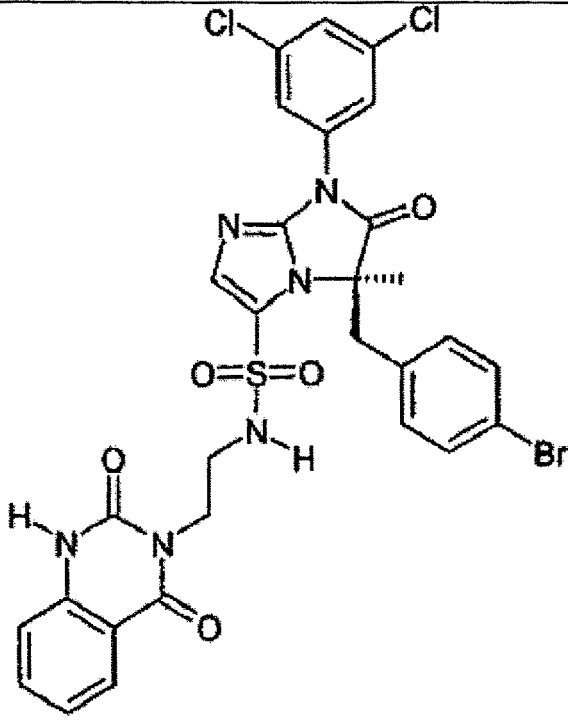
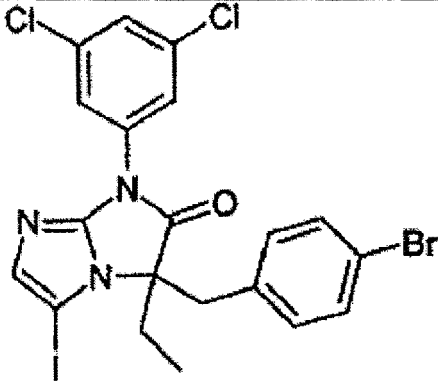
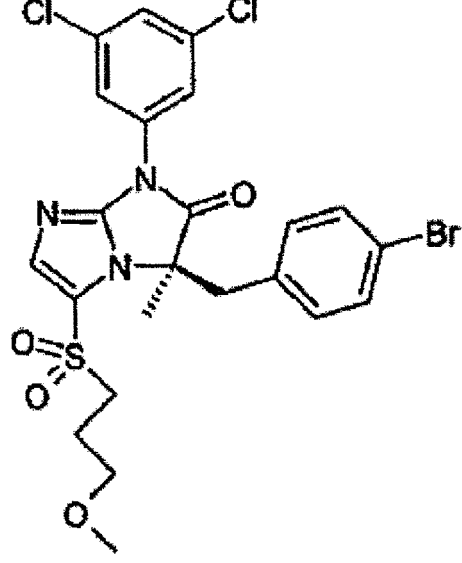
321	 <chem>CC1CCN(CC1)S(=O)(=O)C2=CN=C(N2C3=CC=CC=C3Br)N4=CC(=CC=C4Cl)Cl</chem>	espuma
322	 <chem>OC1CCN(CC1)S(=O)(=O)C2=CN=C(N2C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4C5=NC=CC=N5)N6=CC(=CC=C6Cl)Cl</chem>	espuma

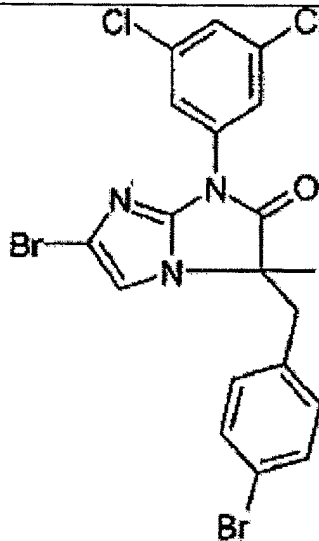
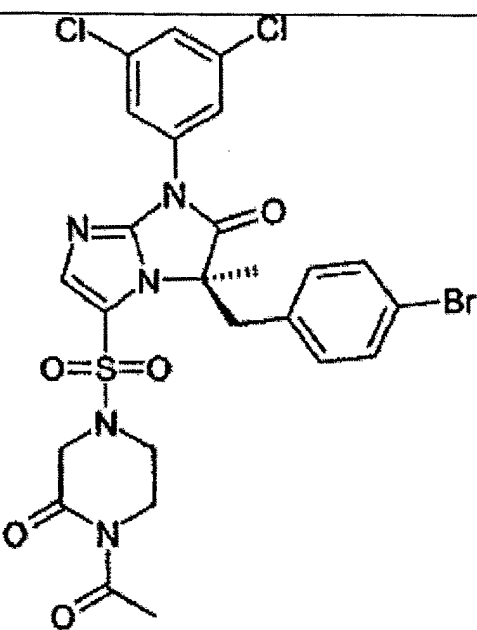
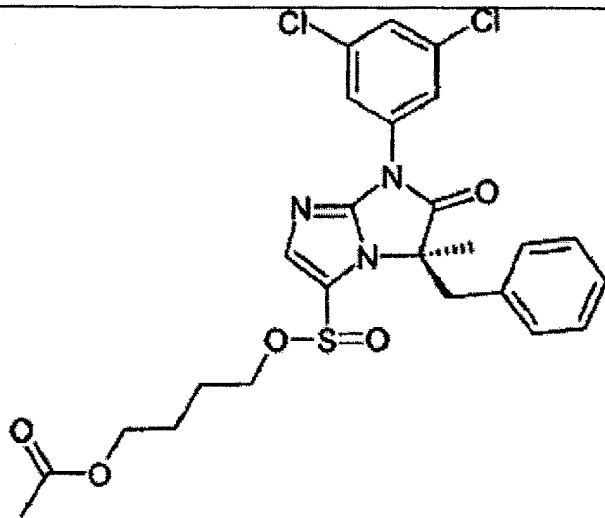
323		espuma
324		101,3-102,1

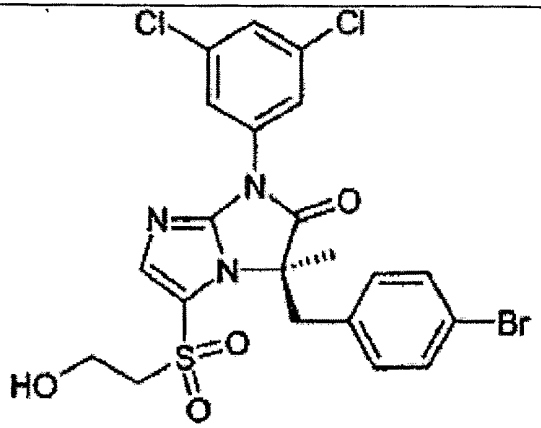
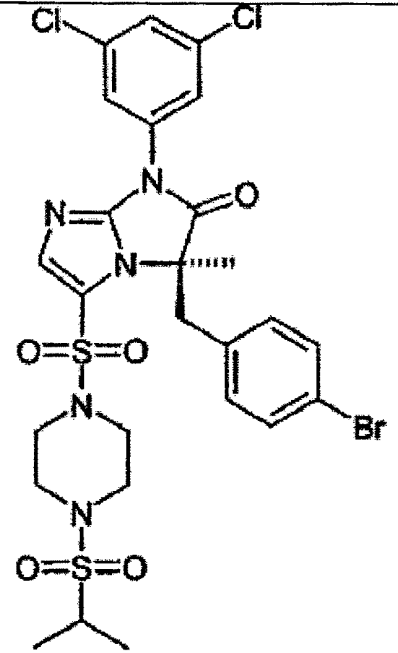
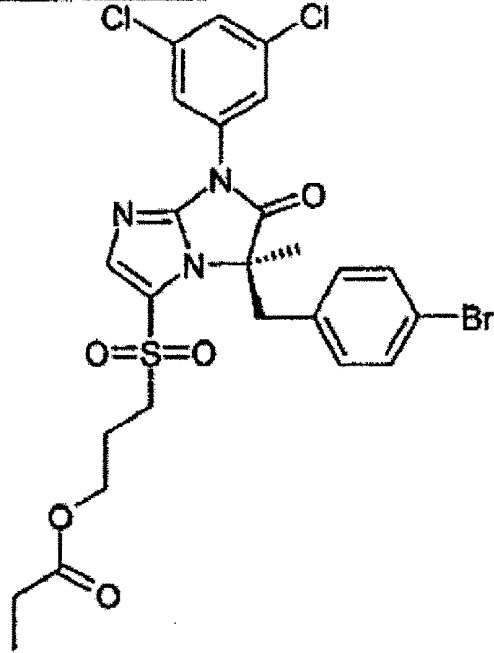
325		196-197
326		no determinado

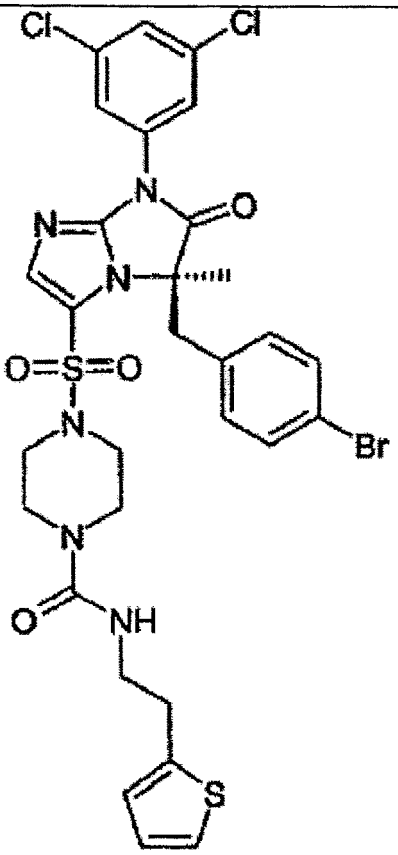
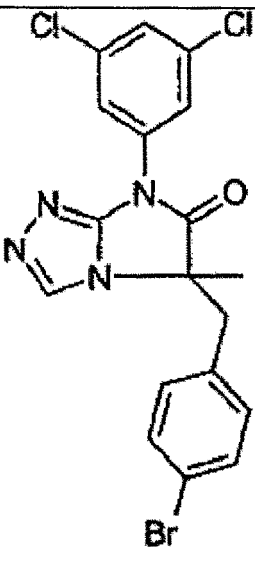
327		espuma
328		no determinado
329		132,3-133,7

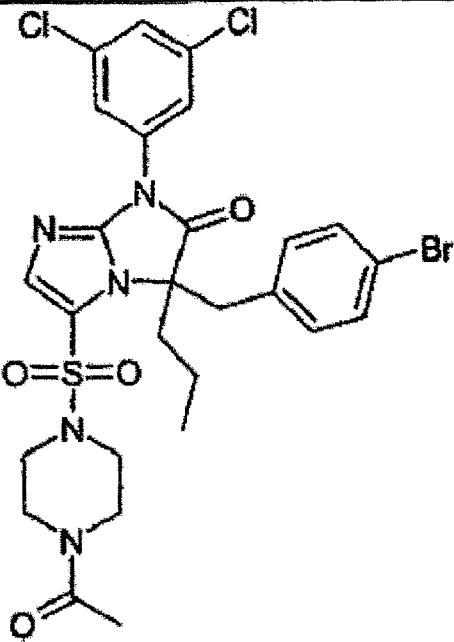
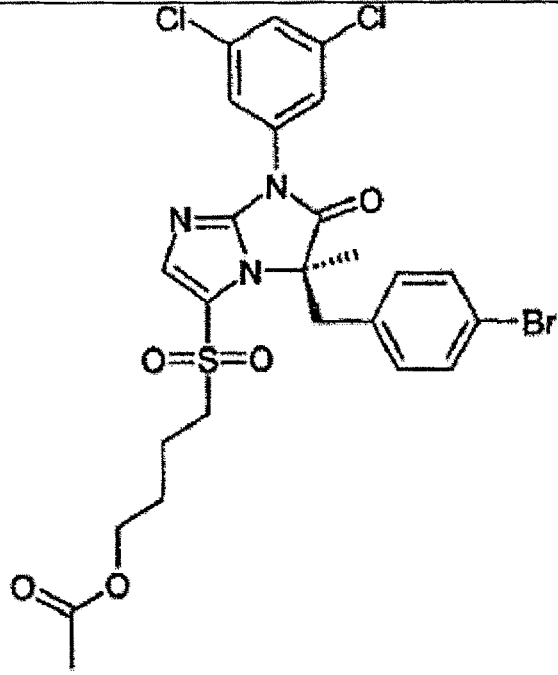
330		no determinado
331		aceite

332		82,3-85,4
333		resina
334		resina

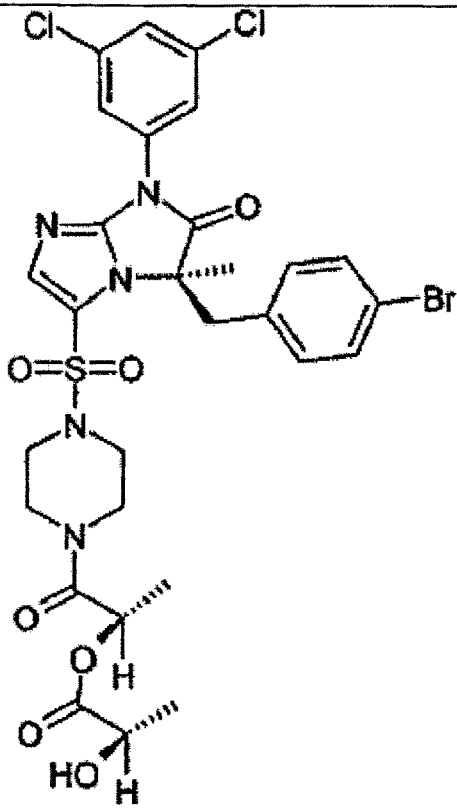
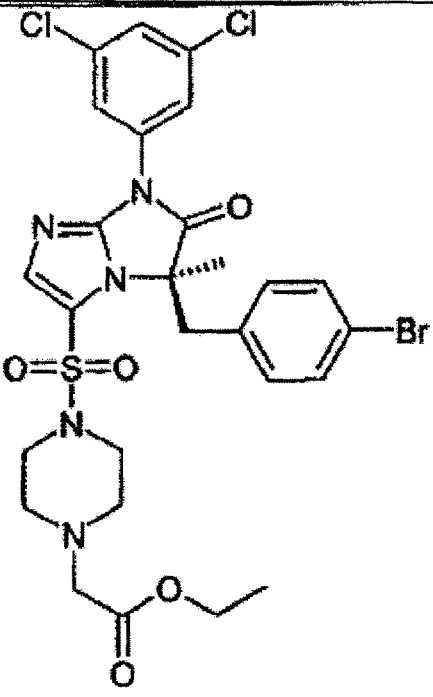
335		no determinado
336		película
337		resina

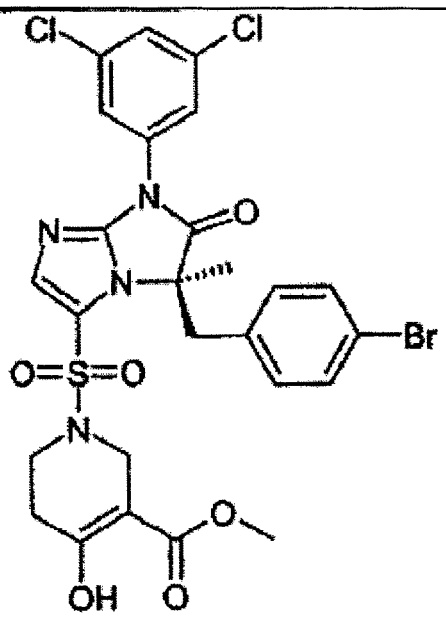
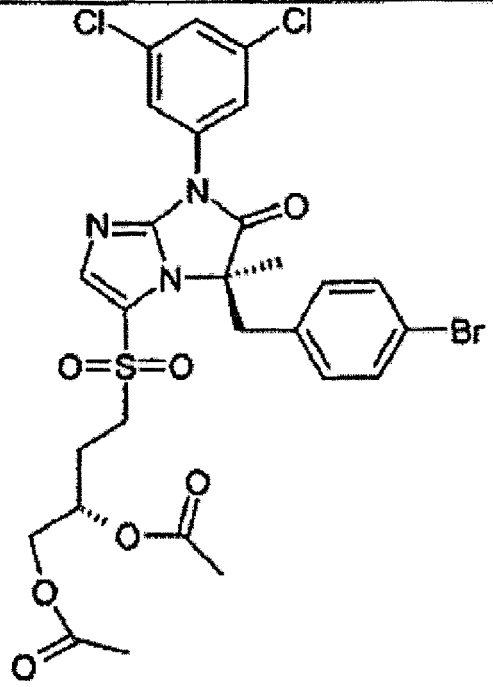
338		139,2-140,0
339		126-127
340		espuma

341	 Chemical structure of compound 341: A 1,2,4-triazole ring substituted with a 3,5-dichlorophenyl group at N1, a carbonyl group at C4, and a 1-methyl-2-((4-bromophenyl)methyl)-2-(methylsulfonyl)ethyl group at C5. The methylsulfonyl group is connected to a piperidine ring, which is further connected to an amide group, and finally to a 2-(thiophen-2-yl)ethyl group.	resina
342	 Chemical structure of compound 342: A 1,2,4-triazole ring substituted with a 3,5-dichlorophenyl group at N1, a carbonyl group at C4, and a 1-methyl-2-((4-bromophenyl)methyl)-2-methyl group at C5.	no determinado

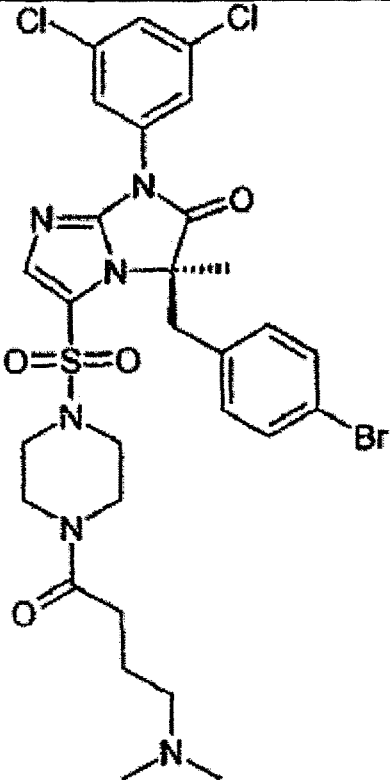
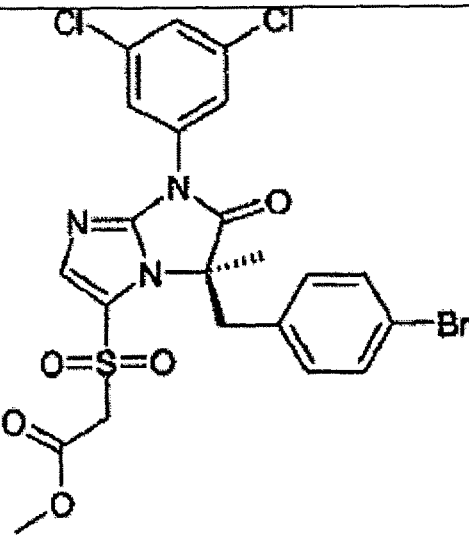
343	 <chem>CC(=O)N1CCN(S(=O)(=O)C2=CN=C(N(C2)CC3=CC=CC=C3Br)C4=CC(=CC=C4)Cl)CC1</chem>	resina
344	 <chem>CC(=O)N1CCN(S(=O)(=O)C2=CN=C(N(C2)CC3=CC=CC=C3Br)C4=CC(=CC=C4)Cl)CC1</chem>	espuma

