



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 280 511**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4468 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 31/4523 (2006.01)

C07D 211/58 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02708893 .9**

86 Fecha de presentación : **19.03.2002**

87 Número de publicación de la solicitud: **1372651**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **02.01.2004**

54 Título: **Nuevas amidas, preparación y uso terapéutico como moduladores de la actividad del receptor de CCR.**

30 Prioridad: **23.03.2001 SE 0101038**

73 Titular/es: **AstraZeneca AB.**
151 85 Södertälje, SE

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.09.2007

72 Inventor/es: **Eriksson, Tomas y**
Lawitz, Karolina

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.09.2007

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

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

Nuevas amidas, preparación y uso terapéutico como moduladores de la actividad del receptor de CCR.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos, a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en terapia.

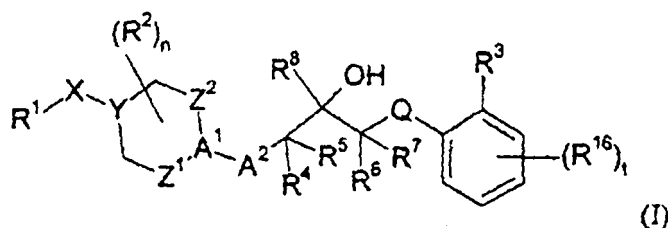
Las quimioquinas desempeñan un papel importante en respuestas inmunes e inflamatorias en diversas enfermedades y trastornos, que incluyen asma y enfermedades alérgicas, así como patologías autoinmunes tales como artritis reumatoide y aterosclerosis. Estas pequeñas moléculas segregadas son una superfamilia creciente de proteínas de 8-14 kDa caracterizadas por un motivo conservado de cuatro cisteínas. La superfamilia de quimioquinas puede dividirse en dos grupos principales que exhiben motivos estructurales característicos, las familias Cys-X-Cys (C-X-C) y Cys-Cys (C-C). Éstas se diferencian sobre la base de una inserción de un solo aminoácido entre el par de restos de cisteína proximales a NH y la semejanza de secuencias.

Las quimioquinas C-X-C incluyen varios quimioatrayentes y activadores potentes de los neutrófilos tales como interleuquina-8 (IL-8) y el péptido 2 activador de los neutrófilos (NAP-2).

Las quimioquinas C-C incluyen potentes quimioatrayentes de monocitos y linfocitos, pero no de los neutrófilos, tales como las proteínas quimiotácticas de los monocitos humanos 1-3 (MCP-1, MCP-2 y MCP-3), RANTES (Reguladas por Activación, Expresadas y Segregadas por las Células T Normales), eotaxina y las proteínas inflamatorias de los macrófagos 1α y 1β (MIP- 1α y MIP- 1β).

Estudios realizados han demostrado que las acciones de las quimioquinas están mediadas por subfamilias de receptores acoplados a la proteína G, entre los cuales se encuentran los receptores designados CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3 y CXCR4. Estos receptores representan dianas satisfactorias para desarrollo de fármacos, dado que los agentes que modulan estos receptores podrían ser útiles en el tratamiento de trastornos y enfermedades tales como las arriba mencionadas.

Según la presente invención, se proporciona por lo tanto un compuesto de fórmula general



en la que

R^1 representa un sistema anular heterocíclico, saturado o insaturado, de 5 a 10 miembros, que comprende al menos un heteroátomo anular seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el sistema anular opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, carboxilo, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -carbonilo, haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , $-NR^9R^{10}$, cicloalquil C_3-C_6 -amino, alquil C_1-C_6 -tio, alquil C_1-C_6 -carbonilo, alquil C_1-C_6 -carbonilamino, sulfonamido($-SO_2NH_2$), alquil C_1-C_6 -sulfonilo y $-C(O)NR^{11}R^{12}$;

X representa un átomo de oxígeno o de azufre, o un grupo CH_2 , $CH(CH_3)$, OCH_2 , CH_2O , CH_2NH , NH o carbonilo, e Y representa un átomo de nitrógeno o un grupo CH o C(OH), con la condición de que cuando X represente un átomo de oxígeno o de azufre o un grupo CH_2O , CH_2NH o NH, entonces Y represente un grupo CH;

n es 0, 1 ó 2;

cada R^2 representa independientemente un grupo alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -carbonilo, $-CH_2OH$ o carbonilo;

Z^1 representa un enlace o un grupo $(CH_2)_q$, en el que q es 1 ó 2;

Z^2 representa un enlace o un grupo CH_2 , con la condición de que Z^1 y Z^2 no representen ambos simultáneamente un enlace; cuando Y represente un átomo de nitrógeno, entonces A^1 represente CH y A^2 represente NH, o A^1 represente un átomo de nitrógeno y A^2 represente CH_2 , o A^1 represente un átomo de nitrógeno y A^2 represente un enlace; o cuando Y represente un grupo CH o C(OH), entonces A^1 represente un átomo de nitrógeno y A^2 represente un enlace;

ES 2 280 511 T3

Q representa un átomo de oxígeno o de azufre o un grupo CH₂ o NH;

R³ representa -NHC(O)R¹³ o -C(O)NR¹⁴R¹⁵;

R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, o R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ representan juntos una cadena de alquileo C₁-C₄ que enlaza los dos átomos de carbono a los que está unida, para formar un carbociclo saturado de 4 a 7 miembros, o R⁵, R⁶ y R⁷ representan cada uno un átomo de hidrógeno, y R⁴ y R⁸, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un carbociclo saturado de 5 a 6 miembros;

R⁸ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o está enlazado a R⁴ como se define anteriormente;

R⁹ y R¹⁰ representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, o R⁹ y R¹⁰, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros;

R¹¹ y R¹² representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;

R¹³ representa un grupo alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, adamantilo, cicloalqueno C₅-C₆, fenilo o un sistema anular heterocíclico, saturado o insaturado, de 5 a 10 miembros, que comprende al menos un heteroátomo anular seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de nitro, hidroxilo, oxo, halógeno, carboxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-carbonilo, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, fenilo y -NHC(O)-R¹⁷;

R¹⁴ y R¹⁵ representan, cada uno independientemente, (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un anillo saturado o insaturado de 5 a 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo anular seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el anillo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, metilo y trifluorometilo, o (iii) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, trifluorometilo, carboxilo, alcoxi C₁-C₆-carbonilo y un anillo saturado o insaturado, de 5 a 6 miembros, que comprende al menos un heteroátomo anular seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el anillo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, metilo y trifluorometilo, o

R¹⁴ y R¹⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros;

t es 0, 1, 2 ó 3;

cada R¹⁶ representa independientemente halógeno, ciano, nitro, carboxilo, hidroxilo, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -NR¹⁸R¹⁹, cicloalquil C₃-C₆-amino, alquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-carbonilamino, sulfonamido(-SO₂NH₂), alquil C₁-C₆-sulfonilo, -C(O)NR²⁰R²¹, -NR²²C(O)(NH), R²³, fenilo, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de carboxilo y alcoxi C₁-C₆-carbonilo;

R¹⁷ representa un grupo alquilo C₁-C₆, amino(-NH₂) o fenilo;

R¹⁸ y R¹⁹ representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, o R¹⁸ y R¹⁹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros;

R²⁰ y R²¹ representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₆-carbonilo;

v es 0 ó 1;

R²² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆; y

R²³ representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con el menos un sustituyente seleccionado de carboxilo, alcoxi C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆-carbonilo; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, un grupo sustituyente alquilo o alqueno, o un resto alquilo en un grupo sustituyente, puede ser lineal o ramificado. Un grupo sustituyente haloalquilo o haloalcoxi comprenderá al menos un átomo de halógeno, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro átomos de halógeno. Cuando R⁹ y R¹⁰ (o R¹⁴ y R¹⁵, o R¹⁸ y R¹⁹) representan un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros, se debería entender que el único heteroátomo presente es el átomo de nitrógeno al que están unidos R⁹ y R¹⁰ (o R¹⁴ y R¹⁵, o R¹⁸ y R¹⁹). En las definiciones de cada

ES 2 280 511 T3

uno de R^1 y R^{13} , se debería observar que el sistema anular heterocíclico de 5 a 10 miembros, saturado o insaturado, puede tener propiedades alicíclicas o aromáticas.

