



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 319 700**

51 Int. Cl.:

C07D 215/54 (2006.01)	A61K 31/47 (2006.01)
C07D 241/44 (2006.01)	A61K 31/50 (2006.01)
C07D 213/82 (2006.01)	A61K 31/455 (2006.01)
C07D 217/26 (2006.01)	C07D 237/28 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)	C07D 307/85 (2006.01)
A61K 31/34 (2006.01)	C07D 333/70 (2006.01)
A61K 31/38 (2006.01)	C07D 235/24 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)	C07D 241/24 (2006.01)
C07D 209/42 (2006.01)	A61K 31/40 (2006.01)
C07D 277/68 (2006.01)	A61K 31/425 (2006.01)
C07D 221/04 (2006.01)	C07D 213/81 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)	C07D 401/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **98906013 .2**

96 Fecha de presentación : **05.02.1998**

97 Número de publicación de la solicitud: **0966443**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.12.1999**

54 Título: **Derivados amida del ácido heteroaril-hexanoico, su preparación y su uso como inhibidores selectivos de MIP-1 α por unión a su receptor CCR1.**

30 Prioridad: **26.02.1997 US 39169 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.05.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.05.2009

73 Titular/es: **PFIZER Inc.**
235 East 42nd Street
New York, New York 10017, US

72 Inventor/es: **Brown, Matthew, Frank;**
Kath, John, Charles y
Poss, Christopher, Stanley

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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

Derivados amida del ácido heteroaril-hexanoico, su preparación y su uso como inhibidores selectivos de MIP-1 α por unión a su receptor CCR1.

Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a nuevos derivados de ácido hexanoico, a procedimientos de uso y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

Los compuestos de la invención son inhibidores potentes y selectivos de la unión de MIP-1 α a su receptor CCR1 encontrado en las células inflamatorias e inmunomoduladoras (preferiblemente leucocitos y linfocitos). El receptor CCR1 en ocasiones también se denomina receptor CC-CKR1. Estos compuestos inhiben también MIP-1 α (y la quimioquina relacionada que se ha demostrado que interacciona con CCR1 (por ejemplo, RANTES y MCP-3)), induce la quimiotaxis de las células THP-1 y con los leucocitos humanos y son potencialmente útiles para el tratamiento o prevención de enfermedades autoinmunes (tales como artritis reumatoide, diabetes de tipo I (aparición reciente), enfermedad inflamatoria del intestino, neuritis óptica, psoriasis, esclerosis múltiple, polimialgia reumática, uveítis, y vasculitis), afecciones inflamatorias agudas y crónicas (tales como osteoartritis, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, síndrome de insuficiencia respiratoria en niños, lesión por reperfusión isquémica, y glomerulonefritis), afecciones alérgicas (tales como asma y dermatitis atópica), infección asociada con inflamación (tal como inflamación vírica (incluyendo influenza y hepatitis) y Guillian-Barre), rechazo de tejido trasplantado (crónico y agudo), rechazo de órganos (crónico y agudo), aterosclerosis, reestenosis, infectividad de VIH (uso de co-receptor), y enfermedades granulomatosas (incluyendo sarcoidosis, lepra y tuberculosis).

MIP-1 α y RANTES son péptidos quimiotácticos solubles (quimioquinas) producidos por células inflamatorias, en particular linfocitos CD8+, leucocitos polimorfonucleares (PMN) y macrófagos, *J. Biol. Chem.* 270 (30) 29671-29675 (1995). Estas quimioquinas actúan induciendo la migración y activación de células inflamatorias e inmunomoduladoras clave. Se han encontrado elevados niveles de quimioquinas en el fluido sinovial de pacientes con artritis reumatoide, pacientes crónicos y con rechazo de tejido trasplantado y en las secreciones nasales de pacientes con rinitis alérgica después de la exposición a alérgenos (Teran, *et al.*, *J. Immunol.*, 1806-1812 (1996), y Kuna *et al.*, *J. Allergy Clin. Immunol.* 321 (1994)). Los anticuerpos que interfieren con la interacción quimioquina/receptor neutralizando MIP1 α o una alteración génica han proporcionado evidencia directa del papel de MIP-1 α y RANTES en la enfermedad limitando la recuperación de monocitos y linfocitos CD8+ (Smith *et al.*, *J. Immunol.* 153, 4704 (1994) y Cook *et al.*, *Science*, 269, 1583 (1995)). Juntos, estos datos demuestran que los antagonistas de CCR1 serían eficaces en el tratamiento de diversas enfermedades inmunes. Los compuestos allí descritos son antagonistas potentes y selectivos de CCR1. Actualmente no se conoce ninguna otra pequeña molécula antagonista de la interacción MIP-1 α /RANTES con CCR1.

La Patente de Estados Unidos 4.923.864, expedida el 8 de mayo de 1990, se refiere a ciertas hexanamidas heterocíclicas que son útiles para tratar la hipertensión.

La publicación PCT WO 69/01468, publicada el 23 de febrero de 1989, se refiere a péptidos inhibidores de renina que poseen uniones no peptídicas.

La publicación PCT WO 93/025057, publicada el 4 de febrero de 1993, se refiere a análogos dipeptídicos que se reivindican para inhibir proteasas retrovirales.

La publicación PCT WO 93/17003, publicada el 2 de septiembre de 1993, se refiere a otros análogos dipeptídicos que se reivindican para inhibir proteasas retrovirales.

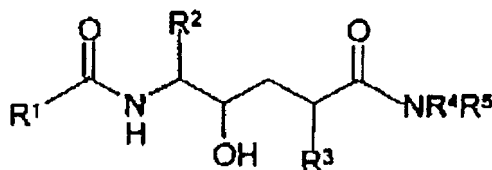
La publicación PCT WO 92/17490, publicada el 15 de octubre de 1992, se refiere a péptidos que contienen al menos un monoéster o diéster de O-fosfato. Se reivindica que los compuestos poseen actividad para inhibir retrovirus.

La Publicación de Patente Europea 708.085, publicada el 24 de abril de 1996, se refiere a éteres antivirales de inhibidores de aspartato proteasa.

La Publicación de Patente Europea 321.132, publicada el 21 de junio de 1989, se refiere a inhibidores de renina no peptídicos.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula



en la que

R¹ es quinoxalin-2-ilo o quinoxalin-6-ilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (preferiblemente de uno a tres sustituyentes) independientemente seleccionados entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CN, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor (preferiblemente de uno a tres átomos de flúor), hidroxi, hidroxi-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor (preferiblemente de uno a tres átomos de flúor), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-alquil (C₁-C₆)-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), NO₂, amino, alquil (C₁-C₆) amino, [alquil (C₁-C₆)]₂amino, aminoalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆) aminoalquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂aminoalquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂-(C=O)-O-H₂N(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN(C=O)-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-alquil (C₁-C₆)-H(O=C)-NH-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-NH-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-[NH]alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[N alquil (C₁-C₆)]alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O)-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆) HN-SO₂-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), CF₃SO₃-, alquil (C₁-C₆)-SO₃-, fenilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉), y heteroarilo (C₂-C₉);

R² es fenil-(CH₂)_m-, naftil-(CH₂)_m-, cicloalquil (C₃-C₁₀)-(CH₂)_m-, alquilo (C₁-C₆) o heteroaril (C₂-C₉)-(CH₂)_m-, en las que m es un número entero de cero a cuatro, en las que cada uno de dichos restos fenilo, naftilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀) o heteroarilo (C₂-C₉) de dichos grupos fenil-(CH₂)_m-naftil-(CH₂)_m-, cicloalquil (C₃-C₁₀)-(CH₂)_m o heteroaril (C₂-C₉)-(CH₂)_m puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (preferiblemente de uno a tres sustituyentes) seleccionados independientemente entre hidrógeno, halo, CN, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor (preferiblemente de uno a tres átomos de flúor), hidroxi, hidroxi-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor (preferiblemente de uno a tres átomos de flúor), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), NO₂, amino, alquil (C₁-C₆) amino, [alquil (C₁-C₆)]₂amino, aminoalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆) aminoalquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂aminoalquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN(C=O)-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-alquil (C₁-C₆)-H(O=C)-NH-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-NH-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[NH]alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[N alquil (C₁-C₆)]alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O)-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆) HN-SO₂-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), CF₃SO₃-, alquil (C₁-C₆)-SO₃-, fenilo, fenoxi, benciloxi, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉), y heteroarilo (C₂-C₉);

R³ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquil (C₃-C₁₀)-(CH₂)_n-, heterocicloalquil (C₂-C₉)-(CH₂)_n-, heteroaril (C₂-C₉)-(CH₂)_n- o aril-(CH₂)_n- en las que n es un número entero de cero a seis;

en la que dicho grupo R³ alquilo (C₁-C₁₀) puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, (preferiblemente de uno a tres sustituyentes) seleccionados independientemente entre hidrógeno, halo, CN, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor (preferiblemente de uno a tres átomos de flúor), hidroxi, hidroxi-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor (preferiblemente de uno a tres átomos de flúor), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquil (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(O=C)-, alquil (C₁-C₆)-(O=C)-alquilo (C₁-C₆), NO₂, amino, alquil (C₁-C₆) amino, [alquil (C₁-C₆)]₂amino, aminoalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆) aminoalquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂aminoalquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN(C=O)-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-alquil (C₁-C₆)-H(O=C)-NH-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-NH-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[NH]alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[N alquil (C₁-C₆)]alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O)-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆) HN-SO₂-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), CF₃SO₃-, alquil (C₁-C₆)-SO₃-, fenilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉), y heteroarilo (C₂-C₉); y en la que cualquiera de los enlaces sencillos carbono-carbono de dicho alquilo (C₁-C₁₀) puede sustituirse opcionalmente por un doble enlace carbono-carbono;

en la que el resto cicloalquilo (C₃-C₁₀) de dicho grupo R³ cicloalquil (C₃-C₁₀)-(CH₂)_n- puede estar opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CN, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor (preferiblemente de uno a tres átomos de flúor), hidroxil, hidroxil-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor (preferiblemente de uno a tres átomos de flúor), alcoxi (C₁-C₆) alquilo (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)(O=C)-, alquil (C₁-C₆)(O=C)-alquilo (C₁-C₆), NO₂, amino, alquil (C₁-C₆) amino, [alquil (C₁-C₆)]₂amino, aminoalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆) amino alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂aminoalquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-, H₂N (C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN(C=O)-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-NH-, alquil (C₁-C₆)(C=O)-NH, alquil (C₁-C₆)(C=O)-[NH]alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)(C=O)-[N alquil (C₁-C₆)]alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O)-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) HN-SO₂-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), CF₃SO₃-, alquil (C₁-C₆)-SO₃-, fenilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉), y heteroarilo (C₂-C₉);

en la que el resto heterocicloalquilo (C₂-C₉) de dicho grupo R³ heterocicloalquil (C₂-C₉)-(CH₂)_n- puede contener de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre, oxígeno, >S(=O), >SO₂ o >NR⁶, en la que dicho resto heterocicloalquilo (C₂-C₉) de dicho grupo heterocicloalquil (C₂-C₉)-(CH₂)_n- puede estar opcionalmente sustituido en cualquiera de los átomos de carbono del anillo capaz de formar un enlace adicional (preferiblemente de uno a tres sustituyentes por anillo) con un sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CN, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor (preferiblemente de uno a tres átomos de flúor), hidroxil, hidroxil-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor (preferiblemente de uno a tres átomos de flúor), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)(O=C)-, alquil (C₁-C₆)(O=C)-alquilo (C₁-C₆), NO₂, amino, alquil (C₁-C₆) amino, [alquil (C₁-C₆)]₂amino, aminoalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆) aminoalquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂aminoalquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN(C=O)-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-NH-, alquil (C₁-C₆)(C=O)-NH, alquil (C₁-C₆)(C=O)-[NH]alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)(C=O)-[N alquil (C₁-C₆)]alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O)-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆) HN-SO₂-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), CF₃SO₃-, alquil (C₁-C₆)-SO₃-, fenilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉), y heteroarilo (C₂-C₉);

en la que el resto heteroarilo (C₂-C₉) de dicho grupo R³ heteroaril (C₂-C₉)-(CH₂)_n- puede contener de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre o oxígeno, en la que dicho resto heteroarilo (C₂-C₉) de dicho grupo (C₂-C₉) heteroaril-(CH₂)_n- puede estar opcionalmente sustituido en cualquiera de los átomos de carbono del anillo capaz de formar un enlace adicional (preferiblemente de uno a tres sustituyentes por anillo) con un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CN, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor (preferiblemente de uno a tres átomos de flúor), hidroxil, hidroxil-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor (preferiblemente de uno a tres átomos de flúor), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)(O=C)-, alquil (C₁-C₆)(O=C)-alquilo (C₁-C₆), NO₂, amino, alquil (C₁-C₆) amino, [alquil (C₁-C₆)]₂amino, amino alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆) aminoalquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂aminoalquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [(C₁-C₆)alquil]₂N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN(C=O)-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-NH-, alquil (C₁-C₆)(C=O)-NH, alquil (C₁-C₆)(C=O)-[NH]alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)(C=O)-[N alquil (C₁-C₆)] alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O)-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆) HN-SO₂-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-SO₂alquilo (C₁-C₆), CF₃SO₃-, alquil (C₁-C₆)-SO₃-, fenilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉), y heteroarilo (C₂-C₉); y

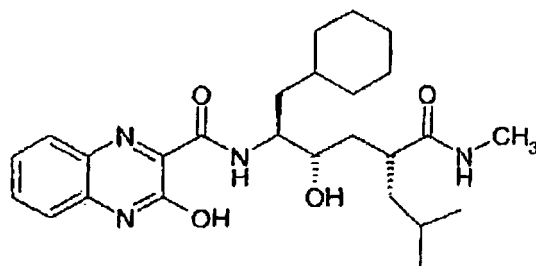
en la que dicho resto arilo de dicho grupo R³ aril-(CH₂)_n- es fenilo o naftilo opcionalmente sustituido, en la que dicho fenilo y naftilo pueden estar opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CN, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor (preferiblemente de uno a tres átomos de flúor), hidroxil, hidroxil-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor (preferiblemente de uno a tres átomos de flúor), alcoxi (C₁-C₆) alquilo (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)(O=C)-, alquil (C₁-C₆)(O=C)-alquilo (C₁-C₆), NO₂, amino, alquil (C₁-C₆) amino, [alquil (C₁-C₆)]₂amino, aminoalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆) aminoalquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂aminoalquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN(C=O)-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-NH-, alquil (C₁-C₆)(C=O)-NH, alquil (C₁-C₆)(C=O)-[NH]alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)(C=O)-[N alquil (C₁-C₆)]alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O)-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) HN-SO₂-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), CF₃SO₃-, alquil (C₁-C₆)-SO₃-, fenilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉), y heteroarilo (C₂-C₉); o R³ y el carbono al que está unido forman un anillo carbocíclico de cinco a siete miembros, en el que cualquiera de los átomos de carbono de dicho anillo carbocíclico de cinco miembros puede estar

opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CN, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor (preferiblemente de uno a tres átomos de flúor), hidroxilo, hidroxilo-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor (preferiblemente de uno a tres átomos de flúor), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)(O=C)-, alquil (C₁-C₆)(O=C)-alquilo (C₁-C₆), NO₂ amino, alquil (C₁-C₆) amino, [alquil (C₁-C₆)]₂amino, aminoalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆) aminoalquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂aminoalquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN(C=O)-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-NH-, alquil (C₁-C₆)(C=O)-NH, alquil (C₁-C₆)(C=O)-[NH]alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)(C=O)-[N alquil (C₁-C₆)]alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O)-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆) HN-SO₂-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), CF₃SO₃-, alquil (C₁-C₆)-SO₃-, fenilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉), y heteroarilo (C₂-C₉); en la que uno de los enlaces carbono-carbono de dicho anillo carbocíclico de cinco a siete miembros puede condensarse opcionalmente a un anillo de fenilo opcionalmente sustituido, en la que dichos sustituyentes pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno, halo, CN, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor (preferiblemente de uno a tres átomos de flúor), hidroxilo, hidroxilo-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor (preferiblemente de uno a tres átomos de flúor), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)(O=C)-, alquil (C₁-C₆)(O=C)-alquilo (C₁-C₆), NO₂ amino, alquil (C₁-C₆) amino, [alquil (C₁-C₆)]₂amino, amino alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆) aminoalquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂aminoalquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN(C=O)-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-NH-, alquil (C₁-C₆)(C=O)-NH, alquil (C₁-C₆)(C=O)-[NH]alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)(C=O)-[N alquil (C₁-C₆)] alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O)-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆) HN-SO₂-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), CF₃SO₃-, alquil (C₁-C₆)-SO₃-, fenilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉), y heteroarilo (C₂-C₉);

R⁴ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)(C=O)-, cicloalquil (C₃-C₁₀)-(CH₂)_p-, heterocicloalquil (C₂-C₉)-(CH₂)_p-, heteroaril (C₂-C₉)-(CH₂)_p-, fenil-(CH₂)_p-, o naftil-(CH₂)_p-, en las que p es un número entero de cero a cuatro; en la que dichos grupos heterocicloalquilo (C₂-C₉), heteroarilo (C₂-C₉), fenilo y naftilo de dichos heterocicloalquil (C₂-C₉)-(CH₂)_p-, heteroaril (C₂-C₉)-(CH₂)_p-, fenil-(CH₂)_p-, o naftil-(CH₂)_p- pueden estar opcionalmente sustituidos en cualquiera de los átomos en el anillo capaz de soportar un enlace adicional (preferiblemente de cero a dos sustituyentes por anillo) con un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CN, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor (preferiblemente de uno a tres átomos de flúor), hidroxilo, hidroxilo-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor (preferiblemente de uno a tres átomos de flúor), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆) (O=C)-, alquilo (C₁-C₆) (O=C)-(C₁-C₆)alquilo, NO₂ amino, alquil (C₁-C₆) amino, [alquil (C₁-C₆)]₂ amino, aminoalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆) amino alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂aminoalquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN(C=O)-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-NH-, alquil (C₁-C₆) (C=O)-NH, alquil (C₁-C₆)(C=O)-[NH]alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)(C=O)-[N alquil (C₁-C₆)]alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O)-, (C₁-C₆)alqui-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆) HN-SO₂-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), CF₃SO₃-, alquil (C₁-C₆)-SO₃-, fenilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀), (C₂-C₉) heterocicloalquilo, y heteroarilo (C₂-C₉);

o R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo (C₂-C₉) en el que cualquiera de los átomos en el anillo de dicho grupo heterocicloalquilo (C₂-C₉) puede estar opcionalmente sustituido, preferiblemente de cero a dos sustituyentes, con un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CN, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor (preferiblemente de uno a tres átomos de flúor), hidroxilo, hidroxilo-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor (preferiblemente de uno a tres átomos de flúor), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), (C₁-C₆)alqui-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆) (O=C)-, alquilo (C₁-C₆) (O=C)-alquilo (C₁-C₆), NO₂ amino, alquil (C₁-C₆) amino, [alquil (C₁-C₆)]₂ amino, aminoalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆) amino alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂aminoalquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN(C=O)-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-NH-, alquil (C₁-C₆) (C=O)-NH, alquil (C₁-C₆)(C=O)[NH]alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)(C=O)-[N alquil (C₁-C₆)]alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O)-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆) HN-SO₂-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), CF₃SO₃-, alquil (C₁-C₆)-SO₃-, fenilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉), y heteroarilo (C₂-C₉); R⁵ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o amino;

R⁶ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-(CH₂)_g-, alcoxi (C₁-C₆)(C=O)-(CH₂)_g-alquil (C₁-C₆)-(SO₂)-(CH₂)_g-, ariloxi (C₆-C₁₀)-(CH₂)_g-, ariloxi (C₆-C₁₀)(C=O)-(CH₂)_g-, o aril (C₆-C₁₀)-(SO₂)(CH₂)_g-, en las que g es un número entero de cero a cuatro; con la condición de que el compuesto de fórmula I no sea



y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

La presente invención también se refiere a las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I. Los ácidos que se usan para preparar las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos de esta invención mencionados anteriormente son aquéllos que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como las sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, acetato, lactato, citrato, citrato ácido, tartrato, bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, benzenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato, es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)].

La invención se refiere también a sales de adición de bases de fórmula I. Las bases químicas que pueden usarse como reactivos para preparar las sales de bases farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos de fórmula I que son de naturaleza ácida son aquellas que forman sales de bases no tóxicas con dichos compuestos. Dichas sales de bases no tóxicas incluyen, aunque sin limitación, aquellas procedentes de cationes farmacológicamente aceptables tales como cationes de metales alcalinos (por ejemplo, potasio y sodio) y cationes de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio y magnesio), sales de adición de amonio o de amina soluble en agua tales como *N*-metilglucamina-(meglumina), y las sales de bases de alcanolamonio inferior y otras sales de bases de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de esta invención pueden contener dobles enlaces de tipo olefina. Cuando dichos enlaces están presentes, los compuestos de la invención existen como configuraciones *cis* y *trans* y como mezclas de las mismas.

A menos que se indique otra cosa, los grupos alquilo y alquénilo a los que se hace referencia en este documento, así como los restos alquilo de otros grupos a los que se hace referencia en este documento (por ejemplo, alcoxi), pueden ser lineales o ramificados, y pueden ser también cíclicos (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo) o pueden ser lineales o ramificados y contener restos cíclico. Los grupos ramificados tales como 2-metilbutilo, 2-metilpentilo se definen de manera que el número más bajo es el carbono más alejado del punto de unión. A menos que se indique otra cosa, halógeno incluye flúor, cloro, bromo, y yodo.

Cicloalquilo (C_3 - C_{10}), cuando se usa en este documento, se refiere a grupos cicloalquilo que contienen de cero a dos niveles de insaturación tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 1,3-ciclohexadieno, cicloheptilo, cicloheptenilo, biciclo[3,2,1]octano, norbornanilo, etc.

Heterocicloalquilo (C_2 - C_9), cuando se usa en este documento, se refiere a pirrolidinilo, tetrahydrofuranoilo, dihydrofuranoilo, tetrahydropiranilo, piranilo, tiopiranilo, aziridinilo, oxiranilo, metilendioxiilo, cromanilo, isoxazolidinilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidinilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,3-pirazolidin-1-ilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, 1,2-tetrahydrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahydrodiazin-1-ilo, tetrahydroazepinilo, piperazinilo, cromanilo, etc. Un especialista habitual en la técnica entenderá que la conexión de dichos anillos de heterocicloalquilo (C_2 - C_9) es a través de un carbono o un heteroátomo de nitrógeno con hibridación sp^3 .