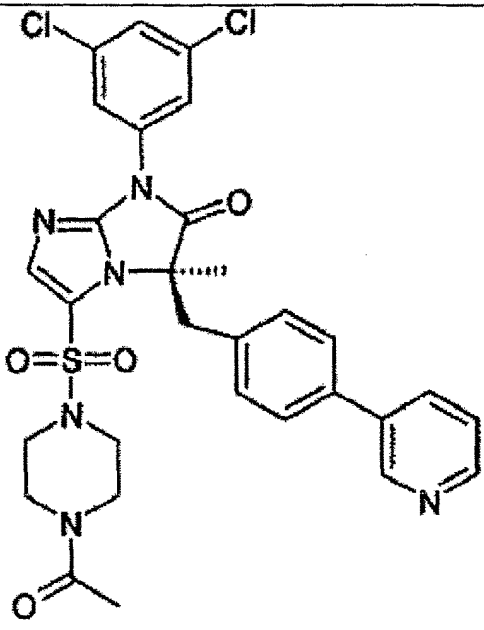
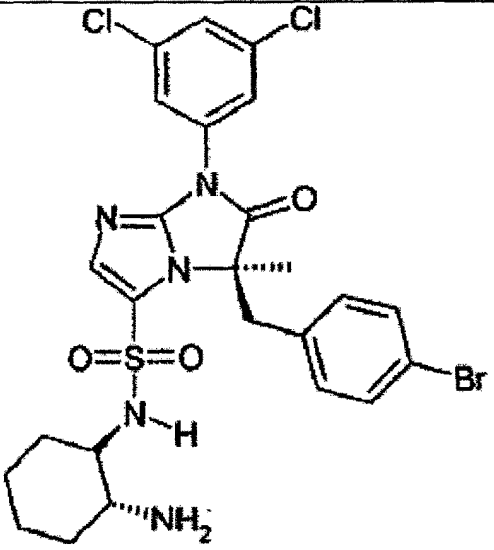
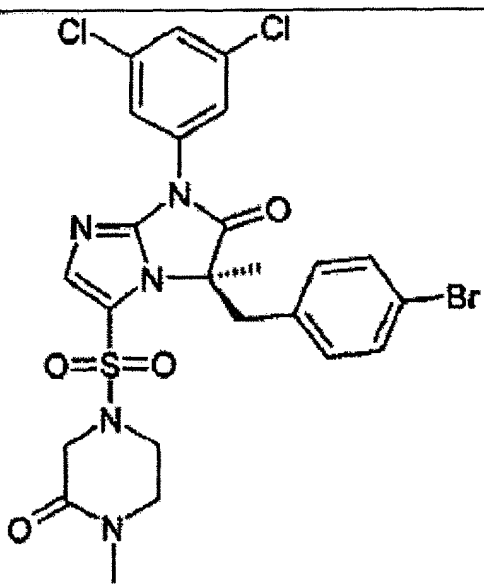
345	 <chem>CCOC(=O)N1CCN(S(=O)(=O)N2C=CN(C2C(=O)N3C(=CN=C3N4C(=O)C(C4)Cc5ccc(cc5)cn6ccncc6)cc4)CC1)CCN1</chem>	88-90
346	 <chem>OC(=O)C1CCN1C(=O)N2C=CN(C2C(=O)N3C(=CN=C3N4C(=O)C(C4)Cc5ccc(cc5)Br)cc4)CC1</chem>	no determinado

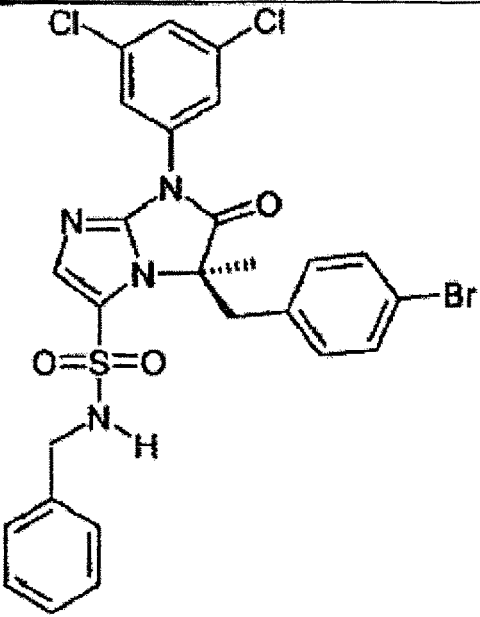
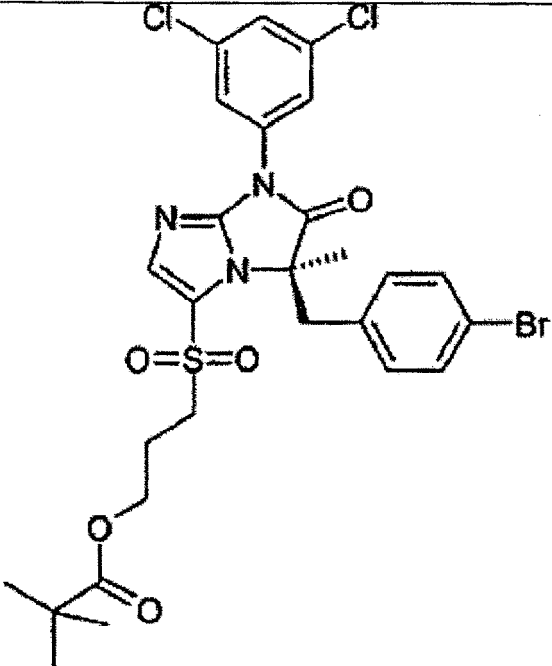
347	 Chemical structure of compound 347: A 1,2,4-triazole ring substituted with a 3,5-dichlorophenyl group at N1, a 4-bromophenylmethyl group at N2, and a 4-(2-hydroxy-2-methylpropanoyl)piperidin-1-ylsulfonyl group at C4. The triazole ring has a carbonyl group at N2.	no determinado
348	 Chemical structure of compound 348: A 1,2,4-triazole ring substituted with a 3,5-dichlorophenyl group at N1, a 4-bromophenylmethyl group at N2, and a 4-(2-ethoxy-2-oxoethyl)piperidin-1-ylsulfonyl group at C4. The triazole ring has a carbonyl group at N2.	72-78

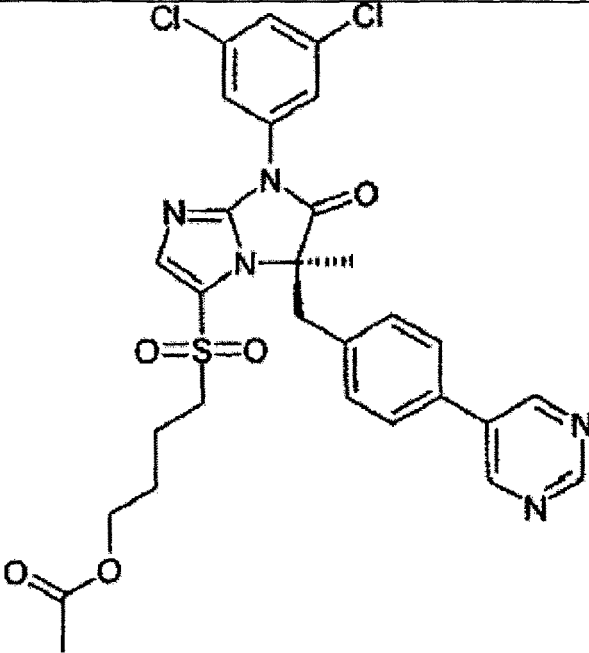
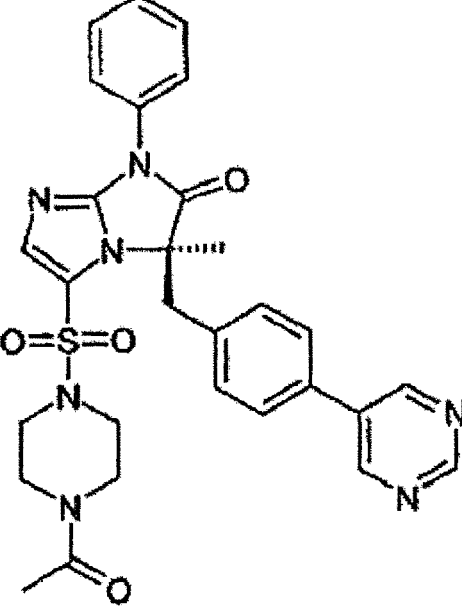
349	 Chemical structure of compound 349: A 1,2,4-triazole ring substituted with a 3,5-dichlorophenyl group at N1, a (4-bromophenyl)methyl group at C4, and a 4-methoxycarbonyl-6-hydroxycyclohexylsulfonamido group at C5. The triazole ring is fused to a five-membered ring containing a carbonyl group.	90-95
350	 Chemical structure of compound 350: A 1,2,4-triazole ring substituted with a 3,5-dichlorophenyl group at N1, a (4-bromophenyl)methyl group at C4, and a 4-((2S,3S)-3-acetoxy-2-methoxypropyl)sulfonamido group at C5. The triazole ring is fused to a five-membered ring containing a carbonyl group.	espuma

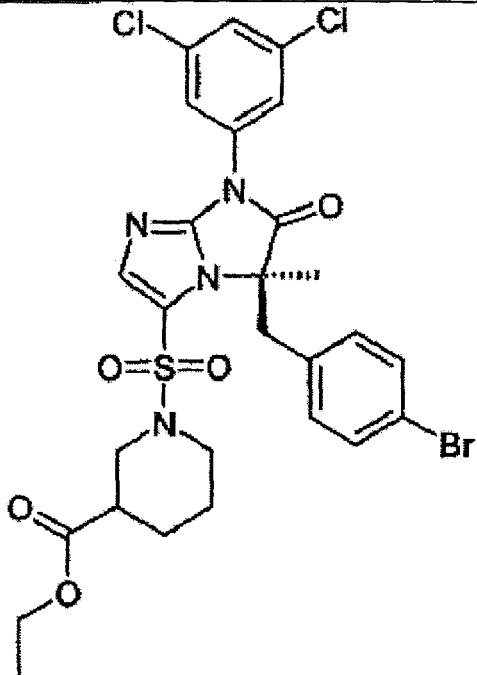
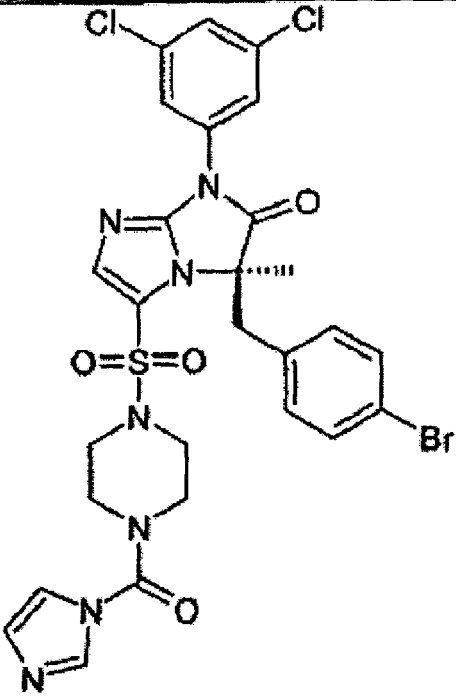
351	 <chem>NC(=O)C1CCCN1S(=O)(=O)C2=CN=C(N(C2=O)c3ccc(Cl)cc3)C[C@H](C4=CC=C(C=C4)Br)</chem>	115,4-117,1
352	 <chem>COc1cccc(c1)NS(=O)(=O)C2=CN=C(N(C2=O)c3ccc(Cl)cc3)C[C@H](C4=CC=C(C=C4)Br)</chem>	no determinado

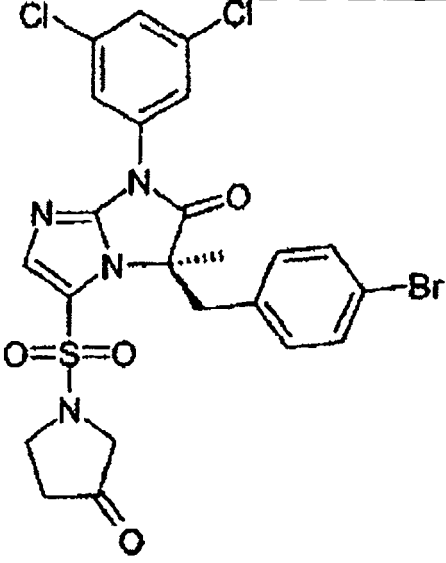
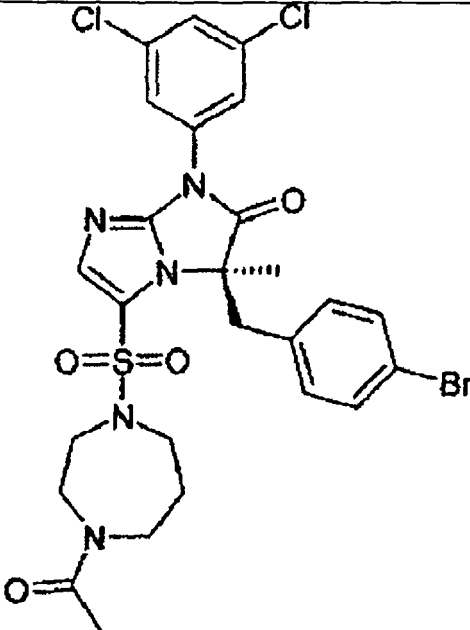
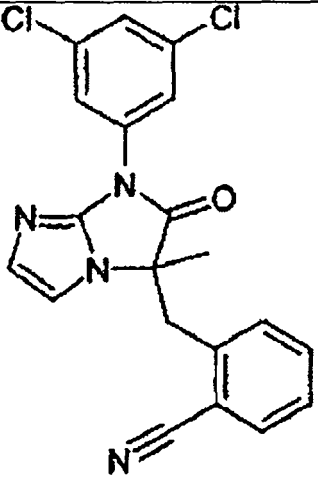
353	 <chem>CCN(C)CCCC(=O)N1CCN(C1)S(=O)(=O)C2=CN3C(=NN=C3C2Cc4ccc(Br)cc4)N5C(=O)N(C5)c6ccc(Cl)cc6Cl</chem>	90-92,5
354	 <chem>COC(=O)CS(=O)(=O)N1CCN(C1)S(=O)(=O)C2=CN3C(=NN=C3C2Cc4ccc(Br)cc4)N5C(=O)N(C5)c6ccc(Cl)cc6Cl</chem>	aceite

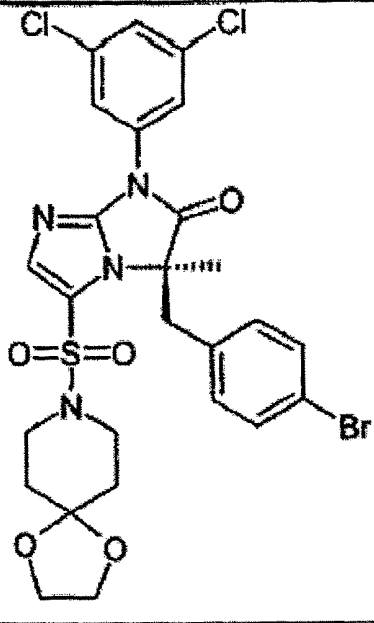
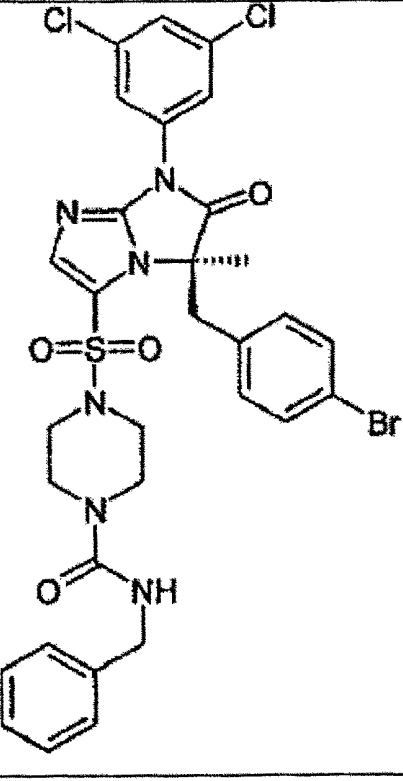
355		92-97
356		espuma
357		película

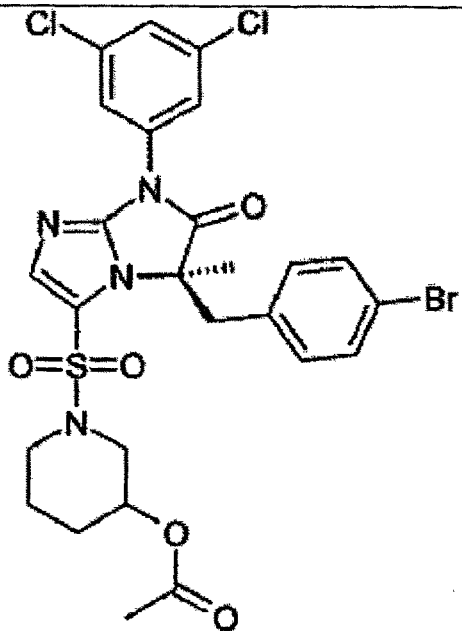
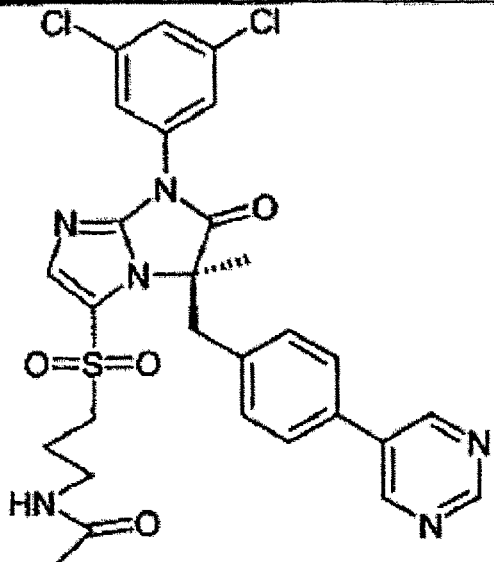
358		no determinado
359		espuma

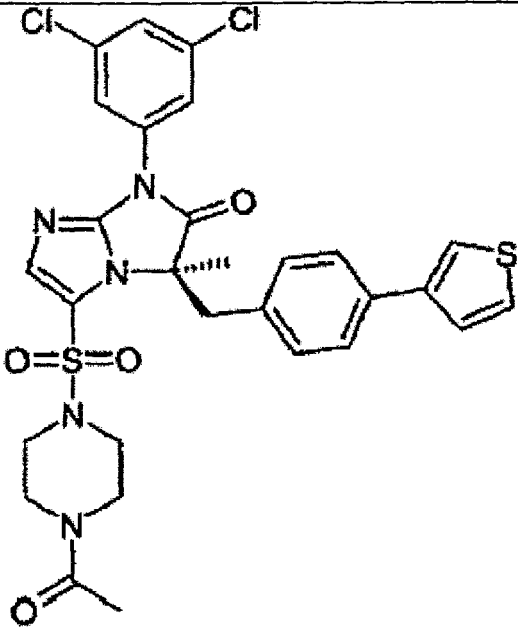
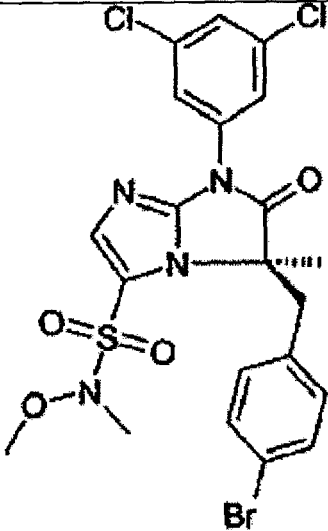
360	 Chemical structure of compound 360: A 1,2,4-triazole ring substituted with a 2,4-dichlorophenyl group at N1, a 4-(pyrimidin-2-yl)phenyl group at C5, and a 4-(acetoxymethyl)sulfamoyl group at C4. The triazole ring has a carbonyl group at N2 and a dashed bond at N3. <chem>CCOC(=O)CCSC(=O)c1cc(C(=O)N2C=NC(C2)C3=CC=C(C=C3)C4=CN=CN=C4)C5=CC=C(C=C5)N6C(=O)N(C6)C7=CC=C(C=C7)Cl</chem>	espuma
361	 Chemical structure of compound 361: A 1,2,4-triazole ring substituted with a phenyl group at N1, a 4-(pyrimidin-2-yl)phenyl group at C5, and a 4-(4-acetylpiperidin-1-yl)sulfamoyl group at C4. The triazole ring has a carbonyl group at N2 and a dashed bond at N3. <chem>CC(=O)N1CCN(CC1)S(=O)(=O)c2cc(C(=O)N3C=NC(C3)C4=CC=C(C=C4)C5=CC=C(C=C5)C6=CN=CN=C6)C7=CC=C(C=C7)N8C(=O)N(C8)C9=CC=CC=C9</chem>	espuma

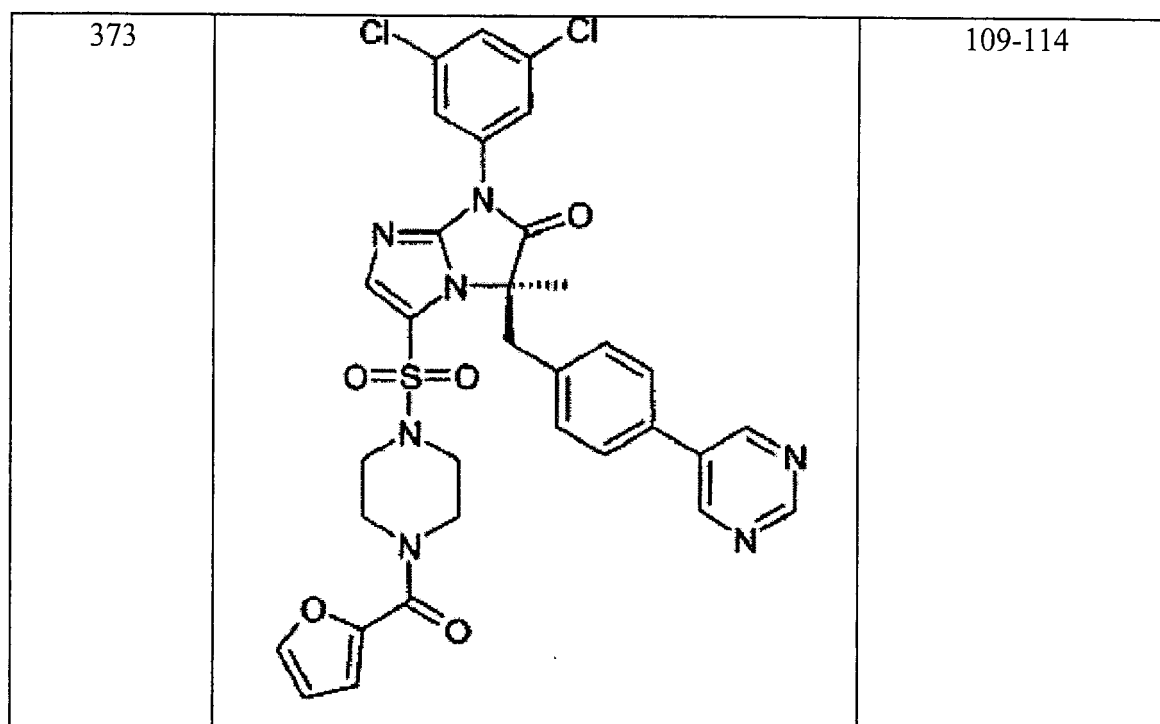
362		no determinado
363		101-105

364		espuma
365		resina
366		114,9-116,3

367		espuma
368		88-92

369	 <chem>CC(=O)OCC1CCN(S(=O)(=O)C2=CN=C(N(C2=CN=C2N2C(=O)N(C2=CN2)C3=CC=C(C=C3)Cl)C3=CC=C(C=C3)Cl)C2)CC1</chem>	no determinado
370	 <chem>CC(=O)NCCC1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)C2=CN=C(N(C2=CN=C2N2C(=O)N(C2=CN2)C3=CC=C(C=C3)Cl)C3=CC=C(C=C3)Cl)C2</chem>	no determinado

371	 <chem>CC(=O)N1CCN(C1)S(=O)(=O)C2=CN3C(=N2)C(=O)N3C4=CC=C(C=C4)CC5=CC=CC=C5S6</chem>	no determinado
372	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)C2=CN3C(=N2)C(=O)N3C4=CC=C(C=C4)CC5=CC=CC=C5Cl6</chem>	125-126



Descripción de propiedades biológicas

Las propiedades biológicas de compuestos representativos de la fórmula I se investigaron por medio del protocolo experimental descrito a continuación.