De manera similar, en la definición de R^{14} y R^{15} , un anillo saturado o insaturado de 5 a 6 miembros, que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo anular, puede tener propiedades alicíclicas o aromáticas.

R^1 representa un anillo heterocíclico, saturado o insaturado, de 5 a 10 miembros, que comprende al menos un heteroátomo anular (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro heteroátomos anulares) seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el sistema anular opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno (por ejemplo, cloro, fluoro, bromo o yodo), ciano, nitro, carboxilo, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo o n-hexilo), cicloalquilo C_3-C_6 (ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), alcoxi C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 , (por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi o n-butoxi), alcoxi C_1-C_6 -carbonilo, preferiblemente C_1-C_4 (por ejemplo, metoxycarbonilo o etoxycarbonilo), haloalquilo C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 (por ejemplo, trifluorometilo), haloalcoxi C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 (por ejemplo, trifluorometoxi), $-NR^9R^{10}$, cicloalquil C_3-C_6 -amino (por ejemplo, ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino o ciclohexilamino), alquil C_1-C_6 -tio, preferiblemente C_1-C_4 (por ejemplo, metiltio o etiltio), alquil C_1-C_6 -carbonilo, preferiblemente C_1-C_4 (por ejemplo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, n-butilcarbonilo, n-pentilcarbonilo o n-hexilcarbonilo), alquil C_1-C_6 -carbonilamino, preferiblemente C_1-C_4 (por ejemplo, metilcarbonilamino o etilcarbonilamino), sulfonamido, alquil C_1-C_6 -sulfonilo, preferiblemente C_1-C_4 (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo, n-pentilsulfonilo o n-hexilsulfonilo) o $-C(O)NR^{11}R^{12}$.

El sistema anular heterocíclico, saturado o insaturado, de 5 a 10 miembros, puede ser monocíclico o policíclico (por ejemplo, bicíclico), y comprende hasta cuatro heteroátomos anulares seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de sistemas anulares que se pueden usar incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, pirazolilo, tiazolidinilo, tienilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, furanilo, tiazolilo, indolilo, quinolinilo, bencimidazolilo, triazolilo, tetrazolilo y piridinilo.

En una realización de la invención, R^1 representa un sistema anular heterocíclico, saturado o insaturado, de 5 a 6 miembros, que comprende al menos un átomo de nitrógeno anular, estando el sistema anular opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

En una realización de la invención, X representa un átomo de oxígeno o un grupo CH_2 , OCH_2 , CH_2O , NH o carbonilo.

En otra realización de la invención, Y representa un átomo de nitrógeno o un grupo CH .

Combinaciones preferidas de X-Y incluyen $O-CH$, OCH_2-CH , $NH-CH$, CH_2O-CH , CH_2-N , $C(O)-N$ y CH_2-CH .

Combinaciones preferidas de Y, Z^1 y Z^2 incluyen:

| Y | Z^1 | Z^2 |
|----|------------|--------|
| CH | CH_2 | enlace |
| CH | enlace | CH_2 |
| CH | CH_2 | CH_2 |
| CH | $(CH_2)_2$ | enlace |
| N | CH_2 | CH_2 |

Cada R^2 representa independientemente un grupo alquilo C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo o n-hexilo), alcoxi C_1-C_6 -carbonilo, preferiblemente C_1-C_4 (por ejemplo, metoxycarbonilo o etoxycarbonilo), $-CH_2OH$ o carboxilo. En una realización de la invención, n es 1, y R^2 representa un grupo metilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, $-CH_2OH$ o carboxilo.

En una realización de la invención, Q representa un átomo de oxígeno.

R^4 , R^5 , R^6 y R^7 representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo o n-hexilo), o R^4 , R^5 , R^6 y R^7 representan juntos una cadena alquilenos C_1-C_4 que enlaza los dos átomos de carbono a los que está unida, para formar un carbociclo saturado de 4 a 7 miembros (por ejemplo, ciclopentilo o ciclohexilo), o R^5 , R^6 y R^7 representan cada uno un átomo de hidrógeno, y R^4 y R^8 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un carbociclo saturado de 5 a 6 miembros (particularmente ciclopentilo).

ES 2 280 511 T3

R⁸ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄ (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo o n-hexilo), o está enlazado a R⁴ como se define anteriormente.

5 R⁹ y R¹⁰ representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄ (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo o n-hexilo), o R⁹ y R¹⁰, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros (por ejemplo, pirrolidinilo o piperidinilo).

10 R¹¹ y R¹² representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄ (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo o n-hexilo).

R¹³ representa un grupo alquilo C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₅ (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropil, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo o n-hexilo), alqueno C₂-C₆, preferiblemente C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ (ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), adamantilo, cicloalqueno C₅-C₆, fenilo o un sistema anular heterocíclico, saturado o insaturado, de 5 a 10 miembros, que comprende al menos un heteroátomo anular (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro heteroátomos anulares) seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, cada uno de los cuales (es decir, cada uno de los citados grupos y el sistema anular) puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes seleccionados independientemente de nitro, hidroxilo, oxo, halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo o yodo), carboxilo, alquilo C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄ (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo o n-hexilo), alcoxi C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄ (por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi o n-butoxi), alquil C₁-C₆-tio, preferiblemente C₁-C₄ (por ejemplo, metiltio o etiltio), alquil C₁-C₆-carbonilo, preferiblemente C₁-C₄ (por ejemplo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, n-butilcarbonilo, n-pentilcarbonilo o n-hexilcarbonilo), alcoxi C₁-C₆-carbonilo, preferiblemente C₁-C₄ (por ejemplo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo), fenilo y -NHC(O)-R¹⁷.

En R¹³, el sistema anular heterocíclico, saturado o insaturado, de 5 a 10 miembros, puede ser monocíclico o policíclico (por ejemplo, bicíclico), y comprende hasta cuatro heteroátomos anulares seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de sistemas anulares que se pueden usar incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, pirazolilo, tiazolidinilo, tienilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, furanilo, tiazolilo, indolilo, quinolinilo, bencimidazolilo, triazolilo, tetrazolilo y piridinilo.

En una realización de la invención, R¹³ representa un grupo alquilo C₁-C₆, fenilo o un sistema anular heterocíclico, saturado o insaturado, de 5 a 6 miembros, que comprende al menos un heteroátomo anular (por ejemplo, uno o dos heteroátomos anulares independientemente) seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de nitro, hidroxilo, oxo, halógeno, carboxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-carbonilo, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, fenilo y -NHC(O)-R¹⁷.

40 En otra realización de la invención, R¹³ representa un grupo alquilo C₁-C₆, fenilo o un sistema anular heterocíclico, insaturado, de 5 a 6 miembros, que comprende al menos un heteroátomo anular (por ejemplo, uno o dos heteroátomos anulares independientemente) seleccionado de nitrógeno y oxígeno, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆.