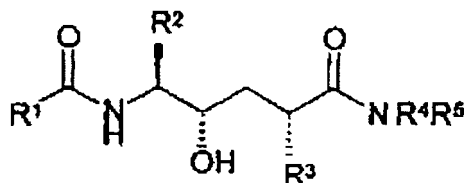
Heteroarilo (C_2 - C_9), cuando se usa en este documento, se refiere a furilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, 1,3,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, pirazolo[3,4-*b*]piridinilo, cinnolinilo, pteridinilo, purinilo, 6,7-dihidro-5H-[1]pirimidinilo, benzo[*b*]tiofenilo, 5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-3-ilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, tianafenoilo, isotianafenoilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, indolilo, indolizínilo, indazolilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzoxazinilo; etc. Un especialista habitual en la técnica entenderá que la conexión de dichos anillos de heterocicloalquilo (C_2 - C_9) es a través de un carbono o un heteroátomo de nitrógeno con hibridación sp^3 .

Arilo, cuando se usa en este documento, se refiere a fenilo o naftilo.

Los compuestos de esta invención incluyen todos los isómeros conformacionales (por ejemplo, isómeros *cis* y *trans*) y todos los isómeros ópticos de los compuestos de fórmula I (por ejemplo, enantiómeros y diastereómeros), así como mezclas racémicas, diastereoméricas y otras mezclas de dichos isómeros.

ES 2 319 700 T3

Los compuestos preferidos de los compuestos de fórmula I incluyen aquéllos con la estereoquímica representada en la fórmula



Ia

Otros compuestos de fórmula I preferidos incluyen aquéllos en los que R² es fenilo, bencilo, naftilo, ciclohexilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, oxazolilo, furanilo, o tiofenilo opcionalmente sustituidos; donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxilo, -C(=O)-OH, alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)(C=O)-, NO₂, amino, alquil (C₁-C₆) amino, [alquil (C₁-C₆)]₂amino, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN(C=O)-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-NH-, alquil (C₁-C₆)(C=O)-NH, alquil (C₁-C₆)(C=O)-[NH]alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆) (C=O)-[N alquil (C₁-C₆)]alquilo (C₁-C₆), fenoxi, y benciloxi.

Otros compuestos de fórmula I preferidos incluyen aquéllos en los que R³ es alquilo (C₁-C₁₀), bencilo, piranilo o cicloalquil (C₃-C₁₀)-(CH₂)ₙ- opcionalmente sustituidos, donde cualquiera de los enlaces sencillos carbono-carbono de dicho alquilo (C₁-C₁₀) puede sustituirse opcionalmente por un doble enlace carbono-carbono; más preferiblemente n-butilo, t-butilo, 2-metil-propilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-pentilo, 2-metil-pentilo, alilo, ciclopentilo, ciclopentilo, 2-metilciclohexilo, ciclohexilmetilo, o cicloheptilo opcionalmente sustituidos, más preferiblemente aún donde el sustituyente es fluoro, alquilo (C₁-C₆) o hidroxilo.

Los ejemplos de compuestos de fórmula I específicos preferidos son los siguientes:

[4(R)-Carbamoil-7-fluoro-1(S)-(3-fluoro-bencil)-2(S)-hidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[4(R)-Carbamoil-1(S)-(2-fluoro-bencil)-2(S)-hidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-4-(2,6-dimetil-tetrahydro-piran-4-il)-2(S)-hidroxi-butyl]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Bencil-5-ciclohexil-2(S)-hidroxi-(R)-metilcarbamoil-pentil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Ciclohexilmetil-2(S)-hidroxi-7-metil-(R)-metilcarbamoil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-4(S)-hidroxicarbamoil-4-(1-hidroxi-4-metil-ciclo-hexil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Bencil-4(S)-4,4-difluoro-1-hidroxi-ciclohexil)-2(S)-(hidroxi-4-hidroxicarbamoil-butyl)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-4(S)-(4,4-difluoro-ciclohexil)-2(S)-hidroxi-butyl]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

{4(R)-Carbamoil-2(S)-hidroxi-7-metil-1(S) tiofen-2-ilmetil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-7-cloro-2(S)-hidroxi-oct-6-enil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-5-fenilpentil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

(4(R)-Carbamoil-2(S)-hidroxi-7-metil-1(S)-tialol-4-ilmetil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

Los ejemplos de otros compuestos de fórmula I son los siguientes:

(4-carbamoil-7-fluoro-2-hidroxi-7-metil-1-tiazol-4-ilmetil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

ES 2 319 700 T3

(7-Fluoro-2-hidroxi-4-hidroxicarbamoil-7-metil-1-tiazol-4-ilmetil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[4-Carbamoil-2-hidroxi-4-(1-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-1-tiazol-4-ilmetil-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[2-Hidroxi-4-hidroxicarbamoil-4-(1-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-1-tiazol-4-ilmetil-butil]-amina del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[4-Carbamoil-4-(4,4-difluoro-ciclohexil)-2-hidroxi-1-tiazol-4-ilmetil-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[4-(4,4-Difluoro-ciclohexil)-2-hidroxi-4-hidroxicarbamoil-1-tiazol-4-ilmetil-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[4-Carbamoil-1-(3,5-difluoro-bencil)-7-fluoro-2-hidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1-(3,5-Difluoro-bencil)-7-fluoro-2-hidroxi-4-hidroxicarbamoil-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[4-Carbamoil-1-(3,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-4-1-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1-(3,5-Difluoro-bencil)-2-hidroxi-4-hidroxicarbamoil-4-(1-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[4-Carbamoil-1-(3,5-difluoro-bencil)-4-(4,4-difluoro-ciclohexil)-2-hidroxi-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1-(3,5-Difluoro-bencil)-4-(4,4-difluoro-ciclohexil)-2-hidroxi-4-hidroxicarbamoil-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

(4-Carbamoil-2-hidroxi-7-metil-1-piridin-2-ilmetil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

(7-Fluoro-2-hidroxi-4-hidroxicarbamoil-7-metil-1-piridin-2-ilmetil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[4-Carbamoil-4-(2,6-dimetil-tetrahydro-piran-4-il)-2-hidroxi-1-piridin-2-ilmetil-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[2-Hidroxi-4-hidroxicarbamoil-4-(1-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-1-piridin-2-ilmetil-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

(4-Carbamoil-4-ciclohexil-2-hidroxi-1-piridin-2-ilmetil-butil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[4-(4,4-Difluoro-ciclohexil)-2-hidroxi-4-hidroxicarbamoil-1-piridin-2-ilmetil-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

(4-Carbamoil-7-fluoro-2-hidroxi-7-metil-1-piridin-3-ilmetil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

(2-Hidroxi-4-hidroxicarbamoil-7-metil-1-piridin-3-ilmetil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[4-Carbamoil-2-hidroxi-4-(1-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-1-piridin-3-ilmetil-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[4-(2,6-Dimetil-tetrahydro-piran-4-il)-2-hidroxi-4-hidroxicarbamoil-1-piridin-3-ilmetil-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[4-Carbamoil-4-(4,4-difluoro-ciclohexil)-2-hidroxi-1-piridin-3-ilmetil-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

(4-Ciclohexil-2-hidroxi-4-hidroxicarbamoil-1-piridin-3-ilmetil-butil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[4-Carbamoil-7-fluoro-1-(4-fluoro-bencil)-2-hidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[7-Fluoro-1-(4-fluoro-bencil)-2-hidroxi-4-hidroxicarbamoil-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

ES 2 319 700 T3

[4-Carbamoil-1-(4-fluoro-bencil)-2-hidroxi-4-(1-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1-(4-Fluoro-bencil)-2-hidroxi-4-hidroxicarbamoil-4-(1-hidroxi-4-metil-ciclo-hexil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[4-Carbamoil-4-(4,4-difluoro-ciclohexil)-1-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[4-(4,4-Difluoro-ciclohexil)-1-(4-fluoro-bencil)-2-hidroxi-4-hidroxicarbamoil-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[4-Carbamoil-1-(3-fluoro-bencil)-2-hidroxi-4-(1-hidroxi-ciclohexil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[7-Fluoro-1-(3-fluoro-bencil)-2-hidroxi-4-hidroxicarbamoil-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[4-Carbamoil-4-(2,6-dimetil-tetrahydro-piran-4-il)-1-(3-fluoro-bencil)-2-hidroxi-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1-(3-Fluoro-bencil)-2-hidroxi-4-hidroxicarbamoil-4-(1-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[4-Carbamoil-4-(4,4-difluoro-ciclohexil)-1-(3-fluorobencil)-2-hidroxi-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[4-Ciclohexil-1-(3-fluoro-bencil)-2-hidroxi-4-hidroxicarbamoil-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[4-Carbamoil-1-(2-fluoro-bencil)-2-hidroxi-4-(1-hidroxi-ciclohexil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[7-Fluoro-1-(2-fluoro-bencil)-2-hidroxi-4-hidroxicarbamoil-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[4-Carbamoil-4-(2,6-dimetil-tetrahydro-piran-4-il)-1-(2-fluoro-bencil)-2-hidroxi-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1-(2-Fluoro-bencil)-2-hidroxi-4-hidroxicarbamoil-4-(1-hidroxi-4-metil-ciclo-hexil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[4-Carbamoil-4-(4,4-difluoro-ciclohexil)-1-(2-fluorobencil)-2-hidroxi-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[4-Ciclohexil-1-(2-fluoro-bencil)-2-hidroxi-4-hidroxicarbamoil-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

(4-Carbamoil-7-fluoro-2-hidroxi-7-metil-1-tiofen-2-ilmetil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

(7-Fluoro-2-hidroxi-4-hidroxicarbamoil-7-metil-1-tiofen-2-ilmetil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[4-Carbamoil-2-hidroxi-4-(1-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-1-tiofen-2-ilmetil-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[2-Hidroxi-4-hidroxicarbamoil-4-(1-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-1-tiofen-2-il-metil-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[4-Carbamoil-4-(4,4-difluoro-ciclohexil)-2-hidroxi-1-tiofen-2-ilmetil-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[4-(4,4-Difluoro-ciclohexil)-2-hidroxi-4-hidroxicarbamoil-1-tiofen-2-ilmetil-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[4-Carbamoil-2-hidroxi-7-metil-1-(3-trifluorometilbencil)-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[7-Fluoro-2-hidroxi-4-hidroxicarbamoil-7-metil-1-(3-trifluorometil-bencil)-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

ES 2 319 700 T3

[2-Hidroxi-4-carbamoil-4-(4-hidroxi-2,6-dimetil-tetrahidro-piran-4-il)-1-(3-trifluorometil-bencil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[2-Hidroxi-4-hidroxicarbamoil-4-(1-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-1-(3-trifluorometil-bencil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

{4-Carbamoil-4-ciclohexil)-2-hidroxi-1-(3-trifluorometil-bencil)-butil}-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

{4-Hidroxicarbamoil-4-(4,4-difluoro-ciclohexil)-2-hidroxi-1-(3-trifluorometil-bencil)-butil}-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[7-Fluoro-2-hidroxi-4-carbamoil-7-metil-1-(3-trifluorometoxi-bencil)-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[4-Hidroxicarbamoil-2-hidroxi-7-metil-1-(3-trifluorometoxi-bencil)-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[2-Hidroxi-4-carbamoil-4-(1-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-1-(3-trifluorometoxi-bencil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[2-Hidroxi-4-hidroxicarbamoil-4-(4-hidroxi-2,6-dimetil-tetrahidro-piran-4-il)-1-(3-trifluorometoxi-bencil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

{4-Carbamoil-4-(4,4-difluoro-ciclohexil)-2-hidroxi-1-(3-trifluorometoxi-bencil)-butil}-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

{4-Hidroxicarbamoil-4-ciclohexil)-2-hidroxi-1-(3-trifluorometoxi-bencil)-butil}-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[7-Fluoro-2-hidroxi-4-carbamoil-7-metil-1-(4-trifluorometoxi-bencil)-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[7-Fluoro-2-hidroxi-4-hidroxicarbamoil-7-metil-1-(4-trifluorometoxi-bencil)-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[2-Hidroxi-4-carbamoil-4-(1-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-1-(4-trifluorometoxi-bencil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[2-Hidroxi-4-hidroxicarbamoil-4-(1-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-1-(4-trifluorometoxi-bencil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

{4-Carbamoil-4-(4,4-difluoro-ciclohexil)-2-hidroxi-1-(4-trifluorometoxi-bencil)-butil}-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

{4-Hidroxicarbamoil-4-(4,4-difluoro-ciclohexil)-2-hidroxi-1-(4-trifluorometoxi-bencil)-butil}-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[4-Carbamoil-2-hidroxi-7-metil-1-(2-trifluorometilbencil)-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[7-Fluoro-2-hidroxi-4-hidroxicarbamoil-7-metil-1-(2-trifluorometoxi-bencil)-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[2-Hidroxi-4-carbamoil-4-(4-hidroxi-2,6-dimetil-tetrahidro-piran-4-il)-1-(2-trifluorometoxi-bencil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[2-Hidroxi-4-hidroxicarbamoil-4-(1-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-1-(2-trifluorometoxi-bencil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

{4-Carbamoil-4-ciclohexil)-2-hidroxi-1-(2-trifluorometoxi-bencil)-butil}-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

{4-Hidroxicarbamoil-4-(4,4-difluoro-ciclohexil)-2-hidroxi-1-(2-trifluorometoxi-bencil)-butil}-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[7-Fluoro-2-hidroxi-4-carbamoil-7-metil-1-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencil]-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

ES 2 319 700 T3

[4-Hidroxicarbamoil-2-hidroxi-7-metil -1-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencil]-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[2-Hidroxi-4-carbamoil-4-(1-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-1-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencil]-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[2-Hidroxi-4-hidroxicarbamoil-4-(4-hidroxi-2,6-dimetil-tetrahydro-piran-4-il)-1-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencil]-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

{4-Carbamoil-4-(4,4-difluoro-ciclohexil)-2-hidroxi-1-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencil]-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

{4-Hidroxicarbamoil-4-(ciclohexil)-2-hidroxi-1-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencil]-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[7-Fluoro-2-hidroxi-4-carbamoil-7-metil-1-tiofen-3-ilmetil-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[7-Fluoro-2-hidroxi-4-hidroxicarbamoil-7-metil-1-tiofen-3-ilmetil-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[2-Hidroxi-4-carbamoil-4-(1-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-1-tiofen-3-ilmetil-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[2-Hidroxi-4-hidroxicarbamoil-4-(1-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-1-tiofen-3-il-metil-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[4-Carbamoil-4-(4,4-difluoro-ciclohexil)-2-hidroxi-1-tiofen-3-ilmetil-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[4-Hidroxicarbamoil-4-(4,4-difluoro-ciclohexil)-2-hidroxi-1-tiofen-3-ilmetil-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Ciclohexilmetil-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

(6-Cloro-1(S)-ciclohexilmetil-2(S)-hidroxi-4(S)-metilcarbamoil-hept-6-enil)-amida del ácido quinoxalina 2-carboxílico;

1(S)-sec-Butil-2(S)-hidroxi-6-metil-(R)-metilcarbamoil-heptil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Ciclohexilmetil-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-hept-6-enil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Ciclohexilmetil-4(R)-dimetilcarbamoil-2(S)-hidroxi-6-metil-hept-6-enil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Ciclohexilmetil-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Ciclohexilmetil-2(S)-hidroxi-4(R)-metilcarbamoil-5-fenil-pentil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1-(4-Benciloxi-bencil)-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-6-metil-4(S)-metilcarbamoil-heptil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

4-{3(S)-Hidroxi-7-metil-5(R)-metilcarbamoil-2(S)-[(quinoxalina-2-carbonil)-amino]-octil}-fenil éster del ácido trifluoro-metanosulfónico;

1(S)-Bencil-5-ciclohexil-2(S)-hidroxi-4(R)-metilcarbamoil-pentil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[2(S)-Hidroxi-1(S)-(4-metoxi-bencil)-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[2(S)-Hidroxi-1(S)-(4-hidroxi-bencil)-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

ES 2 319 700 T3

(5-Ciclohexil-1(S)-ciclohexilmetil-2(S)-hidroxi-4(R)-metilcarbamoil-pentil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-(4-Cloro-bencil)-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Ciclohexilmetil-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-metilcarbamoil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-(4-cloro-bencil)-5-ciclohexil-2(S)-hidroxi-4(R)-metilcarbamoil-pentil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-metilcarbamoil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1-(3,4-Dicloro-bencil)-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-(4-Fluoro-bencil)-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-4(R)-butilcarbamoil-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-5-ciclopentil-2(S)-hidroxi-4(R)-metilcarbamoil-pentil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-5-ciclopentil-2(S)-hidroxi-pentil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-(4,4-Difluoro-ciclohexilmetil)-2(S)-hidroxi-8-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-(4,4-Difluoro-ciclohexilmetil)-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-metilcarbamoil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-4(R)-etilcarbamoil-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-propilcarbamoil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-4(R)-ciclopropilcarbamoil-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-4(R)-ciclobutilcarbamoil-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-(4-Difluorometoxi-bencil)-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-metilcarbamoil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

Éster metílico del ácido 4-{3(S)-hidroxi-7-metil-5(R)-metilcarbamoil-2(S)-[(quinoxalina-2-carbonil)-amino]-octil]-benzoico;

1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-butil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-4(R)-butilcarbamoil-5-ciclopentil-2(R)-hidroxi-pentil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-8-metil-4(R)-metilcarbamoil-nonil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-8-metil-nonil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bifenil-4(R)-ilmetil-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-metilcarbamoil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-7-metil-oct-6-enil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

(2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-1(S)-naftalen-2-ilmetil-heptil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-7,7-dimetil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-7,7-dimetil-4(R)-metilcarbamoil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

ES 2 319 700 T3

1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-5-fenil-pentil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bifenil-4(R)-ilmetil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Bencil-5-(4,4-difluoro-ciclohexil)-2(S)-hidroxi-4-(R)-metilcarbamoil-pentil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-5(4,4-difluoro-ciclohexil)-2(S)-hidroxi-pentil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-(3-fluoro-bencil)-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-metilcarbamoil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[4-(R)-Carbamoil-1(S)-(3(S)-fluoro-bencil)-2(S)-hidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-metilcarbamoil-oct-6-enil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-7-metil-nonil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-metilcarbamoil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-metilcarbamoil-nonil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-4(R)-dimetilcarbamoil-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-4(R)-metilcarbamoil-non-6-enil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-non-6-enil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

Ácido 4(S)hidroxi-2(R)-(3-metil-butil)-6-fenil-5(S)-[(quinoxalina-2(R)-carbonil)-amino]-hexanoico;

1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)hidroxi-nonil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

2-{2(S)-Hidroxi-4-fenil-3(S)-[(quinoxalina-2-carbonil)-amino]-butil}-N1,N4-dimetil-succinamida;

1(S)-Bencil-4-etilcarbamoil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-4(R)-butilcarbamoil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[7-Fluoro-1(S)-(4-fluoro-bencil)-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-metilcarbamoil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[4(R)-Carbamoil-1(S)-(3,4-dicloro-bencil)-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[4(R)-Carbamoil-2(S)-hidroxi-7-metil-1(S)-fenetil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[4(R)-Carbamoil-7-fluoro-1(S)-(4-fluoro-bencil)-2(S)-hidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

{1(S)-[4(R)-(3-Metil-butil)-5-oxo-tetrahydro-furan-2-il]-2(S)-fenil-etil}-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-5-(tetrahydro-piran-4(R)-il)-pentil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-(piperidina-1-carbonil)-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-(morfolina-4(R)-carbonil)-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

ES 2 319 700 T3

[1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-3-morfolin-4-il-propionil)-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Bencil-3-(2-carbamoil-indan-2-il)-2(S)-hidroxipropil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-4(R)-metilcarbamoil-7-fenil-hept-6-enil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

(1(S)-Bencil-4-carbamoil-4(S)-ciclohexil-2(S)-hidroxi-butil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

(1(S)-Bencil-4-carbamoil-4(S)-ciclohexil-2(S)-hidroxi-butil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

(1(S)-Bencil-4-carbamoil-4(S)-ciclohexil-2(S)-hidroxi-butil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

(1(S)-Bencil-4-carbamoil-4(S)-ciclopentil-2(S)-hidroxi-butil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[4(R)-Carbamoil-1-(2(S)-fluoro-bencil)-2(S)-hidroxi-7-metil]-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[4(R)-Carbamoil-1(S)-(2(S)-fluoro-bencil)-2(S)-hidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-4(S)-(4-isopropil-ciclohexil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

{4(R)-Carbamoil-2(S)-hidroxi-7-metil-1(S)-tiofen-2-ilmetil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

(4(R)-Carbamoil-2(S)-hidroxi-7-metil-1(S)-tiazol-4(R)-ilmetil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-2(S)-hidroxi-4(S)-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

(1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-2(S)-hidroxi-4(S)-indan-2-il-butil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

(1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-4(S)-cicloheptil-2(S)-hidroxi-butil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

(1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-5-propil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

(1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-5-propil-oct-5-enil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2,7-dihidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-7-cloro-2(S)-hidroxi-4(R)-metilcarbamoil-hept-6-enil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-7-cloro-2(S)-hidroxi-4(R)-metilcarbamoil-hept-6-enil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-6-cloro-2(S)-hidroxi-4(S)-metilcarbamoil-hept-6-enil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-6-cloro-2(S)-hidroxi-hept-6-enil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-6-ciclopropil-2(S)-hidroxi-hexil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-6-ciclopropil-2(S)-hidroxi-4(R)-metilcarbamoil-hexil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-4(S)-(4-metil-ciclohexil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

(1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-4(S)-indan-2-il-butil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-pentil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1-Bencil-4(R)-carbamoil-5-(4-fluoro-fenil)-2(S)-hidroxi-pentil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-7-cloro-2(S)-hidroxi-hept-6-enil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-7-cloro-2(S)-hidroxi-hept-6-enil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido 3-hidroxi-quinoxalina-2-carboxílico;

ES 2 319 700 T3

(S)-Bencil-4(R)-bencilcarbamoil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

{ 1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-[(piridin-3-ilmetil)-carbamoil]-octil}-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-8,8-trifluoro-2(S)-hidroxi-4(R)-metilcarbamoil-7-trifluorometil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-8,8-trifluoro-2(S)-hidroxi-7-trifluorometil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[2(S)-Hidroxi-7-metil-4(R)-metilcarbamoil-1(S)-(4-metilcarbamoil-bencil)-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

(1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-5-etil-2(S)-hidroxiheptil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-2(S)-hidroxi-4(S)-(tetrahydro-piran-4-il)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-(2(R)-piridin-2-il-etilcarbamoil)-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Bencil-4(R)-(3,4-dimetoxi-bencilcarbamoil)-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-6-metoxihexil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-7-cloro-2(S)-hidroxi-oct-6-enil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-7-cloro-2(S)-hidroxi-4(R)-metilcarbamoil-oct-6-enil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-4(S)-(3,5-dimetil-ciclohexil)-2(S)-hidroxi-butyl]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

{ 1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-[(piridin-2-ilmetil)-carbamoil]-octil}-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

{ 1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-4(R)-[2-(4-hidroxifenil)-etilcarbamoil]-7-metil-octil}-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

{ 1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-[(tiofen-2-ilmetil)-carbamoil]-octil}-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-6-fenoxi-hexil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-6-isopropoxi-hexil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