Prueba para determinar la inhibición de la unión de LFA-1 a ICAM-1

Finalidad de la prueba

El protocolo de esta prueba está diseñado para estudiar el antagonismo directo, por un compuesto de ensayo, de la interacción del CAM, ICAM-1 con la leucointegrina CD18/CD11A (LFA-1).

Descripción del protocolo de la prueba

Se inmunopurifica LFA-1 utilizando el anticuerpo TS2/4 de un pellet de 20 g de células JY o SKW3 humanas, utilizando un protocolo previamente descrito (Dustin, M. J.; y col., *J. Immunol.* **1992**, 148, 2654-2660). La LFA-1 se purifica a partir de lisados de SKW3 por cromatografía de inmunoafinidad sobre TS2/4 LFA-1 mAB Sepharose y se eluye a pH 11,5 en presencia de $MgCl_2$ 2 mM y 1% de octilglucósido. Después de recoger y neutralizar las fracciones de la columna de TS2/4, las muestras se reúnen y preaclaran con proteína G-agarosa.

Se construye una forma soluble de ICAM-1, y se expresa, purifica y caracteriza como se ha descrito previamente (Marlin, S.; y col., *Nature*, **1990**, 344, 70-72 y véase Arruda, A.; y col., *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, 36, 1186-1192). En pocas palabras, la isoleucina 454 que está ubicada en la presente frontera entre el dominio 5 del ectodominio y el dominio de transmembrana, se cambia a un codón de parada utilizando mutagénesis clásica dirigida a un oligonucleótido. Esta construcción produce una molécula idéntica a los primeros 453 aminoácidos de ICAM-1 unido a la membrana. Se crea un vector de expresión con un gen de dihidrofolato-reductasa de hámster, un marcador de resistencia a neomicina, y la región codificante de la construcción sICAM-1 descrita anteriormente, junto con el promotor, las señales de corte y empalme y la señal de poliadenilación de la región precoz de SV40. El plásmido recombinante se transfecta en células CHO DUX utilizando métodos clásicos que emplean fosfato de calcio. Las células se someten a pases en medios selectivos (G418) y las colonias que secretan s-ICAM-1 se amplifican utilizando metotrexato. s-ICAM-1 se purifica a partir de medio exento de suero utilizando las técnicas cromatográficas tradicionales de no afinidad, incluyendo la cromatografía de intercambio iónico y de exclusión de tamaños.

La unión de LFA-1 a ICAM-1 se vigila primero incubando s-ICAM-1 a 40 $\mu g/ml$ en solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco con calcio y magnesio, $MgCl_2$ 2 mM adicional y PMSF 0,1 mM (tampón diluyente) en una placa de 96 pocillos durante 30 min a temperatura ambiente. Después las placas se bloquean por adición de albúmina

de suero bovino al 2% (peso/volumen) en tampón diluyente a 37°C durante 1 h. Se retira la solución bloqueante de los pocillos, y los compuestos de ensayo se diluyen y se añaden después, seguido por adición de aproximadamente 25 ng de LFA-1 purificada por inmutafinidad. La LFA-1 se incuba en presencia de compuesto de ensayo e ICAM-1 a 37°C durante 1 h. Los pocillos se lavan 3 veces con tampón diluyente. La LFA-1 unida se detecta por adición de un anticuerpo policlonal dirigido contra un péptido que corresponde a la cola citoplásmica de CD18 en una dilución 1:100 con tampón diluyente y 1% de BSA y se deja incubar durante 45 min a 37°C. Los pocillos se lavan 3 veces con tampón diluyente y el anticuerpo policlonal unido se detecta por adición de una dilución 1:4.000 de peroxidasa de rábano picante conjugada a inmunoglobulina de cabra dirigida contra inmunoglobulina de conejo. Este reactivo se deja incubar durante 20 min a 37°C, los pocillos se lavan como antes y el sustrato para la peroxidasa de rábano picante se añade a cada pocillo para desarrollar una señal colorimétrica cuantitativa proporcional a la cantidad de LFA-1 unida a sICAM-1. Se utiliza ICAM-1 soluble (60 µg/ml) como un testigo positivo para la inhibición de la interacción de la LFA-1/ICAM-1. La ausencia de adición de LFA-1 a la prueba de unión se utiliza como testigo de fondo para todas las muestras. Se obtiene una curva de dosis y respuesta para todos los compuestos de ensayo.

Todos los compuestos preparados en los Ejemplos anteriores se ensayaron en esta prueba y se encontró que todos tenían una $K_d < 10 \mu M$.

Descripción del uso terapéutico

Las nuevas moléculas pequeñas de fórmula I proporcionadas por la invención inhiben la agregación homotípica dependiente de ICAM-1/LFA-1 de los linfocitos humanos y la adherencia de los linfocitos humanos a ICAM-1. Estos compuestos tienen utilidad terapéutica en la modulación de la activación/proliferación de las células inmunes, por ejemplo, como inhibidores competitivos de las reacciones de unión de ligandos intercelulares/receptores que implican a las CAM y a las leucointegrinas. Para ser más concretos, los compuestos de la invención se pueden utilizar para tratar ciertos procesos inflamatorios, incluyendo procesos que son el resultado de una respuesta del sistema inmune no específico en un mamífero (p. ej., síndrome disneico agudo del adulto, choque, toxicidad por oxígeno, lesiones multiorgánicas secundarias a septicemia, lesiones multiorgánicas secundarias a traumatismo, lesión por revascularización de tejido después de circulación extracorpórea, infarto de miocardio o uso con agentes trombolíticos, glomerulonefritis aguda, vasculitis, artritis reactiva, dermatosis con componentes inflamatorios agudos, apoplejía, lesiones térmicas, hemodiálisis, leucocitaféresis, colitis ulcerosa, enterocolitis necrotizante y síndrome asociado a la transfusión de granulocitos) y procesos que son el resultado de una respuesta del sistema inmune específico en un mamífero (p. ej., psoriasis, rechazo de trasplantes de órganos o tejidos, rechazo inverso y enfermedades autoinmunes incluyendo el síndrome de Raynaud, tiroiditis autoinmune, dermatitis, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, diabetes mellitus dependiente de insulina, uveítis, enfermedades del intestino inflamado incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, y lupus eritematoso sistémico). Los compuestos de la invención también se pueden utilizar en el tratamiento de asma o como un agente auxiliar para minimizar la toxicidad de la terapia con citoquinas en el tratamiento de cánceres. En general, estos compuestos se pueden emplear en el tratamiento de las enfermedades que normalmente son tratables mediante terapia con esteroides.

Así, otro aspecto de la invención es proporcionar un método para el tratamiento o profilaxis de los procesos descritos anteriormente mediante la administración de cantidades terapéuticas o profilácticas de uno o más compuestos de fórmula I.

De acuerdo con el método proporcionado por la invención, los nuevos compuestos de fórmula I pueden administrarse o bien para uso profiláctico o terapéutico ya sea a solas o con otros agentes inmunosupresores o antiinflamatorios. Cuando se proporcionan profilácticamente, los compuestos inmunosupresores se administran antes de que aparezca cualquier respuesta o síntoma inflamatorio (por ejemplo, antes, en el momento, o poco después de un trasplante de órgano o tejido pero antes de que aparezcan los síntomas de rechazo del órgano). La administración profiláctica de un compuesto de fórmula I sirve para prevenir o atenuar cualquier respuesta inflamatoria subsiguiente (tal como, por ejemplo, el rechazo de un órgano o tejido trasplantado, etc.). La administración terapéutica de un compuesto de fórmula I sirve para atenuar cualquier inflamación real (tal como, por ejemplo, el rechazo de un órgano o tejido trasplantado). Así, de acuerdo con la invención, un compuesto de fórmula I puede administrarse o bien antes del comienzo de la inflamación (con el fin de suprimir una inflamación anticipada) o después de la iniciación de la inflamación.

Los nuevos compuestos de fórmula I pueden, de acuerdo con la invención, administrarse en dosis individuales o fraccionadas por ruta oral, parenteral o tópica. Una dosis oral adecuada para un compuesto de fórmula I estaría en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg a 10 g al día. En formulaciones parenterales, una unidad de dosificación adecuada puede contener de 0,1 a 250 mg de dichos compuestos, mientras que para administración tópica, se prefieren las formulaciones que contienen de 0,01 a 1% de ingrediente activo. Sin embargo, hay que entender que la pauta de administración variará de un paciente a otro y que la dosificación para un paciente en particular dependerá del juicio del médico, que utilizará como criterios para fijar una dosis conveniente el tamaño y el proceso del paciente así como la respuesta del paciente al fármaco.

Cuando los compuestos de la presente invención se van a administrar por ruta oral, pueden administrarse como medicamentos en forma de preparaciones farmacéuticas que los contendrán en asociación con un excipiente farmacéutico compatible. Dicho excipiente puede ser un excipiente orgánico o inorgánico inerte, adecuado para administración oral. Ejemplos de tales excipientes son agua, gelatina, talco, almidón, estearato de magnesio, goma arábica, aceites vegetales, polialquilenglicoles, jalea de petróleo y similares.

Las preparaciones farmacéuticas se pueden producir de cualquier manera convencional y las presentaciones acabadas pueden ser presentaciones sólidas, por ejemplo comprimidos, grageas, cápsulas y similares, o presentaciones líquidas, por ejemplo soluciones, suspensiones, emulsiones y similares. Las preparaciones farmacéuticas se pueden someter a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización. Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener coadyuvantes convencionales tales como conservantes, estabilizantes, emulsionantes, mejoradores del aroma, agentes humectantes, tampones, sales para modificar la presión osmótica y similares. El excipiente sólido que se puede utilizar incluye, por ejemplo, almidón, lactosa, manitol, metil-celulosa, celulosa microcristalina, talco, sílice, fosfato de calcio dibásico y polímeros de alto peso molecular (tales como polietilén-glicol).

Para uso parenteral, un compuesto de fórmula I se puede administrar en una solución, suspensión o emulsión acuosa o no acuosa en un aceite farmacéuticamente aceptable o una mezcla de líquidos, que puede contener agentes bacteriostáticos, antioxidantes, conservantes, tampones u otros solutos que hagan a la solución isotónica con la sangre, agentes espesantes, agentes de suspensión u otros aditivos farmacéuticamente aceptables. Los aditivos de este tipo incluyen, por ejemplo, los tampones tartrato, citrato y acetato, etanol, propilenglicol, polietilenglicol, formadores de complejos (tales como EDTA), antioxidantes (tales como bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio y ácido ascórbico), polímeros de alto peso molecular (tales como polióxidos de etileno líquidos) para regular la viscosidad y derivados polietilénicos de anhídridos de sorbitol. Si es necesario también se pueden añadir conservantes, tales como ácido benzoico, metil- o propil-parabenos, cloruro de benzalconio y otros compuestos de amonio cuaternario.

Los compuestos de esta invención también se pueden administrar como soluciones para aplicación nasal y pueden contener además de los compuestos de esta invención tampones adecuados, agentes para ajustar la tonicidad, conservantes microbianos, antioxidantes y agentes para incrementar la viscosidad en un vehículo acuoso. Ejemplos de agentes utilizados para incrementar la viscosidad son poli(alcohol vinílico), derivados de celulosa, polivinilpirrolidona, polisorbato o glicerina. Los conservantes microbianos añadidos pueden incluir cloruro de benzalconio, timerosal, cloro-butanol y alcohol fenilético.

Adicionalmente, los compuestos proporcionados por la invención se pueden administrar tópicamente o como supositorios.

Formulaciones

Los compuestos de fórmula I se pueden formular para administración terapéutica de diversas formas. Se dan a continuación descripciones de varias formulaciones ilustrativas.

Ejemplo A

Cápsulas o tabletas

Ejemplo A-1		Ejemplo A-2	
Ingredientes	Cantidad	Ingredientes	Cantidad
Compuesto de fórmula I	250 mg	Compuesto de fórmula I	50 mg
Almidón	160 mg	Fosfato dicálcico	160 mg
Celulosa microcristalina	90 mg	Celulosa microcristalina	90 mg
Glicolato de almidón sódico	10 mg	Ácido esteárico	5 mg
Estearato de magnesio	2 mg	Glicolato de almidón sódico	10 mg
Sílice coloidal pirolizada	1 mg	Sílice coloidal pirolizada	1 mg

El compuesto de fórmula I se mezcla con los excipientes premezclados que se han identificado anteriormente excepto el lubricante, formando una mezcla en polvo. Después se añade el lubricante y la mezcla resultante se prensa para formar comprimidos o se introduce en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo B

Soluciones parenterales

5

10

15

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de fórmula I	500 mg
PEG 400	40% en volumen
Alcohol etílico	5% en volumen
Solución salina	55% en volumen

20

Los materiales excipientes se mezclan y después se añaden a uno de los compuestos de fórmula I en el volumen necesario para producir disolución. Se continúa mezclando hasta que la solución es clara. Luego la solución se filtra dentro de los viales apropiados o ampollas y se esteriliza en autoclave.

25

Ejemplo C

Suspensión

30

35

40

45

50

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de fórmula I	100 mg
Ácido cítrico	1,92 g
Cloruro de benzalconio	0,025% en peso
EDTA	0,1% en peso
Poli(alcohol vinílico)	10% en peso
Agua	c.s.hasta 100 ml

Los materiales excipientes se mezclan con el agua y después de ello se añade uno de los compuestos de fórmula I y se continúa mezclando hasta que la suspensión es homogénea. Después se transfiere la solución a los viales o ampollas apropiados.

55

60

65

ES 2 316 374 T3

Ejemplo D

Formulación tópica

5

10

15

20

25

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de fórmula I	5% en peso
Tefose 63	13% en peso
Labrafil M 1994 CS	3% en peso
Aceite de parafina	8% en peso
Metilparabeno (MP)	0,15% en peso
Propilparabeno (PP)	0,05% en peso
Agua desionizada	c.s. hasta 100

30

Se mezclan y calientan a 75°C las cantidades apropiadas de Tefose 63, Labrafil M 1994 CS, aceite de parafina y agua hasta que se han fundido todos los componentes. Después la mezcla se enfría a 50°C con agitación continua. Se añaden el metilparabeno y el propilparabeno removiendo y la mezcla se enfría a temperatura ambiente. Se añade el compuesto de fórmula I a la mezcla y se remueve bien.

35

40

45

50

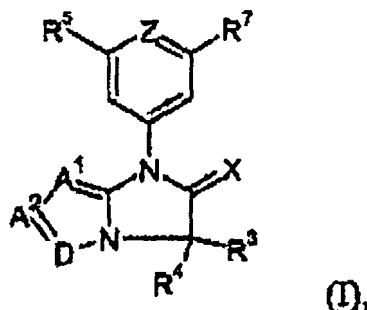
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



en la que:

A^1 es =N- o =C(H)-;

A^2 es =N-, =C(H)-, o =C(R')-, donde R' es halógeno, -CN, -O-alquilo, -CO₂-alquilo o -SO₂-alquilo, donde los restos alquilo anteriores tienen de 1 a 3 átomos de carbono;

D es =N-, =C(R¹)-, =C(H)-, =C(SO₂R¹)-, =C(S(O)R¹)-, =C(C(O)R¹)-, =C(C(O)H)-, =C(SR^{1a})-, =C(OR^{1a})- o =C(NHR^{1a})-,

donde R¹ se selecciona de la clase constituida por:

(A) -R¹⁰⁰, que es:

alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo o cicloalqueno de 3 a 6 átomos de carbono, en cuyo grupo alquilo, alqueno, cicloalquilo o cicloalqueno, uno o más átomos de hidrógeno están opcional e independientemente sustituidos por:

(i) halógeno,

(ii) oxo,

(iii) arilo o heteroarilo que se selecciona de la clase constituida por fenilo, naftilo, indolilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, quinolizínilo, cinolinilo, ftalaninilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y quinazolinilo, donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo arilo o heteroarilo están opcional e independientemente sustituidos por:

(a) alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,

(b) -COOH,

(c) -SO₂OH,

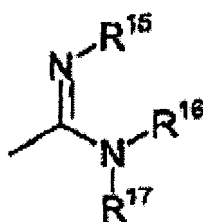
(d) -PO(OH)₂,

(e) un grupo de fórmula -COOR⁸, donde R⁸ es alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono,

(f) un grupo de fórmula -NR⁹R¹⁰, donde R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o acilo de 1 a 7 átomos de carbono, o donde R⁹ y R¹⁰ constituyen un puente hidrocarbónico saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,

ES 2 316 374 T3

- (g) un grupo de fórmula $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, donde R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o donde R^{11} y R^{12} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono de dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $\text{S}(\text{O})-$, SO_2- , $-\text{NH}-$, o $-\text{NMe}-$,
- (h) un grupo de fórmula $-\text{OR}^{13}$, donde R^{13} es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono,
- (i) un grupo de fórmula $-\text{SR}^{14}$, donde R^{14} es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono,
- (j) $-\text{CN}$, o
- (k) un grupo amidino de la fórmula



- en la que R^{15} , R^{16} y R^{17} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono y donde dos de R^{15} , R^{16} y R^{17} pueden constituir adicionalmente un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el o los átomos de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,
- (l) halógeno,
- (m) un grupo de fórmula $-\text{NHCONH}-\text{alquilo}$, donde el resto alquilo contiene de 1 a 3 átomos de carbono,
- (n) un grupo de fórmula $-\text{NHCOO}-\text{alquilo}$, donde el resto alquilo contiene 1 a 3 átomos de carbono,
- (iv) un grupo de fórmula $-\text{COOR}^{18}$, donde R^{18} es alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,
- (v) $-\text{CN}$,
- (vi) un grupo de fórmula $-\text{CONR}^{19}\text{R}^{20}$, donde R^{19} y R^{20} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o donde R^{19} y R^{20} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono de dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $\text{S}(\text{O})-$, SO_2- , $-\text{NH}-$, o $-\text{NMe}-$,
- (vii) un grupo de fórmula $-\text{OR}^{21}$, donde R^{21} es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo o acilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono, donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo o acilo están opcionalmente sustituidos por un grupo seleccionado independientemente de la clase constituida por $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{alquilo}$ (donde el resto alquilo contiene 1 a 6 átomos de carbono), $-\text{NH}_2$, $-\text{NHMe}$ y $-\text{NMe}_2$,
- (viii) un grupo de fórmula $-\text{SR}^{22}$, donde R^{22} es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono, donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo o acilo están opcionalmente sustituidos por un grupo seleccionado independientemente de la clase constituida por $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{alquilo}$ (donde el resto alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono), $-\text{NH}_2$, $-\text{NHMe}$ y $-\text{NMe}_2$,

ES 2 316 374 T3

(ix) un grupo de fórmula $-NR^{23}R^{24}$, en donde R^{23} y R^{24} son cada uno, independientemente,