45 R¹⁴ y R¹⁵ representan, cada uno independientemente, (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un anillo, saturado o insaturado, de 5 a 6 miembros, que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo anular (por ejemplo, uno, dos o tres heteroátomos anulares independientemente) seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre (ejemplos de anillos incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolilo, imidazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, tienilo y furanilo), estando el anillo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (por ejemplo, uno, dos o tres sustituyentes independientemente) seleccionado de halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo o yodo), metilo y trifluorometilo, o (iii) un grupo alquilo C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄ (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo o n-hexilo) opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (por ejemplo, uno, dos o tres sustituyentes independientemente) seleccionado de halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo o yodo), trifluorometilo, carboxilo, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, preferiblemente C₁-C₄, y un anillo, saturado o insaturado, de 5 a 6 miembros, que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo anular (por ejemplo, uno, dos o tres heteroátomos anulares independientemente) seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre (ejemplos de anillos incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolilo, imidazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, tienilo y furanilo), estando el anillo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (por ejemplo, uno, dos o tres sustituyentes independientemente) seleccionado de halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo o yodo), metilo y trifluorometilo, o R¹⁴ y R¹⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros (por ejemplo, pirrolidinilo o piperidinilo).

En una realización de la invención, R¹⁴ y R¹⁵ representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ no sustituido.

65 Cada R¹⁶ representa independientemente halógeno (por ejemplo, cloro, fluoro, bromo o yodo), ciano, nitro, carboxilo, hidroxilo, cicloalquilo C₃-C₆ (ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), alcoxi C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄ (por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi o n-butoxi), alcoxi C₁-C₆-carbonilo, preferiblemente C₁-C₄ (por

ES 2 280 511 T3

ejemplo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo), haloalquilo C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄ (por ejemplo, trifluorometilo), haloalcoxi C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄ (por ejemplo, trifluorometoxi), -NR¹⁸R¹⁹, cicloalquil C₃-C₆-amino (por ejemplo, ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino o ciclohexilamino), alquil C₁-C₆-tio, preferiblemente C₁-C₄ (por ejemplo, metiltio o etiltio), alquil C₁-C₆-carbonilo, preferiblemente C₁-C₄ (por ejemplo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, n-butilcarbonilo, n-pentilcarbonilo o n-hexilcarbonilo), alquil C₁-C₆-carbonilamino, preferiblemente C₁-C₄ (por ejemplo, metilcarbonilamino o etilcarbonilamino), sulfonamido, alquil C₁-C₆-sulfonilo, preferiblemente C₁-C₄ (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo, n-pentilsulfonilo o n-hexilsulfonilo), -C(O)NR²⁰R²¹, -NR²²C(O)-(NH)_vR²³, fenilo, o alquilo C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄ (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo o n-hexilo) opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (por ejemplo, uno, dos o tres sustituyentes) seleccionado independientemente de carboxilo y alcoxi C₁-C₆-carbonilo, preferiblemente C₁-C₄ (por ejemplo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo).

En una realización de la invención, cada R¹⁶ representa independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, haloalquilo C₁-C₄, alquil C₁-C₄-carbonilo, fenilo o alquilo C₁-C₄.

R¹⁷ representa un grupo alquilo C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄ (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo o n-hexilo), un grupo amino o fenilo.

R¹⁸ y R¹⁹ representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄ (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo o n-hexilo), o R¹⁸ y R¹⁹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros (por ejemplo, pirrolidinilo o piperidinilo).

R²⁰ y R²¹ representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄ (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo o n-hexilo) opcionalmente sustituido con un grupo sustituyente alcoxi C₁-C₆-carbonilo, preferiblemente C₁-C₄.

R²² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄ (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo o n-hexilo).

R²³ representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄ (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo o n-hexilo) opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (por ejemplo, uno, dos o tres sustituyentes independientemente) seleccionado de carboxilo, alcoxi C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄, o alcoxi C₁-C₆-carbonilo, preferiblemente C₁-C₄.

Ejemplos de compuestos de la invención incluyen:

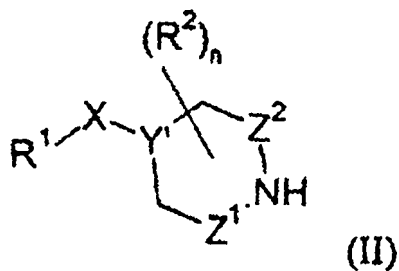
N-[2-(3-(3-[(5-Cloro-2-piridinil)oxi]-1-pirrolidinil)-2-hidroxiopropoxi)fenil]benzamida,
N-[2-(3-{3-[(5-Cloro-2-piridinil)oxi]}-1-pirrolidinil)-2-hidroxiopropoxi}-6-fluorofenil]acetamida,
N-[2-(3-(3-[(5-Cloro-2-piridinil)oxi]-1-pirrolidinil)-2-hidroxiopropoxi)-fenil]acetamida,
N-[2-[(2S)-3-(3-[(5-Cloro-2-piridinil)oxi]-1-pirrolidinil)-2-hidroxiopropoxi]-4-fluorofenil]acetamida,
N-[2-[(2R)-3-(3-[(5-Cloro-2-piridinil)oxi]-1-pirrolidinil)-2-hidroxiopropoxi]-4-fluorofenil]acetamida,
N-[2-(3-(3-[(5-Cloro-2-piridinil)oxi]-1-pirrolidinil)-2-hidroxiopropoxi)-fenil]3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxiamida,
N-[2-(3-(3-[(6-Cloro-2-piridinil)oxi]-1-pirrolidinil)-2-hidroxiopropoxi)fenil]benzamida,
N-[2-[(2S)-3-(3-[(6-Cloro-2-piridinil)oxi]-1-pirrolidinil)-2-hidroxiopropoxi]-4-fluorofenil]acetamida,
N-[2-(3-(3-[(5-Bromo-2-piridinil)oxi]-1-pirrolidinil)-2-hidroxiopropoxi)fenil]benzamida,
N-[2-(3-(3-[(5-Bromo-2-piridinil)oxi]-1-pirrolidinil)-2-hidroxiopropoxi)-6-fluorofenil]acetamida,
N-[2-(3-(3-[(5-Bromo-2-piridinil)oxi]-1-pirrolidinil)-2-hidroxiopropoxi)fenil]acetamida,
N-[2-[(2S)-3-(3-[(5-Bromo-2-piridinil)oxi]-1-pirrolidinil)-2-hidroxiopropoxi]-4-fluorofenil]acetamida,
N-[2-[(2R)-3-(3-[(5-Bromo-2-piridinil)oxi]-1-pirrolidinil)-2-hidroxiopropoxi]-4-fluorofenil]acetamida,
N-[2-(3-(3-[(5-Bromo-2-piridinil)oxi]-1-pirrolidinil)-2-hidroxiopropoxi)-fenil]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxiamida,

N-[2-(2-Hidroxi-3-{3-[(4-metil-2-piridinil)oxi]-1-pirrolidinil}propoxi)fenilbenzamida, y

N-{4-Fluoro-2-[(2S)-2-hidroxi-3-{3-[(4-metil-2-piridinil)oxi]-1-pirrolidinil}propil)oxi]fenil}-acetamida.

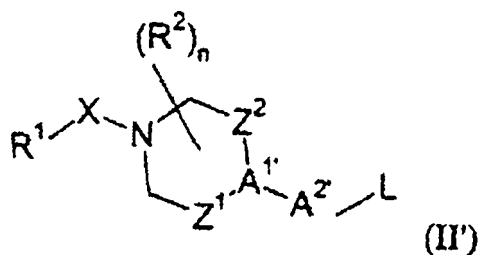
La presente invención proporciona además un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente, que comprende