{ 1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-[2-(4-sulfamoil-fenil)-etilcarbamoil]-octil}-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

{ 1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-[(piridin-4-ilmetil)-carbamoil]-octil}-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Bencil-4-(2-etilsulfanil-etilcarbamoil)-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-4(R)-(2-metoxi-etilcarbamoil)-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-(2-piridin-3-il-etilcarbamoil)-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-(2-piridin-4(R)-il-etilcarbamoil)-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido quinoxalina-6-carboxílico;

1(S)-Bencil-6-terc-butoxi-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-hexil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

ES 2 319 700 T3

- { 1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-[2-1(S)-metil-1H-pirrol-2-il)-etilcarbamoil]-octil}-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
- 5 [1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-4-(1,1-dioxo-hexahidro-tiopiran-4-il)-2(S)-hidroxi-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
- { 1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-4(R)-[2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)-etilcarbamoil]-7-metil-octil}-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
- 10 [1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-4(R)-(2-metoxi-bencilcarbamoil)-7-metil-7-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
- [1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-4(R)-(3-metoxi-bencilcarbamoil)-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
- 15 [1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-(2-tiofen-2-il-etilcarbamoil)-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
- { 1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-4(R)-[2-(1 H-indol-3-il)-etilcarbamoil]-7-metil-octil}-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
- 20 {4(R)-[2-(4-amino-fenil)-etilcarbamoil]-1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil}-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
- { 1(S)-Bencil-4(R)-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-etilcarbamoil]-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil}-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
- 25 { 1(S)-Bencil-4(R)-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilcarbamoil]-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil}-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
- 30 { 1(S)-Bencil-7-fluoro-4(R)-[(furan-2-ilmetil)-carbamoil]-2(S)-hidroxi-7-metil-octil}-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
- { 1(S)-Bencil-4(R)-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-etilcarbamoil]-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil}-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
- 35 [1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-4(R)-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
- 40 1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-6-ciclohexiloxi-2(S)-hidroxi-hexil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
- {4(R)-[(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-carbamoil]-1(S)-bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil}-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
- 45 [1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-4(R)-[2(S)-hidroximetil-pirrolidina-1-carbonil)-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
- { 1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)-carbamoil]-octil}-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
- 50 [1(S)-Bencil-4-carbamoil-4(S)-[4,4-difluoro-ciclohexil]-2(S)-hidroxi-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
- [1(S)-Bencil-4(R)-(2,3-dimetoxi-bencilcarbamoil)-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
- 55 [1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-2(S)-hidroxi-4-(1-hidroxi-ciclohexil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
- [1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-4-(2,6-dimetil-tetrahidro-piran-4-il)-2(S)-hidroxi-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
- 60 [4(R)-Carbamoil-7-fluoro-1(S)-(3-fluoro-bencil-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
- 65 [4(R)-Carbamoil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-1-(4-yodobencil)-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

ES 2 319 700 T3

1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-5-piridin-3-il-pentil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-2(S)-hidroxi-4-(1-hidroxi-ciclohexil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

(4(R)-Carbamoil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-1-fenil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-5-piridin-2-il-pentil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[4(R)-Carbamoil-2(S)-hidroxi-4-(1-hidroxi-ciclohexil)-1(S)-tiofen-2-ilmetil-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-2(S)-hidroxi-4-(4-hidroxi-tetrahydro-tiopiran-4-il)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

(1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-4(R)-hidroxicarbamoil-7-metil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

(1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-4(R)-metoxicarbamoil-7-metil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-5-(2-cloro-fenil)-2(S)-hidroxi-pentil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

(1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-5-o-tolil-pentil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

(1(S)-bencil-2(S)-hidroxi-4(R)-hidroxicarbamoil-5-fenil-pentil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-2(S)-hidroxi-4-(1-hidroxi-ciclopentil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-2(S)-hidroxi-4-(1-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-5-{3,4-dicloro-fenil}-2(S)-hidroxi-pentil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-5-(2-fluoro-fenil)-2(S)-hidroxi-pentil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-4(S)-hidroxicarbamoil-4-(1-hidroxi-ciclopentil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-2(S)-hidroxi-4-(1-hidroxi-3-metil-ciclopentil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-4(S)-hidroxicarbamoil-4-(1-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-2(S)-hidroxi-4-(1-hidroxi-3,5-dimetil-ciclohexil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-4(S)-hidroxicarbamoil-4-(1-hidroxi-3,5-dimetil-ciclohexil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-2(S)-hidroxi-4-(1-hidroxi-cicloheptil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-4(S)-hidroxicarbamoil-4-(1-hidroxi-cicloheptil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-5-(3-fluoro-fenil)-2(S)-hidroxi-pentil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

(1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-5-m-tolil-pentil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

(1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-4-isobutylcarbamoil-butil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-2(S)-hidroxi-4-(2-hidroxi-adamantan-2-il)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

ES 2 319 700 T3

- [1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-2(S)-hidroxi-4-(9-hidroxi-biciclo[3.3.1]non-9-il)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
- [1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-4(S)-(2-hidroxi-adamantan-2-il)-4-hidroxicarbamoil-butyl]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
- [1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-4(S)-(9-hidroxi-biciclo[3.3.1]non-9-il)-4-hidroxicarbamoil-butyl]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
- [1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-5-(3-metoxi-fenil)-pentil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
- [1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-2(S)-hidroxi-4-(1-hidroxi-4-propil-ciclohexil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
- [1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-4(S)-hidroxicarbamoil-4-(1-hidroxi-4-propil-ciclohexil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
- [1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-5-(4-metoxi-fenil)-pentil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
- [1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-4(S)-(4-etil-1-hidroxi-ciclohexil)-2-hidroxi-butyl]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
- [1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-2(S)-hidroxi-4-(1-hidroxi-4,4-dimetil-ciclohexil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
- [1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-4(S)-hidroxicarbamoil-4-(1-hidroxi-4,4-dimetil-ciclohexil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
- [1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-4-[4,4-difluoro-1-hidroxi-ciclohexil)-2-hidroxi-butyl]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
- [4(R)-Carbamoil-1(S)-(3-fluoro-bencil)-2(S)-7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
- [4(R)-Carbamoil-1(S)-(3,5-difluoro-bencil)-2(S)-7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
- 4(R)-Carbamoil-1(S)-(3-cloro-bencil)-2(S)-7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
- [1(S)-(3-Cloro-bencil)-2(S)-7-dihidroxi-4(R)-hidroxicarbamoil-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
- [1(S)-(3,5-Difluoro-bencil)-2(S)-7-dihidroxi-4(R)-hidroxicarbamoil-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
- (1(S)-Bencil-2(S)-7-dihidroxi-4(R)-hidroxicarbamoil-7-metil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
- [4(R)-Carbamoil-1(S)-(2-cloro-bencil)-2(S)-7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
- [1(S)-(2-fluoro-bencil)-2(S)-7-dihidroxi-4(R)-hidroxicarbamoil-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
- (4(R)-Carbamoil-2(S)-7-dihidroxi-7-metil-1(S)-tiofen-2-ilmetil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
- [4(R)-Carbamoil-1(S)-(2-fluoro-bencil)-2(S)-7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
- [1(S)-(3,4-difluoro-bencil)-2(S)-7-dihidroxi-4(R)-hidroxicarbamoil-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
- [4(R)-Carbamoil-1(S)-(3,4-difluoro-bencil)-2(S)-7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
- (4(R)-Carbamoil-2(S)-7-dihidroxi-7-metil-1(S)-naftalen-1-ilmetil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
- (4(R)-Carbamoil-2(S)-7-dihidroxi-7-metil-1(S)-naftalen-2-ilmetil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

ES 2 319 700 T3

(2(S)-7-Dihidroxi-4(R)-hidroxicarbamoyl-7-metil-1(S)-naftalen-2-ilmetil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

{1(S)-Benzo[b]tiofen-3-ilmetil-4(R)-carbamoil-2(S)-7-dihidroxi-7-metil-octil}-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1-Bencil-4-carbamoil-2-hidroxi-5-(4-hidroxifenil)-pentil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1-Bencil-4-carbamoil-2-hidroxi-5-(3-hidroxifenil)-pentil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1-Bencil-4-carbamoil-2-hidroxi-5-(2-hidroxi-fenil)-pentil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1-Bencil-4-carbamoil-2-hidroxi-5-(2-hidroxi-5-metil-fenil)-pentil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1-Bencil-4-carbamoil-2-hidroxi-5-(2-hidroxi-3-metil-fenil)-pentil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1-Bencil-4-carbamoil-5-(3-etoxi-2-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-pentil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1-Bencil-4-carbamoil-2-hidroxi-5-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-pentil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

(1-Bencil-4-carbamoil-2,6-dihidroxi-6-metil-heptil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1-Bencil-4-carbamoil-2-hidroxi-5-(1-hidroxi-ciclohexil)-pentil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Bencil-4(S)-(4,4-difluoro-1-hidroxi-ciclohexil)-2(S)-hidroxi-4-hidroxicarbamoyl-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico; y

[1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-2(S)-hidroxi-4-(1-hidroxi-4-trifluorometil-ciclo-hexil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica para tratar o prevenir un trastorno o afección seleccionados entre enfermedades autoinmunes (tales como artritis reumatoide, diabetes de tipo I (aparición reciente), enfermedad inflamatoria del intestino, neuritis óptica, psoriasis, esclerosis múltiple, polimialgia reumática, uveítis, y vasculitis), afecciones inflamatorias agudas y crónicas (tales como osteoartritis, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, síndrome de insuficiencia respiratoria en niños, lesión por reperfusión isquémica, y glomerulonefritis), afecciones alérgicas (tales como asma y dermatitis atópica), infección asociada con inflamación (tal como inflamación vírica, (incluyendo influenza y hepatitis) y Guillian-Barre), rechazo de tejido trasplantado, aterosclerosis, reestenosis, infectividad de VIH (uso de co-receptor), y enfermedades granulomatosas (incluyendo sarcoidosis, lepra y tuberculosis), en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo eficaz para tratar o prevenir dicho trastorno o afección y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica para tratar o prevenir un trastorno o afección que puede tratarse o prevenirse inhibiendo la unión de MIP-1a al receptor CCR1 en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, eficaz para tratar o prevenir dicho trastorno o afección y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de dichos trastornos y afecciones son aquellos mencionados en el párrafo anterior.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de un trastorno o afección seleccionados entre enfermedades autoinmunes (tales como artritis reumatoide, diabetes de tipo I (aparición reciente), enfermedad inflamatoria del intestino, neuritis óptica, psoriasis, esclerosis múltiple, polimialgia reumática, uveítis, y vasculitis), afecciones inflamatorias agudas y crónicas (tales como osteoartritis, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, síndrome de insuficiencia respiratoria en niños, lesión por reperfusión isquémica, y glomerulonefritis), afecciones alérgicas (tales como asma y dermatitis atópica), infección asociada con inflamación (tal como inflamación vírica (incluyendo Influenza y hepatitis) y Guillian-Barre), rechazo de tejido trasplantado, aterosclerosis, reestenosis, infectividad por VIH (uso de co-receptor), y enfermedades granulomatosas (incluyendo sarcoidosis, lepra y tuberculosis) en un mamífero, preferiblemente un ser humano.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de un trastorno o afección que puede tratarse o prevenirse antagonizando el receptor CCR1 en un mamífero, preferiblemente un ser humano.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica para tratar o prevenir un trastorno o afección seleccionados entre enfermedades autoinmunes (tales como artritis reumatoide, diabetes de tipo I (aparición reciente), enfermedad inflamatoria del intestino, neuritis óptica, psoriasis, esclerosis múltiple, polimialgia reumática,

uveítis, y vasculitis), afecciones inflamatorias agudas y crónicas (tales como osteoartritis, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, síndrome de insuficiencia respiratoria en niños, lesión por reperfusión isquémica, y glomerulonefritis), afecciones alérgicas (tales como asma y dermatitis atópica), infección asociada con inflamación (tal como inflamación vírica (incluyendo influenza y hepatitis) y Guillian-Barre), rechazo de tejido trasplantado, aterosclerosis, reestenosis, infectividad de VIH (uso de co-receptor), y enfermedades granulomatosas (incluyendo sarcoidosis, lepra y tuberculosis) en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que comprende una cantidad antagonizante eficaz del receptor CCR1 de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

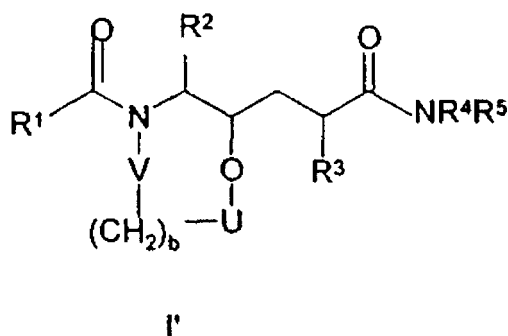
La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica para tratar o prevenir un trastorno o afección que puede tratarse o prevenirse antagonizando el receptor CCR1 en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que comprende una cantidad antagonizante eficaz del receptor CCR1 de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para tratar o prevenir un trastorno o afección seleccionados entre enfermedades autoinmunes (tales como artritis reumatoide, diabetes de tipo I (aparición reciente), enfermedad inflamatoria del intestino, neuritis óptica, psoriasis, esclerosis múltiple, polimialgia reumática, uveítis, y vasculitis), afecciones inflamatorias agudas y crónicas (tales como osteoartritis, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, síndrome de insuficiencia respiratoria en niños, lesión por reperfusión isquémica, y glomerulonefritis), afecciones alérgicas (tales como asma y dermatitis atópica), infección asociada con inflamación (tal como inflamación vírica (incluyendo influenza y hepatitis) y Guillian-Barre), rechazo de tejido trasplantado, aterosclerosis, reestenosis, infectividad por VIH (uso de co-receptor), y enfermedades granulomatosas (incluyendo sarcoidosis, lepra y tuberculosis) en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento o prevención una cantidad antagonizante eficaz del receptor CCR1 de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar o prevenir un trastorno o afección que puede tratarse o prevenirse antagonizando el receptor CCR1 en un mamífero.

La presente invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar o prevenir un trastorno o afección seleccionados entre enfermedades autoinmunes, afecciones inflamatorias agudas y crónicas, afecciones alérgicas, infección asociada con inflamación vírica, rechazo de tejido trasplantado, aterosclerosis, reestenosis, infectividad por VIH, y granulomatosis en un mamífero.

Esta invención se refiere también a una composición farmacéutica que contiene y a procedimientos de tratamiento o prevención que comprenden administrar profármacos de compuestos de fórmula I. Los compuestos de fórmula I que tienen grupos amino, amido, hidroxi o carboxílico libres pueden convertirse en profármacos. Los profármacos incluyen compuestos en los que un resto aminoacídico, o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) restos aminoacídico que están unidos covalentemente a través de enlaces peptídicos a grupos amino, hidroxi o ácido carboxílico libres de los compuestos de fórmula I. Los restos aminoacídicos incluyen los 20 aminoácidos de origen natural denominados habitualmente por un código de tres letras e incluyen también, 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, homocisteína citrulina, homoserina, ornitina y metionina sulfona. Los profármacos también incluyen compuestos en los que los carbonatos, carbamatos, amidas y ésteres de alquilo se unen covalentemente a los sustituyentes anteriores de fórmula I a través de carbono del carbonilo de la cadena lateral del profármaco. Los profármacos también incluyen compuestos de fórmula I en la que la amida secundaria y su β -hidroxi cuando se consideran juntos forman un grupo de fórmula

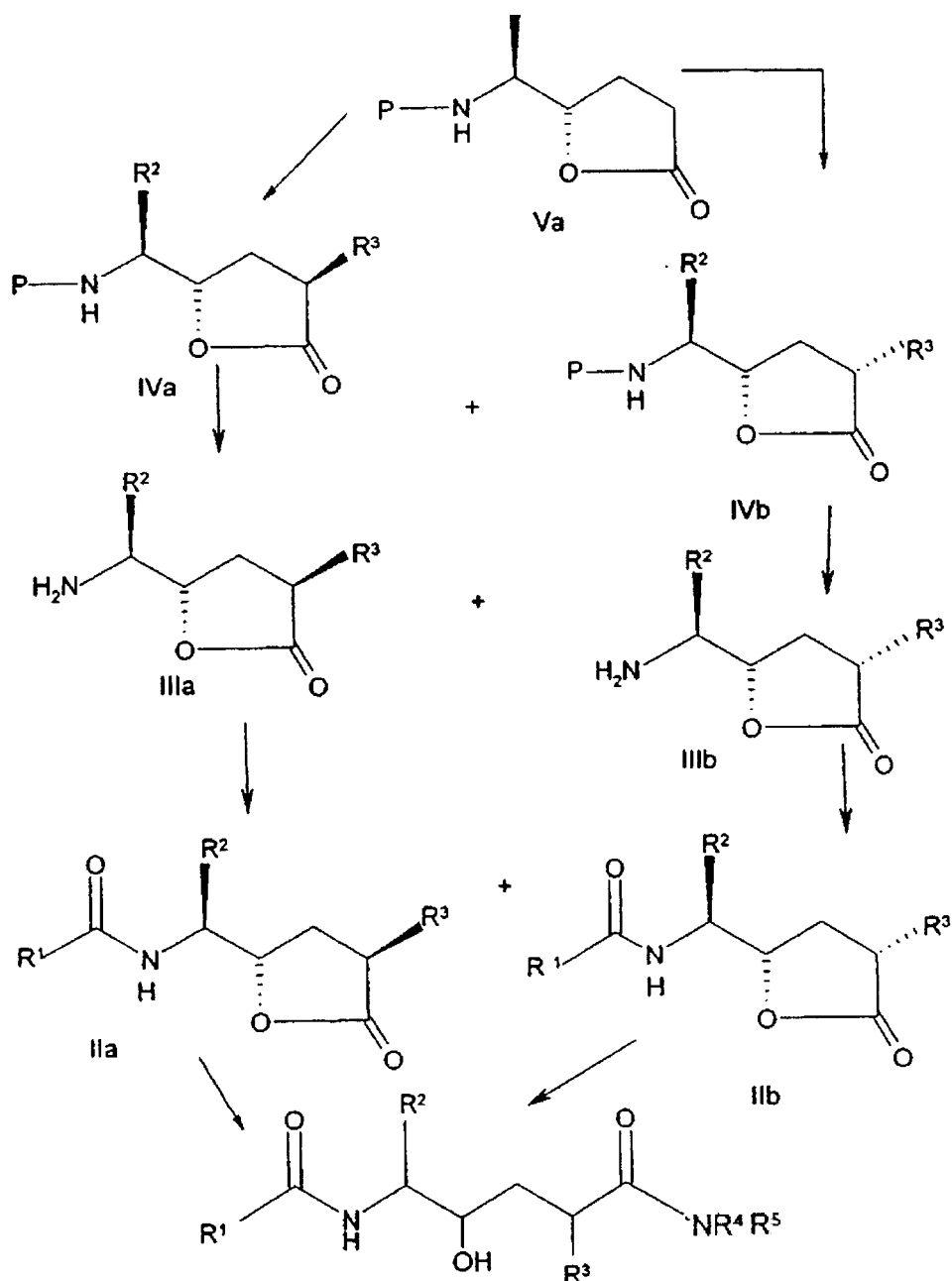


en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se ha definido en la fórmula I y U y V son independientemente carbonilo, metileno, SO_2 o SO_3 , y b es un número entero de uno a tres en la que cada grupo metileno está opcionalmente sustituido con hidroxi.

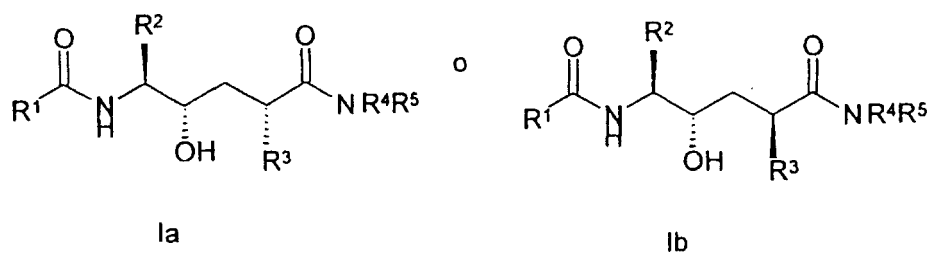
Descripción detallada de la invención

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción y análisis. A menos que se indique otra cosa g, n, m, p, y R¹ a R⁶ y la fórmula estructural I en los Esquemas de reacción y el análisis que los sigue son como se han definido anteriormente.

Esquema 1



El Esquema 1 se refiere a la preparación de compuestos de fórmula I que tienen la estereoquímica exacta.



Los compuestos de fórmula Ia y Ib, o cualquiera de los intermedios de los mismos, pueden separarse por cromatografía en columna de acuerdo con procedimientos bien conocidos por los especialistas habituales en la técnica, para producir compuestos puros de fórmula Ia y Ib.

5 Haciendo referencia al Esquema 1, los compuestos de fórmula I, en la que cualquiera o ambos R^4 o R^5 son distintos de hidrógeno, se preparan a partir de compuestos de fórmula II (es decir, IIa y IIb) por reacción con un compuesto de fórmula R^4R^5NH en un disolvente polar a una temperatura de aproximadamente $0^\circ C$ a aproximadamente $100^\circ C$, preferiblemente al punto de ebullición del disolvente usado, es decir $65^\circ C$ cuando el disolvente es metanol. Los disolventes adecuados incluyen, alcoholes, tales como metanol, etanol, o butanoles o éteres tales como 1,2-metoxietano o dioxano
10 (un catalizador ácido se usa preferiblemente con un disolvente etéreo). Preferiblemente, el disolvente es dioxano.

Como alternativa, los compuestos de fórmula I, en la que cualquiera o ambos R^4 y R^5 son hidrógeno, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula II, (es decir, IIa y IIb) por reacción con amoníaco u otra amina volátil en un disolvente polar a una temperatura de aproximadamente $35^\circ C$, preferiblemente a aproximadamente $30^\circ C$. Los disolventes adecuados incluyen, alcoholes, tales como metanol, etanol, o butanoles; o éteres tales como 1,2-metoxietano o dioxano (un catalizador ácido puede usarse con un disolvente etéreo). Preferiblemente, el disolvente es metanol.

Los compuestos de fórmula II se preparan acoplando un compuesto de fórmula III (es decir, IIIa y IIIb) con un ácido de fórmula R^1CO_2H . Dicha reacción de acoplamiento generalmente se realiza a una temperatura de aproximadamente $-30^\circ C$ a aproximadamente $80^\circ C$, preferiblemente de aproximadamente $0^\circ C$ a aproximadamente $25^\circ C$. Los ejemplos de reactivos de acoplamiento adecuados que activan la funcionalidad ácido carboxílico son diciclohexilcarbodiimida/hidroxibenzotriazol (DCC/HBT), *N*-3-dimetilaminopropil-*N'*-etilcarbodiimida (EDC)/HBT, 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), carbonil diimidazol (CDI)/dimetilaminopiridina (DMAP), y dietilfosforilcianuro. El acoplamiento se realiza en un disolvente inerte, preferiblemente un disolvente aprótico, tal como acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, y dimetilformamida. El disolvente preferido es diclorometano.