(a) un átomo de hidrógeno,

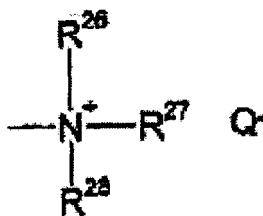
(b) alquilo o acilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, donde dicho o dichos átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo o acilo están opcionalmente sustituidos por un grupo seleccionado independientemente de la clase constituida por $-OH$, $-O$ -alquilo (donde el resto alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono), $-NH_2$, $-NHMe$ y $-NMe_2$,

(c) un grupo de la fórmula $-(CH_2)_mCOOH$, donde m es 0, 1 ó 2,

(d) un grupo de la fórmula $-(CH_2)_nCOOR^{25}$, donde n es 0, 1 ó 2, y donde R^{25} es alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, o

(e) un grupo de fórmula $-(CH_2)_nCONHR^{25}$, donde n es 0, 1 ó 2, y donde R^{25} es alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono,

(x) un grupo cuaternario de la fórmula



donde R^{26} , R^{27} y R^{28} son cada uno, independientemente, un grupo alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 7 átomos de carbono, y Q^- es un ion contrario farmacéuticamente aceptable,

(xi) un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene de 3 a 7 átomos en el anillo seleccionados entre N, O, C y S, incluyendo pero sin limitarse a ellos, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, azepinilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrofuranilo, benzodioxolilo, tetra-hidrotiofenilo y sulfolanilo, donde dicho grupo heterocíclico está opcionalmente mono- o poli-sustituido con oxo, y

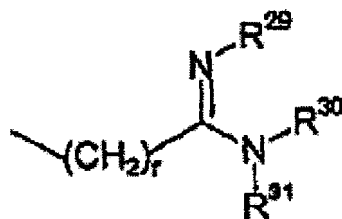
(xii) un grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,

(B) grupos ácido carboxílico ramificados o no ramificados de 3 a 6 átomos de carbono,

(C) grupos ácido fosfónico ramificados o no ramificados de 2 a 6 átomos de carbono,

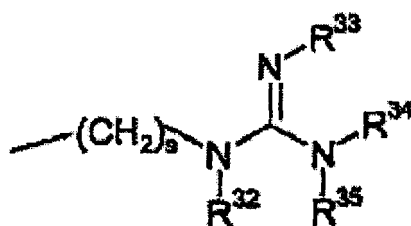
(D) grupos ácido sulfónico ramificados o no ramificados de 2 a 6 átomos de carbono,

(E) grupos amidino de fórmula



donde r es 2, 3, 4, 5 ó 6 y R^{29} , R^{30} y R^{31} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y donde dos de R^{29} , R^{30} y R^{31} pueden constituir adicionalmente un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el o los átomos de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,

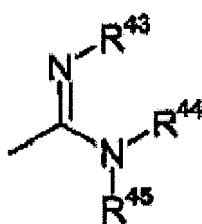
(F) grupos guanidino de fórmula



donde s es 2, 3, 4, 5 ó 6, y R^{32} , R^{33} , R^{34} y R^{35} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y donde dos de R^{32} , R^{33} , R^{34} y R^{35} pueden constituir adicionalmente un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que, junto con el o los átomos de nitrógeno que hay entre ellos, forman un anillo heterocíclico,

(G) arilo o heteroarilo que se selecciona de la clase constituida por fenilo, naftilo, indolilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizinilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, quinolizinilo, cinolinilo, ftalaninilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y quinazolinilo, donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo arilo o heteroarilo están opcional e independientemente sustituidos por:

- (i) alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,
- (ii) $-\text{COOH}$,
- (iii) $-\text{SO}_2\text{OH}$,
- (iv) $-\text{PO}(\text{OH})_2$,
- (v) un grupo de fórmula $-\text{COOR}^{36}$, donde R^{36} es alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono,
- (vi) un grupo de fórmula $-\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$, donde R^{37} y R^{38} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o acilo de 1 a 7 átomos de carbono, o donde R^{37} y R^{38} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,
- (vii) un grupo de fórmula $-\text{CONR}^{39}\text{R}^{40}$, donde R^{39} y R^{40} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o donde R^{39} y R^{40} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono de dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $\text{S}(\text{O})-$, SO_2- , $-\text{NH}-$ o $-\text{NMe}-$,
- (viii) un grupo de fórmula $-\text{OR}^{41}$, donde R^{41} es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono,
- (ix) un grupo de fórmula $-\text{SR}^{42}$, donde R^{42} es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono,
- (x) $-\text{CN}$, o
- (xi) un grupo amidino de fórmula



ES 2 316 374 T3

donde R^{43} , R^{44} y R^{45} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y donde dos de R^{43} , R^{44} y R^{45} pueden constituir adicionalmente un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo o los átomos de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,

(H) grupos de fórmula $-NR^{46}R^{47}$, donde R^{46} y R^{47} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, fenilo, que está opcionalmente mono- o poli-sustituido con halógeno, o R^{100} , donde R^{100} es como se ha definido aquí anteriormente,

(I) grupos heterocíclicos saturados o insaturados que contienen de 3 a 7 átomos en el anillo seleccionados entre N, O, C y S, o grupos heterocíclicos bicíclicos que contienen de 8 a 11 átomos seleccionados entre N, O, C y S, incluyendo, pero sin limitarse a ellos, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, azepinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, benzodioxolilo, tetrahidrotiofenilo y sulfolanilo, donde dicho grupo heterocíclico está opcionalmente mono- o poli-sustituido con restos seleccionados de la clase constituida por:

(i) oxo,

(ii) $-OR^{101}$, donde R^{101} es:

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, donde cualquier átomo de hidrógeno de dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido por $-OH$, $-OR^{110}$ (donde R^{110} es un resto alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), $-NH_2$, $-NHMe$ o $-NMe_2$,

(c) acilo de 1 a 7 carbonos, donde cualquier átomo de hidrógeno de dicho grupo acilo está opcionalmente sustituido por $-OH$, $-OR^{111}$ (donde R^{111} es un resto alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), $-NH_2$, $-NHMe$ o $-NMe_2$,

(d) $-CONR^{102}R^{103}$, donde R^{102} y R^{103} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos, o donde R^{102} y R^{103} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono de dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por $-O-$, $-S-$, $S(O)-$, SO_2- , $-NH-$ o $-NMe-$, o

(e) $-COOR^{104}$, donde R^{104} es alquilo de 1 a 7 átomos,

(iii) $-CONR^{105}R^{106}$, donde R^{105} y R^{106} son cada uno independientemente:

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos o cicloalquilo de 3 a 7 átomos,

(c) benzoílo,

(d) bencilo o

(e) fenilo, donde dicho anillo de fenilo está opcionalmente mono- o poli-sustituido con $-OR^{112}$, donde R^{112} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

o, donde R^{105} y R^{106} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono de dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por $-O-$, $-S-$, $S(O)-$, SO_2- , $-NH-$ o $-NMe-$,

(iv) $-COOR^{107}$, donde R^{107} es un átomo de hidrógeno, o alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono,

(v) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono, alqueno o alquino de 2 a 7 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo, alqueno, alquino o cicloalquilo está opcionalmente sustituido por un resto independientemente seleccionado de la clase constituida por:

(a) oxo,

ES 2 316 374 T3

- (b) -OH,
- (c) -OR¹¹³, donde R¹¹³ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,
- (d) -OCOCH₃,
- (e) -NH₂,
- (f) -NHMe,
- (g) -NMe₂,
- (h) -CO₂H, e
- (i) -CO₂R¹¹⁴, donde R¹¹⁴ es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,
- (vi) acilo de 1 a 7 átomos de carbono, que puede ser lineal, ramificado o cíclico, y donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho acilo está opcionalmente sustituido por un resto seleccionado independientemente de la clase constituida por:
- (a) -OH,
- (b) -OR¹¹⁵, donde R¹¹⁵ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,
- (c) -NH₂,
- (d) -NHMe,
- (e) -NMe₂,
- (f) -NHCOMe,
- (g) oxo,
- (h) -CO₂R¹¹⁶, donde R¹¹⁶ es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,
- (i) -CN,
- (j) los átomos de halógeno,
- (k) heterociclos seleccionados de la clase constituida por imidazolinilo, imidazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, azepinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurano, benzodioxolilo, tetrahidrotiofenilo y sulfolanilo, y
- (l) arilo o heteroarilo seleccionado de la clase constituida por fenilo, naftilo, indolilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, quinolizínilo, cinolinilo, ftalaninilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y quinazolinilo,
- (vii) -SO₂R¹⁰⁸, donde R¹⁰⁸ es:
- (a) arilo o heteroarilo que se selecciona del grupo constituido por fenilo, naftilo, indolilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, quinolizínilo, cinolinilo, ftalaninilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y quinazolinilo, donde dicho resto arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y -OR¹¹⁷ (donde R¹¹⁷ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),
- (b) un grupo heterocíclico seleccionado de la clase constituida por imidazolinilo, imidazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tia-

ES 2 316 374 T3

zolidinilo, azepinilo, tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo, benzodioxolilo, tetrahidrotiofenilo y sulfolanilo, donde dicho grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y $-OR^{118}$ (donde R^{118} es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o

- (c) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos, donde dicho resto alquilo está opcionalmente sustituido con no o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y $-OR^{119}$ (donde R^{119} es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),

(viii) $-COR^{109}$, donde R^{109} es:

- (a) arilo o heteroarilo que se selecciona de la clase constituida por fenilo, naftilo, indolilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, quinolizínilo, cinolinilo, ftalaninilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y quinazolinilo, donde dicho resto arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y $-OR^{120}$ (donde R^{120} es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),

- (b) un grupo heterocíclico seleccionado de la clase constituida por imidazolinilo, imidazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, azepinilo, tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo, benzodioxolilo, tetrahidrotiofenilo y sulfolanilo, donde dicho heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, u $-OR^{121}$ (donde R^{121} es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o

- (c) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos, donde dicho resto alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos y $-OR^{122}$ (donde R^{122} es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),

(ix) $-CHO$,

(x) los átomos de halógeno, y

- (xi) arilo o heteroarilo que se selecciona de la clase constituida por fenilo, naftilo, indolilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, quinolizínilo, cinolinilo, ftalaninilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y quinazolinilo,

(J) los átomos de halógeno, y

(K) $-CN$, y

donde R^{1a} es R^{100} ;

X es un átomo de oxígeno o azufre;

R^3 es:

(A) un átomo de hidrógeno, o

(B) alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 3 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, donde dicho grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con:

- (i) un grupo de la fórmula $-OR^{48}$, donde R^{48} es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono, o

- (ii) un grupo de la fórmula $-NR^{49}R^{50}$, donde R^{49} y R^{50} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, o acilo de 1 a 2 átomos de carbono;

ES 2 316 374 T3

R^4 es un grupo de fórmula $-(CR^{51}R^{52})_x(CR^{53}R^{54})_yR^{55}$, donde

x es 0 ó 1,

y es 0 ó 1,

R^{51} , R^{52} y R^{53} son cada uno, independientemente:

(A) un átomo de hidrógeno,

(B) un grupo de fórmula $-OR^{56}$, donde R^{56} es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono, o

(C) alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 3 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono,

R^{54} es:

(A) un grupo de fórmula R^{57} , donde R^{57} se selecciona independientemente de la misma clase que R^1 , o

(B) un grupo de fórmula $-OR^{58}$, donde R^{58} se selecciona independientemente de la misma clase que R^1 ;

R^{55} es:

arilo o heteroarilo que se selecciona de la clase constituida por fenilo, naftilo, indolilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, quinolizínilo, cinolinilo, ftalaninilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y quinazolinilo, donde uno o más de los átomos de hidrógeno de dicho grupo arilo o heteroarilo está opcional e independientemente sustituido por:

(A) R^{59} , que es arilo o heteroarilo seleccionado de la clase constituida por fenilo, naftilo, indolilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, quinolizínilo, cinolinilo, ftalaninilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y quinazolinilo, donde uno o más de los átomos de hidrógeno de dicho grupo arilo o heteroarilo está opcional e independientemente sustituido por:

(i) alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cuyo grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente mono- o polisustituido con halógeno u oxo,

(ii) un grupo de fórmula $-COOR^{60}$, donde R^{60} es alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono,

(iii) un grupo de fórmula $-NR^{61}R^{62}$, donde R^{61} y R^{62} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo o fluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o acilo de 1 a 7 átomos de carbono, o donde R^{61} y R^{62} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,

(iv) un grupo de fórmula $-CONR^{63}R^{64}$, donde R^{63} y R^{64} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo o fluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o donde R^{63} y R^{64} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,

(v) un grupo de fórmula $-OR^{65}$, donde R^{65} es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo, fluoroalquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono,

(vi) un grupo de fórmula $-SR^{66}$, donde R^{66} es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo, fluoroalquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono,

ES 2 316 374 T3

(vii) -CN,

(viii) nitro, o

(ix) halógeno,

(B) metilo, que está opcionalmente mono- o poli-sustituido con átomos de flúor y además está opcionalmente monosustituido con R^{59} ,

(C) alquilo ramificado o no ramificado de 2 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cuyo grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente mono- o poli-sustituido con halógeno u oxo,

(D) un grupo de fórmula $-COOR^{67}$, donde R^{67} es alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono,

(E) un grupo de fórmula $-NR^{68}R^{69}$, donde R^{68} y R^{69} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo o fluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o acilo de 1 a 7 átomos de carbono, o donde R^{68} y R^{69} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde uno de R^{68} y R^{69} puede ser adicionalmente el grupo R^{59} ,

(F) un grupo de fórmula $-CONR^{70}R^{71}$, donde R^{70} y R^{71} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo o fluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o donde R^{70} y R^{71} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde uno de R^{70} y R^{71} puede ser además el grupo R^{59} ,

(G) un grupo de fórmula $-COR^{72}$, donde R^{72} es un átomo de hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono o R^{59} ,

(H) un grupo de fórmula $-OR^{73}$, donde R^{73} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, fluoroalquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono, o R^{59} ,

(I) un grupo de fórmula $-SR^{74}$, donde R^{74} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, fluoroalquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono, o R^{59} ,

(J) -CN,

(K) nitro, o

(L) halógeno;

R^5 es Cl o trifluorometilo;

Z es $=C(R^6)-$, donde R^6 es un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo, metilo o trifluorometilo; y

R^7 es un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo, metilo, -CN, nitro o trifluorometilo, con la condición de que cuando Z es $=C(H)-$, R^7 sea cloro, trifluorometilo, -CN o nitro;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de fórmula I, según la reivindicación 1, en el que:

A^1 es $=N-$ o $=C(H)-$;

A^2 es $=N-$, $=C(H)-$ o $=C(R')-$, donde R' es halógeno, CN, -O-alquilo, $-CO_2$ -alquilo o SO_2 -alquilo, donde los restos alquilo anteriores tienen 1 a 3 átomos de carbono;

D es $=N-$, $=C(R^1)-$, $=C(H)-$, $=C(SO_2R^1)-$, $=C(S(O)R^1)-$, $=C(C(O)R^1)-$, $=C(C(O)H)-$, $=C(SR^{1a})-$, $=C(OR^{1a})-$ o $=C(NHR^{1a})-$,

donde R^1 se selecciona de la clase constituida por:

(A) $-R^{100a}$, que es:

alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, o cicloalquilo o cicloalqueno de 3 a 6 átomos de carbono, en cuyo grupo alquilo, alqueno, cicloalquilo o cicloalqueno uno o más átomos de hidrógeno están opcional e independientemente sustituidos por:

(i) halógeno,

(ii) oxo,

(iii) arilo o heteroarilo que se selecciona de la clase constituida por fenilo, naftilo, indolilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, quinolizínilo, cinolinilo, ftalaninilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y quinazolinilo, donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo arilo o heteroarilo están opcional e independientemente sustituidos por:

(a) alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,

(b) $-\text{COOH}$,

(c) $-\text{SO}_2\text{OH}$,

(d) $-\text{PO}(\text{OH})_2$,

(e) un grupo de fórmula $-\text{COOR}^8$, donde R^8 es alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono,

(f) un grupo de fórmula $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, donde R^9 y R^{10} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o acilo de 1 a 7 átomos de carbono, o donde R^9 y R^{10} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,

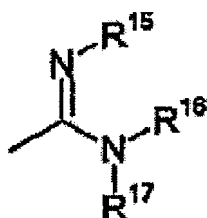
(g) un grupo de fórmula $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, donde R^{11} y R^{12} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o donde R^{11} y R^{12} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono en dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $\text{S}(\text{O})-$, SO_2- , $-\text{NH}-$ o $-\text{NMe}-$,

(h) un grupo de fórmula $-\text{OR}^{13}$, donde R^{13} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono,

(i) un grupo de fórmula $-\text{SR}^{14}$, donde R^{14} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono,

(j) $-\text{CN}$, o

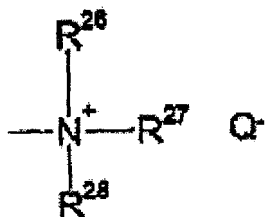
(k) un grupo amidino de fórmula



donde R^{15} , R^{16} y R^{17} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono y donde dos de R^{15} , R^{16} y R^{17} pueden constituir adicionalmente un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el o los átomos de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,

ES 2 316 374 T3

- (l) halógeno,
- (m) un grupo de fórmula -NHCONH-alquilo, donde el resto alquilo contiene de 1 a 3 átomos de carbono,
- (n) un grupo de fórmula -NHCOO-alquilo, donde el resto alquilo contiene de 1 a 3 átomos de carbono,
- (iv) un grupo de fórmula -COOR¹⁸, donde R¹⁸ es alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,
- (v) -CN,
- (vi) un grupo de fórmula -CONR¹⁹R²⁰, donde R¹⁹ y R²⁰ son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o donde R¹⁹ y R²⁰ constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono de dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por -O-, -S-, S(O)-, SO₂-, -NH- o -NMe-,
- (vii) un grupo de fórmula -OR²¹, donde R²¹ es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo o acilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono, donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo o acilo está opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado independientemente de la clase constituida por -OH, -O-alquilo (donde el resto alquilo contiene 1 a 6 átomos de carbono), -NH₂, -NHMe y -NMe₂,
- (viii) un grupo de fórmula -SR²², donde R²² es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono, donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo o acilo están opcionalmente sustituidos por un grupo seleccionado independientemente de la clase constituida por -OH, -O-alquilo (donde el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono), -NH₂, -NHMe y -NMe₂,
- (ix) un grupo de fórmula -NR²³R²⁴, donde R²³ y R²⁴ son cada uno, independientemente,
- (a) un átomo de hidrógeno,
- (b) alquilo o acilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, donde dicho o dichos átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo o acilo están opcionalmente sustituidos por un grupo seleccionado independientemente de la clase constituida por -OH, -O-alquilo (donde el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono), -NH₂, -NHMe y -NMe₂,
- (c) un grupo de fórmula -(CH₂)_mCOOH, donde m es 0, 1 ó 2,
- (d) un grupo de fórmula -(CH₂)_nCOOR²⁵, donde n es 0, 1 ó 2, y donde R²⁵ es alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, o
- (e) un grupo de fórmula -(CH₂)_nCONHR²⁵, donde n es 0, 1 ó 2, y donde R²⁵ es alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono,
- (x) un grupo cuaternario de fórmula



donde R²⁶, R²⁷ y R²⁸ son cada uno, independientemente, un grupo alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 7 átomos de carbono y Q⁻ es un ion contrario farmacéuticamente aceptable,

ES 2 316 374 T3

(xi) un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene de 3 a 7 átomos en el anillo seleccionados entre N, O, C y S, incluyendo, pero sin limitarse a ellos, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, azepinilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrofuranilo, benzodioxolilo, tetrahidrotiofenilo y sulfolanilo, donde dicho grupo heterocíclico está opcionalmente mono- o poli-sustituido con oxo, y

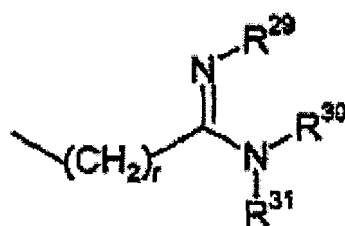
(xii) un grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,

(B) grupos ácido carboxílico ramificados o no ramificados de 3 a 6 átomos de carbono,

(C) grupos ácido fosfónico ramificados o no ramificados de 2 a 6 átomos de carbono,

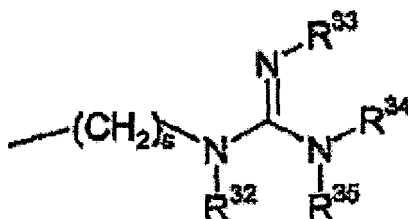
(D) grupos ácido sulfónico ramificados o no ramificados de 2 a 6 átomos de carbono,

(E) grupos amidino de la fórmula



donde r es 2, 3, 4, 5 ó 6, y R^{29} , R^{30} y R^{31} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y donde dos de R^{29} , R^{30} y R^{31} pueden constituir adicionalmente un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el o los átomos de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,