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general



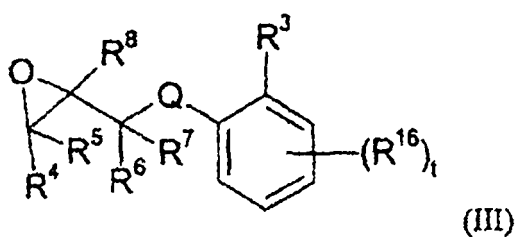
en la que Y' representa CH o C(OH), y R¹, X, n, R², Z¹ y Z² son como se definen en la fórmula (I),

o un compuesto de fórmula general



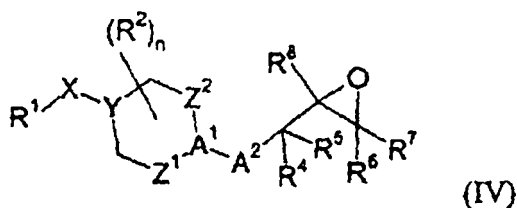
en la que A^{1'} representa CH y A^{2'} representa NH, o A^{1'} representa un átomo de nitrógeno, y A^{2'} representa CH₂ o un enlace, L representa un átomo de hidrógeno o un grupo activante (por ejemplo, Li), y R¹, X, n, R², Z¹ y Z² son como se definen en la fórmula (I),

con un compuesto de fórmula general

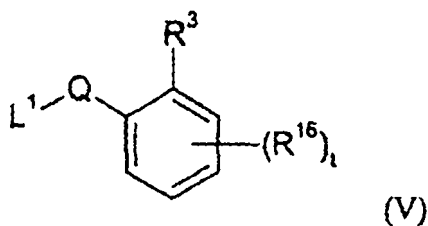


en la que Q, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, t y R¹⁶ son como se definen en la fórmula (I); o

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general

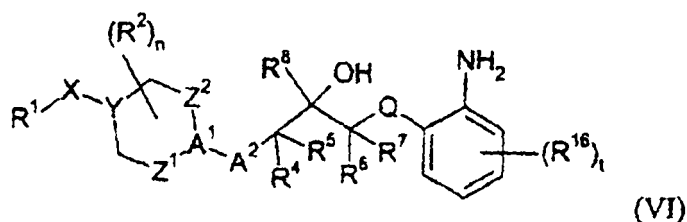


en la que R¹, X, Y, n, R², Z¹, Z², A¹, A², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son como se definen en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula

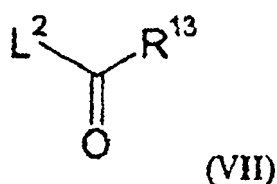


en la que L^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo activante (por ejemplo, Li cuando Q es CH_2), y Q, R^3 , t y R^{16} son como se definen en la fórmula (I); o

(c) cuando R^3 representa $-NHC(O)R^{13}$, hacer reaccionar un compuesto de fórmula general

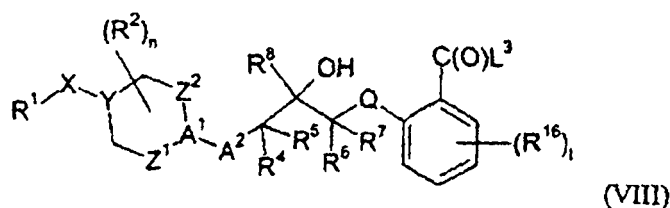


en la que R^1 , X, Y, n, R^2 , Z^1 , Z^2 , A^1 , A^2 , Q, R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , t y R^{16} son como se definen en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula general



en la que L^2 representa un grupo saliente (por ejemplo, un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno tal como cloro), y R^{13} es como se define en la fórmula (I); o

(d) cuando R^3 representa $-C(O)NR^{14}R^{15}$, hacer reaccionar un compuesto de fórmula general



en la que L^3 representa un grupo saliente (por ejemplo, un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno tal como cloro), y R^1 , X, Y, n, R^2 , Z^1 , Z^2 , A^1 , A^2 , Q, R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , t y R^{16} son como se definen en la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula general (IX), $NHR^{14}R^{15}$, en la que R^{14} y R^{15} son como se definen en la fórmula (I);

y, opcionalmente, después de (a), (b), (c) o (d), formar una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del compuesto de la fórmula (I) obtenido.

Los procedimientos de la invención se pueden llevar a cabo convenientemente en un disolvente, por ejemplo, un disolvente orgánico tal como un alcohol (por ejemplo, metanol o etanol), un hidrocarburo (por ejemplo, tolueno) o tetrahidrofurano o acetonitrilo, a una temperatura de, por ejemplo, $0^\circ C$ o superior, tal como una temperatura en el intervalo de 0, 5, 10, 15 ó $20^\circ C$ hasta 100, 110 ó $120^\circ C$.

Los compuestos de fórmulas (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) y (IX) están disponibles comercialmente, son bien conocidos en la bibliografía, o pueden prepararse fácilmente utilizando técnicas conocidas.

Se apreciará por los expertos en la técnica que, en el procedimiento de la presente invención, ciertos grupos funcio-

nales tales como los grupos hidroxilo o amino en los reactivos de partida o compuestos intermedios pueden precisar estar protegidos por grupos protectores. Así, la preparación de los compuestos de fórmula (I) puede implicar, en una etapa apropiada, la eliminación de uno o más grupos protectores.

- 5 La protección y desprotección de grupos funcionales se describe en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) y "Protective Groups in Organic Síntesis", 2ª edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991).

10 Los compuestos de la fórmula (I) anterior pueden convertirse en una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, preferiblemente una sal de adición de ácidos tal como un hidrocloreto, hidrobromuro, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, metanosulfonato o *p*-toluenosulfonato.

15 Los compuestos de fórmula (I) son susceptibles de existir en formas estereoisómeras. Se entenderá que la invención abarca el uso de todos los isómeros geométricos y ópticos (incluyendo atropisómeros) de los compuestos de fórmula (I) y mezclas de los mismos, con inclusión de racematos. El uso de tautómeros y mezclas de los mismos forman también un aspecto de la presente invención. Se desean particularmente formas enantioméricamente puras.

20 Los compuestos de fórmula (I) tienen actividad como productos farmacéuticos, en particular como moduladores de la actividad de los receptores de quimioquinas (especialmente del receptor de quimioquinas MIP-1 α), y pueden utilizarse en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, inflamatorias, proliferativas e hiperproliferativas y enfermedades mediadas inmunológicamente con inclusión del rechazo de órganos o tejidos trasplantados y el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).

Ejemplos de estas afecciones son:

- 25 (1) (*aparato respiratorio*) enfermedades de las vías respiratorias que incluyen enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) tal como COPD irreversible; asma, tal como asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca y por polvo, particularmente asma crónica o inveterada (v.g. asma tardía e hiper-sensibilidad de las vías respiratorias); bronquitis; rinitis aguda, alérgica, atrófica y rinitis crónica con inclusión de rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis seca y rinitis medicamentosa; rinitis membranosa, con inclusión de rinitis cruposa, fibrinosa y pseudomembranosa y rinitis escrofulosa; rinitis estacional con inclusión de rinitis nerviosa (rinitis polínica) y rinitis vasomotora; sarcoidosis, pulmón de granjero y enfermedades afines, pulmón fibroide y neumonía intersticial idiopática;
- 30 (2) (*huesos y articulaciones*) artritis reumatoide, espondiloartropatías seronegativas (con inclusión de espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y enfermedad de Reiter), enfermedad de Behcet, síndrome de Sjogren y esclerosis sistémica;
- 35 (3) (*piel*) psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto y otras dermatitis eczematosas, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, pénfigo buloso, epidermólisis bulosa, urticaria, angiodermas, vasculitis, eritemas, eosinofilia cutáneas, uveítis, alopecia areata y conjuntivitis primaveral;
- 40 (4) (*tubo digestivo*) enfermedad celíaca, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, alergias relacionadas con los alimentos que tienen efectos alejados del intestino, v.g. migraña, rinitis y eczema;
- 45 (5) (*otros tejidos y enfermedad sistémica*) esclerosis múltiple, aterosclerosis, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), lupus eritematoso, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, miastenia grave, diabetes tipo I, síndrome nefrótico, fascitis por eosinofilia, síndrome de hiper-IgE, lepra lepromatosa, síndrome de Sézary y púrpura trombocitopénica idiopática;
- 50 (6) (*rechazo de aloinjertos*) agudo y crónico después de, por ejemplo, trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel y córnea; y síndrome crónico de rechazo inverso;
- 55 (7) cánceres, especialmente cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) y sarcoma escamoso;
- (8) enfermedades en las cuales la angiogénesis está asociada con niveles elevados de quimioquinas; y
- 60 (9) fibrosis quística, apoplejía, lesión por reperusión en el corazón, cerebro, miembros periféricos y septicemia.