Para un análisis de otras condiciones usadas para el acoplamiento de amida véase Houben-Weyl, Vol. XV, parte II, E. Wunsch, Ed., George Thieme Verlag, 1974, Stuttgart, y aquéllas descritas en M. Bodanszky. Principles of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, Berlin (1984) y The Peptides Analysis. Synthesis and Biology (ed. E. Gross y J. Meienhofer), Vols 1-5, (Academic Press, Nueva York) 1979-1983.

Los compuestos de fórmula III, en la que R^3 es alquilo (C_1-C_{10}), cicloalquil (C_3-C_{10})-(CH₂)_n-, heterocicloalquil (C_2-C_9)-(CH₂)_n-, heteroaril (C_2-C_9)-(CH₂)_n-, o aril-(CH₂)_n- pueden prepararse por desprotección de los compuestos de fórmula IV (es decir, IVa y IVb). Los grupos protectores adecuados, de fórmula P, incluyen carbobenciloxi, t-butoxi carbonilo o 9-fluorenil-metilenoxi carbonilo.

Por ejemplo:

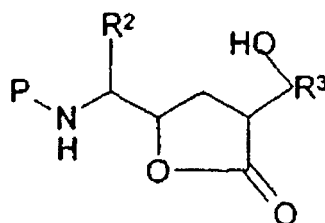
- 40 (a) Si el grupo protector, P, del compuesto de fórmula IV es carbobenciloxi, este último puede retirarse por hidrogenación con un catalizador de metal noble tal como paladio o hidróxido de paladio sobre carbono en presencia de hidrógeno. La hidrogenación generalmente se realiza a una temperatura de aproximadamente $0^\circ C$ a aproximadamente $100^\circ C$, preferiblemente de aproximadamente $20^\circ C$ a $50^\circ C$.
- 45 (b) Si el grupo protector, P, es el grupo t-butoxicarbonilo, dicho grupo puede retirarse por acidólisis. La acidólisis puede realizarse con HCl en dioxano o con ácido trifluoracético en cloruro de metileno a una temperatura de aproximadamente $-30^\circ C$ a aproximadamente $-70^\circ C$, preferiblemente de aproximadamente $-5^\circ C$ a aproximadamente $35^\circ C$.
- 50 (c) Si el grupo protector, P, es 9-fluorenilmetilenoxicarbonilo, dicho grupo puede retirarse por tratamiento con una base amina, preferiblemente piperidina. Esta reacción puede realizarse en piperidina como disolvente de $10^\circ C$ a aproximadamente $100^\circ C$, preferiblemente a $25^\circ C$.

Los compuestos de fórmula III, en la que R^3 es alquilo (C_1-C_{10}) sustituido, cicloalquil (C_3-C_{10})-(CH₂)_n- o (C_2-C_9) heterocicloalquil-(CH₂)_n- pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula IV, en la que R^3 es alquilo (C_1-C_{10}), cicloalquil (C_3-C_{10})-(CH₂)_n- o heterocicloalquil (C_2-C_9)-(CH₂)_n-, en las que uno de los enlaces sencillos carbono-carbono se sustituye por un doble enlace carbono-carbono, por procedimientos bien conocidos por los especialistas habituales en la técnica. Específicamente, un ejemplo de introducción de sustitución en el grupo R^3 , un compuesto de fórmula III, en la que R^3 es alquilo (C_1-C_{10}) sustituido con de uno a tres grupos fluoro puede prepararse a partir de compuestos de fórmula IV, en la que R^3 es alquilo (C_1-C_{10}), en la que uno de los enlaces sencillos carbono-carbono de dicho alquilo (C_1-C_{10}) se ha sustituido por un doble enlace carbono-carbono, por reacción con fluoruro de hidrógeno en piridina (es decir, poli(fluoruro de hidrógeno) de piridinio, en un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes adecuados incluyen ciclohexano, tolueno o benceno, preferiblemente benceno. La reacción mencionada anteriormente se realiza a una temperatura de aproximadamente $-78^\circ C$ a aproximadamente $35^\circ C$. Preferiblemente, esta reacción se
65 realiza en benceno a aproximadamente $25^\circ C$.

Los compuestos de fórmula IV, en la que R^3 es alquilo (C_1-C_{10}), cicloalquil (C_3-C_{10})-(CH₂)_n-, heterocicloalquil (C_2-C_9)-(CH₂)_n-, heteroaril (C_2-C_9)-(CH₂)_n- o aril-(CH₂)_n-, en las que n es distinto de cero, pueden prepararse por reacción

de un compuesto de fórmula V con un compuesto de fórmula R^3-L , en la que L es un grupo saliente, en presencia de una base fuerte en un disolvente polar aprótico. Los grupos salientes adecuados incluyen cloro, fluoro, bromo, yodo, mesilato, triflato o tosilato. Preferiblemente, el grupo saliente es un triflato, yoduro o bromuro. Los triflatos pueden prepararse fácilmente de acuerdo con el procedimiento de Beard, *et al.*, J Org Chem., 38, 3673 (1973). Las bases adecuadas incluyen dialquil amiduros de litio tales como *N*-isopropil-*N*-ciclohexilamiduro de litio o hidruro potásico. Los disolventes adecuados incluyen éteres (tales como THF, 1,2-metoxietano o dioxano) benceno o tolueno, preferiblemente THF. La reacción mencionada anteriormente se realiza de aproximadamente -78°C a aproximadamente 0°C , preferiblemente a aproximadamente -78°C .

Como alternativa, los compuestos de fórmula IV, en la que R^3 es alquilo (C_1-C_{10}), cicloalquil (C_3-C_{10})-(CH₂)_n- o (C_2-C_9) heterocicloalquil-(CH₂)_n- pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula V con un precursor aldehído o cetona de R^3 en una condensación aldólica. Por ejemplo, un compuesto de fórmula V puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula $R^3(=O)$ en presencia de una base, para formar un intermedio aldol de fórmula



VI

que puede aislarse y llevarse al producto final o convertirse directamente en la misma etapa de reacción en un compuesto de fórmula IV por pérdida de agua. El grado de terminación para la conversión de compuestos de fórmula II en el producto aldol de fórmula I puede evaluarse usando una o más técnicas analíticas, tales como cromatografía en capa fina (ccf) o espectrometría de masas. En algunos casos, puede ser posible o deseable aislar el intermedio de fórmula VI. En dicho caso, el compuesto de fórmula VI puede convertirse en el compuesto de fórmula IV por eliminación de agua usando técnicas que son familiares para los especialistas en la técnica, por ejemplo, calentando a la temperatura de reflujo una solución del compuesto de fórmula VI en un disolvente tal como benceno, tolueno o xileno, en presencia de una cantidad catalítica de pentóxido de fósforo, ácido benceno- o p-tolueno-sulfónico con la condición de que para la retirada del agua generada, se use preferiblemente hidróxido de (metoxicarbonilsulfamoyl)-trietilamonio (reactivo de Burgess). Dichas técnicas de retirada de agua pueden implicar el uso de tamices moleculares o un purgador Dean-Stark para aislar el agua creada en forma de un azeótropo con el disolvente.

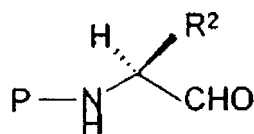
La reacción aldólica se realiza típicamente en un disolvente polar tal como DMSO, DMF, tetrahidrofurano (THF), metanol o etanol, a una temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente 80°C . Preferiblemente, esta reacción se realiza en THF a aproximadamente -78°C . Las bases adecuadas para usar en la etapa de formación de aldol incluyen carbonato potásico (K_2CO_3), carbonato sódico (Na_2CO_3), hidruro sódico (NaH), metóxido sódico, terc-butoxido potásico, diisopropilamiduro de litio, pirrolidina y piperidina. Se prefiere el diisopropilamiduro de litio. Las condensaciones aldólicas se describen en "Modern Synthetic Reactions", Herbert O. House, 2ª Edición, W.A. Benjamin, Menlo Park, California, 629-682 (1972), J. Org. Chem., 49, 2455 (1984), y Tetrahedron, 38 (20), 3059 (1982).

Los compuestos de fórmula IV en la que R^3 está insaturado pueden convertirse en los análogos saturados hidrogenando los compuestos que contienen un doble enlace carbono-carbono, usando técnicas convencionales que conocen bien los especialistas en la técnica. Por ejemplo, la reducción del doble enlace puede efectuarse con hidrógeno gas (H_2), usando catalizadores tales como paladio sobre carbono (Pd/C), paladio sobre sulfato de bario (Pd/BaSO₄), platino sobre carbono (Pt/C), o cloruro de tris(trifenilfosfina) rodio (catalizador de Wilkinson), en un disolvente apropiado tal como metanol, etanol, THF, dioxano o acetato de etilo, a una presión de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 atmósferas y una temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente 60°C , como se describe en Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis, Paul R. Lander, Academic Press Inc., San Diego, 31-63 (1979). Se prefieren las siguientes condiciones: Pd sobre carbono, metanol a 25°C y una presión de 0,34 MPa (50 psi) de hidrógeno gas. Este procedimiento proporciona también la introducción de isótopos de hidrógeno (es decir, deuterio, tritio) sustituyendo $^1H_2$ por $^2H_2$ ó $^3H_2$ en el procedimiento anterior.

Un procedimiento alternativo que emplea el uso de reactivos tales como formiato amónico y Pd/C en metanol a la temperatura de reflujo en una atmósfera inerte (por ejemplo, nitrógeno o argón gaseosos) también es eficaz para reducir el doble enlace carbono-carbono de los compuestos de fórmula I. Otro procedimiento alternativo implica la reducción selectiva del enlace carbono-carbono. Esto puede realizarse usando samario y yodo o yoduro de samario (SmI_2) en metanol o etanol a aproximadamente temperatura ambiente, como se describe en R. Yanada *et al.*, Synlett., 443-4 (1995).

Los compuestos de fórmula V pueden prepararse por procedimientos bien conocidos por los especialistas habituales en la técnica o están disponibles en el mercado. Específicamente, los compuestos de fórmula Va y Vb (mostrados

a continuación) pueden prepararse por el procedimiento de Fray *et al.*, (J. Org. Chem., 51, 4828-4833 (1986)) usando un (S)-aldehído de fórmula

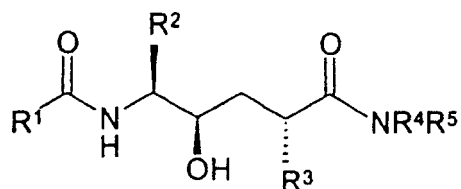


VII

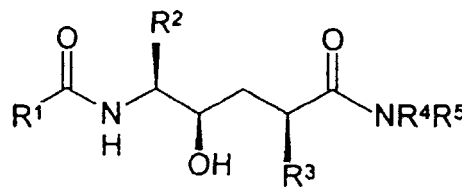
Los compuestos de fórmula VII se preparan reduciendo los aminoácidos o amino ésteres a alcoholes (Stanfield *et al.*, J. Org. Chem. 46, 4799-4800 (1981), Soai *et al.*, Bull. Chem. Soc. Jpn., 57, 2327 (1984)) seguido de oxidación de los alcoholes a aldehídos de fórmula VII (Luly *et al.*, J. Org. Chem., 53 (26), 6109-6112 (1988) y Denis *et al.*, J. Org. Chem., 56 (24), 6939-6942 (1991)). Los aminoácidos no naturales pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento de Myers *et al.*, Tet. Lett. 36, (1995) y Myers *et al.* J. Am. Chem. Soc., 117, 8488-8489 (1995).

Como alternativa, los compuestos de fórmula V pueden prepararse también por el procedimiento de DeCamp *et al.*, (Tetrahedron Lett., 32, 1867 (1991)).

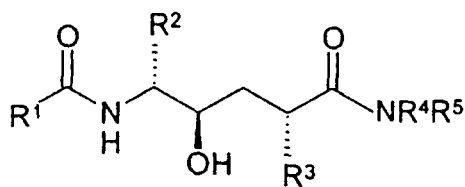
Los compuestos de fórmula I, con la estereoquímica exacta



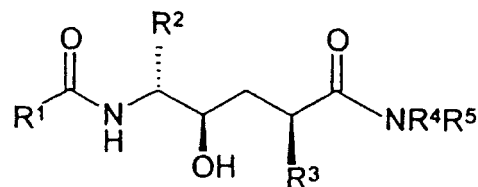
Ic



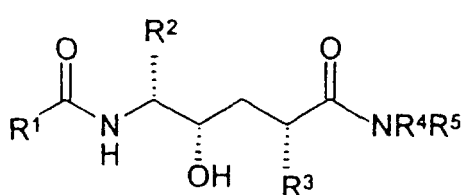
Id



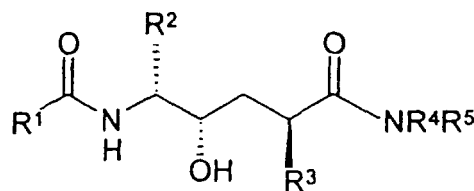
Ie



If

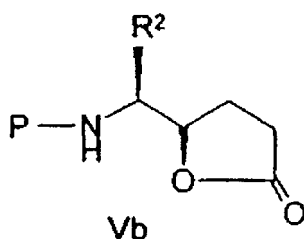


Ig



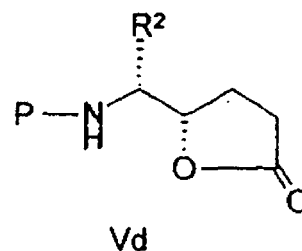
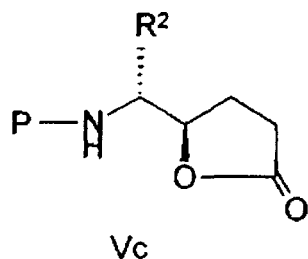
Ih

pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos del Esquema 1, usando el diastereómero lactona minoritario de fórmula,



Vb

que puede prepararse por el procedimiento de Fray, referencia anterior, a partir del (S)-aldehído, o el par diastereomérico alternativo de fórmula



que puede prepararse usando el (R)-aldehído correspondiente de acuerdo con el procedimiento de Fray, referencia anterior.

Los precursores aldehído o cetona del grupo R^3 están disponibles en el mercado (por ejemplo, ciclohexanona) o pueden prepararse por procedimientos bien conocidos por los especialistas habituales en la técnica, tal como se describe en J. Am. Chem. Soc., 90, 7001 (1968) y J. Org. Chem., 40, 574 (1975).

A menos que se indique de otra manera, la presión de cada una de las reacciones anteriores no es crítica. Generalmente, las reacciones se realizarán a una presión de aproximadamente una a aproximadamente tres atmósferas, preferiblemente a presión ambiente (aproximadamente una atmósfera).

Los compuestos de fórmula I que son de naturaleza básica pueden formar una gran diversidad de sales diferentes con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Aunque dichas sales deben ser farmacéuticamente aceptables para administración a animales, a menudo es deseable en la práctica aislar inicialmente un compuesto de fórmula I de la mezcla de reacción en forma de una sal farmacéuticamente inaceptable y después simplemente convertir esta última en el compuesto de base libre por tratamiento con un reactivo alcalino, y posteriormente convertir la base libre en una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácidos de los compuestos básicos de esta invención se preparan fácilmente por tratamiento del compuesto básico con una cantidad eficazmente equivalente del ácido mineral u orgánico elegido en un medio disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado tal como metanol o etanol. Después de la evaporación cuidadosa de los disolventes, se obtiene la sal sólida deseada.

Los ácidos que se usan para preparar las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos de esta invención son aquellas que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato, lactato, citrato o citrato ácido, tartrato o bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)].

Aquellos compuestos de fórmula I que son también de naturaleza ácida, pueden formar sales de bases con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de dichas sales incluyen las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos y particularmente, las sales de sodio y potasio. Todas estas sales se preparan por técnicas convencionales. Las bases químicas que se usan como reactivos para preparar las sales farmacéuticamente aceptables de las bases de esta invención son aquellas que forman sales de bases no tóxicas con los compuestos ácidos de fórmula I descritos en este documento. Estas sales de bases no tóxicas incluyen aquellas procedentes de dichos cationes farmacológicamente aceptables tales como sodio, potasio, calcio y magnesio, etc. Estas sales pueden prepararse fácilmente por tratamiento de los compuestos ácidos correspondientes con una solución acuosa que contiene los cationes farmacológicamente aceptables deseados, y evaporando después la solución resultante a sequedad, preferiblemente a presión reducida. Como alternativa, también pueden prepararse mezclando soluciones alcohólicas inferiores de los compuestos ácidos y el alcóxido de metal alcalino deseado, y después evaporando la solución resultante a sequedad de la misma manera que antes. En cualquier caso, preferiblemente se emplean cantidades estequiométricas de reactivos con el fin de garantizar que se completa la reacción y se produce la máxima cantidad de producto.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables (denominadas también posteriormente en este documento, de forma colectiva, "los compuestos activos") son antagonistas potentes de los receptores CCR1. Los compuestos activos son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades autoinmunes (tales como artritis reumatoide, diabetes de tipo I (aparición reciente), enfermedad inflamatoria del intestino, neuritis óptica, psoriasis, esclerosis múltiple, polimialgia reumática, uveítis, y vasculitis), afecciones inflamatorias agudas y crónicas (tales como osteoartritis, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, síndrome de insuficiencia respiratoria en niños, lesión por reperusión isquémica, y glomerulonefritis), afecciones alérgicas (tales como asma y dermatitis atópica), infección asociada con inflamación (tal como inflamación vírica (incluyendo influenza y hepatitis) y Guillian-Barre), rechazo de tejido trasplantado, aterosclerosis, reestenosis, infectividad por VIH (uso de co-receptor), y enfermedades granulomatosas (incluyendo sarcoidosis, lepra y tuberculosis).

La actividad de los compuestos de la invención puede evaluarse de acuerdo con procedimientos conocidos por los especialistas habituales en la técnica. Los ejemplos de procedimientos reconocidos para determinar la migración indu-

cida por CCR1 pueden encontrarse en Coligan, J. E., Kruisbeek, A.M., Margulies, D.H., Shevach, E.M., Strober, W. editores: Current Protocols In Immunology, 6,12,1 - 6,12,3, (John Wiley and Sons, NY, 1991). Un ejemplo específico de cómo determinar la actividad de un compuesto para inhibir la migración se describe con detalle a continuación.

5 Ensayo de Quimiotaxis

La capacidad de los compuestos para inhibir la quimiotaxis para diversas quimioquinas puede evaluarse usando cámaras Boyden convencionales de 48 o 96 pocillos con un filtro de policarbonato de 5 micrómetros. Todos los reactivos y células pueden prepararse en medio de cultivo tisular RPMI convencional (BioWhittaker Inc.) complementado con 1 mg/ml de albúmina de suero bovino. Brevemente, MIP-1a (Peprotech, Inc., P.O. Box 275, Rocky Hill NJ) u otros agonistas de ensayo, se pusieron en las cámaras inferiores de la cámara Boyden. Se aplicó después un filtro de policarbonato y la cámara superior se cerró. La cantidad de agonista elegida es aquella determinada que da la cantidad máxima de quimiotaxis en este sistema (por ejemplo, 1 nM para MIP-1a podría ser adecuada).

Las células THP-1 (ATCC TIB-202), monocitos humanos primarios, o linfocitos primarios, aisladas por técnicas convencionales pueden añadirse después a las cámaras superiores por triplicado junto con diversas concentraciones del compuesto de ensayo. Las diluciones del compuesto pueden prepararse usando técnicas serológicas convencionales y se mezclan con las células antes de añadirlas a la cámara.

Después de un periodo de incubación adecuado a 37 grados centígrados (por ejemplo, 3,5 horas para las células THP-1, 90 minutos para los monocitos primarios), la cámara se retira, las células de la cámara superior se aspiran, la parte superior del filtro se limpia y el número de células que migran puede determinarse de acuerdo con el siguiente procedimiento.

Para las células THP-1, la cámara (una variedad de 96 pocillos fabricada por Neuroprobe) puede centrifugarse para arrastrar las células fuera de la cámara inferior y el número de células puede cuantificarse frente a una curva patrón por un cambio de color del colorante diacetato de fluoresceína.

Para monocitos humanos primarios, o linfocitos, el filtro puede teñirse con el colorante Dif Quik® (American Scientific Products) y el número de células que migran puede determinarse microscópicamente.

El número de células que migran en presencia del compuesto se divide por el número de células que migran en los pocillos de control (sin el compuesto). El cociente es el % de inhibición para el compuesto que puede representarse después usando técnicas gráficas convencionales frente a la concentración del compuesto usado. El punto del 50% de inhibición se determina entonces usando un análisis de ajuste lineal para todas las concentraciones ensayadas. El ajuste lineal para todos los datos puntuales debe tener un coeficiente de correlación (R al cuadrado) de > 90% para que se considere como un ensayo válido.

Todos los compuestos de la invención que se ensayaron tenían una CI_{50} de menos de 25 μM , en el ensayo de quimiotaxis.

Las composiciones de la presente invención pueden formularse de manera convencional usando uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. De esta manera, los compuestos activos de la invención pueden formularse para administración oral, bucal, intranasal, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea) o rectal o en una forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación. Los compuestos activos de la invención pueden formularse también para suministro sostenido.

Para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, comprimidos o cápsulas preparados por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil metilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o almidón glicolato sódico); o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato sódico). Los comprimidos pueden recubrirse por procedimientos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse en forma de un producto seco para constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metil celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábica); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos o alcohol etílico); y conservantes (por ejemplo, metil o propil p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico).

Para administración bucal, la composición puede tomar la forma de comprimidos o pastillas formulados de una manera convencional.

Los compuestos activos de la invención pueden formularse para administración parenteral por inyección, incluyendo el uso de técnicas de cateterización convencionales o infusión. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes multi-dosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o

acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, de estabilización y/o de dispersión. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril sin pirógenos, antes de su uso.

- 5 Los compuestos activos de la invención pueden formularse también en composiciones rectal tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

10 Para administración intranasal o administración por inhalación, los compuestos activos de la invención se suministran convenientemente en forma de una solución o suspensión desde un recipiente de pulverización con bomba que el paciente aprieta o bombea o una forma de presentación de pulverizador en aerosol desde un recipiente presurizado o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otros gases adecuados. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. El
15 recipiente presurizado o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo. Las cápsulas y cartuchos (hechas, por ejemplo, de gelatina) para usar en un inhalador o insuflador pueden formularse de manera que contengan una mezcla en polvo un compuesto de la invención y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

20 Una dosis propuesta de los compuestos activos de la invención para administración oral, parenteral o bucal a un ser humano adulto promedio para el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente (por ejemplo, artritis reumatoide) es de 0,1 a 1000 mg del ingrediente activo por dosis unitaria que podría administrarse, por ejemplo, de 1 a 4 veces al día.