(F) grupos guanidino de fórmula:



donde s es 2, 3, 4, 5 ó 6, y R^{32} , R^{33} , R^{34} y R^{35} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y donde dos de R^{32} , R^{33} , R^{34} y R^{35} pueden constituir adicionalmente un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el o los átomos de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,

(G) arilo o heteroarilo que se selecciona de la clase constituida por fenilo, naftilo, indolilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, quinolizínilo, cinolinilo, ftalaninilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y quinazolinilo, donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo arilo o heteroarilo están opcional e independientemente sustituidos por

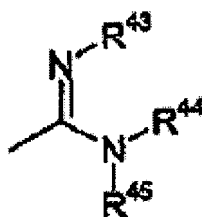
(i) alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,

(ii) $-\text{COOH}$,

(iii) $-\text{SO}_2\text{OH}$,

ES 2 316 374 T3

- (iv) $-\text{PO}(\text{OH})_2$,
- (v) un grupo de fórmula $-\text{COOR}^{36}$, donde R^{36} es alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono,
- (vi) un grupo de fórmula $-\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$, donde R^{37} y R^{38} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o acilo de 1 a 7 átomos de carbono, o donde R^{37} y R^{38} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,
- (vii) un grupo de fórmula $-\text{CONR}^{39}\text{R}^{40}$, donde R^{39} y R^{40} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o donde R^{39} y R^{40} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono en dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $\text{S}(\text{O})-$, SO_2- , $-\text{NH}-$ o $-\text{NMe}-$,
- (viii) un grupo de fórmula $-\text{OR}^{41}$, donde R^{41} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono,
- (ix) un grupo de fórmula $-\text{SR}^{42}$, donde R^{42} es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono,
- (x) $-\text{CN}$, o
- (xi) un grupo amidino de fórmula



donde R^{43} , R^{44} y R^{45} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y donde dos de R^{43} , R^{44} y R^{45} pueden constituir adicionalmente un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el o los átomos de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,

- (H) grupos de fórmula $-\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$, donde R^{46} y R^{47} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, fenilo que está opcionalmente mono- o poli-sustituido con halógeno, o R^{100a} , donde R^{100a} es como se ha definido aquí anteriormente,
- (I) grupos heterocíclicos saturados o insaturados que contienen de 3 a 7 átomos en el anillo seleccionados entre N, O, C y S, o grupos heterocíclicos bicíclicos que contienen de 8 a 11 átomos seleccionados entre N, O, C y S, incluyendo pero sin limitarse a ellos, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, azepinilo, tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo, benzodioxolilo, tetrahidrotiofenilo y sulfolanilo, donde dicho grupo heterocíclico está opcionalmente mono- o poli-sustituido con restos seleccionados independientemente de la clase constituida por:
 - (i) oxo,
 - (ii) $-\text{OR}^{101}$, donde R^{101} es:
 - (a) un átomo de hidrógeno,
 - (b) alquilo de 1 a 7 carbonos, donde cualquier átomo de hidrógeno de dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{110}$ (donde R^{110} es un resto alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), $-\text{NH}_2$, $-\text{NHMe}$ o $-\text{NMe}_2$,

ES 2 316 374 T3

- (c) acilo de 1 a 7 carbonos, donde cualquier átomo de hidrógeno de dicho grupo acilo está opcionalmente sustituido por -OH, -OR¹¹¹ (donde R¹¹¹ es un resto alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), -NH₂, -NHMe o -NMe₂,
- (d) -CONR¹⁰²R¹⁰³, donde R¹⁰² y R¹⁰³ son cada uno, independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos, o donde R¹⁰² y R¹⁰³ constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono en dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por -O-, -S-, S(O)-, SO₂-, -NH- o -NMe-, o
- (e) -COOR¹⁰⁴, donde R¹⁰⁴ es alquilo de 1 a 7 átomos,
- (iii) -CONR¹⁰⁵R¹⁰⁶, donde R¹⁰⁵ y R¹⁰⁶ son cada uno, independientemente:
- (a) un átomo de hidrógeno,
- (b) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos o cicloalquilo de 3 a 7 átomos,
- (c) benzoílo,
- (d) bencilo o
- (e) fenilo, donde dicho anillo de fenilo está opcionalmente mono- o poli-sustituido con -OR¹¹², donde R¹¹² es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,
- o, donde R¹⁰⁵ y R¹⁰⁶ constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono en dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por -O-, -S-, S(O)-, SO₂-, -NH- o -NMe-,
- (iv) -COOR¹⁰⁷, donde R¹⁰⁷ es un átomo de hidrógeno, o alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono,
- (v) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono, alqueno o alquino de 2 a 7 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo, alqueno, alquino o cicloalquilo está opcionalmente sustituido por un resto seleccionado independientemente de la clase constituida por:
- (a) oxo,
- (b) -OH,
- (c) -OR¹¹³, donde R¹¹³ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,
- (d) -OCOCH₃,
- (e) -NH₂,
- (f) -NHMe,
- (g) -NMe₂,
- (h) -CO₂H, y
- (i) -CO₂R¹¹⁴, donde R¹¹⁴ es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 7 carbonos,
- (vi) acilo de 1 a 7 átomos de carbono, que puede ser lineal, ramificado o cíclico, y donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo acilo está opcionalmente sustituido por un resto seleccionado independientemente de la clase constituida por:
- (a) -OH,
- (b) -OR¹¹⁵, donde R¹¹⁵ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,
- (c) -NH₂,

ES 2 316 374 T3

- (d) -NHMe,
- (e) -NMe₂,
- (f) -NHCOMe,
- (g) oxo,
- (h) -CO₂R¹¹⁶, donde R¹¹⁶ es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,
- (i) -CN,
- (j) los átomos de halógeno,
- (k) heterociclos seleccionados de la clase constituida por imidazolinilo, imidazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, azepinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, benzodioxolilo, tetrahidrotiofenilo y sulfolanilo, y
- (l) arilo o heteroarilo seleccionado de la clase constituida por fenilo, naftilo, indolilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizinilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, quinolizinilo, cinolinilo, ftalaninilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y quinazolinilo,
- (vii) -SOR¹⁰⁸, donde R¹⁰⁸ es:
- (a) arilo o heteroarilo que se selecciona del grupo constituido por fenilo, naftilo, indolilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizinilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, quinolizinilo, cinolinilo, ftalaninilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y quinazolinilo, donde dicho resto arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y -OR¹¹⁷ (donde R¹¹⁷ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),
- (b) un grupo heterocíclico seleccionado de la clase constituida por imidazolinilo, imidazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, azepinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, benzodioxolilo, tetrahidrotiofenilo y sulfolanilo, donde dicho grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados a partir de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y -OR¹¹⁸ (donde R¹¹⁸ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o
- (c) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos, donde dicho resto alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y -OR¹¹⁹ (donde R¹¹⁹ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),
- (viii) -COR¹⁰⁹, donde R¹⁰⁹ es:
- (a) arilo o heteroarilo que se selecciona de la clase constituida por fenilo, naftilo, indolilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizinilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, quinolizinilo, cinolinilo, ftalaninilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y quinazolinilo, donde dicho resto arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos y -OR¹²⁰ (donde R¹²⁰ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),
- (b) un grupo heterocíclico seleccionado de la clase constituida por imidazolinilo, imidazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, azepinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, benzodioxolilo, tetrahidrotiofenilo y sulfolanilo, donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o

ES 2 316 374 T3

más halógenos, alquilos lineales o ramificados de 1 a 6 carbonos, u -OR¹²¹ (donde R¹²¹ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o

- (c) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos, donde dicho resto alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y -OR¹²² (donde R¹²² es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),

(ix) -CHO,

(x) los átomos de halógeno, y

(xi) arilo o heteroarilo que se selecciona de la clase constituida por fenilo, naftilo, indolilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, quinolizínilo, cinolinilo, ftalaninilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y quinazolinilo,

(J) los átomos de halógeno, y

(K) -CN y,

donde R^{1a} es R^{100a},

X es un átomo de oxígeno o azufre;

R³ es:

(A) un átomo de hidrógeno, o

(B) alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 3 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, donde dicho grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con:

(i) un grupo de fórmula -OR⁴⁸, donde R⁴⁸ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono, o

(ii) un grupo de fórmula -NR⁴⁹R⁵⁰, donde R⁴⁹ y R⁵⁰ son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, o acilo de 1 a 2 átomos de carbono;

R⁴ es un grupo de fórmula -CH₂R⁵⁵, donde:

R⁵⁵ es:

arilo o heteroarilo que se selecciona de la clase constituida por fenilo, naftilo, indolilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, quinolizínilo, cinolinilo, ftalaninilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y quinazolinilo, donde uno o más de los átomos de hidrógeno de dicho grupo arilo o heteroarilo está opcional e independientemente sustituido por:

(A) R^{59a}, que es arilo o heteroarilo seleccionado de la clase constituida por fenilo, naftilo, indolilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, quinolizínilo, cinolinilo, ftalaninilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y quinazolinilo, donde uno o más de los átomos de hidrógeno de dicho grupo arilo o heteroarilo está opcional e independientemente sustituido por:

(i) alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cuyo grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente mono- o polisustituido con halógeno u oxo,

(ii) un grupo de fórmula -COOR⁶⁰, donde R⁶⁰ es alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono,

ES 2 316 374 T3

- (iii) un grupo de fórmula $-NR^{61}R^{62}$, donde R^{61} y R^{62} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo o fluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o acilo de 1 a 7 átomos de carbono, o donde R^{61} y R^{62} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,
- (iv) un grupo de fórmula $-CONR^{63}R^{64}$, donde R^{63} y R^{64} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo o fluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o donde R^{63} y R^{64} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,
- (v) un grupo de fórmula $-OR^{65}$, donde R^{65} es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo, fluoroalquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono,
- (vi) un grupo de fórmula $-SR^{66}$, donde R^{66} es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo, fluoroalquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono,
- (vii) $-CN$,
- (viii) nitro, o
- (ix) halógeno,
- (B) metilo, que está opcionalmente mono- o poli-sustituido con átomos de flúor y además está opcionalmente monosustituido con R^{59a} ,
- (C) alquilo ramificado o no ramificado de 2 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cuyo grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente mono- o poli-sustituido con halógeno u oxo,
- (D) un grupo de fórmula $-COOR^{67}$, donde R^{67} es alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono,
- (E) un grupo de fórmula $-NR^{68}R^{69}$, donde R^{68} y R^{69} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo o fluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o acilo de 1 a 7 átomos de carbono o donde R^{68} y R^{69} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde uno de R^{68} y R^{69} puede ser adicionalmente el grupo R^{59a} ,
- (F) un grupo de fórmula $-CONR^{70}R^{71}$, donde R^{70} y R^{71} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo o fluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o donde R^{70} y R^{71} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde uno de R^{70} y R^{71} puede ser además el grupo R^{59a} ,
- (G) un grupo de fórmula $-COR^{72}$, donde R^{72} es un átomo de hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono o R^{59a} ,
- (H) un grupo de fórmula $-OR^{73}$, donde R^{73} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, fluoroalquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono, o R^{59a} ,
- (I) un grupo de fórmula $-SR^{74}$, donde R^{74} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, fluoroalquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono, o R^{59a} ,
- (J) $-CN$,
- (K) nitro, o
- (L) halógeno;

R^5 es Cl o trifluorometilo;

Z es $=C(R^6)-$, donde R^6 es un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo, metilo o trifluorometilo; y

ES 2 316 374 T3

R^7 es un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo, metilo, -CN, nitro o trifluorometilo, con la condición de que cuando Z es =N- o =C(H)-, R^7 sea cloro, trifluorometilo, -CN o nitro;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en el que:

A^1 es =N- o =C(H)-;

A^2 es =N-, o =C(H)-;

D es =N-, =C(R^1)-, =C(H)-, =C(SO₂ R^1)-, =C(C(O)H)- o =C(C(O) R^1)-, donde R^1 se selecciona de la clase constituida por:

(A) - R^{100b} , que es:

alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo o cicloalquenilo de 3 a 6 átomos de carbono, en cuyo grupo alquilo, alquenilo, cicloalquilo o cicloalquenilo uno o más átomos de hidrógeno están opcional e independientemente sustituidos por:

(i) oxo,

(ii) fenilo, donde un átomo de hidrógeno de dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido por:

(a) alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,

(b) -COOH,

(c) -SO₂OH,

(d) -PO(OH)₂,

(e) un grupo de fórmula -COOR⁸, donde R⁸ es alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono,

(f) un grupo de fórmula -NR⁹R¹⁰, donde R⁹ y R¹⁰ son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o acilo de 1 a 7 átomos de carbono, o donde R⁹ y R¹⁰ constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,

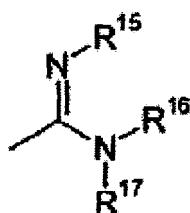
(g) un grupo de fórmula -CONR¹¹R¹², donde R¹¹ y R¹² son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o donde R¹¹ y R¹² constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono en dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por -O-, -NH- o -NMe-,

(h) un grupo de fórmula -OR¹³, donde R¹³ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono,

(i) un grupo -SR¹⁴, donde R¹⁴ es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono,

(j) -CN, o

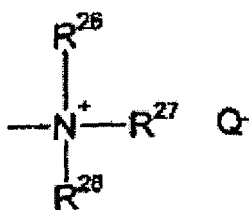
(k) un grupo amidino de fórmula



ES 2 316 374 T3

donde R^{15} , R^{16} y R^{17} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono y donde dos de R^{15} , R^{16} y R^{17} pueden constituir además un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el o los átomos de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,

- (l) un grupo de fórmula $-NHCONH-$ alquilo, donde el resto alquilo contiene 1 a 3 átomos de carbono,
- (m) un grupo de fórmula $-NHCOO-$ alquilo, donde el resto alquilo contiene 1 a 3 átomos de carbono,
- (iii) un grupo de fórmula $-COOR^{18}$, donde R^{18} es alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,
- (iv) un grupo de fórmula $-CONR^{19}R^{20}$, donde R^{19} y R^{20} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o donde R^{19} y R^{20} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono en dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por $-O-$, $-NH-$ o $-NMe-$,
- (v) un grupo de fórmula $-O^{21}$, donde R^{21} es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo o acilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono, donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo o acilo están opcionalmente sustituidos por un grupo seleccionado independientemente de la clase constituida por $-OH$, $-O-$ alquilo (donde el resto alquilo contiene 1 a 6 átomos de carbono), $-NH_2$, $-NHMe$ y $-NMe_2$,
- (vi) un grupo de fórmula $-NR^{23}R^{24}$, donde R^{23} y R^{24} son cada uno, independientemente,
 - (a) un átomo de hidrógeno,
 - (b) alquilo o acilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, donde dichos uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo o acilo están opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado independientemente de la clase constituida por $-OH$, $-O-$ alquilo (donde el resto alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono), $-NH_2$, $-NHMe$ y $-NMe_2$,
 - (c) un grupo de fórmula $-(CH_2)_mCOOH$, donde m es 0, 1 ó 2,
 - (d) un grupo de fórmula $-(CH_2)_nCOOR^{25}$, donde n es 0, 1 ó 2, y donde R^{25} es alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, o
 - (e) un grupo de fórmula $-(CH_2)_nCONHR^{25}$, donde n es 0, 1 ó 2, y donde R^{25} es alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono,
- (vii) un grupo cuaternario de fórmula

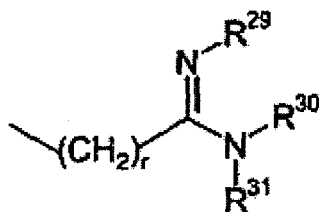


donde R^{26} , R^{27} y R^{28} son cada uno, independientemente, un grupo alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 7 átomos de carbono y Q^- es un ion contrario farmacéuticamente aceptable,

- (viii) un grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,
- (B) grupos ácido carboxílico ramificados o no ramificados de 3 a 6 átomos de carbono,

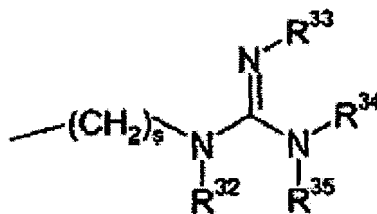
ES 2 316 374 T3

- (C) grupos ácido fosfónico ramificados o no ramificados de 2 a 6 átomos de carbono,
 (D) grupos ácido sulfónico ramificados o no ramificados de 2 a 6 átomos de carbono,
 (E) grupos amidino de fórmula



donde r es 2, 3, 4, 5 ó 6, y R^{29} , R^{30} y R^{31} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y donde dos de R^{29} , R^{30} y R^{31} pueden además constituir un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el o los átomos de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,

- (F) grupos guanidino de fórmula



donde s es 2, 3, 4, 5 ó 6, y R^{32} , R^{33} , R^{34} y R^{35} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y donde dos de R^{32} , R^{33} , R^{34} y R^{35} pueden constituir adicionalmente un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el o los átomos de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,

- (G) fenilo, donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo fenilo están opcional e independientemente sustituidos por:

- (i) alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,
- (ii) $-\text{COOH}$,
- (iii) $-\text{SO}_2\text{OH}$,
- (iv) $-\text{PO}(\text{OH})_2$,
- (v) un grupo de fórmula $-\text{COOR}^{36}$, donde R^{36} es alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono,
- (vi) un grupo de fórmula $-\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$, donde R^{37} y R^{38} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o acilo de 1 a 7 átomos de carbono, o donde R^{37} y R^{38} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,
- (vii) un grupo de fórmula $-\text{CONR}^{39}\text{R}^{40}$, donde R^{39} y R^{40} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o donde R^{39} y R^{40} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono de dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ o $-\text{NMe}-$,

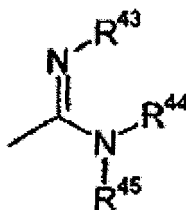
ES 2 316 374 T3

(viii) un grupo de fórmula $-O^{41}$, donde R^{41} es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono,

(ix) un grupo de fórmula $-SR^{42}$, donde R^{42} es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono,

(x) $-CN$, o

(xi) un grupo amidino de fórmula



donde R^{43} , R^{44} y R^{45} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y donde dos de R^{43} , R^{44} y R^{45} pueden constituir adicionalmente un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el o los átomos de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,

(H) grupos de fórmula $-NR^{46}R^{47}$, donde R^{46} y R^{47} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, fenilo que está opcionalmente mono- o poli-sustituido con halógeno, o R^{100b} , donde R^{100b} es como se ha definido aquí anteriormente,

(I) grupos heterocíclicos saturados o insaturados seleccionados a partir de la clase constituida por imidazolinilo, imidazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, azepinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, benzodioxolilo, tetrahidrotiofenilo y sulfolanilo, donde dicho grupo heterocíclico está opcionalmente mono- o poli-sustituido con restos seleccionados independientemente de la clase constituida por:

(i) oxo,

(ii) $-O^{101}$, donde R^{101} es:

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) alquilo de 1 a 7 carbonos, donde cualquier átomo de hidrógeno de dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con $-OH$, $-OR^{110}$ (donde R^{110} es un resto alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), $-NH_2$, $-NHMe$ o $-NMe_2$,

(c) acilo de 1 a 7 carbonos, donde cualquier átomo de hidrógeno de dicho grupo acilo está opcionalmente sustituido por $-OH$, $-OR^{111}$ (donde R^{111} es un resto alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), $-NH_2$, $-NHMe$ o $-NMe_2$,

(d) $-CONR^{102}R^{103}$, donde R^{102} y R^{103} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos, o donde R^{102} y R^{103} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono en dicho puente hidrocarbonado está sustituido opcionalmente por $-O-$, $-NH-$ o $-NMe-$, o

(e) $-COOR^{104}$, donde R^{104} es alquilo de 1 a 7 átomos,

(iii) $-CONR^{105}R^{106}$, donde R^{105} y R^{106} son cada uno, independientemente,

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos o cicloalquilo de 3 a 7 átomos,

(c) benzoflo,

(d) bencilo o

ES 2 316 374 T3

- (e) fenilo, donde dicho anillo de fenilo está opcionalmente mono- o poli-sustituido con $-OR^{112}$, donde R^{112} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

o, donde R^{105} y R^{106} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono de dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por $-O-$, $-NH-$ o $-NMe-$,

- (iv) $-COOR^{107}$, donde R^{107} es un átomo de hidrógeno, o alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono,

- (v) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono, alqueno o alquino de 2 a 7 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 carbonos, donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo, alqueno, alquino o cicloalquilo está opcionalmente sustituido por un resto seleccionado independientemente de la clase constituida por:

(a) oxo ,

(b) $-OH$,

(c) $-OR^{113}$, donde R^{113} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

(d) $-OCOCH_3$,

(e) $-NH_2$,

(f) $-NHMe$,

(g) $-NMe_2$,

(h) $-CO_2H$, e

(i) $-CO_2R^{114}$, donde R^{114} es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 carbonos,

- (vi) acilo de 1 a 7 átomos de carbono, que puede ser lineal, ramificado o cíclico, y donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo acilo está opcionalmente sustituido por un resto seleccionado independientemente de la clase constituida por:

(a) $-OH$,

(b) $-OR^{115}$, donde R^{115} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

(c) $-NH_2$,

(d) $-NHMe$,

(e) $-NMe_2$,

(f) $-NHCOMe$,

(g) oxo ,

(h) $-CO_2R^{116}$, donde R^{116} es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,

(i) $-CN$,

(j) los átomos de halógeno,

(k) heterociclos seleccionados de la clase constituida por imidazolinilo, imidazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, azepinilo, tetrahidropiranilo, tetrahydrofuranilo, benzodioxolilo, tetrahidrotiofenilo y sulfolanilo, y

(l) arilo o heteroarilo seleccionado de la clase constituida por fenilo, naftilo, indolilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzotia-

ES 2 316 374 T3

zolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, quinolizínilo, cinolinilo, ftalaninilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y quinazolinilo,

(vii) $-\text{SO}_2\text{R}^{108}$, donde R^{108} es:

- (a) arilo o heteroarilo que se selecciona del grupo constituido por fenilo, naftilo, indolilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, quinolizínilo, cinolinilo, ftalaninilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y quinazolinilo, donde dicho resto arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y $-\text{OR}^{117}$ (donde R^{117} es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),
- (b) un grupo heterocíclico seleccionado de la clase constituida por imidazolinilo, imidazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, azepinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, benzodioxolilo, tetrahidrotiofenilo y sulfolanilo, donde dicho grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos y $-\text{OR}^{118}$ (donde R^{118} es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o
- (c) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos, donde dicho resto alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y $-\text{OR}^{119}$ (donde R^{119} es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),

(viii) $-\text{COR}^{109}$, donde R^{109} es:

- (a) arilo o heteroarilo que se selecciona de la clase constituida por fenilo, naftilo, indolilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, quinolizínilo, cinolinilo, ftalaninilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y quinazolinilo, donde dicho resto arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y $-\text{OR}^{120}$ (donde R^{120} es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),
- (b) un grupo heterocíclico seleccionado de la clase constituida por imidazolinilo, imidazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, azepinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, benzodioxolilo, tetrahidrotiofenilo y sulfolanilo, donde dicho heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, u $-\text{OR}^{121}$ (donde R^{121} es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o
- (c) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos, donde dicho resto alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y $-\text{OR}^{122}$ (donde R^{122} es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),

(ix) $-\text{CHO}$,

(x) los átomos de halógeno, y

(xi) arilo o heteroarilo que se selecciona de la clase constituida por fenilo, naftilo, indolilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, quinolizínilo, cinolinilo, ftalaninilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y quinazolinilo,

(J) los átomos de halógeno,

(K) $-\text{CN}$,

ES 2 316 374 T3

X es un átomo de oxígeno;

R³ es alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 3 átomos de carbono;

5 R⁴ es un grupo de fórmula -CH₂R⁵⁵, donde:

R⁵⁵ es:

10 arilo o heteroarilo que se selecciona de la clase constituida por fenilo, piridilo y pirimidinilo, donde uno o más de los átomos de hidrógeno de dicho grupo arilo o heteroarilo está opcional e independientemente sustituido por:

15 (A) R^{59b}, que es arilo o heteroarilo seleccionado de la clase constituida por fenilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo y tiazolilo, donde uno de los átomos de hidrógeno de dicho grupo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por:

(i) alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cuyo grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente mono- o polisustituido con halógeno u oxo,

(ii) -CN,

(iii) nitro, o

(iv) halógeno,

(B) metilo, que está opcionalmente trisustituido con átomos de flúor o está opcionalmente monosustituido con R^{59b},

30 (C) alquilo ramificado o no ramificado de 2 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cuyo grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente monosustituido con halógeno u oxo,

35 (D) un grupo de fórmula -COOR⁶⁷, donde R⁶⁷ es alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono,

(E) un grupo de fórmula -COR⁷², donde R⁷² es un átomo de hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono o R^{59b},

40 (F) un grupo de fórmula -OR⁷³, donde R⁷³ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, fluoroalquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono, o R^{59b},

(G) -CN,

45 (H) nitro, o

(I) halógeno;

R⁵ es Cl;

50 Z es =C(H)-; y

R⁷ es Cl;

55 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. Un compuesto de fórmula I, según la reivindicación 1, en el que:

60 A¹ es =N-;

A² es =C(H)-;

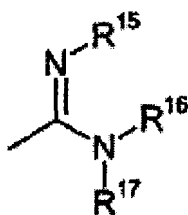
D es =C(R¹)-, =C(H)-, =C(SO₂R¹)-, =C(C(O)H)- o =C(C(O)R¹)-, donde R¹ se selecciona de la clase constituida por:

65 (A) -R^{100c}, que es:

ES 2 316 374 T3

alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo o cicloalqueno de 3 a 6 átomos de carbono, en cuyo grupo alquilo, alqueno, cicloalquilo o cicloalqueno uno o más átomos de hidrógeno están opcional e independientemente sustituidos por:

- (i) oxo,
- (ii) fenilo, donde un átomo de hidrógeno de dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido por:
 - (a) alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,
 - (b) $-\text{COOH}$,
 - (c) $-\text{SO}_2\text{OH}$,
 - (d) $-\text{PO}(\text{OH})_2$,
 - (e) un grupo de fórmula $-\text{COOR}^8$, donde R^8 es alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono,
 - (f) un grupo de fórmula $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, donde R^9 y R^{10} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o acilo de 1 a 7 átomos de carbono, o donde R^9 y R^{10} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,
 - (g) un grupo de fórmula $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, donde R^{11} y R^{12} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o donde R^{11} y R^{12} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono en dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ o $-\text{NMe}-$,
 - (h) un grupo de fórmula $-\text{OR}^{13}$, donde R^{13} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono,
 - (i) un grupo de fórmula $-\text{SR}^{14}$, donde R^{14} es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono,
 - (j) $-\text{CN}$, o
 - (k) un grupo amidino de fórmula

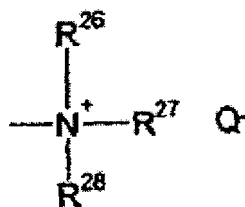


donde R^{15} , R^{16} y R^{17} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono y donde dos de R^{15} , R^{16} y R^{17} pueden constituir además un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el o los átomos de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,

- (l) un grupo de fórmula $-\text{NHCONH}$ -alquilo, donde el resto alquilo contiene 1 a 3 átomos de carbono,
- (m) un grupo de fórmula $-\text{NHCOO}$ -alquilo, donde el resto alquilo contiene 1 a 3 átomos de carbono,
- (iii) un grupo de fórmula $-\text{COOR}^{18}$, donde R^{18} es alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,

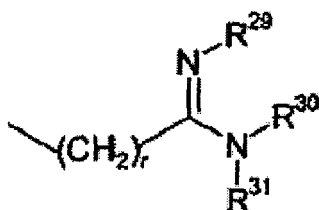
ES 2 316 374 T3

- (iv) un grupo de fórmula $-\text{CONR}^{19}\text{R}^{20}$, donde R^{19} y R^{20} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o donde R^{19} y R^{20} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono en dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ o $-\text{NMe}-$,
- (v) un grupo de fórmula $-\text{OR}^{21}$, donde R^{21} es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo o acilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono, donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo o acilo están opcionalmente sustituidos por un grupo seleccionado independientemente de la clase constituida por $-\text{OH}$, $-\text{O}$ -alquilo (donde el resto alquilo contiene 1 a 6 átomos de carbono), $-\text{NH}_2$, $-\text{NHMe}$ y $-\text{NMe}_2$,
- (vi) un grupo de fórmula $-\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$, donde R^{23} y R^{24} son cada uno, independientemente,
- un átomo de hidrógeno,
 - alquilo o acilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, donde dichos átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo o acilo están opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado independientemente de la clase constituida por $-\text{OH}$, $-\text{O}$ -alquilo (donde el resto alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono), $-\text{NH}_2$, $-\text{NHMe}$ y $-\text{NMe}_2$,
 - un grupo de fórmula $-(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$, donde m es 0, 1 ó 2,
 - un grupo de fórmula $-(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^{25}$, donde n es 0, 1 ó 2, y donde R^{25} es alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, o
 - un grupo de fórmula $-(\text{CH}_2)_n\text{CONHR}^{25}$, donde n es 0, 1 ó 2, y donde R^{25} es alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono,
- (vii) un grupo cuaternario de fórmula



donde R^{26} , R^{27} y R^{28} son cada uno, independientemente, un grupo alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 7 átomos de carbono y Q^- es un ion contrario farmacéuticamente aceptable,

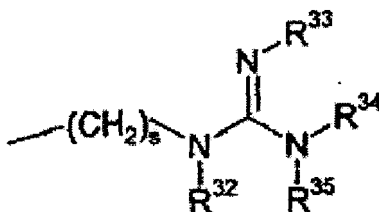
- (viii) un grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,
- grupos ácido carboxílico ramificados o no ramificados de 3 a 6 átomos de carbono,
 - grupos ácido fosfónico ramificados o no ramificados de 2 a 6 átomos de carbono,
 - grupos ácido sulfónico ramificados o no ramificados de 2 a 6 átomos de carbono,
 - grupos amidino de fórmula



ES 2 316 374 T3

donde r es 2, 3, 4, 5 ó 6, y R^{29} , R^{30} y R^{31} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y donde dos de R^{29} , R^{30} y R^{31} pueden además constituir un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el o los átomos de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,

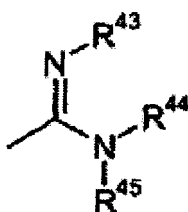
(F) grupos guanidino de fórmula



donde s es 2, 3, 4, 5 ó 6, y R^{32} , R^{33} , R^{34} y R^{35} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y donde dos de R^{32} , R^{33} , R^{34} y R^{35} pueden constituir adicionalmente un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el o los átomos de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,

(G) fenilo, donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo fenilo están opcional e independientemente sustituidos por:

- (i) alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,
- (ii) $-\text{COOH}$,
- (iii) $-\text{SO}_2\text{OH}$,
- (iv) $-\text{PO}(\text{OH})_2$,
- (v) un grupo de fórmula $-\text{COOR}^{36}$, donde R^{36} es alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono,
- (vi) un grupo de fórmula $-\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$, donde R^{37} y R^{38} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o acilo de 1 a 7 átomos de carbono, o donde R^{37} y R^{38} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,
- (vii) un grupo de fórmula $-\text{CONR}^{39}\text{R}^{40}$, donde R^{39} y R^{40} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o donde R^{39} y R^{40} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono de dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ o $-\text{NMe}-$,
- (viii) un grupo de fórmula $-\text{OR}^{41}$, donde R^{41} es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono,
- (ix) un grupo de fórmula $-\text{SR}^{42}$, donde R^{42} es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono,
- (x) $-\text{CN}$, o
- (xi) un grupo amidino de fórmula



ES 2 316 374 T3

donde R^{43} , R^{44} y R^{45} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y donde dos de R^{43} , R^{44} y R^{45} pueden constituir adicionalmente un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el o los átomos de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,

- (H) grupos de fórmula $-NR^{46}R^{47}$, donde R^{46} y R^{47} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, fenilo que está opcionalmente monosustituido con halógeno, o R^{100c} , donde R^{100c} es como se ha definido aquí anteriormente,
- (I) grupos heterocíclicos saturados o insaturados seleccionados a partir de la clase constituida por pirroli- nilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, donde dichos grupos hetero- cíclicos están opcionalmente mono- o poli-sustituidos con restos seleccionados independientemente de la clase constituida por:
- (i) oxo,
- (ii) $-OR^{101}$, donde R^{101} es:
- (a) un átomo de hidrógeno,
- (b) alquilo de 1 a 7 carbonos, donde cualquier átomo de hidrógeno de dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con $-OH$, $-OR^{110}$ (donde R^{110} es un resto alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), $-NH_2$, $-NHMe$ o $-NMe_2$,
- (c) acilo de 1 a 7 carbonos, donde cualquier átomo de hidrógeno de dicho grupo acilo está opcionalmente sustituido por $-OH$, $-OR^{111}$ (donde R^{111} es un resto alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), $-NH_2$, $-NHMe$ o $-NMe_2$,
- (d) $-CONR^{102}R^{103}$, donde R^{102} y R^{103} son cada uno, independientemente, un átomo de hidró- geno o alquilo de 1 a 7 átomos, o donde R^{102} y R^{103} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay en- tre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono en dicho puente hidrocarbonado está sustituido opcionalmente por $-O-$, $-NH-$ o $-NMe-$, o
- (e) $-COOR^{104}$, donde R^{104} es alquilo de 1 a 7 átomos,
- (iii) $-CONR^{105}R^{106}$, donde R^{105} y R^{106} son cada uno, independientemente,
- (a) un átomo de hidrógeno,
- (b) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos o cicloalquilo de 3 a 7 átomos,
- (c) benzoílo,
- (d) bencilo o
- (e) fenilo, donde dicho anillo de fenilo está opcionalmente mono- o poli-sustituido con $-OR^{112}$, donde R^{112} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,
- o, donde R^{105} y R^{106} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono de dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por $-O-$, $-NH-$ o $-NMe-$,
- (iv) $-COOR^{107}$, donde R^{107} es un átomo de hidrógeno, o alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono,
- (v) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono, alquenilo o alquinilo de 2 a 7 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 carbonos, donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido por un resto selecciona- do independientemente de la clase constituida por:
- (a) oxo,
- (b) $-OH$,
- (c) $-OR^{113}$, donde R^{113} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

ES 2 316 374 T3

- (d) $-\text{OCOCH}_3$,
- (e) $-\text{NH}_2$,
- 5 (f) $-\text{NHMe}$,
- (g) $-\text{NMe}_2$,
- (h) $-\text{CO}_2\text{H}$, e
- 10 (i) $-\text{CO}_2\text{R}^{114}$, donde R^{114} es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 carbonos,
- (vi) acilo de 1 a 7 átomos de carbono, que puede ser lineal, ramificado o cíclico, y donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo acilo está opcionalmente sustituido por un resto seleccionado independientemente de la clase constituida por:
- 15 (a) $-\text{OH}$,
- (b) $-\text{OR}^{115}$, donde R^{115} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,
- 20 (c) $-\text{NH}_2$,
- (d) $-\text{NHMe}$,
- 25 (e) $-\text{NMe}_2$,
- (f) $-\text{NHCOMe}$,
- (g) oxo ,
- 30 (h) $-\text{CO}_2\text{R}^{116}$, donde R^{116} es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,
- (i) $-\text{CN}$,
- 35 (j) los átomos de halógeno,
- (k) heterociclos seleccionados de la clase constituida por pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, y
- 40 (l) arilo o heteroarilo seleccionado de la clase constituida por fenilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo y oxazolilo,
- (vii) $-\text{SO}_2\text{R}^{108}$, donde R^{108} es:
- 45 (a) arilo o heteroarilo que se selecciona del grupo constituido por fenilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo y pirazolilo, donde dicho resto arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y $-\text{OR}^{117}$ (donde R^{117} es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),
- 50 (b) un grupo heterocíclico seleccionado de la clase constituida por pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, donde dicho grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos y $-\text{OR}^{118}$ (donde R^{118} es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o
- 55 (c) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos, donde dicho resto alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y $-\text{OR}^{119}$ (donde R^{119} es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),
- 60 (viii) $-\text{COR}^{109}$, donde R^{109} es:
- 65 (a) arilo o heteroarilo que se selecciona de la clase constituida por fenilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo y pirazolilo, donde dicho resto arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase

ES 2 316 374 T3

constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y -OR¹²⁰ (donde R¹²⁰ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),

- (b) un grupo heterocíclico seleccionado de la clase constituida por pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, alquilos lineales o ramificados de 1 a 6 carbonos, u -OR¹²¹ (donde R¹²¹ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o
- (c) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos, donde dicho resto alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y -OR¹²² (donde R¹²² es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),
- (ix) -CHO,
- (x) los átomos de halógeno, y
- (xi) arilo o heteroarilo que se selecciona de la clase constituida por fenilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo e imidazolilo,
- (J) los átomos de halógeno,
- (K) -CN,
- X es un átomo de oxígeno;
- R³ es alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 3 átomos de carbono;
- R⁴ es un grupo de fórmula -CH₂R⁵⁵, donde:
- R⁵⁵ es:
- fenilo, que está opcionalmente sustituido en la posición 4 con:
- (A) R^{59c}, que es arilo o heteroarilo seleccionado de la clase constituida por fenilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo y furilo, donde uno de los átomos de hidrógeno de dicho grupo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por:
- (i) alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cuyo grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente mono- o polisustituido con halógeno u oxo,
- (ii) -CN,
- (iii) nitro, o
- (iv) halógeno,
- (B) metilo,
- (C) alquilo ramificado o no ramificado de 2 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cuyo grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente monosustituido con halógeno u oxo,
- (D) un grupo de fórmula -COOR⁶⁷, donde R⁶⁷ es alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono,
- (E) un grupo de fórmula -COR⁷², donde R⁷² es un átomo de hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono,
- (F) un grupo de fórmula -OR⁷³, donde R⁷³ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, fluoroalquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono,
- (G) -CN,
- (H) nitro, o

(I) halógeno;

R^5 es Cl;

5 Z es $=C(H)-$; y

R^7 es Cl;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10

5. Un compuesto de fórmula I, según la reivindicación 1, donde:

15 A^1 es $=N-$;

15

A^2 es $=C(H)-$;

D es $=C(H)-$, $=C(SO_2R^1)-$ o $=C(C(O)R^1)-$, donde R^1 se selecciona de la clase constituida por:

20

(A) $-R^{100d}$, que es:

alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo o cicloalqueno de 3 a 6 átomos de carbono, en cuyo grupo alquilo, alqueno, cicloalquilo o cicloalqueno uno o más átomos de hidrógeno están opcionalmente e independientemente sustituidos por:

25

(i) oxo,

(ii) un grupo de fórmula $-COOR^{18}$, donde R^{18} es alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,

30

(iii) un grupo de fórmula $-CONR^{19}R^{20}$, donde R^{19} y R^{20} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o donde R^{19} y R^{20} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono en dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por $-O-$, $-NH-$ o $-NMe-$,

35

(iv) un grupo de fórmula $-OR^{21}$, donde R^{21} es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo o acilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono, donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo o acilo están opcionalmente sustituidos por un grupo seleccionado independientemente de la clase constituida por $-OH$, $-O$ -alquilo (donde el resto alquilo contiene 1 a 6 átomos de carbono), $-NH_2$, $-NHMe$ y $-NMe_2$,

40

(v) un grupo de fórmula $-NR^{23}R^{24}$, donde R^{23} y R^{24} son cada uno, independientemente,

45

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) alquilo o acilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, donde dicho uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo o acilo están opcionalmente sustituidos por un grupo seleccionado independientemente de la clase constituida por $-OH$, $-O$ -alquilo (donde el resto alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono), $-NH_2$, $-NHMe$ y $-NMe_2$,

50

(c) un grupo de fórmula $-(CH_2)_mCOOH$, donde m es 0, 1 ó 2,

55

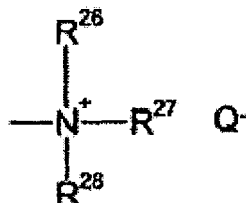
(d) un grupo de fórmula $-(CH_2)_nCOOR^{25}$, donde n es 0, 1 ó 2, y donde R^{25} es alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, o

60

(e) un grupo de fórmula $-(CH_2)_nCONHR^{25}$, donde n es 0, 1 ó 2, y donde R^{25} es alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono,

65

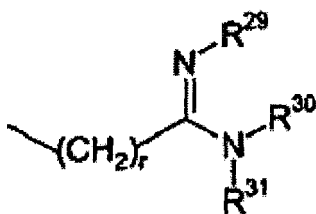
(vi) un grupo cuaternario de fórmula



donde R^{26} , R^{27} y R^{28} son cada uno, independientemente, un grupo alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 7 átomos de carbono y Q^- es un ion contrario farmacéuticamente aceptable, o

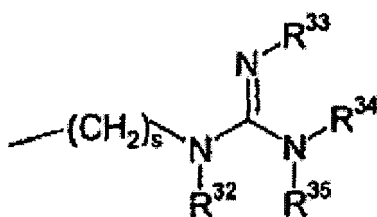
(vii) un grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,

- (B) grupos ácido carboxílico ramificados o no ramificados de 3 a 6 átomos de carbono,
- (C) grupos ácido fosfónico ramificados o no ramificados de 2 a 6 átomos de carbono,
- (D) grupos ácido sulfónico ramificados o no ramificados de 2 a 6 átomos de carbono,
- (E) grupos amidino de fórmula



donde r es 2, 3, 4, 5 ó 6, y R^{29} , R^{30} y R^{31} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y donde dos de R^{29} , R^{30} y R^{31} pueden además constituir un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el o los átomo(s) de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,

(F) grupos guanidino de fórmula



donde s es 2, 3, 4, 5 ó 6, y R^{32} , R^{33} , R^{34} y R^{35} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y donde dos de R^{32} , R^{33} , R^{34} y R^{35} pueden constituir adicionalmente un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el o los átomos de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico,