Así pues, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se define aquí anteriormente, para uso en terapia.

65 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se define aquí anteriormente, en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

ES 2 280 511 T3

En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término “terapia” incluye también “profilaxis” a no ser que se hagan indicaciones específicas en sentido contrario. Los términos “terapéutico” y “terapéuticamente” deben interpretarse en conformidad con ello.

5 La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se define aquí anteriormente, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria.

10 La invención aún proporciona adicionalmente el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se define aquí anteriormente, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias.

15 Para los usos terapéuticos arriba mencionados, la dosis administrada variará, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno de que se trate. La dosis diaria del compuesto de fórmula (I) puede estar comprendida en el intervalo de 0,001 mg/kg hasta 30 mg/kg.

20 Los compuestos de la fórmula (I), y sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos, pueden utilizarse por sí mismos, pero generalmente se administrarán en forma de una composición farmacéutica en la cual el compuesto/sal/solvato de fórmula (I) (ingrediente activo) está en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente desde 0,05 hasta 99% p (por ciento en peso), más preferiblemente desde 0,05 hasta 80% p, todavía más preferiblemente desde 0,10 hasta 70% p, y aún más preferiblemente desde 0,10 hasta 50% p, de ingrediente activo, estando basados todos los porcentajes en peso en la composición total.

25 La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se define aquí anteriormente, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 La invención proporciona adicionalmente un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de la invención, que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se define aquí anteriormente, con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar tópicamente (v.g. a la piel, al pulmón y/o a las vías respiratorias) en la forma de cremas, de disoluciones, suspensiones, aerosoles con heptafluoroalcanos y formulaciones de polvo seco; o por vía sistémica, v.g. por administración oral en la forma de comprimidos, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos, o por administración parenteral en la forma de disoluciones o suspensiones, o por administración subcutánea o por administración rectal en la forma de supositorios o por vía transdérmica.

40 La invención se explicará adicionalmente a continuación con referencia a los siguientes ejemplos ilustrativos, en los que los espectros de RMN ^1H se registraron en un Varian Unity Inova 400. Como patrón interno, se usó el pico central del disolvente de cloroformo- d (δ_{H} 7,27 ppm). Los espectros de masas de baja resolución y la determinación de las masas exactas se registraron en un sistema Hewlett-Packard 1100 LC-MS equipado con cámaras de ionización de APCI/ESI.

45 Todos los disolventes y reactivos comerciales tuvieron grado de laboratorio, y se usaron según se recibieron.

La nomenclatura usada para los compuestos se generó con ACD/IUPAC Name Pro.

Materiales de partida para los Ejemplos 1-16

50 *Pirrolidinas*

A) 5-Cloro-2-(3-pirrolidinilo)piridina

55 A una disolución agitada de 5-cloro-2-piridinol (323,9 mg; 2,5 mmoles), 3-hidroxi-1-pirrolidincarboxilato de terc-butilo (468,0 mg, 2,5 mmoles) y trifenilfosfina unida a polímero (1 g, 3 mmoles), en THF/ CH_2Cl_2 (1:1, 5 ml), se añadió lentamente azodicarboxilato de dietilo (435,5 mg, 2,5 mmoles). La disolución se agitó lentamente toda la noche. La resina se eliminó entonces mediante filtración, y se lavó con THF. Los filtrados combinados se evaporaron hasta sequedad. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (10-40% de CH_3CN). El material puro se trató
60 con 95% de TFA/5% de H_2O =, 30 min. La fase de TFA se evaporó entonces para dar el producto deseado como un sólido.

APCI-MS: m/z 199,1 [M^+H^+]

65 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,06 (d, 1H), 7,57 (m, 1H), 6,72 (d, 1H), 5,60 (m, 1H), 3,63(m, 1H), 3,50 (m, 3H), 2,32(m, 2H).

ES 2 280 511 T3

B) 5-Bromo-2-(3-pirrolidiniloxy)piridina

El compuesto del título se preparó a partir de 5-bromo-2-piridinol (435 mg; 2,5 mmoles), mediante un procedimiento análogo al descrito anteriormente en A).

APCI-MS: m/z 243,2 [M⁺H⁺]

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,98 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 5,3 (m, 1H), 3,62 (m, 4H), 2,35 (m, 2H).

C) 4-Metil-2-(3-pirrolidiniloxy)piridina

El compuesto del título se preparó a partir de 4-metil-2-piridinol (273,0 mg; 2,5 mmoles), mediante un procedimiento análogo al descrito anteriormente en A).

APCI-MS: m/z 179,2 [M⁺H⁺]

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,10 (d, 1H), 7,06 (m, 2H), 5,62 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,40 (m, 2H).

D) 2-Cloro-6-(3-pirrolidiniloxy)piridina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-6-piridinol mediante un procedimiento análogo al descrito anteriormente en A).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,50 (m, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 5,47 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,13 (m, 2H), 2,93 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,93 (m, 1H).

Epóxidos

E) N-[2-Fluoro-6-(2-oxiranilmetoxi)fenil]acetamida

i) 2-Amino-3-fluorofenol

A una disolución agitada de 2,6-difluoronitrobenceno (1100 mg, 6,9 mmoles) en metanol seco (20 ml) se añadió una disolución de sodio (180 mg, 7,8 mmoles) en metanol seco (8 ml). La disolución se agitó toda la noche. Después de la concentración, se añadió agua, y la disolución se extrajo con éter, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta un residuo amarillo (870 mg, 5,08 mmoles). A la disolución del residuo amarillo en diclorometano (10 ml) se añadió tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 10 ml), y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después se añadió agua, y la disolución se agitó durante otros 60 min. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un residuo parduzco. El residuo se recogió en éter y se lavó con hidróxido sódico 2 M y agua. Los lavados con agua y con hidróxido sódico se combinaron y se neutralizaron con HCl 6 M, y se extrajeron con éter, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron para dar un residuo amarillo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con EtOAc:heptano 1:3 como eluyente, para dar el producto (720 mg, 4,6 mmoles) que se suspendió directamente con paladio sobre carbón (140 mg) en agua-etanol (30 ml). Se añadió borohidruro de sodio (530 mg) durante un período de 5 minutos, y la suspensión se agitó a temperatura ambiente (1 h). El catalizador se eliminó por filtración a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se acidificó con ácido clorhídrico 6 M para destruir cualquier borohidruro residual, se neutralizó con hidróxido sódico 2 M, y después se extrajo con éter. Los extractos etéreos se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron.

APCI-MS: m/z 128,2 [M⁺H⁺]

ii) N-[2-Fluoro-6-(2-oxiranilmetoxi)fenil]acetamida

A una disolución agitada de 2-amino-3-fluorofenol (300 mg, 2,36 mmoles), en agua-metanol (10 ml), se añadió anhídrido del ácido acético hasta que se usó todo el 2-amino-3-fluorofenol. La disolución se concentró entonces hasta un residuo de N-(2-fluoro-6-hidroxifenil)acetamida. A una mezcla de N-(2-fluoro-6-hidroxifenil)acetamida (399 mg, 2,36 mmoles) y carbonato potásico (652 mg, 4,72 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió epibromohidrina (388 mg, 2,8 mmoles), y se agitó a 70°C durante 3 h. Se añadieron agua y acetato de etilo, la fase orgánica se separó, se secó y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (10-40% de CH₃CN) para dar el producto deseado como un sólido (242 mg, 1,08 mmoles).

APCI-MS: m/z 226,2 [M⁺H⁺]

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,15 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,70 (d, 1H), 4,3 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,20 (s, 3H).