25 Las formulaciones en aerosol para el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente (por ejemplo, artritis reumatoide) en un ser humano adulto promedio se disponen preferiblemente de manera que cada dosis medida o “descarga” de aerosol contiene de 20 µg a 1000 µg del compuesto de la invención. La dosis diaria global con un aerosol estará dentro del intervalo de 0,1 mg a 1000 mg. La administración puede ser varias veces al día, por ejemplo 2, 3, 4 o 8 veces, dando por ejemplo, 1, 2 ó 3 dosis cada vez.

30 Los agentes activos pueden formularse para un suministro sostenido de acuerdo con procedimientos bien conocidos por los especialistas habituales en la técnica. Los ejemplos de dichas formulaciones pueden encontrarse en las Patentes de Estados Unidos 3.538.214, 4.060.598, 4.173.626, 3.119.742, y 3.492.397.

35 Los compuestos de la invención pueden utilizarse también en terapia combinada con otros agentes terapéuticos tales como agentes inmunosupresores tales como ciclosporina A y FK-506, Cellcept®, rapamicina, leuflonamida o con agentes anti-inflamatorios clásicos (por ejemplo, inhibidores de ciclooxigenasa/lipoxigenasa) tales como tenidap, aspirina, acetaminofeno, naproxeno y piroxicam, esteroides incluyendo prednisona, azatioprina y agentes biológicos tales como OKT-3, anticuerpos monoclonales anti IL-2 (tales como TAC).

40 Los siguientes Ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de la presente invención. Los puntos de fusión están sin corregir. Los datos de RMN se presentan en partes por millón (5) y se referencian a la señal de bloqueo del deuterio del disolvente de la muestra (deuteriocloroformo a menos que se indique otra cosa). Los reactivos comerciales se utilizaron sin purificación adicional. THF se refiere a tetrahidrofurano. DMF se refiere a *N,N*-dimetilformamida. Cromatografía se refiere a cromatografía en columna realizada usando 32-63 mm de gel de sílice y ejecutada en condiciones de presión de nitrógeno (cromatografía ultrarrápida). Los Espectros de Masas de Baja Resolución (EMBR) se registraron en un Hewlett Packard 5989®, utilizando ionización química (amonio), o un plataforma Fisons (o Micro Mass) de Ionización Química a Presión Atmosférica (IAPA) que usa una mezcla 50/50 de acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1% como el agente de ionización. Temperatura ambiente se refiere a 20-25°C. Todas las reacciones no
45 acuosas se realizaron en una atmósfera de nitrógeno por conveniencia y para maximizar los rendimientos. La concentración a presión reducida significa que se usó un evaporador rotatorio. Los nombres de los compuestos para los compuestos la invención se crearon mediante Autonom 2.0 PC-batch, en la versión de Beilstein Informationssysteme GmbH (ISBN 3-89536-976-4).

55 Ejemplo de Referencia 1

(1(S)-ciclohexilmetil-2(S)-hidroxi-6-metil-4-(R)-metil-carbamoyl-heptil-6-enil)-amida del ácido quinolina-3-carboxílico

60 Procedimiento A

{1-[4-(2-metilpropen-2-il)-5-oxo-tetrahidrofuran-2-il]-2-ciclohexil-etil}-amida del ácido quinolina-3-carboxílico

65 A una solución de éster terc-butílico del ácido 1-{4-(2-metilpropen-2-il)-[5-oxo-tetrahidrofuran-2-il]-2-ciclohexil-etil}-carbámico (302 mg, 0,83 mmol) (preparada de acuerdo con el procedimiento de Fray, véase la referencia anterior, excepto que (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-ciclohexil-1-propionaldehído es el material de partida de aldehído) en 15 ml de cloruro de metileno se le añadieron 1,5 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas, momento en el cual el disolvente se retiró por

ES 2 319 700 T3

destilación azeotrópica a presión reducida, usando tolueno como codisolvente durante la destilación. El aceite bruto resultante se disolvió en cloruro de metileno (5 ml) y se añadieron ácido quinolina-3-carboxílico (219 mg, 1,26 mmol), hidroxibenzotriazol (HOBT) (188 mg, 1,39 mmol), trietilamina (0,25 ml, 1,80 mmol) y *N*-3-dimetilaminopropil-*N'*-etilcarbodiimida (EDC) (248 mg, 1,29 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se transfirió a un embudo de decantación con 15 ml de cloruro de metileno y se lavó con ácido cítrico al 10%, bicarbonato sódico saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró al vacío. El aceite bruto restante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos:acetato de etilo 3:1 proporcionando {1(*S*)-[4(*R*)-(2-metilpropen-2-il)-5-oxo-tetrahydro-furan-2(*S*)-il]-2-ciclohexil-etil}-amida del ácido quinolina-3-carboxílico en forma de una espuma blanca (236 mg, 67%).

EMBR: 421 (MH⁺); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,90-1,89 (m, 13 H), 1,63 (s, 3 H), 2,03-2,14 (m, 2 H), 2,38 (m, 2 H), 2,48 (d, 1 H, J = 14,6 Hz), 2,73 (m, 1 H), 4,63 (m, 2 H), 4,69 (s, 1 H), 4,79 (s, 1 H), 6,9 (s a, 1 H), 7,59 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,77 (t, 1 H, J = 8,4 Hz), 7,88 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 8,08 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 8,67 (s, 1 H), 9,37 (d, 9 H, J = 2,1 Hz).

Procedimiento B

(1(S)-ciclohexilmetil-2(S)-hidroxi-6-metil-4-(R)-metil-carbamoil-heptil-6-enil)-amida del ácido quinolina-3-carboxílico

Se burbujeó metilamina en una solución del producto del Procedimiento A (55 mg, 0,129 mmol) en metanol (2,5 ml). La solución se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida proporcionando el compuesto del título (57 mg, 98%) en forma de un sólido blanco puro.

EMBR: 453 (MH⁺), 421, 283, 173; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,82-1,87 (m, 13 H), 1,65 (s, 3 H), 2,13 (dd, 1 H, J = 14,1, 8,7 Hz), 2,38 (d, 1 H, J = 14,2 Hz), 2,71 (d, 3 H, J = 4,7 Hz), 2,74 (m, 1 H), 3,77 (d, 1 H, J = 8,7), 4,23 (a, 1 H), 4,69 (s, 1 H), 4,72 (s, 1 H), 5,03 (s a, 1 H), 6,60 (c, 1 H, J = 4,7 Hz), 7,24 (d, 1 H, J = 9,3), 7,54 (t, 1 H, J = 7,1), 7,73 (t, 1 H, J = 7,1 Hz), 7,81 (d, 1 H, J = 7,1 Hz), 8,04 (d, 1 H, J = 8,4), 8,61 (d, 1 H, J = 1,9), 9,33 (s, 1 H).

Ejemplo 2

Alquilación alílica de la (1(S)-bencil-4(R)-bencilcarbamoil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido quinolina-2-carboxílico

Procedimiento C

Éster terc-butílico del ácido {1(S)-[4(R)-(3-metil-but-2-enil)-5-oxo-tetrahydro-furan-2(S)-il]-2-fenil-etil}-carbámico

A un matraz de fondo redondo secado a la llama en una atmósfera de nitrógeno se le añadió tetrahydrofurano (40 ml) seguido de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (8 ml, 37,8 mmol). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió *n*-butillitio (14,5 ml de una solución 2,5 M en hexanos, 36,0 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos, después se enfrió a -78°C en un baño de hielo seco/acetona. Éster terc-butílico del ácido {1(S)-[5-oxo-tetrahydro-furan-2(S)-il]-2-fenil-etil}-carbámico (5 g, 16,4 mmol) (preparado por el procedimiento de Fray, J. Org. Chem., (51) 4828 (1986)) disuelto en tetrahydrofurano (50 ml) se añadió gota a gota mediante una jeringa y la agitación se continuó durante 30 minutos. Una solución de 4-bromo-2-metil-2-butenol (2,07 ml, 18,0 mmol) en 40 ml de THF se añadió gota a gota mediante una jeringa. La agitación se continuó durante 3 horas tiempo durante el cual la temperatura subió a -60°C. La mezcla se inactivó por la adición lenta de cloruro de amonio acuoso saturado (25 ml). Tras calentar a temperatura ambiente, la solución se diluyó con éter (300 ml) y se transfirió a un embudo de decantación. La fase orgánica se lavó con ácido cítrico acuoso saturado (2 x 100 ml), bicarbonato sódico acuoso saturado (NaHCO₃) (2 x 100 ml), y 100 ml de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio (MgSO₄) y el disolvente se retiró a presión reducida. La cromatografía en capa fina en hexano/éter dietílico 1:2 (Et₂O) puso de manifiesto un producto con un R_f de 0,8. El aceite bruto resultante se cromatografió sobre gel de sílice (225 g) eluyendo con hexanos/éter dietílico 2:1 proporcionando 4,73 g (77%) del compuesto del título. CCF: Hexanos/Et₂O 1:2 R_f: 0,8. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,27 ppm (5 H, m), 5,02 (1 H, a), 4,52 (1 H, d, J = 9,3 Hz), 4,42 (1 H, t, J = 7,1 Hz), 3,98 (1 H, dt, J = 8,5, 7,8 Hz), 2,93 (2 H, m), 2,88 (1 H, a), 2,68 (1 H, m), 2,41 (1 H, m), 2,24 (1 H, m), 1,92 (1 H, m), 1,65 (3 H, s), 1,58 (3 H, s), 1,37 (9 H, s).

Procedimiento D

5(S)-(1(S)-amino-2-fenil-etil)-3(R)-(3-fluoro-3-metil-butil)-dihidro-furan-2-ona

A una solución de producto del Procedimiento C (9,81 g, 26,3 mmol) en benceno seco (300 ml) se le añadió HF-piridina (88 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, después se transfirió a un vaso de precipitados de 4 l. A esto se le añadió hielo, y el pH se ajustó lentamente a 8-9 mediante la adición de hidróxido sódico acuoso 2 M (NaOH). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) y los extractos orgánicos

ES 2 319 700 T3

se secaron sobre sulfato de magnesio, y después se filtraron y se concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice produjo el compuesto del título (5,68 g, 74%).

5 Procedimiento E

{1(S)-[4(R)-(3-fluoro-3-metil-butil)-5-oxo-tetrahidro-furan-2(S)-il]-2-fenil-etil}-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico

- 10 A una solución de ácido quinoxalina carboxílico (5,05 g, 29,0 mmol) en cloruro de metileno (100 ml) se le añadió dimetilaminopiridina (DMAP) (3,55 g, 29,0 mmol) y EDCI (5,55 g, 29,0 mmol). La solución se agitó 10 minutos, después el producto del Procedimiento D, anterior, (5,68 g, 19,4 mmol) se añadió en una porción. La solución se agitó durante 12 horas, después se diluyó con éter dietílico y se lavó con salmuera acuosa saturada. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, y después se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó
15 por cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (5,62 g, 64%).

Procedimiento F

- 20 *(1(S)-bencil-4(R)-bencilcarbamoil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico*

- A una solución del producto del Procedimiento E (0,10 g, 0,22 mmol) en dioxano (2 ml) se le añadió ácido acético glacial (0,038 ml, 0,66 mmol) y bencilamina (aprox. 1 ml, exceso). La solución resultante se calentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La solución se extrajo con acetato de etilo y los extractos
25 orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice, seguido de recristalización en cloruro de metileno/hexanos dio el compuesto del título (0,068 g, 56%). p.f. 183-184°C.

30 Ejemplo 3

Procedimiento F'

- 35 *(1-bencil-7-fluoro-2-hidroxi-4-hidroxycarbamoil-7-metil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico*

- Clorhidrato de hidroxilamina (1,55 g, 22,4 mmol) y KOH (1,51 g, 26,7 mmol) se combinaron en metanol anhidro (20 ml) y se agitaron durante 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno seco, y después se filtraron. Al filtrado resultante se le añadió el producto del Procedimiento E (500 mg, 1,17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se solvató en EtOAc (50 ml) y se transfirió
40 a un embudo diferente. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó (MgSO₄). Después de la filtración el disolvente se retiró al vacío y el residuo restante se recristalizó (cloruro de metileno/Hexanos) dando un sólido amarillo pálido (330 mg, 58%) p.f. 165-166°C

45 Ejemplo 4

(1(S)-bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico

Procedimiento G

- 50 *Hidrogenación de alqueno del éster terc-butílico del ácido {1(S)-[4(R)-(3-metil-butil)-5-oxo-tetrahidro-furan-2(S)-il]-2-fenil-etil}-carbámico*

- El producto del Procedimiento C, del Ejemplo 2 anterior, (3,0 g, 8,04 mmol) se puso en un frasco agitador Parr de 250 ml y se disolvió en etanol (50 ml). En una atmósfera de nitrógeno, se añadió a la solución paladio (Pd) sobre carbono activado (0,30 g, contenido de Pd al 10%). La mezcla se puso en un hidrogenador agitador Parr a 0,34 MPa (50 psi) durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de hidrogenación se diluyó con acetato de etilo y después se vertió a través de un lecho corto de Celite® mientras se lavaba copiosamente con acetato de etilo. El disolvente del filtrado se retiró al vacío para producir el compuesto del título, 2,63 g (88%).

- 60 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,27 (5 H, m), 4,54 (1 H, d, J = 9,8 Hz), 4,46 (1 H, t, J = 6,9), 4,0 (1 H, dt), 2,89 (2 H, d, J = 8,1), 2,57 (1 H, m), 2,32 (1 H, a), 1,89 (1 H, m), 1,79 (1 H, m), 1,52 (2 H, m), 1,37 (9 H, s), 1,23 (2 H, m), 0,86 (6 H, d, J = 6,6 Hz).

- 65 El producto del Procedimiento G se convirtió en el compuesto del título por procedimientos análogos a aquéllos de los Procedimientos A y B excepto que el ácido quinoxalina-3-carboxílico se sustituye por el ácido quinoxalina-2-carboxílico y la metilamina se sustituye por amoníaco gaseoso para producir 0,095 g (72%) del compuesto del título.

ES 2 319 700 T3

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,61 (1 H, s), 8,32 (1 H, d, J = 8,9 Hz), 8,16 (2 H, m), 7,86 (2 H, m), 7,28 (10 H, m), 7,19 (1 H, m), 5,70 (1 H, a), 5,29 (1 H, a), 4,27 (1 H, m), 8,21 (1 H, d, J = 4,4 Hz), 3,91 (1 H, m), 3,11 (2 H, m), 2,46 (1 H, m), 1,74 (1 H, t, J = 6,4 Hz), 1,61 (1 H, m), 1,42 (2 H, m), 1,17 (1 H, m), 1,09 (1 H, m), 0,81 (3 H, d, J = 7,1 Hz), 0,79 (3 H, d, J = 7,1 Hz). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 179,11, 163,73, 143,90, 143,76, 143,15, 140,28, 137,96, 131,68, 130,84, 129,84, 129,44, 129,25, 128,58, 126,60, 68,55, 55,90, 43,44, 38,39, 36,90, 36,70, 29,77, 28,03, 22,42

Ejemplo 5

10 *1(S)-bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-7,7-dimetil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico*

Procedimiento H

15 *Alquilación de triflato del éster terc-butílico del ácido {1-[4-(3,3-dimetil-butil)-5-oxo-tetrahydro-furan-2-il]-2-fenil-etil}-carbámico*

A un matraz de fondo redondo secado a la llama en una atmósfera de nitrógeno se le añadió tetrahydrofurano (THF) (2 ml) y 1,1,1,3,3,3 hexametildisilazano (0,82 ml, 3,88 mmol). La mezcla se enfrió a 0°C y n-butillitio (1,48 ml de una solución 2,5 M en hexanos, 3,72 mmol) se añadió gota a gota mediante una jeringa. La mezcla se agitó durante 15 minutos y después se enfrió a -78°C. Éster terc-butílico del ácido {1(S)-[5-oxo-tetrahydro-furan-2(S)-il]-2-fenil-etil}-carbámico (0,52 g, 1,69 mmol) preparado por el procedimiento de Fray, anterior) disuelto en tetrahydrofurano (2 ml) se añadió lentamente a la solución mediante una jeringa y la solución se agitó durante 1 hora. Una solución del triflato deseado, es decir triflato de 3,3-dimetilbutilo (0,92 g, 3,37 mmol) (preparado de acuerdo con el procedimiento de Beard, *et al.*, J Org Chem., 38, 3673 (1973)) en tetrahydrofurano (2 ml) se añadió gota a gota mediante una jeringa y la mezcla se agitó durante 2 horas a -78°C. La mezcla se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (NH₄Cl) (25 ml). Tras calentar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (40 ml), se transfirió a un embudo de decantación, y se lavó con NH₄Cl acuoso saturado (2 x 40 ml), NaHCO₃ saturado (2 x 40 ml), y salmuera (40 ml). Las fases orgánicas se secaron (MgSO₄) y el disolvente se retiró a presión reducida. El aceite bruto resultante se cromatografió sobre gel de sílice (25 g) eluyendo con 100 ml de hexanos/acetato de etilo 5:1 seguido de 400 ml de hexanos/acetato de etilo 4:1. Esto proporcionó 0,36 g (50%) del compuesto del título.

CCF: (hexanos/acetato de etilo 4:1) R_f: 0,3, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,25 (m, 7 H), 6,92 (t, 1 H, J = 7,5 Hz), 6,85 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 4,67 (d, 2 H, J = 6,0 Hz), 4,49 (t, 1 H, J = 9,6 Hz), 4,06 (m, 3 H), 2,89 (m, 3 H), 2,43 (m, 1 H), 2,26 (m, 1 H), 2,05 (m, 1 H), 1,95 (m, 1 H), 1,37 (s, 9 H).

El producto de Procedimiento H se convirtió en el compuesto del título por procedimientos análogos a aquellos de los Procedimientos A y B, del Ejemplo 1, excepto que el ácido quinolina-3-carboxílico se sustituye por el ácido quinoxalina-2-carboxílico y la metilamina se sustituye por amoniaco gaseoso.

Ejemplo 6

45 *[1(S)-bencil-4(S)-carbamoil-2(S)-hidroxi-4-(1-hidroxi-ciclohexil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico y [1(S)-bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-4-(1-hidroxi-ciclohexil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico*

Procedimiento I

50 *Éster terc-butílico del ácido {1(S)-[4(S)-(1-hidroxi-ciclohexil)-5-oxo-tetrahydro-furan-2(S)-il]-2-fenil-etil}-carbámico*

A una solución de diisopropilamina (0,90 ml, 6,88 mmol) en THF (10 ml) a 0°C se le añadió una solución de n-butillitio (2,7 ml, 6,71 mmol, 2,5 M en hexanos). La solución se agitó durante 15 minutos, después se enfrió a -78°C. A esto se le añadió gota a gota una solución de éster terc-butílico del ácido {1(S)-[5-oxo-tetrahydro-furan-2(S)-il]-2-fenil-etil}-carbámico (1,0 g, 3,27 mmol) preparado como en el ejemplo 2, procedimiento C) en tetrahydrofurano (10 ml) y la reacción se agitó 30 minutos más. A esto se le añadió la cetona apropiada, por ejemplo, ciclohexanona (0,37 ml, 3,60 mmol), y la solución se calentó a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ bicarbonatado y la mezcla se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice dio una mezcla de diastereómeros separables de éster terc-butílico del ácido {1(S)-[4(S)-(1-hidroxi-ciclohexil)-5-oxo-tetrahydro-furan-2(S)-il]-2-fenil-etil}-carbámico (0,687 g) y éster terc-butílico del ácido {1(S)-[4(R)-(1-hidroxi-ciclohexil)-5-oxo-tetrahydro-furan-2(S)-il]-2-fenil-etil}-carbámico (0,269 g) con un rendimiento global del 67%.

65 Los productos del Procedimiento I se convirtieron en los compuestos del título por procedimientos análogos a aquellos de los Procedimientos A y B, del Ejemplo 1, excepto que el ácido quinolina-3-carboxílico se sustituye por el ácido quinoxalina-2-carboxílico y la metilamina se sustituye por amoniaco gaseoso.

Ejemplo de Referencia 7

(1(S)-bencil-4(S)-carbamoil-4-ciclohexil-2(S)-hidroxi-butil)-amida del ácido fluoro-quinolina-3-carboxílico y (1(S)-bencil-4(R)-carbamoil-4-ciclohexil-2(S)-hidroxi-butil)-amida del ácido fluoro-quinolina-3-carboxílico

Procedimiento J

Éster terc-butílico del ácido {1(S)-[4(S)-(1-hidroxi-ciclohexil)-5-oxo-tetrahydro-furan-2(S)-il]-2-fenil-etil}-carbámico

A una solución del compuesto del título del Procedimiento I, Ejemplo 5, (1,38 g, 3,42 mmol) en benceno (40 ml) se le añadió hidróxido de (metoxycarbonilsulfamoil)-trietilamonio, sal interna (reactivo de Burgess) (1,30 g, 5,47 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción se diluyó con éter dietílico y se lavó con salmuera acuosa saturada. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron dando el producto de eliminación bruto. Esto se disolvió directamente en tetrahydrofurano/metanol 5:1 (THF/MeOH) (30 ml) y se transfirió a un matraz Parr que contenía paladio al 10% sobre carbono (Pd/C) (1 g). La mezcla se hidrogenó a 0,24 MPa (35 psi) durante 1,5 horas, después se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice produjo el compuesto del título en forma de una mezcla de diastereómeros separable éster terc-butílico del ácido {1(S)-[4(S)-(1-hidroxi-ciclohexil)-5-oxo-tetrahydro-furan-2(S)-il]-2-fenil-etil}-carbámico (0,53 g) y éster terc-butílico del ácido {1(S)-[4(R)-(1-hidroxi-ciclohexil)-5-oxo-tetrahydro-furan-2(S)-il]-2-fenil-etil}-carbámico (0,29 g) con un rendimiento global del 62%.

Los productos del Procedimiento J se convirtieron en los compuestos del título por procedimientos análogos a aquellos de los Procedimientos A y B, del Ejemplo 1, excepto que el ácido quinolina-3-carboxílico se sustituye por el ácido quinoxalina-2-carboxílico y la metilamina se sustituye por amoníaco gaseoso.

Ejemplos 8-312

Los compuestos de la Tabla 1 se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente, sustituyendo cuando sea apropiado el R² aldehído correcto, el grupo R³ (tal como haluro alílico, triflato de alquilo, cetona, etc.), ácido carboxílico R¹ o amina R⁴ y R⁵ cuando sea apropiado.