- (G) grupos de fórmula $-\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$, donde R^{46} y R^{47} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, fenilo que está opcionalmente monosustituido con halógeno, o R^{100d} , donde R^{100d} es como se ha definido aquí anteriormente,
- (H) grupos heterocíclicos saturados o insaturados seleccionados a partir de la clase constituida por pirrolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, donde dichos grupos hetero-

ES 2 316 374 T3

cíclicos están opcionalmente mono- o poli-sustituídos con restos seleccionados independientemente de la clase constituida por:

- (i) oxo,
- (ii) $-\text{OR}^{101}$, donde R^{101} es:
 - (a) un átomo de hidrógeno,
 - (b) alquilo de 1 a 7 carbonos, donde cualquier átomo de hidrógeno de dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{110}$ (donde R^{110} es un resto alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), $-\text{NH}_2$, $-\text{NHMe}$ o $-\text{NMe}_2$,
 - (c) acilo de 1 a 7 carbonos, donde cualquier átomo de hidrógeno de dicho grupo acilo está opcionalmente sustituido por $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{111}$ (donde R^{111} es un resto alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), $-\text{NH}_2$, $-\text{NHMe}$ o $-\text{NMe}_2$,
 - (d) $-\text{CONR}^{102}\text{R}^{103}$, donde R^{102} y R^{103} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos, o donde R^{102} y R^{103} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono en dicho puente hidrocarbonado está sustituido opcionalmente por $-\text{O}$ -, $-\text{NH}$ - o $-\text{NMe}$ -, o
 - (e) $-\text{COOR}^{104}$, donde R^{104} es alquilo de 1 a 7 átomos,
- (iii) $-\text{CONR}^{105}\text{R}^{106}$, donde R^{105} y R^{106} son cada uno, independientemente:
 - (a) un átomo de hidrógeno,
 - (b) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos o cicloalquilo de 3 a 7 átomos,
 - (c) benzofilo,
 - (d) bencilo o
 - (e) fenilo, donde dicho anillo de fenilo está opcionalmente mono- o poli-sustituido con $-\text{OR}^{112}$, donde R^{112} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

o, donde R^{105} y R^{106} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono de dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por $-\text{O}$ -, $-\text{NH}$ - o $-\text{NMe}$ -,
- (iv) $-\text{COOR}^{107}$, donde R^{107} es un átomo de hidrógeno, o alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono,
- (v) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono, alqueno o alquino de 2 a 7 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 carbonos, donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo, alqueno, alquino o cicloalquilo está opcionalmente sustituido por un resto seleccionado independientemente de la clase constituida por:
 - (a) oxo,
 - (b) $-\text{OH}$,
 - (c) $-\text{OR}^{113}$, donde R^{113} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.
 - (d) $-\text{OCOCH}_3$,
 - (e) $-\text{NH}_2$,
 - (f) $-\text{NHMe}$,
 - (g) $-\text{NMe}_2$,
 - (h) $-\text{CO}_2\text{H}$, y

ES 2 316 374 T3

- (i) $-\text{CO}_2\text{R}^{114}$, donde R^{114} es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 carbonos,
- (vi) acilo de 1 a 7 átomos de carbono, que puede ser lineal, ramificado o cíclico, y donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo acilo está opcionalmente sustituido por un resto seleccionado independientemente de la clase constituida por:
- (a) $-\text{OH}$,
- (b) $-\text{OR}^{115}$, donde R^{115} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,
- (c) $-\text{NH}_2$,
- (d) $-\text{NHMe}$,
- (e) $-\text{NMe}_2$,
- (f) $-\text{NHCOMe}$,
- (g) oxo ,
- (h) $-\text{CO}_2\text{R}^{116}$, donde R^{116} es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,
- (i) $-\text{CN}$,
- (j) los átomos de halógeno,
- (k) heterociclos seleccionados de la clase constituida por pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, y
- (l) arilo o heteroarilo seleccionado de la clase constituida por fenilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo y oxazolilo,
- (vii) $-\text{SO}_2\text{R}^{108}$, donde R^{108} es:
- (a) arilo o heteroarilo que se selecciona del grupo constituido por fenilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo y pirazolilo, donde dicho resto arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y $-\text{OR}^{117}$ (donde R^{117} es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),
- (b) un grupo heterocíclico seleccionado de la clase constituida por pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, donde dicho grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos y $-\text{OR}^{118}$ (donde R^{118} es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o
- (c) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos, donde dicho resto alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y $-\text{OR}^{119}$ (donde R^{119} es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),
- (viii) $-\text{COR}^{109}$, donde R^{109} es:
- (a) arilo o heteroarilo que se selecciona de la clase constituida por fenilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo y pirazolilo, donde dicho resto arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y $-\text{OR}^{120}$ (donde R^{120} es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),
- (b) un grupo heterocíclico seleccionado de la clase constituida por pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, donde dicho heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, u $-\text{OR}^{121}$ (donde R^{121} es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o
- (c) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos, donde dicho resto alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de

ES 2 316 374 T3

halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y $-OR^{122}$ (donde R^{122} es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),

(ix) $-CHO$,

(x) los átomos de halógeno, y

(xi) arilo o heteroarilo que se selecciona de la clase constituida por fenilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo e imidazolilo, y

(I) los átomos de halógeno,

X es un átomo de oxígeno;

R^3 es alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 3 átomos de carbono;

R^4 es un grupo de fórmula $-CH_2R^{55}$, donde:

R^{55} es:

fenilo, que está opcionalmente sustituido en la posición 4 con:

(A) R^{59d} , que es arilo o heteroarilo seleccionado de la clase constituida por fenilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo y furilo, donde uno de los átomos de hidrógeno de dicho grupo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por:

(i) alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cuyo grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente mono- o polisustituido con halógeno u oxo,

(ii) $-CN$,

(iii) nitro, o

(iv) halógeno,

(B) metilo,

(C) alquilo ramificado o no ramificado de 2 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cuyo grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente monosustituido con halógeno u oxo,

(D) un grupo de fórmula $-COOR^{67}$, donde R^{67} es alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono,

(E) un grupo de fórmula $-COR^{72}$, donde R^{72} es un átomo de hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono,

(F) un grupo de fórmula $-OR^{73}$, donde R^{73} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, o fluoroalquilo o acilo de 1 a 7 átomos de carbono,

(G) $-CN$,

(H) nitro, o

(I) halógeno;

R^5 es Cl;

Z es $=C(H)-$; y

R^7 es Cl;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

ES 2 316 374 T3

6. Un compuesto de fórmula I, según la reivindicación 1, en el que:

A¹ es =N-;

5 A² es =C(H)-;

D es =C(SO₂R¹)- o =C(C(O)R¹)-, donde R¹ se selecciona de la clase constituida por:

(A) -R^{100e}, que es:

alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo o cicloalqueno de 3 a 6 átomos de carbono, en cuyo grupo alquilo, alqueno, cicloalquilo o cicloalqueno uno o más átomos de hidrógeno están opcionalmente e independientemente sustituidos por:

(i) oxo,

(ii) un grupo de fórmula -COOR¹⁸, donde R¹⁸ es alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,

(iii) un grupo de fórmula -CONR¹⁹R²⁰, donde R¹⁹ y R²⁰ son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o donde R¹⁹ y R²⁰ constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono en dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por -O-, -NH- o -NMe-,

(iv) un grupo de fórmula -OR²¹, donde R²¹ es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo o acilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono, donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo o acilo están opcionalmente sustituidos por un grupo seleccionado independientemente de la clase constituida por -OH, -O-alquilo (donde el resto alquilo contiene 1 a 6 átomos de carbono), -NH₂, -NHMe y -NMe₂, o

(v) un grupo de fórmula -NR²³R²⁴, donde R²³ y R²⁴ son cada uno, independientemente,

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) alquilo o acilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, donde dicho o dichos átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo o acilo están opcionalmente sustituidos por un grupo seleccionado independientemente de la clase constituida por -OH, -O-alquilo (donde el resto alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono), -NH₂, -NHMe y -NMe₂,

(c) un grupo de fórmula -(CH₂)_mCOOH, donde m es 0, 1 ó 2,

(d) un grupo de fórmula -(CH₂)_nCOOR²⁵, donde n es 0, 1 ó 2, y donde R²⁵ es alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, o

(e) un grupo de fórmula -(CH₂)_nCONHR²⁵, donde n es 0, 1 ó 2, y donde R²⁵ es alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono,

(B) grupos de fórmula -NR⁴⁶R⁴⁷, donde R⁴⁶ y R⁴⁷ son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, fenilo que está opcionalmente monosustituido con halógeno, o R^{100e}, donde R^{100e} es como se ha definido aquí anteriormente, y

(C) grupos heterocíclicos saturados o insaturados seleccionados a partir de la clase constituida por pirrolidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, donde dichos grupos heterocíclicos están opcionalmente mono- o poli-sustituidos con restos seleccionados independientemente de la clase constituida por:

(i) oxo,

(ii) -OR¹⁰¹, donde R¹⁰¹ es:

(a) un átomo de hidrógeno,

ES 2 316 374 T3

- (b) alquilo de 1 a 7 carbonos, donde cualquier átomo de hidrógeno de dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con -OH, -OR¹¹⁰ (donde R¹¹⁰ es un resto alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), -NH₂, -NHMe o -NMe₂,
- 5 (c) acilo de 1 a 7 carbonos, donde cualquier átomo de hidrógeno de dicho grupo acilo está opcionalmente sustituido por -OH, -OR¹¹¹ (donde R¹¹¹ es un resto alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), -NH₂, -NHMe o -NMe₂,
- 10 (d) -CONR¹⁰²R¹⁰³, donde R¹⁰² y R¹⁰³ son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos, o donde R¹⁰² y R¹⁰³ constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono de dicho puente hidrocarbonado está sustituido opcionalmente por -O-, -NH- o -NMe-, o
- 15 (e) -COOR¹⁰⁴, donde R¹⁰⁴ es alquilo de 1 a 7 átomos,
- (iii) -CONR¹⁰⁵R¹⁰⁶, donde R¹⁰⁵ y R¹⁰⁶ son cada uno, independientemente:
- 20 (a) un átomo de hidrógeno, o
- (b) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos o cicloalquilo de 3 a 7 átomos,
- 25 o, donde R¹⁰⁵ y R¹⁰⁶ constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono de dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por -O-, -NH- o -NMe-,
- (iv) -COOR¹⁰⁷, donde R¹⁰⁷ es un átomo de hidrógeno, o alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono,
- 30 (v) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono, alqueno o alquino de 2 a 7 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 carbonos, donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo, alqueno, alquino o cicloalquilo está opcionalmente sustituido por un resto seleccionado independientemente de la clase constituida por:
- 35 (a) oxo,
- (b) -OH,
- 40 (c) -OR¹¹³, donde R¹¹³ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.
- (d) -OCOCH₃,
- 45 (e) -NH₂,
- (f) -NHMe,
- (g) -NMe₂,
- 50 (h) -CO₂H, e
- (i) -CO₂R¹¹⁴, donde R¹¹⁴ es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 carbonos,
- 55 (vi) acilo de 1 a 7 átomos de carbono, que puede ser lineal, ramificado o cíclico, y donde uno o más átomos de hidrógeno de dicho grupo acilo está opcionalmente sustituido por un resto seleccionado independientemente de la clase constituida por:
- 60 (a) -OH,
- (b) -OR¹¹⁵, donde R¹¹⁵ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,
- (c) -NH₂,
- 65 (d) -NHMe,
- (e) -NMe₂,

ES 2 316 374 T3

- (f) -NHCOMe,
- (g) oxo,
- 5 (h) -CO₂R¹¹⁶, donde R¹¹⁶ es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,
- (i) -CN,
- 10 (j) los átomos de halógeno,
- (k) heterociclos seleccionados de la clase constituida por pirrolidinilo, piperidinilo, piperazini-
nilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, y
- 15 (l) arilo o heteroarilo seleccionado de la clase constituida por fenilo, tiofenilo, piridilo, piri-
midinilo, furilo, pirrolilo y oxazolilo,
- (vii) -SO₂R¹⁰⁸, donde R¹⁰⁸ es:
- 20 (a) fenilo, donde dicho resto fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más restos selec-
cionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de
1 a 6 carbonos, y -OR¹¹⁷ (donde R¹¹⁷ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),
- 25 (b) un grupo heterocíclico seleccionado de la clase constituida por pirrolidinilo, piperidinilo,
piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, donde dicho grupo heterocíclico está opcio-
nalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los
átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos y -OR¹¹⁸ (donde R¹¹⁸
es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o
- 30 (c) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos, donde dicho resto alquilo está opcionalmente
sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de
halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y -OR¹¹⁹ (donde R¹¹⁹ es hidrógeno
o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),
- 35 (viii) -COR¹⁰⁹, donde R¹⁰⁹ es:
- (a) fenilo, donde dicho resto de fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más restos
seleccionados de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramifi-
cado de 1 a 6 carbonos, y -OR¹²⁰ (donde R¹²⁰ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de
40 carbono),
- (b) un grupo heterocíclico seleccionado de la clase constituida por pirrolidinilo, piperidinilo,
piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, donde dicho heterociclilo está opcionalmente
sustituido con uno o más halógenos, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, u
-OR¹²¹ (donde R¹²¹ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o
- 45 (c) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos, donde dicho resto alquilo está opcionalmente
sustituido con uno o más restos seleccionados de la clase constituida por los átomos de
halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y -OR¹²² (donde R¹²² es hidrógeno
o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), y
- 50 (ix) -CHO,
- X es un átomo de oxígeno;
- 55 R³ es alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 3 átomos de carbono;
- R⁴ es un grupo de fórmula -CH₂R⁵⁵, donde:
- 60 R⁵⁵ es:
- fenilo, que está opcionalmente sustituido en la posición 4 con:
- (A) R^{59e}, que es arilo o heteroarilo seleccionado de la clase constituida por fenilo, tiofenilo, piridilo,
pirimidinilo y furilo, donde uno de los átomos de hidrógeno de dicho grupo arilo o heteroarilo
65 está opcionalmente sustituido con:
- (i) metilo,

- (ii) -CN,
- (iii) nitro, o
- (iv) halógeno,

- (B) metilo,
- (C) -CN,
- (D) nitro, o
- (E) halógeno;

R^5 es Cl;

Z es $=C(H)-$; y

R^7 es Cl;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. Un compuesto de fórmula I, según la reivindicación 1, en el que:

A^1 es $=N-$;

A^2 es $=C(H)-$;

D es $=C(SO_2R^1)-$ o $=C(C(O)R^1)-$, donde R^1 se selecciona de la clase constituida por:

(A) $-R^{100e}$, que es:

alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, en cuyo grupo alquilo o cicloalquilo uno a tres átomos de hidrógeno están opcional e independientemente sustituidos por:

(i) oxo,

(ii) un grupo de fórmula $-COOR^{18}$, donde R^{18} es alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,

(iii) un grupo de fórmula $-CONR^{19}R^{20}$, donde R^{19} y R^{20} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o donde R^{19} y R^{20} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono en dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por $-O-$, $-NH-$ o $-NMe-$,

(iv) un grupo de fórmula $-OR^{21}$, donde R^{21} es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo o acilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono, o

(v) un grupo de fórmula $-NR^{23}R^{24}$, donde R^{23} y R^{24} son cada uno, independientemente,

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) alquilo o acilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,

(c) un grupo de fórmula $-(CH_2)_mCOOH$, donde m es 0, 1 ó 2,

(d) un grupo de fórmula $-(CH_2)_nCOOR^{25}$, donde n es 0, 1 ó 2, y donde R^{25} es alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, o

(e) un grupo de fórmula $-(CH_2)_nCONHR^{25}$, donde n es 0, 1 ó 2, y donde R^{25} es alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, y

ES 2 316 374 T3

(B) grupos heterocíclicos saturados o insaturados seleccionados a partir de la clase constituida por pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, donde dichos grupos heterocíclicos están opcionalmente mono- o di-sustituídos con restos seleccionados independientemente de la clase constituida por:

- (i) oxo,
- (ii) $-OR^{101}$, donde R^{101} es:
 - (a) un átomo de hidrógeno,
 - (b) alquilo de 1 a 7 carbonos, donde un átomo de hidrógeno de dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con $-OH$, $-OR^{110}$ (donde R^{110} es un resto alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), $-NH_2$, $-NHMe$ o $-NMe_2$,
 - (c) acilo de 1 a 7 carbonos, donde un átomo de hidrógeno de dicho grupo acilo está opcionalmente sustituido por $-OH$, $-OR^{111}$ (donde R^{111} es un resto alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), $-NH_2$, $-NHMe$ o $-NMe_2$,
 - (d) $-CONR^{102}R^{103}$, donde R^{102} y R^{103} son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos, o donde R^{102} y R^{103} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono en dicho puente hidrocarbonado está sustituido opcionalmente por $-O-$, $-NH-$ o $-NMe-$, o
 - (e) $-COOR^{104}$, donde R^{104} es alquilo de 1 a 7 átomos,
- (iii) $-CONR^{105}R^{106}$, donde R^{105} y R^{106} son cada uno, independientemente:
 - (a) un átomo de hidrógeno, o
 - (b) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos o cicloalquilo de 3 a 7 átomos, donde dicho grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente monosustituido con OH , $-OR^{123}$ (donde R^{123} es un resto alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo,
o, donde R^{105} y R^{106} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono en dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por $-O-$, $-NH-$ o $-NMe-$,
- (iv) $-COOR^{107}$, donde R^{107} es un átomo de hidrógeno, o alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono,
- (v) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 7 carbonos, donde uno a tres átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido por un resto seleccionado independientemente de la clase constituida por:
 - (a) oxo,
 - (b) $-OH$,
 - (c) $-OR^{113}$, donde R^{113} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.
 - (d) $-OCOCH_3$,
 - (e) $-NH_2$,
 - (f) $-NHMe$,
 - (g) $-NMe_2$,
 - (h) $-CO_2H$, e
 - (i) $-CO_2R^{114}$, donde R^{114} es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 carbonos,

ES 2 316 374 T3

(vi) acilo de 1 a 7 átomos de carbono, que puede ser lineal, ramificado o cíclico, y donde uno o dos átomos de hidrógeno de dicho grupo acilo está opcionalmente sustituido por un resto seleccionado independientemente de la clase constituida por:

- (a) -OH,
- (b) -OR¹¹⁵, donde R¹¹⁵ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,
- (c) -NH₂,
- (d) -NHMe,
- (e) -NMe₂,
- (f) -NHCOMe,
- (g) oxo,
- (h) -CO₂R¹¹⁶, donde R¹¹⁶ es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,
- (i) -CN,
- (j) los átomos de halógeno,
- (k) heterociclos seleccionados de la clase constituida por pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, y
- (l) arilo o heteroarilo seleccionado de la clase constituida por fenilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo y oxazolilo,

(vii) -SO₂R¹⁰⁸, donde R¹⁰⁸ es:

- (a) fenilo, donde dicho resto fenilo está opcionalmente sustituido con un resto seleccionado de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y -OR¹¹⁷ (donde R¹¹⁷ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),
- (b) un grupo heterocíclico seleccionado de la clase constituida por pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, donde dicho grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con un resto seleccionado de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y -OR¹¹⁸ (donde R¹¹⁸ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o
- (c) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos, donde dicho resto alquilo está opcionalmente sustituido con un resto seleccionado de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y -OR¹¹⁹ (donde R¹¹⁹ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),

(viii) -COR¹⁰⁹, donde R¹⁰⁹ es:

- (a) fenilo, donde dicho resto fenilo está opcionalmente sustituido con un resto seleccionado de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y -OR¹²⁰ (donde R¹²⁰ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),
- (b) un grupo heterocíclico seleccionado de la clase constituida por pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con un halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, u -OR¹²¹ (donde R¹²¹ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o
- (c) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos, donde dicho resto alquilo está opcionalmente sustituido con un resto seleccionado de la clase constituida por los átomos de halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, y -OR¹²² (donde R¹²² es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), y

(ix) -CHO,

X es un átomo de oxígeno;

ES 2 316 374 T3

R^3 es alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 3 átomos de carbono;

R^4 es un grupo de fórmula $-\text{CH}_2\text{R}^{55}$, donde:

R^{55} es:

fenilo, que está opcionalmente sustituido en la posición 4 con:

(A) R^{59e} , que es arilo o heteroarilo seleccionado de la clase constituida por fenilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo y furilo, donde uno de los átomos de hidrógeno de dicho grupo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con:

(i) metilo,

(ii) $-\text{CN}$,

(iii) nitro, o

(iv) halógeno,

(B) metilo,

(C) $-\text{CN}$,

(D) nitro, o

(E) halógeno;

R^5 es Cl;

Z es $=\text{C}(\text{H})-$; y

R^7 es Cl;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. Un compuesto de fórmula I, según la reivindicación 1, en el que:

A^1 es $=\text{N}-$;

A^2 es $=\text{C}(\text{H})-$;