ES 2 280 511 T3

F) (2-Oxiranilmetoxifenil)-acetamida del ácido 3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico

i) Ácido 3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico

5 A una disolución de 3,5-dimetil-2-pirrolcarboxilato de etilo (Aldrich) (504 mg, 3 mmoles) en THF/H₂O/MeOH (5:1:1, 30 ml) se añadió NaOH (480 mg, 12 mmoles) en H₂O (12 ml). La mezcla se agitó a 75°C toda la noche. La mezcla homogénea se lavó con éter. A la capa acuosa se añadió una disolución acuosa saturada de KHSO₄ hasta que el pH fue alrededor de 3. La disolución se extrajo entonces con diclorometano. Los extractos se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron. El residuo se purificó sobre sílice (acetato de etilo/metanol, 90/10) para dar el compuesto del título
10 (375 mg, 90%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,75 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 2,25 (s, 1H), 2,38 (s, 1H).

ii) (2-Fenol)-acetamida del ácido 3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico

15 2-Aminofenol (545 mg, 5 mmoles), ácido 3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico (695 mg, 5 mmoles) y HATU (1900 mg, 5 mmoles) se agitaron en DMF (20 ml). Se añadió diisopropiletilamina hasta pH 8. La mezcla se agitó toda la noche y después se concentró. El residuo se purificó en RP-HPLC (acetonitrilo/agua, 10/90 hasta 40/60 con 0,5% de ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título (550 mg, 48%).

20 APCI-MS: m/z 231,2 [M⁺H⁺]

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,22 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 2,44 (s, 1H), 2,24 (s, 1H).

25 iii) (2-Oxiranilmetoxi-fenil)-acetamida del ácido 3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de (2-fenol)-acetamida del ácido 3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico (ii) (300 mg, 1,3 mmoles) mediante un procedimiento análogo al descrito anteriormente en E ii).

30 APCI-MS: m/z 273,2 [M⁺H⁺]

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,46 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 6,99 (m, 2H), 6,87 (m, 1H), 5,85 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,47 (m, 3H), 2,25 (m, 3H).

35 G) N-[2-(2-Oxiranilmetoxi)fenil]benzamida

A una disolución agitada de N-(2-hidroxi-fenil)-benzamida (0,81 g, 3,80 mmoles) y carbonato de cesio (1,61 g, 4,94 mmoles) en acetonitrilo se añadió epibromohidrina (0,63 ml, 7,60 mmoles). Después de 4 horas, la mezcla de
40 reacción se repartió entre diclorometano y agua. Tras la evaporación del disolvente orgánico, el residuo se cristalizó con éter de petróleo y éter dietílico, produciendo el compuesto del título (0,741 g, 73%).

APCI-MS: m/z 227 [M⁺H⁺]

45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,65 (bs, 1H), 8,55 (bs, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,53 (m, 3H), 7,08 (bs, 2H), 6,96 (bs, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,02, (m, 1H), 3,41 (bs, 1H), 2,96 (s, 1H), 2,80 (s, 1H).

H) N-(4-Fluoro-2-[(2S)oxiranilmetoxi]fenil)acetamida

50 Se disolvió (2S)-2-[(5-fluoro-2-nitrofenoxi)metil]-oxirano (0,32 g, 1,5 mmoles) en acetato de etilo (40 ml). Se añadió platino sobre carbón (0,15 g), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas a temperatura ambiente y presión atmosférica. El catalizador se filtró y se lavó en el filtro con acetato de etilo (10 ml). Se añadieron anhídrido acético (0,31 g, 0,28 ml, 3 mmoles) y etildi(isopropil)amina (0,39 g, 0,52 ml, 3 mmoles) a la disolución. La
55 mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se lavó con NaOH 1 M (30 ml) y con salmuera (30 ml), y se secó con Na₂SO₄. La evaporación del disolvente y la cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con n-heptano/acetato de etilo (desde 25 hasta 75%) dieron el compuesto del título (0,21 g, 0,92 mmoles, 61%) como un producto sólido incoloro.

60 APCI-MS: m/z 226 [M⁺H⁺]

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,30 (dd, 1H, J = 5,2, J = 9,0), 7,71 (br, s, 1H), 8,6 - 8,8 (m, 2H), 4,36 (dd, 1H, J = 2,3, J = 11,3), 3,90 (dd, 1H, J = 6,3, J = 11,3), 3,40 (m, 1H), 2,97 (t, 1H, J = 4,4), 2,78 (dd, 1H, J = 2,7, J = 4,8), 2,21 (s, 3H).

65 I) N-(4-Fluoro-2-[(2R)oxiranilmetoxi]fenil)acetamida

El compuesto del título se preparó a partir de (2R)-2-[(5-fluoro-2-nitrofenoxi)metil]oxirano según el método descrito anteriormente en H).

ES 2 280 511 T3

Ejemplo 1

N-[2-(3-(3-[(5-Cloro-2-piridinil)oxi]-1-pirrolidinil)-2-hidroxiopropoxi)fenil]benzamida

- 5 Una disolución de 5-cloro-2-(3-pirrolidiniloxi)-piridina (100 μ l, 0,2M/DMSO) y N-[2-(2-oxiranimetoxi)-fenil]benzamida (100 μ l, 0,2M/DMSO) se puso a reflujo durante 3h.

APCI-MS: m/z 468,4 [M⁺H⁺]

- 10 Los compuestos de los Ejemplos 2 a 16 se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados descritos anteriormente, mediante procedimientos análogos al del Ejemplo 1 anterior.

Ejemplo 2

- 15 *N-[2-(3-(3-[(5-Cloro-2-piridinil)oxi]-1-pirrolidinil)-2-hidroxiopropoxi)-6-fluorofenil]acetamida*

APCI-MS: m/z 424,3 [M⁺H⁺]

Ejemplo 3

- 20 *N-[2-(3-(3-[(5-Cloro-2-piridinil)oxi]-1-pirrolidinil)-2-hidroxiopropoxi)-fenil]acetamida*

APCI-MS: m/z 406,3 [M⁺H⁺]

- 25 Ejemplo 4

N-[2-[(2S)-3-(3-[(5-Cloro-2-piridinil)oxi]-1-pirrolidinil)-2-hidroxiopropoxi)-4-fluorofenil]acetamida

APCI-MS: m/z 424,3 [M⁺H⁺]

- 30

Ejemplo 5

N-[2-[(2R)-3-(3-[(5-Cloro-2-piridinil)oxi]-1-pirrolidinil)-2-hidroxiopropoxi)-4-fluorofenil]acetamida

- 35 APCI-MS: m/z 424,3 [M⁺H⁺]

Ejemplo 6

- 40 *N-[2-(3-(3-[(5-Cloro-2-piridinil)oxi]-1-pirrolidinil)-2-hidroxiopropoxi)-fenil]3,5-dimetil-1-H-pirrol-2-carboxiamida*

APCI-MS: m/z 485,4 [M⁺H⁺]

Ejemplo 7

- 45 *N-[2-(3-(3-[(6-Cloro-2-piridinil)oxi]-1-pirrolidinil)-2-hidroxiopropoxi)fenil]benzamida*

APCI-MS: m/z 468,4 [M⁺H⁺]

Ejemplo 8

- 50 *N-[2-[(2S)-3-(3-[(6-Cloro-2-piridinil)oxi]-1-pirrolidinil)-2-hidroxiopropoxi)-4-fluorofenil]acetamida*

APCI-MS: m/z 424,3 [M⁺H⁺]

- 55 Ejemplo 9

N-[2-(3-(3-[(5-Bromo-2-piridinil)oxi]-1-pirrolidinil)-2-hidroxiopropoxi)fenil]benzamida

APCI-MS: m/z 512,3 [M⁺H⁺]

- 60

Ejemplo 10

N-[2-(3-(3-[(5-Bromo-2-piridinil)oxi]-1-pirrolidinil)-2-hidroxiopropoxi)-6-fluorofenil]acetamida