TABLA 1

EJEMPLO	NOMBRE	P.F. (°C)	EMBR
8.	1(S)-Ciclohexilmetil-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico		455
9.	(6-Cloro-1-ciclohexilmetil-2(S)-hidroxi-4(S)-metilcarbamoil-hept-6-enil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico		
Ej. Referencia 10.	(2(S)-Hidroxi-1(S)-isobutil-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil)-amida del ácido quinoxalina-3-carboxílico	155-157	414
11.	1(S)-sec-Butil-2(S)-hidroxi-45-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	68-71	415

ES 2 319 700 T3

EJEMPLO	NOMBRE	P.F. (°C)	EMBR
Ej. Referencia 12.	1(S)-Ciclohexilmetil-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-hept-6-enil)-amida del ácido quinoxalina-3-carboxílico		452
Ej. Referencia 13.	1(S)-Ciclohexilmetil-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-hept-6-enil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico		453
Ej. Referencia 14.	<i>N</i> -1(S)-ciclohexilmetil-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil)-5-fenil-nicotinamida	115-119	
Ej. Referencia 15.	1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil)-amida del ácido quinoxalina-3-carboxílico	162-163	
16.	1(S)-Ciclohexilmetil-4(R)-dimetilcarbamoil-2(S)-hidroxi-6-metil-hept-6-enil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico		467
Ej. Referencia 17.	1(S)-Ciclohexilmetil-2(S)-hidroxi-6-metil-4(S)-metilcarbamoil-heptil)-amida del ácido quinoxalina-3-carboxílico	171-175	453, 436
18.	1(S)-Ciclohexilmetil-2(S)-hidroxi-6-metil-4(S)-metilcarbamoil-heptil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico		455, 437
Ej. Referencia 19.	1(S)-Ciclohexilmetil-2(S)-hidroxi-6-metil-4(S)-metilcarbamoil-heptil)-amida del ácido isoquinolina-4-carboxílico	180-182	454
Ej. Referencia 20.	(4(R)-Carbamoil-1(S)-ciclohexilmetil-2(S)-hidroxi-6-metil-heptil)-amida del ácido quinoxalina-3-carboxílico	186-188	440, 478, 423

ES 2 319 700 T3

EJEMPLO	NOMBRE	P.F. (°C)	EMBR
Ej. Referencia 21.	(5-Ciclohexil-1(S)-ciclohexilmetil-2(S)-hidroxi-4(R)-metilcarbamoil-pentil)-amida del ácido quinoxalina-3-carboxílico	170,5-172,6	494
Ej. Referencia 22.	1(S)-Ciclohexilmetil-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil)-amida del ácido quinoxalina-3-carboxílico		454
Ej. Referencia 23.	1(S)-Ciclohexilmetil-2(S)-hidroxi-6-metil-4(S)-metilcarbamoil-heptil)-amida del ácido quinoxalina-3-carboxílico	200-201,5	454
Ej. Referencia 24.	7(S)-Ciclohexilmetil-2(S)-hidroxi-4(R)-metilcarbamoil-5-fenil-pentil)-amida del ácido quinoxalina-3-carboxílico	199-200,5	488
25	1(S)-Ciclohexilmetil-2(S)-hidroxi-4(R)-metilcarbamoil-6-fenil-pentil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	109-110,5	489
Ej. Referencia 26.	1(S)-Bencil-4(R)-butilcarbamoil-2(S)-hidroxi-6-metil-heptil)-amida del ácido quinoxalina-3-carboxílico	142-144	490, 417
Ej. Referencia 27.	1(S)-Bencil-4(R)-ciclobutilcarbamoil-2(S)-hidroxi-6-metil-heptil)-amida del ácido quinoxalina-3-carboxílico	148-150	488, 417
Ej. Referencia 28.	1(S)-Bencil-4(R)-bencilcarbamoil-2(S)-hidroxi-6-metil-heptil)-amida del ácido quinoxalina-3-carboxílico	158-162	524, 417
Ej. Referencia 29.	1(S)-Bencil-4(R)-ciclopropilcarbamoil-2(S)-hidroxi-6-metil-heptil)-amida del ácido quinoxalina-3-carboxílico	174-179	474
Ej. Referencia 30.	1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-6-metil-4(S)-metilcarbamoil-heptil)-amida del ácido quinolina-3-carboxílico	190-192,5	448

ES 2 319 700 T3

EJEMPLO	NOMBRE	P.F. (°C)	EMBR
Ej. Referencia 31.	1(S)-Bencil-4(R)-etilcarbamoil-2(S)-hidroxi-8-metil-heptil)-amida del ácido quinoxalina-3-carboxílico	175-176	462
Ej. Referencia 32.	1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-propilcarbamoil-heptil)-amida del ácido quinoxalina-3-carboxílico		476
Ej. Referencia 33.	[1-Bencil-2(S)-hidroxi-4(R)-(2-hidroxi-etilcarbamoil)-6-metil-heptil]-amida del ácido quinoxalina-3-carboxílico	158-162	478
Ej. Referencia 34.	1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil)-amida del ácido cinnolina-4(R)-carboxílico	185-186,5	449
Ej. Referencia 35.	1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil)-amida del ácido isoquinolina-4-carboxílico	200-201	448
36.	1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	166-167	449
Ej. Referencia 37.	N-1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil)-5-bromo-nicotinamida	184,5-185-5	478
Ej. Referencia 38.	1(R)-Ciclohexilmetil-2(R)-hidroxi-6-metil-4(S)-metilcarbamoil-heptil)-amida del ácido quinolina-3-carboxílico		454
39.	[1(S)-(4-Benciloxi-bencil)-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	196-197	554
Ej. Referencia 40.	[1(S)-(4-Benciloxi-bencil)-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil]-amida del ácido quinoxalina-3-carboxílico	178-179	555

ES 2 319 700 T3

EJEMPLO	NOMBRE	P.F. (°C)	EMBR
Ej. Referencia 41.	1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-8-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil)-amida del ácido isoquinolina-1-carboxílico	178-179	448
Ej. Referencia 42.	1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil)-amida del ácido quinolina-4-carboxílico	189-192	448
Ej. Referencia 43.	1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil)-amida del ácido quinolina-6-carboxílico	165-167	448
Ej. Referencia 44.	[2(S)-Hidroxi-1(S)-(4-hidroxi-bencil)-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil]-amida del ácido quinoxalina-3-carboxílico	220,5-222,5	464
Ej. Referencia 45.	1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil)-amida del ácido quinolina-2-carboxílico	160-161,5	449
Ej. Referencia 46.	1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil)-heptil)-amida del ácido naftaleno-2-carboxílico	218-220	447
Ej. Referencia 47.	1(S)-Bencil-5-ciclohex-1-enil-2(S)-hidroxi-4(R)-metilcarbamoil-pentil)-amida del ácido quinoxalina-3-carboxílico	172-174	486
Ej. Referencia 48.	[1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-(3-metil-butilcarmoil)-heptil]-amida del ácido quinoxalina-3-carboxílico	153-154	504
49.	1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-6-metil-4(S)-metilcarbamoil-heptil)amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	157-163	449
Ej. Referencia 50.	4-{3(S)-Hidroxi-7-metil-5(R)-metilcarbamoil-2(S)-[(quinolina-3-carbonil)-amino]-octil}-fenil éster del ácido trifluoro-metanosulfónico	188-170	596

ES 2 319 700 T3

EJEMPLO	NOMBRE	P.F. (°C)	EMBR
51.	4-{3(S)-Hidroxi-7-metil-5(R)-metilcarbamoil-2(S)-[(quinoxalina-2-carbonil)-amino]-octil}-fenil éster del ácido trifluoro-metanosulfónico		597
Ej. Referencia 52.	1(S)-Bencil-5-ciclohexil-2(S)-hidroxi-4(R)-metilcarbamoil-pentil)-amida del ácido quinoxalina-3-carboxílico	185-187	488
53.	1(S)-Bencil-5-ciclohexil-2(S)-hidroxi-4(R)-metilcarbamoil-pentil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	132-134	489, 471
Ej. Referencia 54.	1(S)-Bencil-5-ciclohexil-2(S)-hidroxi-4(R)-metilcarbamoil-pentil)-amida del ácido isoquinolina-3-carboxílico	150,5-151,5	488
Ej. Referencia 55.	N-1(S)-Bencil-5-ciclohexil-2(S)-hidroxi-4(R)-metilcarbamoil-pentil)-5-bromo-4-nicotinamida	199-200,5	518
Ej. Referencia 56.	1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-prop-2-inilcarbamoil-heptil)-amida del ácido quinoxalina-3-carboxílico		472
Ej. Referencia 57.	1(S)-Ciclohexilmetil-2(S)-hidroxi-4(R)-hidroxicarbamoil-6-metil-heptil)-amida del ácido quinoxalina-3-carboxílico		456, 438, 423
Ej. Referencia 58.	2(S)-Hidroxi-1(S)-(4-metoxi-bencil)-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil]-amida del ácido quinoxalina-3-carboxílico	176-177	478
Ej. Referencia 59.	(5-Ciclohexil)-1(S)-ciclohexilmetil-2(S)-hidroxi-4(R)-metilcarbamoil-pentil)-amida del ácido isoquinolina-3-carboxílico	205-207	494
Ej. Referencia 60.	5-Bromo-N-(5-ciclohexil-1(S)-ciclohexilmetil-2(S)-hidroxi-4(R)-metilcarbamoil-pentil)-nicotinamida	173,5-175	444

ES 2 319 700 T3

EJEMPLO	NOMBRE	P.F. (°C)	EMBR
61.	[2(S)-Hidroxi-1(S)-(4-metoxi-bencil)-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico		479
Ej. Referencia 62.	(5-Ciclohexil-1(S)-ciclohexilmetil-2(S)-hidroxi-4(R)-metilcarbamoil-pentil)-amida del ácido isoquinolina-4-carboxílico	220,5-224	494
Ej. Referencia 63.	1(S)-Bencil-5-ciclohexil-2(S)-hidroxi-4(R)-metilcarbamoil-pentil)-pentil)-amida del ácido quinolina-2-carboxílico	120-122	488
Ej. Referencia 64.	1(S)-Bencil-5-ciclohexil-2(S)-hidroxi-4(R)-metilcarbamoil-pentil)-amida del ácido isoquinolina-4-carboxílico	177-160	488
65.	[2(S)-Hidroxi-1(S)-(4-hidroxi-bencil)-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	170-172	465
66.	(5-Ciclohexil-1(S)-ciclohexilmetil-2(S)-hidroxi-4(R)-metilcarbamoil-pentil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico		496
Ej. Referencia 67.	[1(S)-(4-Cloro-bencil)-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil]-amida del ácido quinoxalina-3-carboxílico	212,5-213,5	482
68.	[1(S)-(4-Cloro-bencil)-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico		483

ES 2 319 700 T3

EJEMPLO	NOMBRE	P.F. (°C)	EMBR
Ej. Referencia 69.	1(S)-Ciclohexilmetil-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-metilcarbamoil-octil)-amida del ácido quinoxalina-3-carboxílico	173,5-175	468, 450
70.	1(S)-Ciclohexilmetil-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-metilcarbamoil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	78-80	470
Ej. Referencia 71.	[1(S)-(4-Cloro-bencil)-5-ciclohexil-2(S)-hidroxi-4(R)-metilcarbamoil-pentil]-amida del ácido quinoxalina-3-carboxílico	198-201	522
72.	[1(S)-(4-Cloro-bencil)-5-ciclohexil-2(S)-hidroxi-4(R)-metilcarbamoil-pentil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico		523
Ej. Referencia 73.	[1(S)-(4-Cloro-bencil)-ciclohexil-2(S)-hidroxi-4(R)-metilcarbamoil-pentil]-amida del ácido quinolina-2-carboxílico		522
Ej. Referencia 74.	1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil)-amida del ácido benzofuran-2-carboxílico	181-183	437
Ej. Referencia 75.	N-1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil)-5,6-dicloro-nicotinamida	195-196	466, 432
Ej. Referencia 76.	1(S)-Bencil-2(S) hidroxi-7-metil-4(R)-metilcarbamoil-octil)-amida del ácido quinoxalina-3-carboxílico	188-190	462
Ej. Referencia 77.	N-1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-metilcarbamoil-octil)-5-bromo-nicotinamida	188-189	490

ES 2 319 700 T3

EJEMPLO	NOMBRE	P.F. (°C)	EMBR
Ej. Referencia 78.	1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil)-amida del ácido 5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carboxílico	142,5-144,5	452
79.	1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-metilcarbamoil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	147-149	463
Ej. Referencia 80.	1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-metilcarbamoil-octil)-amida del ácido quinolina-2-carboxílico	156-158	462
Ej. Referencia 81.	1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-metilcarbamoil-octil)-amida del ácido isoquinolina-4-carboxílico	199-202	462
82.	[1(S)-(3,4-Dicloro-bencil)-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico		517 463
Ej. Referencia 83.	1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil)-amida del ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico	179-181	453
Ej. Referencia 84.	1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil)-amida del ácido 2-metil-quinolina-3-carboxílico	225-226,5	462
Ej. Referencia 85.	1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil)-amida del ácido 6,7-dimetoxi-quinolina-3-carboxílico	211-214	508
Ej. Referencia 86.	1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil)-amida del ácido 6,7-difluoro-quinolina-3-carboxílico	187-189	484, 466

ES 2 319 700 T3

EJEMPLO	NOMBRE	P.F. (°C)	EMBR
Ej. Referencia 87.	1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil)-amida del ácido 1H-benzoimidazol-2-carboxílico	136-140	437
Ej. Referencia 88.	1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil)-amida del ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico	171,5-172,5	413
Ej. Referencia 89.	[1(S)-(4-Fluoro-bencil)-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil]-amida del ácido quinolina-3-carboxílico	184-186	466
90.	[1(S)-(4-Fluoro-bencil)-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	153-156	467
Ej. Referencia 91.	1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil)-amida del ácido 5-cloro-1H-indolo-2-carboxílico	245-247	470
92.	1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	194-194,5	449, 432
Ej. Referencia 93.	1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil)-amida del ácido 2-metoxi-quinolina-3-carboxílico	175-181	478 505
Ej. Referencia 94.	1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil)-amida del ácido 5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-carboxílico	114-117	
Ej. Referencia 95.	1(S)-Bencil-2(S)-hidroxil-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil)-amida del ácido benzotiazol-2-carboxílico	86-89	454

ES 2 319 700 T3

EJEMPLO	NOMBRE	P.F. (°C)	EMBR
Ej. Referencia 96.	1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil)-amida del ácido 7,8-difluoro-quinolina-3-carboxílico	179-182	484
Ej. Referencia 97.	1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil)-amida del ácido 6,7,8-trifluoro-quinolina-3-carboxílico	156-161	502, 484
Ej. Referencia 98.	1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil)-amida del ácido 5,8-dimetil-quinolina-3-carboxílico	197-199	476
99.	1(S)-Bencil-4(R)-butilcarbamoil-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	103-106	505
Ej. Referencia 100.	[1(S)-(3,4-Dicloro-bencil)-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil]-amida del ácido quinoxalina-3-carboxílico		516
Ej. Referencia 101.	1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-metilcarbamoil-octil)-amida del ácido 5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carboxílico	169,5-172,5	466
Ej. Referencia 102.	1(S)-Bencil-5-ciclopentil-2(S)-hidroxi-4(R)-metilcarbamoil-pentil)-amida del ácido quinoxalina-3-carboxílico	176-178	474
103.	1(S)-Bencil-5-ciclopentil-2(S)-hidroxi-4(R)-metilcarbamoil-pentil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	120-122	475
Ej. Referencia 104.	N-1(S)-Bencil-5-ciclopentil-2(S)-hidroxi-4(R)-metilcarbamoil-pentil)-5-bromo-nicotinamida	194-198	504

ES 2 319 700 T3

EJEMPLO	NOMBRE	P.F. (°C)	EMBR
Ej. Referencia 105.	1(S)-Bencil-5-ciclopentil-2(S)-hidroxi-4(R)-metilcarbamoil-pentil)-amida del ácido 5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carboxílico	143-146	478
106.	1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-5-ciclopentil-2(S)-hidroxi-pentil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	217-219	461, 444
Ej. Referencia 107.	1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-metilcarbamoil-octil)-amida del ácido 6,7-dihidro-5H-[1]piridin-3-carboxílico	154,5-156	452, 349
108.	[1(S)-(4,4-Difluoro-ciclohexilmetil)-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	95-98	491, 473
109.	[1(S)-4,4-Difluoro-ciclohexilmetil)-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-metilcarbamoil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	95-98	506, 488
110.	1(S)-Bencil-4(R) etilcarbamoil-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	129-133	478
111.	(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-propilcarbamoil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	125-130	492
112.	1(S)-Bencil-4(R) ciclopropilcarbamoil-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	168-169	490, 472
113.	1(S)-Bencil-4(R)-ciclobutilcarbamoil-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	148-150	504, 486

ES 2 319 700 T3

EJEMPLO	NOMBRE	P.F. (°C)	EMBR
114.	[1(S)-(4-Difluorometoxi-bencil)-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-metilcarbamoil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	151-154	530
Ej. Referencia 115.	Éster metílico del ácido 4-{3(S)-hidroxi-7-metil-5(R)-metilcarbamoil-2(S)-[(quinoxalina-2-carbonil)-amino]octil}-benzoico	87-95	508
116.	1(S)-379 Bencil-4-carbamoil-2(S)-hidroxi-butil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico		
Ej. Referencia 117.	1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-metilcarbamoil-octil)-amida del ácido 6,7,8-trifluoro-quinolina-3-carboxílico	206-207	516, 498
Ej. Referencia 118.	1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido 6,7,8-trifluoro-quinolina-3-carboxílico	205-206	502, 485
Ej. Referencia 119.	1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-metilcarbamoil-octil)-amida del ácido 6,8-difluoro-quinolina-3-carboxílico	198-200	498
Ej. Referencia 120.	1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido 6,8-difluoro-quinolina-3-carboxílico	188-190	484, 467
121.	1(S)-Bencil-4(R)-butilcarbamoil-5-ciclopentil-2(S)-hidroxi-pentil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	102-104	517, 499
Ej. Referencia 122.	1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil)-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico	74-76	
123.	1(S)-Bencil-2(S) hidroxi-8-metil-4(R)-metilcarbamoil-nonil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	145,5-146,5	477

ES 2 319 700 T3

EJEMPLO	NOMBRE	P.F. (°C)	EMBR
124.	1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-8-metil-nonil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	163-165	463
125.	1(S)-Bifenil-4-ilmetil-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-metilcarbamoil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	123-125	539, 521, 508
126.	1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-7-metil-oct-6-enil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	168-170	447, 430
127.	(2(S)-Hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-1(S)-naftalen-2-ilmetil-heptil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	121-123	
128.	1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-7,7-dimetil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	77-79	463, 446
129.	1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-7,7-dimetil-4(R)-metilcarbamoil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	195-199	477, 459
130.	1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-5-fenil-pentil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	168-172	469, 452
131.	1(S)-Bifenil-4-ilmetil-(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	205-206	508
132.	[1(S)-Bencil-5-(4,4-difluoro-ciclohexil)-2(S)-hidroxi-4(R)-metilcarbamoil-pentil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	170-172	525, 507
133.	[1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-5-(4,4-difluoro-ciclohexil)-2(S)-hidroxi-pentil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	174-176	511, 493

ES 2 319 700 T3

EJEMPLO	NOMBRE	P.F. (°C)	EMBR
134.	[1(S)-(3-Fluoro-bencil)-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-metilcarbamoil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	158,5-159,5	481, 463
135.	[4(R)-Carbamoil-1(S)-(3-fluoro-bencil)-2(S)hidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	191-191,5	467, 449
136.	1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-metilcarbamoil-oct-6-enil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	65-68	461, 443
Ej. Referencia 137.	1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-7(S)-metil-4(R)-metilcarbamoil-nonil)-amida del ácido 6,7,8-trifluoro-quinolina-3-carboxílico	158-161	541, 523
138.	1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-7(S)-metil-nonil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	185-187	446
139.	1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-metilcarbamoil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	148-150	482 463
140.	1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	184-186	467, 449
141.	1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-metilcarbamoil-nonil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	137-139,5	478
142.	1(S)-Bencil-4(R) dimetilcarbamoil-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	68-70	
Ej. Referencia 143.	1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-4(R)-metilcarbamoil-5-fenil-pentil)-amida del ácido 7,8-difluoro-quinolina-3-carboxílico	175 (Desc.)	518 500

ES 2 319 700 T3

EJEMPLO	NOMBRE	P.F. (°C)	EMBR
Ej. Referencia 144.	1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-metilcarbamoil-octil)-amida del ácido 7,8-difluoro-quinolina-3-carboxílico	198-201	498, 480
Ej. Referencia 145.	1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-metilcarbamoil-octil)-amida del ácido 8-fluoro-quinolina-3-carboxílico	179-183	480, 462
146.	1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-4(R)-metilcarbamoil-non-6-enil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	130-132	462, 448
147.	1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-non-6-enil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	154-155	448, 430
Ej. Referencia 148.	1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido 7,8-difluoro-quinolina-3-carboxílico	188-190	485, 467
Ej. Referencia 149.	1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido 8-fluoro-quinolina-3-carboxílico	192-196 466,	449
150.	1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-nonil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	188,5- 189,5	450
151.	2(S)-{2(S)-Hidroxi-4-fenil-3(S)-[(quinoxalina-2-carbonil)amino]-butil)-N1,N4-dimetil-succinamida	178-180	
152.	1(S)-Bencil-4(R)-etilcarbamoil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	105-108	496
153.	1{S}-Bencil-4(R)-butilcarbamoil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	110-112	523, 505

ES 2 319 700 T3

EJEMPLO	NOMBRE	P.F. (°C)	EMBR
154.	[7-Fluoro-1(S)-(4-fluoro-bencil)-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-metilcarbamoil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	145-147	499
155.	[4(R)-Carbamoil-1(S)-(3,4-dicloro-bencil)-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	206-207	536, 518
Ej. Referencia 156.	[4(R)-Carbamoil-1(S)-(3,4-dicloro-bencil)-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido 7,8-difluoro-quinolina-3-carboxílico	187-189	571
157.	(4(R)-Carbamoil-2(S)-hidroxi-7-metil-1(S)-fenetil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	223-225	478
Ej. Referencia 158.	[4(R)-Carbamoil-7-fluoro-1(S)-(4-fluoro-bencil)-2(S)-hidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido 7,8-difluoro-quinolina-3-carboxílico	208-210	463 445
159.	[4(R)-Carbamoil-7-fluoro-1(S)-(4-fluoro-bencil)-2(S)-hidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico		520
160.	[1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico		551
161.	[1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-5-(tetrahidro-piran-4(R)-il)-pentil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	212-214	477, 459