D es $=\text{C}(\text{SO}_2\text{R}^1)-$, donde R^1 se selecciona de la clase constituida por:

(A) metilo, y

(B) grupos heterocíclicos saturados seleccionados a partir de la clase constituida por pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, donde dichos grupos heterocíclicos están opcionalmente mono- o disustituidos con restos seleccionados independientemente de la clase constituida por:

(i) oxo,

(ii) $-\text{OR}^{101}$, donde R^{101} es:

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) alquilo de 1 a 7 carbonos, donde un átomo de hidrógeno de dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido por $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{110}$ (donde R^{110} es un resto alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), $-\text{NH}_2$, $-\text{NHMe}$ o $-\text{NMe}_2$, o

(c) acilo de 1 a 7 carbonos, donde un átomo de hidrógeno de dicho grupo acilo está opcionalmente sustituido por $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{111}$ (donde R^{111} es un resto alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), $-\text{NH}_2$, $-\text{NHMe}$ o $-\text{NMe}_2$,

ES 2 316 374 T3

(iii) $-\text{CONR}^{105}\text{R}^{106}$, donde R^{105} y R^{106} son cada uno, independientemente:

(a) un átomo de hidrógeno, o

(b) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos o cicloalquilo de 3 a 7 átomos, donde dicho grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente monosustituido con $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{123}$ (donde R^{123} es un resto alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHMe}$, $-\text{NMe}_2$, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo,

o, donde R^{105} y R^{106} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el átomo de nitrógeno que hay entre ellos forman un anillo heterocíclico, y donde un átomo de carbono de dicho puente hidrocarbonado está opcionalmente sustituido por $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ o $-\text{NMe}-$,

(iv) $-\text{COOR}^{107}$, donde R^{107} es un átomo de hidrógeno, o alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono,

(v) alquilo lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono, donde uno o dos átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo están opcionalmente sustituidos por restos seleccionados independientemente de la clase constituida por:

(a) oxo ,

(b) $-\text{OH}$,

(c) $-\text{O}^{113}$, donde R^{113} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

(d) $-\text{OCOCH}_3$,

(e) $-\text{NH}_2$,

(f) $-\text{NHMe}$,

(g) $-\text{NMe}_2$,

(h) $-\text{CO}_2\text{H}$, e

(i) $-\text{CO}_2\text{R}^{114}$, donde R^{114} es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 carbonos,

(vi) acilo de 1 a 7 átomos de carbono, que puede ser lineal, ramificado o cíclico, y donde uno o dos átomos de hidrógeno de dicho grupo acilo está opcionalmente sustituido por un resto seleccionado de la clase constituida por:

(a) $-\text{OH}$,

(b) $-\text{OR}^{115}$, donde R^{115} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

(c) $-\text{NH}_2$,

(d) $-\text{NHMe}$,

(e) $-\text{NMe}_2$,

(f) $-\text{NHCOMe}$,

(g) oxo ,

(h) $-\text{CO}_2\text{R}^{116}$, donde R^{116} es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,

(i) $-\text{CN}$

(j) los átomos de halógeno,

(k) heterociclos seleccionados de la clase constituida por pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, y

ES 2 316 374 T3

(l) arilo o heteroarilo seleccionado de la clase constituida por fenilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo y oxazolilo,

(vii) $-\text{SO}_2\text{R}^{108}$, donde R^{108} es:

(a) un grupo heterocíclico seleccionado de la clase constituida por pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, donde dicho grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con un resto seleccionado de la clase constituida por alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos y -OR¹¹⁸ (donde R¹¹⁸ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),

(viii) -COR¹⁰⁹, donde R¹⁰⁹ es:

(a) un grupo heterocíclico seleccionado de la clase constituida por pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con un halógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, u -OR¹²¹ (donde R¹²¹ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), y

(ix) $-\text{CHO}$,

X es un átomo de oxígeno;

R³ es metilo;

R^4 es un grupo de fórmula $-CH_2R^{55}$, donde:

R⁵⁵ es:

fenilo, que está opcionalmente sustituido en la posición 4 con:

(A) R^{59e}, que es arilo o heteroarilo seleccionado de la clase constituida por fenilo, piridilo y pirimidinilo.

(B) -CN,

(B) nitro, o

(C) halógeno;

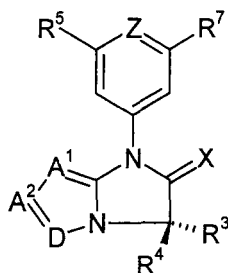
 R^5 es Cl;

Z es =C(H)-; y

 R^7 es Cl;

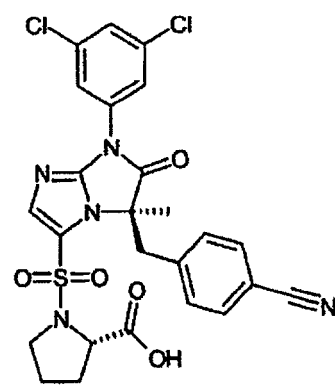
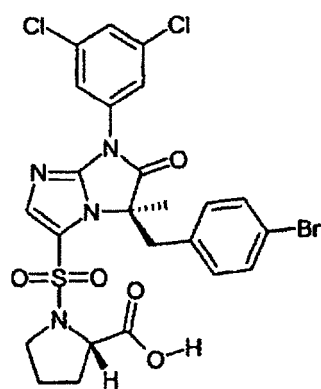
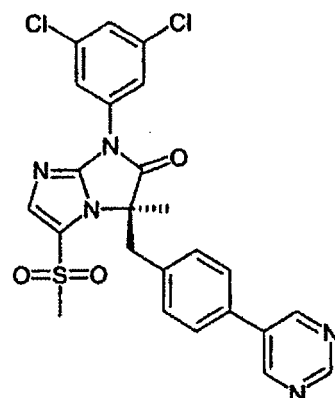
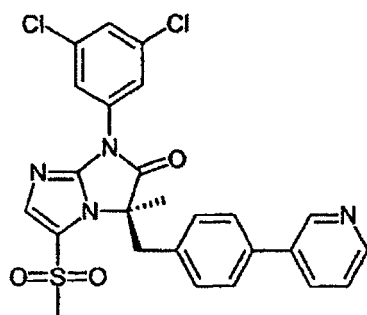
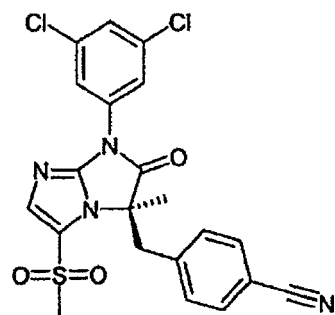
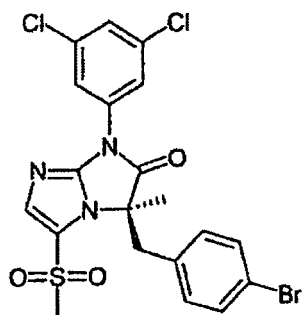
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

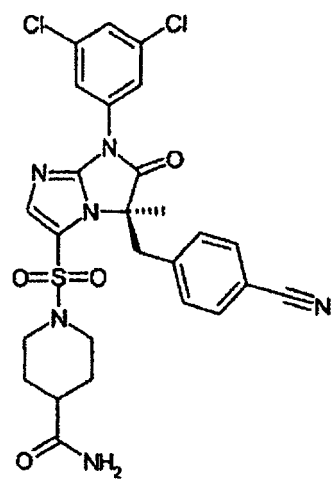
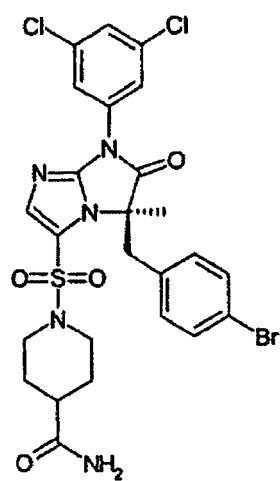
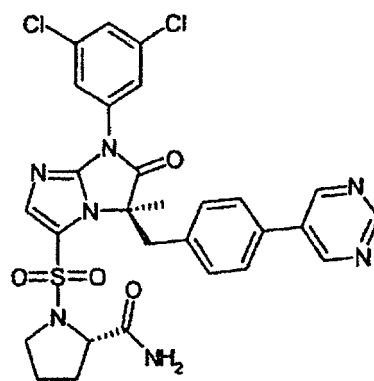
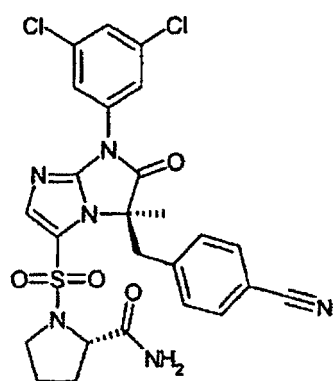
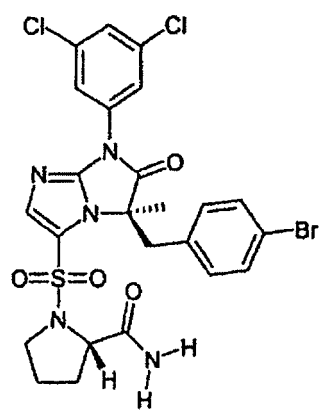
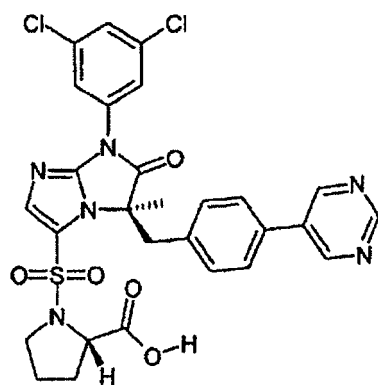
9. Un compuesto de la fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8, con la estereoquímica absoluta dibujada a continuación en la fórmula II (siguiente):

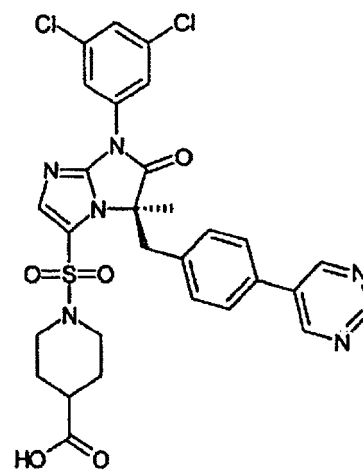
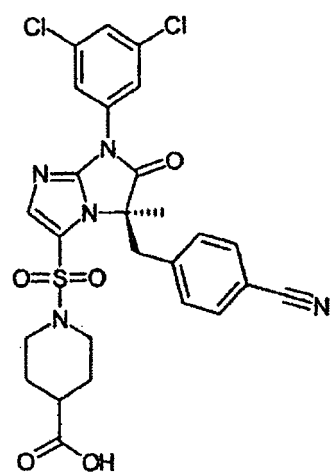
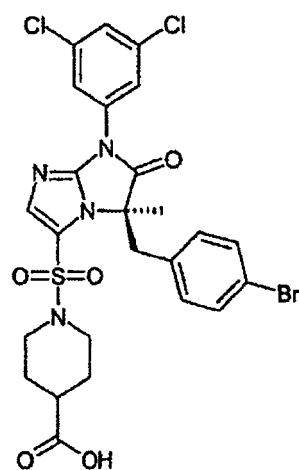
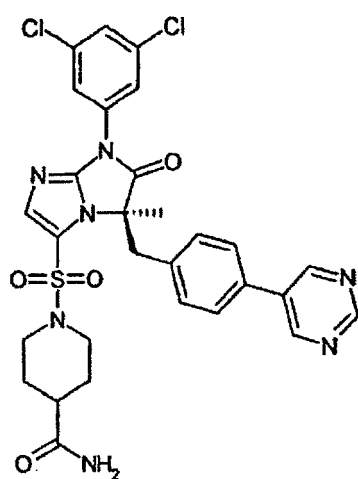


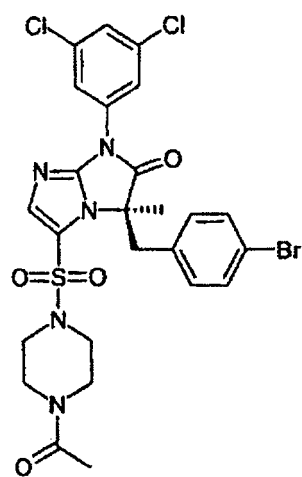
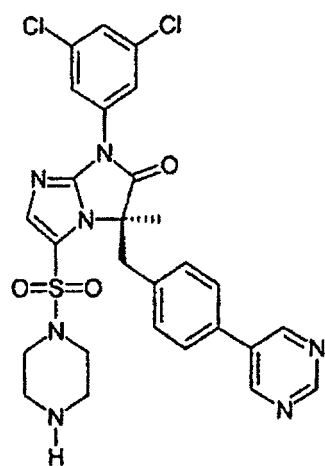
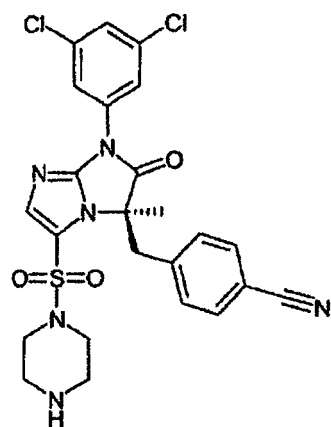
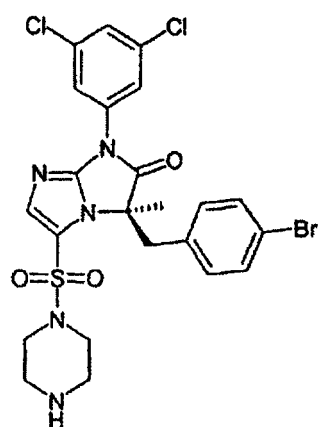
(II)

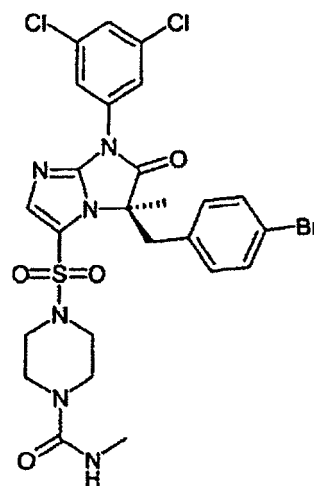
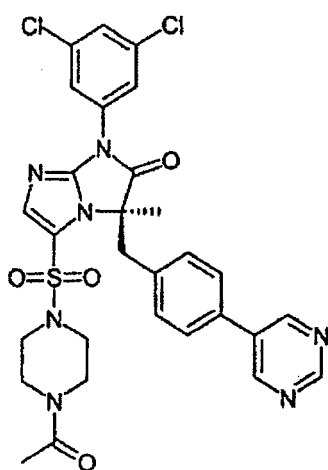
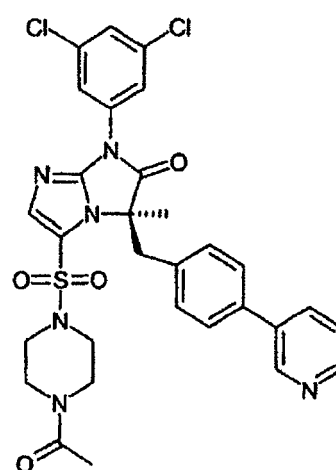
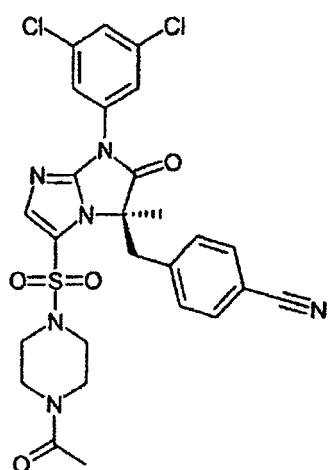
10. Un compuesto de fórmula I, según la reivindicación 1, seleccionado del grupo constituido por:

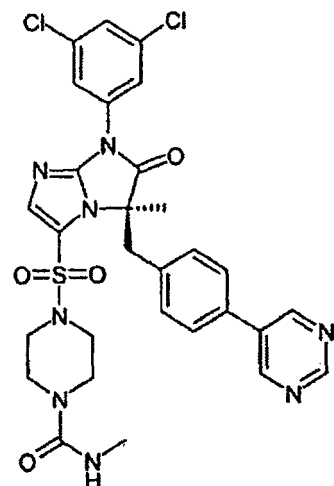
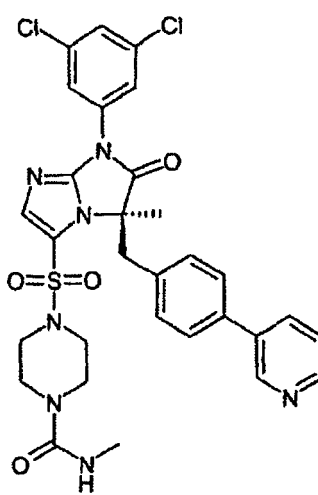
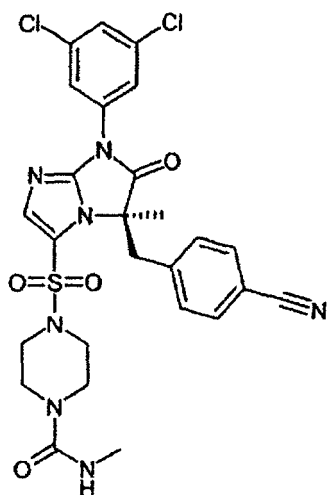












o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

11. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades inflamatorias o mediadas por las células inmunes.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o estado que se selecciona del grupo constituido por síndrome diséico agudo del adulto, choque, toxicidad por oxígeno, síndrome de lesiones multiorgánicas secundarias a septicemia, síndrome de lesiones multiorgánicas secundarias a traumatismo, lesión por reperfusión de tejido debida a una derivación cardiopulmonar, infarto de miocardio o uso con agentes trombolíticos, glomerulonefritis aguda, vasculitis, artritis reactiva, dermatosis con componentes inflamatorios agudos, apoplejía, lesiones térmicas, hemodiálisis, leucocitaféresis, colitis ulcerosa, enterocolitis necrotizante y síndrome asociado a la transfusión de granulocitos.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o estado que se selecciona del grupo constituido por psoriasis, rechazo de trasplantes de órganos/tejidos, reacciones de injerto frente a hospedante y enfermedades autoinmunes incluyendo el síndrome de Raynaud, tiroiditis autoinmune, dermatitis, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, diabetes mellitus dependiente de insulina, uveítis, enfermedades del intestino inflamado incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; y lupus eritematoso sistémico.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis del asma.

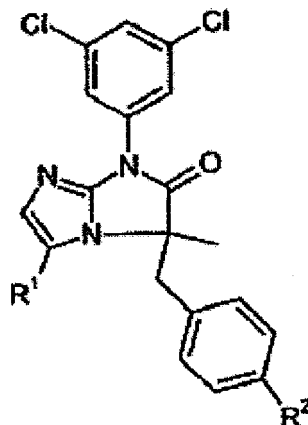
ES 2 316 374 T3

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de un estado que es toxicidad asociada con terapia citoquínica.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la psoriasis.

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10.

18. Un compuesto de fórmula



en la que

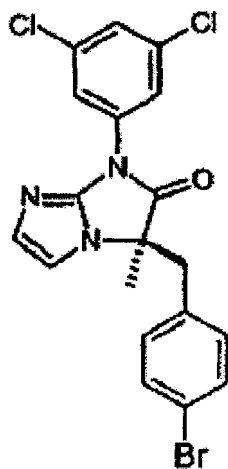
R^1 se selecciona de la clase constituida por:

- (A) hidrógeno,
- (B) los átomos de halógeno, y
- (C) $SO_2^-M^+$, donde M^+ es
 - (i) Li^+ ,
 - (ii) Na^+ ,
 - (iii) K^+ o
 - (iv) MgX^+ , donde X es un halógeno; y

R^2 se selecciona de la clase constituida por:

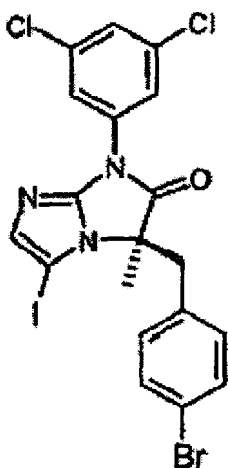
- (A) los átomos de halógeno,
- (B) arilo, seleccionado de la clase de
 - (i) fenilo,
 - (ii) piridilo, y
 - (iii) pirimidilo, y
- (C) CN.

19. De acuerdo con la reivindicación 18, el compuesto de la fórmula siguiente:



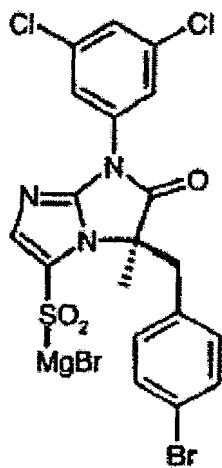
1

20. De acuerdo con la reivindicación 18, el compuesto de la fórmula siguiente:



2

21. De acuerdo con la reivindicación 18, el compuesto de la fórmula siguiente:



5