- 65 APCI-MS: m/z 468,3 [M⁺H⁺]

ES 2 280 511 T3

Ejemplo 11

N-[2-(3-(3-((5-Bromo-2-piridinil)oxi)-1-pirrolidinil)-2-hidroxiopropoxi)fenil]acetamida

5 APCI-MS: m/z 450,3 [M⁺H⁺]

Ejemplo 12

N-[2-[(2*S*)-3-(3-[(5-Bromo-2-piridinil)oxi]-1-pirrolidinil)-2-hidroxiopropoxi)-4-fluorofenil]acetamida

10 APCI-MS: m/z 468,3 [M⁺H⁺]

Ejemplo 13

15 *N*-[2-[(2*R*)-3-(3-[(5-Bromo-2-piridinil)oxi]-1-pirrolidinil)-2-hidroxiopropoxi)-4-fluorofenil]acetamida

APCI-MS: m/z 468,3 [M⁺H⁺]

Ejemplo 14

20 *N*-[2-(3-(3-[(5-Bromo-2-piridinil)oxi]-1-pirrolidinil)-2-hidroxiopropoxi)-fenil]-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-carboxiamida

APCI-MS: m/z 529,4 [M⁺H⁺]

Ejemplo 15

N-[2-(2-Hidroxi-3-{3-[(4-metil-2-piridinil)oxi]-1-pirrolidinil}propoxi)fenil]benzamida

30 APCI-MS: m/z 448,4 [M⁺H⁺]

Ejemplo 16

N-{4-Fluoro-2-[(2*S*)-2-hidroxi-3-{3-[(4-metil-2-piridinil)oxi]-1-pirrolidinil}propil)oxi]fenil}acetamida

35 APCI-MS: m/z 404,4 [M⁺H⁺]

Ensayo de Quimiotaxia de THP-1

Introducción

40 El ensayo midió la respuesta quimiotáctica suscitada por la quimioquina MIP-1 α en la línea de células monocíticas humanas THP-1. Los compuestos del Ejemplo se evaluaron para determinar su capacidad para reducir la respuesta quimiotáctica a una concentración estándar de la quimioquina MIP-1 α .

Métodos

Cultivo de las células THP-1

50 Las células se descongelaron rápidamente a 37°C a partir de partes alícuotas congeladas, y se resuspendieron en un matraz de 25 cm que contenía 5 ml de medio RPMI-1640 complementado con Glutamax y 10% de suero de ternero fetal desactivado por calentamiento sin antibióticos (RPMI + 10% de HIFCS). El día 3, se desecha el medio y se reemplaza con medio reciente.

55 Las células THP-1 se cultivan normalmente en medio RPMI-1640 complementado con 10% de suero de ternero fetal desactivado por calentamiento y glutamax, pero sin antibióticos. El crecimiento óptimo de las células requiere que las mismas se sometan a pasadas cada tres días, y que la densidad mínima de subcultivo sea 4x10⁵ células/ml.

Ensayo de quimiotaxia

60 Las células se retiraron del matraz y se lavaron por centrifugación en RPMI + 10% de HIFCS + glutamax. Las células se resuspendieron luego a 2x10⁷ células/ml en medio reciente (RPMI + 10% de HIFCS + glutamax), al que se añadió calceína-AM (5 μ l de disolución madre a 1 ml, para dar una concentración final de 5x10⁻⁶ M). Después de mezclar suavemente, las células se incubaron a 37°C en una incubadora de CO₂ durante 30 minutos. Las células se diluyeron luego hasta 50 ml con el medio, y se lavaron dos veces por centrifugación a 400xg. Las células marcadas
65 se resuspendieron luego a una concentración celular de 1x10⁷ células/ml, y se incubaron con un volumen igual de antagonista de MIP-1 α (10⁻¹⁰ M hasta 10⁻⁶ M de concentración final) durante 30 minutos a 37°C en una incubadora de CO₂ humidificada.

ES 2 280 511 T3

La quimiotaxia se llevó a cabo usando placas de quimiotaxis Neuroprobe de 96 pocillos que empleaban filtros de 8 μm (n° de catálogo: 101-8). Se añadieron por triplicado 30 microlitros de agente quimioatrayente, complementado con diversas concentraciones de antagonistas o de vehículo, a los pocillos inferiores de la placa. Luego, el filtro se colocó encima cuidadosamente, y se añadieron después 25 μl de células, preincubadas con la concentración correspondiente de antagonista o vehículo, a la superficie del filtro. La placa se incubó luego durante 2 horas a 37°C en una incubadora con CO₂ humidificada. Las células que quedan en la superficie se retiraron luego por adsorción, y la placa entera se centrifugó a 2000 rpm durante 10 minutos. Se retiró luego el filtro, y las células que habían migrado a los pocillos inferiores se cuantificaron por la fluorescencia de calceína-AM asociada a las células. La migración celular se expresó luego en unidades de fluorescencia después de restar los blancos de los reactivos, y los valores se normalizaron a % de migración por comparación de los valores de fluorescencia con el de un número conocido de células marcadas. El efecto de los antagonistas se calculó como % de inhibición cuando el número de células que habían migrado se comparó con el vehículo.

15

20

25

30

35

40

45

50

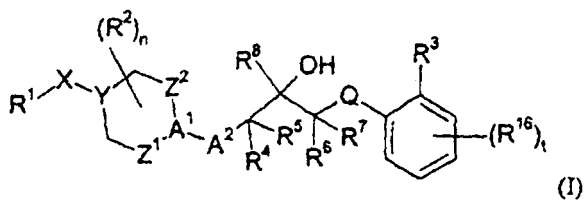
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general



en la que

R^1 representa un sistema anular heterocíclico, saturado o insaturado, de 5 a 10 miembros, que comprende al menos un heteroátomo anular seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el sistema anular opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, carboxilo, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -carbonilo, haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , $-NR^9R^{10}$, cicloalquil C_3-C_6 -amino, alquil C_1-C_6 -tio, alquil C_1-C_6 -carbonilo, alquil C_1-C_6 -carbonilamino, sulfonamido, alquil C_1-C_6 -sulfonilo y $-C(O)NR^{11}R^{12}$;

X representa un átomo de oxígeno o de azufre, o un grupo CH_2 , $CH(CH_3)$, OCH_2 , CH_2O , CH_2NH , NH o carbonilo, e Y representa un átomo de nitrógeno o un grupo CH o $C(OH)$, con la condición de que cuando X represente un átomo de oxígeno o de azufre o un grupo CH_2O , CH_2NH o NH , entonces Y represente un grupo CH ;

n es 0, 1 ó 2;

cada R^2 representa independientemente un grupo alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -carbonilo, $-CH_2OH$ o carbonilo;

Z^1 representa un enlace o un grupo $(CH_2)_q$, en el que q es 1 ó 2;

Z^2 representa un enlace o un grupo CH_2 , con la condición de que Z^1 y Z^2 no representen ambos simultáneamente un enlace; cuando Y represente un átomo de nitrógeno, entonces A^1 represente CH y A^2 represente NH , o A^1 represente un átomo de nitrógeno y A^2 represente CH_2 , o A^1 represente un átomo de nitrógeno y A^2 represente un enlace; o cuando Y represente un grupo CH o $C(OH)$, entonces A^1 represente un átomo de nitrógeno y A^2 represente un enlace;

Q representa un átomo de oxígeno o de azufre o un grupo CH_2 o NH ;

R^3 representa $-NHC(O)R^{13}$ o $-C(O)NR^{14}R^{15}$;

R^4 , R^5 , R^6 y R^7 representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , o R^4 , R^5 , R^6 y R^7 representan juntos una cadena de alquilenos C_1-C_4 que enlaza los dos átomos de carbono a los que está unida, para formar un carbociclo saturado de 4 a 7 miembros, o R^5 , R^6 y R^7 representan cada uno un átomo de hidrógeno, y R^4 y R^8 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un carbociclo saturado de 5 a 6 miembros;