ES 2 319 700 T3

EJEMPLO	NOMBRE	P.F. (°C)	EMBR
162.	[1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-(piperidina-1-carbonil)-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico		536
163.	[1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-(morfolina-4-carbonil)-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico		537
164.	[1(S)-Bencil-3-(2-carbamoil-indan-2-il)-2(S)-hidroxi-propil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	90-100	481, 464
165.	1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-4(R)-metilcarbamoil-7-fenil-hept-6-enil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	212-216 (Desc.)	
Ej. Referencia 166.	1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido quinolina-2-carboxílico	163,5-165	466, 449
Ej. Referencia 167.	1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido 6,7-dihidro-5H-[1]piridina-3-carboxílico	175-178	456
168.	(1(S)-Bencil-4-carbamoil-4(S)-ciclohexil-2(S)-hidroxi-butil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	222-223	461 444
169.	(1(S)-Bencil-4-carbamoil-4(S)-ciclohexil-2(S)-hidroxi-butil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	178-180	461, 444
170.	(1(S)-Bencil-4-carbamoil-4(S)-ciclohexil-2(S)-hidroxi-butil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	229-232	447

ES 2 319 700 T3

EJEMPLO	NOMBRE	P.F. (°C)	EMBR
171.	(1(S)-Bencil-4-carbamoil-4(S)-ciclopentil-2(S)-hidroxi-butyl)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	126-128	447
Ej. Referencia 172.	1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido quinolina-3-carboxílico	200-202	466 449
Ej. Referencia 173.	N-1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil-5-bromo-nicotinamida	181-183	476
174.	[4(R)-Carbamoil-1-(2(S)-fluoro-bencil)-2(S)-hidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	184-187	466, 448
175.	[4(R)-Carbamoil-1(S)-(2-fluoro-bencil)-2(S)-hidroxi-7-metil-octil] amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	213-215	466
176.	[1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-2(S)-hidroxi-4-(4-isopropil-ciclohexil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico		502
177.	(4(R)-Carbamoil-2(S)-hidroxi-7-metil-1(S)-tiofen-2-ilmetil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico		454, 436
178.	(4(R)-Carbamoil-2(S)-hidroxi-7-metil-1(S)-tiazol-4-ilmetil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	195-196	456
179.	[1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-2(S)-hidroxi-4-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	188-190	516

ES 2 319 700 T3

EJEMPLO	NOMBRE	P.F. (°C)	EMBR
180.	(1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-2(S)-hidroxi-4-indan-2-il-butil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico		495
181.	(1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-4-cicloheptil-2(S)-hidroxi-butil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	216-217	474, 457
182.	(1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-2(S)-hidroxi-5-propil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico		477
183.	(1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-2(S)-hidroxi-5-propil-oct-5-enil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico		
184.	1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-7-dihidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico		
185.	1(S)-Bencil-7-cloro-2(S)-hidroxi-4(R)-metilcarbamoil-hept-6-enil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico		467, 449
186.	1(S)-Bencil-7-cloro-2(S)-hidroxi-4(R)-metilcarbamoil-hept-6-enil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico		467, 449
187.	1(S)-Bencil-6-cloro-2(S)-hidroxi-4(S)-metilcarbamoil-hept-6-enil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	160-162	467, 449
188.	1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-6-cloro-2(S)-hidroxi-hept-6-enil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	203-204,5	
189.	1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-6-ciclopropil-2(S)-hidroxi-hexil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	171-174	447, 429
190.	1(S)-Bencil-6-ciclopropil-2(S)-hidroxi-4(R)-metilcarbamoil-hexil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	146-148	461, 443

ES 2 319 700 T3

EJEMPLO	NOMBRE	P.F. (°C)	EMBR
191.	[1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-4(S)-(4-metil-ciclohexil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	218-220	475, 457
192.	(1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-2(S)-hidroxi-4-indan-2-il-butil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	190-191	495, 477
193.	[1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-pentil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	184-187	553, 536
194.	[1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-5-(4-fluoro-fenil)-2(S)-hidroxi-pentil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	164-166	487, 470
195.	1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-7-cloro-2(S)-hidroxi-hept-6-enil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	165-166	436
196.	1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-7-cloro-2(S)-hidroxi-hept-6-enil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	158-160	436
197.	1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido 3-hidroxi-quinoxalina-2-carboxílico	185-189	483, 465
198.	1(S)-Bencil-4(R)-bencilcarbamoil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	183-184	
199.	{1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-[(piridin-3-ilmetil)-carbamoil]-octil}-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	188-191	

ES 2 319 700 T3

EJEMPLO	NOMBRE	P.F. (°C)	EMBR
200.	1(S)-Bencil-8,8-trifluoro-2(S)-hidroxi-4(R)-metilcarbamoil-7-trifluorometil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico		571, 553
201.	1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-8,8-trifluoro-2(S)-hidroxi-7-trifluorometil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	187-193	553
202.	[2(S)-Hidroxi-7-metil-4(R)-metilcarbamoil-1(S)-(4-metilcarbamoil-bencil)-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	170-173	502
203.	(1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-5-etil-2(S)-hidroxi-heptil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	215-218	448, 431
204.	[1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-2(S)-hidroxi-4-(tetrahydro-piran-4-il)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	151-154	
205.	[1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-(2-piridin-2-il-etilcarbamoil)-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	155-156	572
206.	[1(S)-Bencil-4(R)-(3,4-dimetoxi-bencilcarbamoil)-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	162-164	617
207.	1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-6-metoxi-hexil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico		420
208.	1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-7-cloro-2(S)-hidroxi-oct-6-enil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	172-175	450

ES 2 319 700 T3

EJEMPLO	NOMBRE	P.F. (°C)	EMBR
209.	1(S)-Bencil-7-cloro-2(S)-hidroxi-4(R)-metilcarbamoil-oct-6-enil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	108-111	463
210.	[1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-4-(3,5-dimetil-ciclohexil)-2(S)-hidroxi-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	221-222	489, 471
211.	{1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-[(piridin-2-ilmetil)-carbamoil]-octil}-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	138-140	557, 540
212.	{1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-4(R)-[2-(4-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-7-metil-octil}-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	138-140	587, 569
213.	{1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-[(tiofen-2-ilmetil)-carbamoil]-octil}-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	174-175	563, 545
214.	1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-6-fenoxi-hexil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	194,5-196,5	482
215.	1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-6-isopropoxi-hexil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	113-118 (Mez)	448
216.	{1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-[2-(4-sulfamoil-fenil)-etilcarbamoil]-octil}-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	207-210	650
217.	{1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-[(piridin-4-ilmetil)-carbamoil]-octil}-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	100-104	558

ES 2 319 700 T3

EJEMPLO	NOMBRE	P.F. (°C)	EMBR
218.	[1(S)-Bencil-4(R)-(2-etilsulfanil-etilcarbamoil)-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	78-79	555, 537
219.	[1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-4(R)-(2-metoxi-etilcarbamoil)-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	48-50	507
220.	[1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-(2-piridin-3-il-etilcarbamoil)-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	154-155	572
221.	[1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-(2-piridin-4-il-etilcarbamoil)-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	78-80	572
222.	1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido quinoxalina-6-carboxílico	190-192	467
223.	1(S)-Bencil-6-terc-butoxi-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-hexil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	184-189	479, 461
224.	{1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-[2-1-metil-1H-pirrol-2-il)-etilcarbamoil]-octil}-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	100-105	574
225.	[1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-4-(1,1-dioxo-tiopiran-4-il)-2(S)-hidroxi-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	140-150	511, 494

ES 2 319 700 T3

EJEMPLO	NOMBRE	P.F. (°C)	EMBR
226.	{1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-4(R)-[2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)-etilcarbamoil]-7-metil-octil}-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico		640, 622
227.	[1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-4(R)-(2-metoxi-bencilcarbamoil)-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	135	587, 569
228.	[1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-4(R)-(3-metoxi-bencilcarbamoil)-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico		587, 569
229.	[1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-(2-tiofen-2-il-etilcarbamoil)-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	152-154	577
230.	{1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-4(R)-[2-(1H-indol-3-il)-etilcarbamoil]-7-metil-octil}-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	107-108	610
231.	{4(R)-[2-(4-Amino-fenil)-etilcarbamoil]-1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil}-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico		586
232.	{1(S)-Bencil-4(R)-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-etilcarbamoil]-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil}-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	109-112	631, 613
233.	{1(S)-Bencil-4(R)-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilcarbamoil]-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil}-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico		631, 613

ES 2 319 700 T3

EJEMPLO	NOMBRE	P.F. (°C)	EMBR
234.	{1(S)-Bencil-7-fluoro-4(R)-[(furan-2-ilmetil)-carbamoil]-2(S)-hidroxi-7-metil-octil}-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	155,5-156,5	547
235.	{1(S)-Bencil-4(R)-[2-(2,5-dimetoxifenil)-etilcarbamoil]-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil}-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico		631, 613
236.	[1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-4(R)-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	114-115	587, 569
237.	1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-6-ciclohexiloxi-2(S)-hidroxi-hexil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	150-152	505, 487
238.	{4(R)-[(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-carbamoil]-1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil}-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico		596
239.	[1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-4(R)-(2(S)-hidroximetil-pirrolidina-1-carbonil)-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	217-219	551, 533
240.	{1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)-carbamoil]-octil}-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	111-115	551, 533
241.	[1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-4-(4,4-difluoro-ciclohexil)-2(S)-hidroxi-butyl]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	176-179	497, 478

ES 2 319 700 T3

EJEMPLO	NOMBRE	P.F. (°C)	EMBR
242.	[1(S)-Bencil-4(R)-(2,3-dimetoxi-bencilcarbamoil)-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil]amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	99-101	
243.	[1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-2(S)-hidroxi-4-(1-hidroxi-ciclohexil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	187-189	477, 379
244.	[1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-4-(2,6-dimetil-tetrahydro-piran-4-il)-2(S)-hidroxi-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	195-198	491
245.	[4(R)-Carbamoil-7-fluoro-1(S)-(3-fluoro-bencil)-2(S)-hidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	225-227	485, 467
Ej. Referencia 246.	1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido 7,8-difluoro-quinolina-3-carboxílico	>220	502, 485
Ej. Referencia 247.	N-1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-5,6-dicloro-nicotinamida	>220	484 466
248.	1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido benzofuran-2-carboxílico	190-192	455, 438
Ej. Referencia 249.	1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido cinnolina-4-carboxílico	198-199,5	469 451
250.	[4(R)-Carbamoil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-1(S)-(4-yodo-bencil)-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	185,5-187,5	593, 576

ES 2 319 700 T3

EJEMPLO	NOMBRE	P.F. (°C)	EMBR
Ej. Referencia 251.	1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido pirazina-2-carboxílico	211-212	417 319
Ej. Referencia 252.	1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido 6,7,8-trifluoro-quinolina-3-carboxílico	195-197 -	520, 503
Ej. Referencia 253.	1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido quinolina-6-carboxílico, 446	170-173	466, 449
Ej. Referencia 254.	1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido isoquinolina-3-carboxílico	194-197	466,
Ej. Referencia 255.	1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido 2-metoxi-quinolina-3-carboxílico	213-216	496, 479
Ej. Referencia 256.	1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido 1H-benzimidazol-2-carboxílico	168-169	456, 438
Ej. Referencia 257.	1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido benzotiazol-2-carboxílico	152,5-155	472, 455
Ej. Referencia 258.	1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida del 5-metil-pirazina-2-carboxílico	194-197	431
259.	1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-5-piridin-3-il-pentil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico		470, 453
260.	[1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-2(S)-hidroxi-4-(1-hidroxi-ciclohexil)butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	210-211	477, 459

ES 2 319 700 T3

EJEMPLO	NOMBRE	P.F. (°C)	EMBR
Ej. Referencia 261.	(1(S)-Bencil-(4(S)-carbamoil-4-ciclohexil) 2(S)-hidroxi-butil)-amida del ácido quinolina-3-carboxílico	231	460, 443
Ej. Referencia 262.	(1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-4-ciclohexil-2(S)-hidroxi-butil)-amida del ácido quinolina-2-carboxílico	208-210	460, 440
Ej. Referencia 263.	(1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-4-ciclohexil-2(S)-hidroxi-butil)-amida del ácido fluoro-quinolina-3-carboxílico	238-240	478, 461
Ej. Referencia 264.	N-(1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-4-ciclohexil-2(S)-hidroxi-butil)-5,6-dicloro-nicotinamida	174-177	461
Ej. Referencia 265.	N-(1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-4-ciclohexil-2(S)-hidroxi-butil)-5-bromo-nicotinamida	255-256	475, 458
266.	(4(R)-Carbamoil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-1(S)-fenil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	159-160,5	453
267.	1(S)-Bencil-4-(R)-carbomoil-2-(S)-hidroxi-5-piridin-2-il-pentil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico		470, 453
268.	[4(R)-Carbamoil-2(S)-hidroxi-4-(1-hidroxi-ciclohexil)-1(S)-tiofen-2-ilmetil-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	206-207	482
269.	[1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-2(S)-hidroxi-4-(4-hidroxi-tetrahidro-tiopiran-4-il)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	123-125	495 379
Ej. Referencia 270.	1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida 1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico	189,5-191	484, 467

ES 2 319 700 T3

EJEMPLO	NOMBRE	P.F. (°C)	EMBR
271.	(1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-4(R)-hidroxicarbamoil-7-metil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	165-166	
272.	(1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-4(R)-metoxicarbamoil-7-metil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico		
Ej. Referencia 273	(1(S)-Bencil-(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-5-fenil-pentil)-amida del ácido 7,8-difluoro-quinolina-3-carboxílico	233-235	
274.	[1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-5-(2-cloro-fenil)-2(S)-hidroxi-pentil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	182-185	
275.	(1(S)-bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-5-o-tolil-pentil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	168-171	
276.	(1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-4-(R)-hidroxicarbamoil-5-fenil-pentil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	190-192	
277.	[1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-2(S)-hidroxi-4-(1-hidroxi-ciclopentil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	192-195	463 446
278.	[1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-2(S)-hidroxi-4-(1-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	230-233	490
279.	[1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-5-(3,4-dicloro-fenil-2(S)-hidroxi-pentil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	199-201	

ES 2 319 700 T3

EJEMPLO	NOMBRE	P.F. (°C)	EMBR
280.	[1(S)-bencil-4(R)-carbamoil-5-(2-fluoro-fenil)-2(S)-hidroxi-pentil]-amida quinoxalina-2-carboxílico	171-173	
281.	[1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-4(S)-hidroxicarbamoil-4-(1-hidroxi-ciclopentil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	110-112	477
282.	(1(S)bencil-4(S)-carbamoil-2(S)-hidroxi-4-(1-hidroxi-3-metil-ciclopentil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	187-188	476
283.	[1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-4(S)-hidroxicarbamoil-4-(1-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	114-116	506
Ej. Referencia 284.	N-(1(S)-Bencil-4-(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-5-fenil-pentil)-5-bromo-nicotinamida		494 496
Ej. Referencia 285.	(1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-5-fenil-pentil)-amida del ácido 8-fluoro-quinolina-3-carboxílico	206-209	
Ej. Referencia 286.	(1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-5-fenil-pentil)-amida del ácido 6,7-dihidro-5H-[1]piridina-3-carboxílico	182-186	
Ej. Referencia 287.	(1(S)-bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi 5-fenil-pentil)-amida del ácido quinolina-3-carboxílico	203-206	
288.	[1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-2(S)-hidroxi-4-(1-hidroxi-3,5-dimetil-ciclohexil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	234-236	504

ES 2 319 700 T3

EJEMPLO	NOMBRE	P.F. (°C)	EMBR
289.	[1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-4(S)-hidroxicarbamoil-4-(1-hidroxi-3,5-dimetil-ciclohexil)-butil]amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico		520
290.	[1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-2-(S)hidroxi-4-(1-hidroxi-cicloheptil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	189-191	491
291.	[1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-4(S)-hidroxicarbamoil-4-(1-hidroxi-cicloheptil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	119-119	506
292.	[1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-5-(3-fluoro-fenil)-2(S)-hidroxi-pentil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	178-179	
293.	(1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-5-m-tolil-pentil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	178-179	
294.	(1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-4-isobutilcarbamoil-butyl)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	146-148	
295.	[1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-2(S)-hidroxi-4-(2-hidroxi-adamantan-2-il)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	208-207	528
296.	[1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-2(S)-hidroxi-4-(9-hidroxi-biciclo[3.3.1]non-9-il)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	268-269	516
297	[1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-4(S)-(2-hidroxi-adamantan-2-il)-4-hidroxicarbamoil-butyl]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	133-134	544

ES 2 319 700 T3

EJEMPLO	NOMBRE	P.F. (°C)	EMBR
296.	[1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-4(S)-(9-hidroxi-biciclo[3.3.1]non-9-il)-4-hidroxycarbamoil-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	130-132	532
299	(1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-5-(3-metoxi-fenil)-pentil]-amida del ácido quinolina-2-carboxílico	147-148	
300.	[1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-2(S)-hidroxi-4-(1-hidroxi-4-propil-ciclohexil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	227-228	519
301.	[1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-4(S)-hidroxycarbamoil-4-(1-hidroxi-4-propil-ciclohexil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	115-117	533
302.	[1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-5-(4-metoxi-fenil)-pentil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico		500, 483
303.	[1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-4(S)-(4-etil-1-hidroxi-ciclohexil)-2-hidroxi-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	246-248	504
304.	[1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-2(S)-hidroxi-4 (1-hidroxi-4,4-dimetil-ciclohexil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	210-211	505
305.	[1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-4(S)-hidroxycarbamoil-4-(1-hidroxi-4,4-dimetil-ciclohexil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	118-123	520

ES 2 319 700 T3

EJEMPLO	NOMBRE	P.F. (°C)	EMBR
306.	[1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-4-(4,4-difluoro-1-hidroxi-ciclohexil)-2(S)-hidroxi-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	207,5-208,5	
307.	[(1(S)-Bencil-4(S)-(4,4-difluoro-1-hidroxi-ciclohexil-2(S)-hidroxi-4-hidroxycarbamoil-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	130-131	572
308.	[1(S)-Bencil-4 (Sicarbamoil-2(S)-hidroxi-4-(1-hidroxi-4-trifluorometil-ciclohexil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	250-252	546
309.	1(S)-Ciclohexilmetil-2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-heptil)-amida quinoxalina-3- carboxílico	94-98 454	
310.	[1(S)-Bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-(pirrolidina-1-carbonil)-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	174-175,5	522
Ej. Referencia 311.	N-(1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-4-ciclohexil-2(S)-hidroxi-butil)-5-bromo-nicotinamida	218-220	470
312.	(1(S)-Bencil-7-fluoro-4(R)-hidrazinocarbonil-2(S)-hidroxil-7-metil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	147-149	482, 467

ES 2 319 700 T3

Ejemplo 313

1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S), 7-dihidroxi-7-metiloctil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico

A la lactona del Ejemplo 2, procedimiento C (100 mg, 0,27 mmol), se le añadió ácido trifluoroacético puro (1 ml). La solución resultante se agitó durante 1 hora y el ácido trifluoroacético se retiró al vacío. El residuo restante se solvató en cloruro de metileno (10 ml) y trietilamina (0,15 ml, 1,07 mmol). Cloruro de quinoxalilo (58 mg, 0,3 mmol) se añadió en forma de un sólido y la mezcla se agitó durante 18 horas. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con ácido cítrico (2 x 10 ml), NaHCO₃ (10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y los disolventes se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (10 g) eluyendo con hexanos:acetato de etilo 2:1 proporcionando 99 mg de la quinoxalina amida. Este material se solvató en metanol y se burbujó amoníaco gas durante 5 minutos. La solución resultante se agitó durante 16 horas y el disolvente se retiró al vacío. El residuo restante se recrystalizó (cloruro de metileno/metanol/Hexanos) proporcionando el compuesto del título (90 mg, 72%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 9,38 (1H, s), 8,21 (1 H, dd, J = 4,4, 2,5 Hz), 8,14 (1 H, dd, J = 4,4, 2,5 Hz), 7,93 (2 H, m), 7,26 (2 H, d, J = 6,9 Hz), 7,17 (2 H, t, J = 7,1 Hz), 7,09 (1 H, t, J = 7,3 Hz), 4,30 (1 H, m), 3,75 (1 H, m), 3,03-2,98 (2 H, m), 2,47 (1 H, m), 1,77 (1 H, m), 1,56 (2 H, m), 1,4 (2 H, m), 1,07 (6 H, s).

Ejemplos 314-344

Los compuestos de la Tabla 2 se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente, sustituyendo cuando sea apropiado el R² aldehído, grupo R³, R¹ ácido carboxílico o R⁴ y R⁵ amina correcto cuando sea apropiado.

TABLA 2

NÚMERO DE EJEMPLO	NOMBRE	PF	EMBR
314	[4(R)-Carbamoil-1(S)-(3-fluoro-bencil)-2(S)-7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	153-155	483, 465, 448
315	[4(R)-Carbamoil-1(S)-(3,5-difluoro-bencil)-2(S)-7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	162-163	500, 483, 466
316	4(R)-Carbamoil-1(S)-(3-cloro-bencil)-2(S)-7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	161-163	499, 481, 464

ES 2 319 700 T3

NÚMERO DE EJEMPLO	NOMBRE	PF	EMBR
317	[1(S)-(3-Cloro-bencil)-2(S)-7-dihidroxi-4(R) hidroxycarbamoil-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	106-111	497, 464
Ej. Referencia 318	(1S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-7-dihidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido 7,8-difluoro-quinolina-3-carboxílico	171-173	501,484
Ej. Referencia 319	(1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-7-dihidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido 6,7,8-trifluoro-quinolina-3-carboxílico	185-188	519, 502
320	(1(S)-(3,5-Difluoro-bencil)-2(S)-7-dihidroxi-4(R)-hidroxycarbamoil-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	98-100 517	
321	(1(S)-Bencil-2(S)-7-dihidroxi-4(R)-hidroxycarbamoil-7-metil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	108-110	482, 464, 447
Ej. Referencia 322	(1(S)-Bencil-4(R)-etilcarbamoil-2(S)-7-dihidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido 7,8-difluoro-quinolina-3-carboxílico		507,484,447
Ej. Referencia 323	N-(1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-7-dihidroxi-7-metil-octil)-4-trifluorometil-nicotinamida	131-135	482, 464, 447
324	[4(R)-Carbamoil-1(S)-(2-cloro-bencil)-2(S)-7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico		

ES 2 319 700 T3

NÚMERO DE EJEMPLO	NOMBRE	PF	EMBR
Ej. Referencia 325	[(4R)-Carbamoil-1(S)-(3-fluoro-bencil)-2(S)-7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido 7,8-difluoro-quinolina-3-carboxílico	174-177	518
326	[1(S)-(2-Fluoro-bencil)-2(S)-7-dihidroxi-4(R)-hidroxicarbamoil-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	130-131	499
327	(4(R)-Carbamoil-2(S)-7-dihidroxi-7-metil-1(S)-tiofen-2-ilmetil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	158-159	471, 453, 436
328	[4(R)-Carbamoil-1(S)-(2-fluoro-bencil)-2(S)-7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	147-148	483
329	[1(S)-(3,4-Difluoro-bencil)-2(S)-7-dihidroxi-4(R)-hidroxicarbamoil-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	150-153	517, 499, 466
330	[4(R)-Carbamoil-1(S)-(3,4-difluoro-bencil)-2(S)-7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	110-120	501, 483, 466
331	(4(R)-Carbamoil-2(S)-7-dihidroxi-7-metil-1(S)-naftalen-1-ilmetil-octil)-amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico	155-158	515, 497, 480
Ej. Referencia 332	[4(R)-Carbamoil-1(S)-(3-fluoro-bencil)-2(S)-7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido 6,7,8-trifluoro-quinolina-3-carboxílico	183-185	536, 518

ES 2 319 700 T3

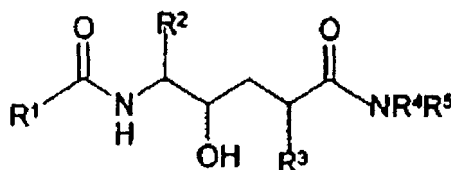
NÚMERO DE EJEMPLO	NOMBRE	PF	EMBR
333	(4(R)-Carbamoil-2(S)-7-dihidroxi-7-metil-1(S)-naftalen-2-ilmetil-octil-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	104-106	515, 497
334	(2(S)-7-Dihidroxi-4(R)-hidroxicarbamoil-7-metil-1(S)-naftalen-2-ilmetil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	98-100	498, 480
335	(1(S)-Benzo[b]tiofen-3-ilmetil-4(R)-carbamoil-2(S)-7-dihidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	163-164	521, 503, 486
336	[1-Bencil-4-carbamoil-2-hidroxi-5-(4-hidroxi-fenil)-pentil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	190,5-191,5	
337	[1-Bencil-4-carbamoil-2-hidroxi-5-(3-hidroxi-fenil)-pentil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico		
338	[1-Bencil-4-carbamoil-2-hidroxi-5-(2-hidroxi-fenil)-pentil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico		
339	[1-Bencil-4-carbamoil-2-hidroxi-5-(2-hidroxi-5-metil-fenil)-pentil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico		
340	[1-Bencil-4-carbamoil-2-hidroxi-5-(2-hidroxi-3-metil-fenil)-pentil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico		
341	[1-Bencil-4-carbamoil-5-(3-etoxi-2-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-pentil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico		

ES 2 319 700 T3

NÚMERO DE EJEMPLO	NOMBRE	PF	EMBR
342	[1-Bencil-4-carbamoil-2-hidroxi-5-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-pentil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico		
343	(1-Bencil-4-carbamoil-2,6-dihidroxi-6-metil-heptil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico		
344	[1-Bencil-4-carbamoil-2-hidroxi-5-(1-hidroxi-ciclohexil)-pentil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



I

en la que

R¹ es quinoxalin-2-ilo o quinoxalin-6-ilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CN, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, hidroxi, hidroxi-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)(O=C)-, alquil (C₁-C₆)(O=C)-alquilo (C₁-C₆), NO₂, amino, alquil (C₁-C₆) amino, [alquil (C₁-C₆)]₂amino, aminoalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆) aminoalquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂aminoalquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN(C=O)-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-NH-, alquil (C₁-C₆)(C=O)-NH-, alquil (C₁-C₆)(C=O)-[NH]alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)(C=O)-[N alquil (C₁-C₆)]alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O)-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN-SO₂-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), CF₃SO₃-, alquil (C₁-C₆)-SO₃-, fenilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉), y heteroarilo (C₂-C₉);

R² es fenil-(CH₂)_m-, naftil(CH₂)_m-, cicloalquil (C₃-C₁₀)-(CH₂)_m-, alquilo (C₁-C₆) o heteroaril (C₂-C₉)-(CH₂)_m-, en las que m es un número entero de cero a cuatro, en las que cada uno de dichos restos fenilo, naftilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀) o (C₂-C₉) heteroarilo de dichos grupos fenil-(CH₂)_m-, naftil-(CH₂)_m-, cicloalquil (C₃-C₁₀)-(CH₂)_m- o heteroaril (C₂-C₉)-(CH₂)_m- puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidrógeno, halo, CN, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, hidroxi, hidroxi-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)(O=C)-, alquil (C₁-C₆)(O=C)-alquilo (C₁-C₆), NO₂, amino, alquil (C₁-C₆) amino, [alquil (C₁-C₆)]₂amino, aminoalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆) aminoalquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂aminoalquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN(C=O)-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-NH-, alquil (C₁-C₆)(C=O)-NH-, alquil (C₁-C₆)(C=O)-[NH]alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)(C=O)-[N alquil (C₁-C₆)]alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O)-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN-SO₂-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), CF₃SO₃-, alquil (C₁-C₆)-SO₃-, fenilo, fenoxi, benciloxi, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉), y heteroarilo (C₂-C₉);

R³ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquil (C₃-C₁₀)-(CH₂)_n-, heterocicloalquil (C₂-C₉)-(CH₂)_n-, heteroaril (C₂-C₉)-(CH₂)_n- o, aril-(CH₂)_n-; en las que n es un número entero de cero a seis.

en la que dicho grupo R³ alquilo (C₁-C₁₀) puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, seleccionados independientemente entre hidrógeno, halo, CN, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, hidroxi, hidroxi-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)(O=C)-, alquil (C₁-C₆)(O=C)-alquilo (C₁-C₆), NO₂, amino, alquil (C₁-C₆) amino, [alquil (C₁-C₆)]₂amino, aminoalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆) amino alquilo (C₁-C₉), [alquil (C₁-C₆)]₂aminoalquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN(C=O)-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-NH-, alquil (C₁-C₆)(C=O)-NH-, alquil (C₁-C₆)(C=O)-[NH]alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)(C=O)-[N alquil (C₁-C₆)]alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O), alquil (C₁-C₆)-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN-SO₂-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), CF₃SO₃-, alquil (C₁-C₆)-SO₃-, fenilo, (C₃-C₁₀) cicloalquilo, heterocicloalquilo (C₂-C₉), y heteroarilo (C₂-C₉), y en la que cualquiera de los enlaces sencillos carbono-carbono de dicho alquilo (C₁-C₁₀) puede sustituirse opcionalmente por un doble enlace carbono-carbono;

en la que el resto cicloalquilo (C_3-C_{10}) de dicho grupo R^3 cicloalquil (C_3-C_{10})-(CH₂)_n- puede estar opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CN, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, hidroxi, hidroxi-alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_6), HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O), HO-(C=O) alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil (C_1-C_8)-(C=O)-O-alquilo (C_1-C_6), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)(O=C)-, alquil (C_1-C_6)(O=C)-alquilo (C_1-C_6), NO₂, amino, alquil (C_1-C_6) amino, [alquil (C_1-C_6)]₂amino, aminoalquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6) aminoalquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]₂aminoalquilo (C_1-C_6), H₂N-(C=O)-alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]₂N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-HN (C=O)-alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]₂N-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), H(O=C)-NH-, alquil (C_1-C_6)(C=O)-NH, alquilo (C_1-C_6) (C=O)-[NH]alquilo (C_1-C_8), alquil (C_1-C_6)(C=O)-[N alquil (C_1-C_6)]alquilo (C_1-C_6), (C_1-C_6)alqui-S-, alquil (C_1-C_6)-(S=O)-, alquil (C_1-C_6)-SO₂-, alquil (C_1-C_6)-SO₂-NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_8) HN-SO₂-alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]₂N-SO₂-C₁-C₆alquilo, CF₃SO₃-, alquil (C_1-C_6)-SO₃-, fenilo, cicloalquilo (C_3-C_{10}), heterocicloalquilo (C_2-C_9), y heteroarilo (C_2-C_9);

en la que el resto heterocicloalquilo (C_2-C_9) de dicho grupo R^3 heterocicloalquil (C_2-C_9)-(CH₂)_n- puede contener de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre, oxígeno, >S(=O), >SO₂ o >NR⁶, en la que dicho resto heterocicloalquilo (C_2-C_9) de dicho grupo heterocicloalquil (C_2-C_9)-(CH₂)_n- puede estar opcionalmente sustituido en cualquiera de los átomos de carbono del anillo capaz de formar un enlace adicional con un sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CN, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, hidroxi, hidroxi-alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_6), HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C_1-C_8), alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-alquilo (C_1-C_6), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)(O=C)-, alquil (C_1-C_6)(O=C)-alquilo (C_1-C_6), NO₂, amino, alquil (C_1-C_6) amino, [alquil (C_1-C_6)]₂amino, aminoalquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6) aminoalquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]₂aminoalquilo (C_1-C_6), H₂N-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]₂N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-HN(C=O)-alquilo (C_1-C_6), [(C_1-C_8)alquil]₂N-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), H(O=C)-NH-, alquil (C_1-C_6)(C=O)-NH, alquil (C_1-C_6)(C=O)-[NH]alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)(C=O)-[N alquil (C_1-C_6)]alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-S-, alquil (C_1-C_6)-(S=O)-, alquil (C_1-C_6)-SO₂-, (C_1-C_6)alqui-SO₂-NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6) HN-SO₂-alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]₂N-SO₂-alquilo (C_1-C_6), CF₃SO₃-, alquil (C_1-C_6)-SO₃-, fenilo, cicloalquilo (C_3-C_{10}), heterocicloalquilo (C_2-C_9), y (C_2-C_8) heteroarilo;

en la que el resto heteroarilo (C_2-C_9) de dicho grupo R^3 heteroaril (C_2-C_9)-(CH₂)_n puede contener de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre u oxígeno, en la que dicho resto heteroarilo (C_2-C_9) de dicho grupo heteroaril (C_2-C_9)-(CH₂)_n puede estar opcionalmente sustituido en cualquiera de los átomos de carbono del anillo capaz de formar un enlace adicional con un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CN, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, hidroxi, hidroxi-alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_6), HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-alquilo (C_1-C_6), H(O=C)-, H (O=C)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)(O=C)-, alquil (C_1-C_6)(O=C)-alquilo (C_1-C_6), NO₂, amino, alquil (C_1-C_6) amino, [alquil (C_1-C_8)]₂amino, aminoalquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6) aminoalquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]₂aminoalquilo (C_1-C_6), H₂N-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]₂N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-HN(C=O)-alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]₂N-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), H(O=C)-NH-, alquil (C_1-C_6)(C=O)-NH, alquil (C_1-C_6)(C=O)-[NH]alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)(C=O)-[N alquil (C_1-C_6)]alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-S-, alquil (C_1-C_6)-(S=O)-, alquil (C_1-C_6)-SO₂-, alquil (C_1-C_6)-SO₂-NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6) HN-SO₂-alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]₂N-SO₂-alquilo (C_1-C_6), CF₃SO₃-, alquil (C_1-C_6)-SO₃-, fenilo, cicloalquilo (C_3-C_{10}), heterocicloalquilo (C_2-C_9) y heteroarilo (C_2-C_9); y en la que dicho resto arilo de dicho grupo R^3 aril-(CH₂)_n- es fenilo o naftilo opcionalmente sustituido, en la que dicho fenilo y naftilo pueden estar opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CN, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, hidroxi, hidroxi-alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_6); HO-(C=O)- alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-alquilo (C_1-C_6), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)(O=C)-, alquil (C_1-C_6)(O=C)-alquilo (C_1-C_6), NO₂ amino, alquil (C_1-C_6) amino, [alquil (C_1-C_6)]₂amino, aminoalquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6) aminoalquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]₂aminoalquilo (C_1-C_6), H₂N-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]₂N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C_1-C_8), alquil (C_1-C_8)-HN(C=O)-C₁-C₆alquilo, [(C_1-C_8)alquil]₂N-(C=O)-alquilo (C_1-C_8), H(O=C)-NH-, alquil (C_1-C_8) (C=O)-NH, alquil (C_1-C_6)(C=O)-[NH]alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)(C=O)-[N(C_1-C_8)alquil] alquilo alquil (C_1-C_8) (C_1-C_8)-S-, alquil (C_1-C_6)-(S=O)-, alquil (C_1-C_6)-SO₂-, H₂N-SO₂-NH-, H₂N-SO₂-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6) HN-SO₂-alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]₂N-SO₂-alquilo (C_1-C_6), CF₃SO₃-, alquil (C_1-C_6)-SO₃-, fenilo, cicloalquilo (C_3-C_{10}), (C_1-C_9)heterocicloalquilo, y heteroarilo (C_2-C_9);

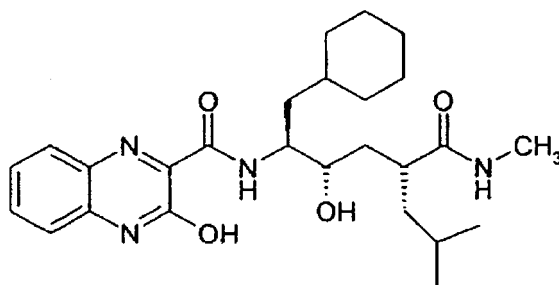
o R^3 y el carbono al que está unido forman un anillo carbocíclico de cinco a siete miembros, en el que cualquiera de los átomos de carbono de dicho anillo carbocíclico de cinco miembros puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CN, alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor (preferiblemente de uno a tres átomos de flúor), hidroxi, hidroxi-alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor (preferiblemente de uno a tres átomos

de flúor), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)(O=C)-, alquil (C₁-C₆)(O=C)-alquilo (C₁-C₆), NO₂, amino, alquil (C₁-C₆) amino, [alquil (C₁-C₆)]₂amino, aminoalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆) aminoalquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂aminoalquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN(C=O)-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-NH-, alquil (C₁-C₆)(C=O)-NH-, alquil (C₁-C₆)(C=O)-[NH]alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)(C=O)-H[N alquil (C₁-C₆)]alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O)-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN-SO₂-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), CF₃SO₃-, alquil (C₁-C₆)-SO₃-, fenilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉), y heteroarilo (C₂-C₉); en la que uno de los enlaces carbono-carbono de dicho anillo carbocíclico de cinco a siete miembros puede condensarse opcionalmente a un anillo de fenilo opcionalmente sustituido, en la que dichos sustituyentes pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno, halo, CN, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor (preferiblemente de uno a tres átomos de flúor), hidroxilo, hidroxilo-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor (preferiblemente de uno a tres átomos de flúor), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-C=O-O-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)(O=C)-, alquil (C₁-C₆)(O=C)-alquilo (C₁-C₆), NO₂, amino, alquil (C₁-C₆) amino, [alquil (C₁-C₆)]₂amino, aminoalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆) aminoalquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂aminoalquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN(C=O)-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-NH-, alquil (C₁-C₆)(C=O)-NH-, alquil (C₁-C₆)(C=O)-[NH]alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)(C=O)-[N alquil (C₁-C₆)]alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O)-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆) HN-SO₂-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), CF₃SO₃-, alquil (C₁-C₆)-SO₃-, fenilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉), y heteroarilo (C₂-C₉);

R⁴ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)(C=O)-, cicloalquil (C₃-C₁₀)-(CH₂)_p-, heterocicloalquil (C₂-C₉)-(CH₂)_p-, heteroaril (C₂-C₉)-(CH₂)_p-, fenil-(CH₂)_p-, o naftil-(CH₂)_p-, en las que p es un número entero de cero a cuatro, en la que dichos grupos heterocicloalquilo (C₂-C₉), heteroarilo (C₂-C₉), fenilo y naftilo de dichos heterocicloalquil (C₂-C₉)-(CH₂)_p-, heteroaril (C₂-C₉)-(CH₂)_p-, fenil-(CH₂)_p-, o naftil-(CH₂)_p- pueden estar opcionalmente sustituidos en cualquiera de los átomos en el anillo capaz de soportar un enlace adicional con un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CN, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, hidroxilo, hidroxilo-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), HO-(C=O)-, (C₁-C₆)alqui-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-C=O-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆) (O=C)-, alquil (C₁-C₆)(O=C)-alquilo (C₁-C₆), NO₂, amino, alquil (C₁-C₆) amino, [alquil (C₁-C₆)]₂ amino, amino alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆) amino alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂aminoalquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN(C=O)-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-NH-, alquil (C₁-C₆)(C=O)-NH-, alquil (C₁-C₆)(C=O)-[NH]alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆) (C=O)-[N alquil (C₁-C₆)]alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O)-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆) HN-SO₂-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), CF₃SO₃-, alquil (C₁-C₆)-SO₃-, fenilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉), y heteroarilo (C₂-C₉); o R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo (C₂-C₉) en el que cualquiera de los átomos en el anillo de dicho grupo heterocicloalquilo (C₂-C₉) puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CN, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, hidroxilo, hidroxilo-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-C₁-C₆alquilo, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆) (O=C)-, alquil (C₁-C₆)(O=C)-alquilo (C₁-C₆), NO₂, amino, alquil (C₁-C₆) amino, [alquil (C₁-C₆)]₂ amino, amino alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆) amino alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂aminoalquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN(C=O)-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-NH-, alquil (C₁-C₆)(C=O)-NH-, alquil (C₁-C₆)(C=O)-[NH]alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆) (C=O)-[N alquil (C₁-C₆)]alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O)-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆) HN-SO₂alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-SO₂alquilo (C₁-C₆), CF₃SO₃-, alquil (C₁-C₆)-SO₃-, fenilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉), y heteroarilo (C₂-C₉); R⁵ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o amino;

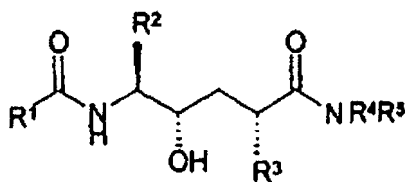
R⁶ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-(CH₂)_g-, alcoxi (C₁-C₆)(C=O)-(CH₂)_g-, alquil (C₁-C₆)-(SO₂)-(CH₂)_g-, ariloxi (C₆-C₁₀)-(CH₂)_g-, (C₈-C₁₀)ariloxi(C=O)-(CH₂)_g-, y (C₈-C₁₀)aril-(SO₂)-(CH₂)_g-, en las que g es un número entero de 1 a cuatro,

con la condición de que el compuesto de fórmula I no sea



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que dicho compuesto de fórmula I tiene la estereoquímica exacta representada en la fórmula



Ia

en la que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se ha descrito en la reivindicación 1.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R² es bencilo opcionalmente sustituido y los sustituyentes opcionales son como se han definido en la reivindicación 1.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es alquilo (C₁-C₁₀) o cicloalquil (C₃-C₁₀)-(CH₂)_n- opcionalmente sustituido, y los sustituyentes opcionales son como se han definido en la reivindicación 1.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es n-butilo, t-butilo, 2-metilpropilo, 2-metil-butilo, 3-metilbutilo, n-pentilo, 2-metil-pentilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 2-metil-ciclohexilo, o ciclohexil-metilo opcionalmente sustituido, y los sustituyentes opcionales son como se han definido en la reivindicación 1.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ está sustituido con fluoro o hidroxilo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que R³ está sustituido con fluoro o hidroxilo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que R³ es 4,4-difluoro-ciclohexilmetilo, 2-fluoro-2-metil-butilo, isobutilo, o 1-hidroxilo-ciclohexilo.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que R³ es 4,4-difluoro-ciclohexilmetilo, 2-fluoro-2-metil-butilo, 2-metilpropilo, 2-hidroxilo-2-metilbutilo, 2-hidroxilo-2-metil-propilo, o 1-hidroxilo-ciclohexilo.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, amino, metilo, o etilo.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicho compuesto es:

[4(R)-Carbamoil-7-fluoro-1-(3(S)-fluoro-bencil)-2(S)-hidroxilo-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[4(R)-Carbamoil-1-(2(S)-fluoro-bencil)-2(S)-hidroxilo-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-4(S)-(2,6-dimetil-tetrahidro-piran-4-il)-2(S)-hidroxi-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-5-ciclohexil-2(S)-hidroxi-4(R)-metilcarbamoil-pentil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Ciclohexilmetil-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-metilcarbamoil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Bencil-2(S)-hidroxi-4(S)-hidroxicarbamoil-4-(1-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Bencil-4(S)-(4,4-difluoro-1-hidroxi-ciclohexil)-2(S)-hidroxi-4-hidroxi-carbamoil-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-Bencil-4(S)-carbamoil-4(S)-(4,4-difluoro-ciclohexil)-2(S)-hidroxi-butil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

(4(R)-Carbamoil-2(S)-hidroxi-7-metil-1(S)-tiofen-2-ilmetil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-7-cloro-2(S)-hidroxi-oct-6-enil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

1(S)-Bencil-4(R)-carbamoil-2(S)-hidroxi-5-fenilpentil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico; o

(4(R)-Carbamoil-2(S)-hidroxi-7-metil-1(S)-tiazol-4(R)-ilmetil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico.

12. Una composición farmacéutica para tratar o prevenir un trastorno o afección seleccionados entre enfermedades autoinmunes, afecciones inflamatorias agudas y crónicas, afecciones alérgicas, infección asociada con inflamación vírica, rechazo de tejido trasplantado, aterosclerosis, reestenosis, infectividad por VIH, y granulomatosis en un mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz para tratar o prevenir dicho trastorno o afección y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. Una composición farmacéutica para tratar o prevenir un trastorno o afección que puede tratarse o prevenirse inhibiendo la unión de MIP-1 α al receptor CCR1 en un mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, eficaz para tratar o prevenir dicho trastorno o afección y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de un trastorno o afección seleccionados entre enfermedades autoinmunes, afecciones inflamatorias agudas y crónicas, afecciones alérgicas, infección asociada con inflamación vírica, rechazo de tejido trasplantado, aterosclerosis, reestenosis, infectividad por VIH, y granulomatosis en un mamífero.

15. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de trastorno o afección que puede tratarse o prevenirse antagonizando el receptor CCR1 en un mamífero.

16. Una composición farmacéutica para tratar o prevenir un trastorno o afección seleccionados entre enfermedades autoinmunes, afecciones inflamatorias agudas y crónicas, afecciones alérgicas, infección asociada con inflamación vírica, rechazo de tejido trasplantado, aterosclerosis, reestenosis, infectividad por VIH, y granulomatosis en un mamífero, que comprende una cantidad eficaz antagonizante de un receptor CCR1 de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

17. Una composición farmacéutica para tratar o prevenir un trastorno o afección que puede tratarse o prevenirse antagonizando el receptor CCR1 en un mamífero, que comprende una cantidad eficaz antagonizante de un receptor de CCR1 de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar o prevenir un trastorno o afección que puede tratarse o prevenirse antagonizando el receptor CCR1 en un mamífero.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar o prevenir un trastorno o afección seleccionados entre enfermedades autoinmunes, afecciones inflamatorias agudas y crónicas, afecciones alérgicas, infección asociada con inflamación vírica, rechazo de tejido trasplantado, aterosclerosis, reestenosis, infectividad por VIH, y granulomatosis en un mamífero.