R^8 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 o está enlazado a R^4 como se define anteriormente;

R^9 y R^{10} representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , o R^9 y R^{10} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros;

R^{11} y R^{12} representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 ;

R^{13} representa un grupo alquilo C_1-C_6 , alquilenilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , adamantilo, cicloalquilenilo C_5-C_6 , fenilo o un sistema anular heterocíclico, saturado o insaturado, de 5 a 10 miembros, que comprende al menos un heteroátomo anular seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de nitro, hidroxilo, oxo, halógeno, carboxilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 -tio, alquil C_1-C_6 -carbonilo, alcoxi C_1-C_6 -carbonilo, fenilo y $-NHC(O)R^{17}$;

ES 2 280 511 T3

R¹⁴ y R¹⁵ representan, cada uno independientemente, (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un anillo saturado o insaturado de 5 a 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo anular seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el anillo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, metilo y trifluorometilo, o (iii) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, trifluorometilo, carboxilo, alcoxi C₁-C₆-carbonilo y un anillo saturado o insaturado, de 5 a 6 miembros, que comprende al menos un heteroátomo anular seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el anillo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, metilo y trifluorometilo, o

R¹⁴ y R¹⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros;

t es 0, 1, 2 ó 3;

cada R¹⁶ representa independientemente halógeno, ciano, nitro, carboxilo, hidroxilo, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -NR¹⁸R¹⁹, cicloalquil C₃-C₆-amino, alquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-carbonilamino, sulfonamido(-SO₂NH₂), alquil C₁-C₆-sulfonilo, -C(O)NR²⁰R²¹, -NR²²C(O)(NH), R²³, fenilo, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de carboxilo y alcoxi C₁-C₆-carbonilo;

R¹⁷ representa un grupo alquilo C₁-C₆, amino(-NH₂) o fenilo;

R¹⁸ y R¹⁹ representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, o R¹⁸ y R¹⁹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros;

R²⁰ y R²¹ representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₆-carbonilo;

v es 0 ó 1;

R²² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆; y

R²³ representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con el menos un sustituyente seleccionado de carboxilo, alcoxi C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆-carbonilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que, en R¹, el sistema anular heterocíclico tiene 5 a 6 miembros.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que X representa un átomo de oxígeno o un grupo CH₂, OCH₂, CH₂O, NH o carbonilo.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que Y representa un átomo de nitrógeno o un grupo CH.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Q representa un átomo de oxígeno.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R³ representa -NHC(O)R¹³ y R¹³ representa un grupo alquilo C₁-C₆, fenilo o un sistema anular heterocíclico, saturado o insaturado, de 5 a 6 miembros, que comprende al menos un heteroátomo anular seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de nitro, hidroxilo, oxo, halógeno, carboxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-carbonilo, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, fenilo y -NHC(O)-R¹⁷.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, que es:

N-[2-(3-(3-[(5-Cloro-2-piridinil)oxi]-1-pirrolidinil)-2-hidroxiopropoxi)fenil]benzamida,

N-[2-(3-{3-[(5-Cloro-2-piridinil)oxi]-1-pirrolidinil}-2-hidroxiopropoxi)-6-fluorofenil]-acetamida,

N-[2-(3-(3-[(5-Cloro-2-piridinil)oxi]-1-pirrolidinil)-2-hidroxiopropoxi)-fenil]acetamida,

N-[2-[(2S)-3-(3-[(5-Cloro-2-piridinil)oxi]-1-pirrolidinil)-2-hidroxiopropoxi]-4-fluorofenil]-acetamida,

N-[2-[(2R)-3-(3-[(5-Cloro-2-piridinil)oxi]-1-pirrolidinil)-2-hidroxiopropoxi]-4-fluorofenil]-acetamida,

N-[2-(3-(3-[(5-Cloro-2-piridinil)oxi]-1-pirrolidinil)-2-hidroxipropoxi)-fenil]3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxiamida,

N-[2-(3-(3-[(6-Cloro-2-piridinil)oxi]-1-pirrolidinil)-2-hidroxipropoxi)fenil]benzamida,

N-[2-[(2S)-3-(3-[(6-Cloro-2-piridinil)oxi]-1-pirrolidinil)-2-hidroxipropoxi]-4-fluorofenil]-acetamida,

N-[2-(3-(3-[(5-Bromo-2-piridinil)oxi]-1-pirrolidinil)-2-hidroxipropoxi)fenil]benzamida,

N-[2-(3-(3-[(5-Bromo-2-piridinil)oxi]-1-pirrolidinil)-2-hidroxipropoxi)-6-fluorofenil]-acetamida,

N-[2-(3-(3-[(5-Bromo-2-piridinil)oxi]-1-pirrolidinil)-2-hidroxipropoxi)fenil]acetamida,

N-[2-[(2S)-3-(3-[(5-Bromo-2-piridinil)oxi]-1-pirrolidinil)-2-hidroxipropoxi]-4-fluorofenil]-acetamida,

N-[2-[(2R)-3-(3-[(5-Bromo-2-piridinil)oxi]-1-pirrolidinil)-2-hidroxipropoxi]-4-fluorofenil]-acetamida,

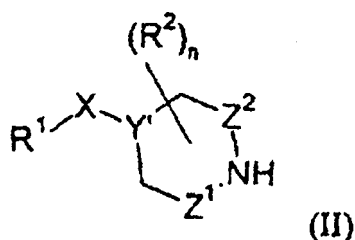
N-[2-(3-(3-[(5-Bromo-2-piridinil)oxi]-1-pirrolidinil)-2-hidroxipropoxi)-fenil]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxiamida,

N-[2-(2-Hidroxi-3-{3-[(4-metil-2-piridinil)oxi]-1-pirrolidinil}propoxi) fenil]benzamida, y

N-{4-Fluoro-2-[(2S)-2-hidroxi-3-{3-[(4-metil-2-piridinil)oxi]-1-pirrolidinil}propil]oxi}fenil}-acetamida.

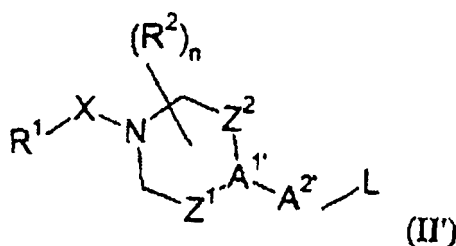
8. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, que comprende,

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general



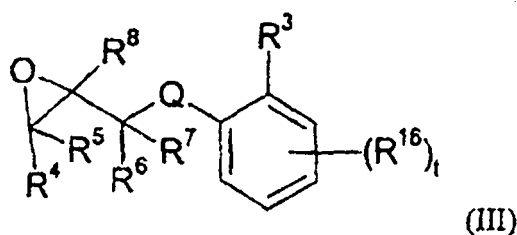
en la que Y' representa CH o C(OH), y R¹, X, n, R², Z¹ y Z² son como se definen en la fórmula (I),

o un compuesto de fórmula general



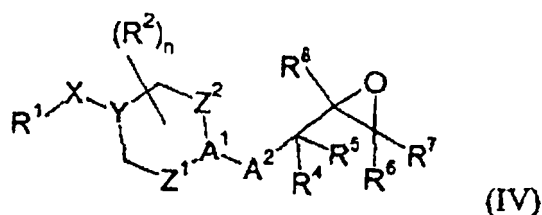
en la que A^{1'} representa CH y A^{2'} representa NH, o A^{1'} representa un átomo de nitrógeno, y A^{2'} representa CH₂ o un enlace, L representa un átomo de hidrógeno o un grupo activante, y R¹, X, n, R², Z¹ y Z² son como se definen en la fórmula (I),

con un compuesto de fórmula general

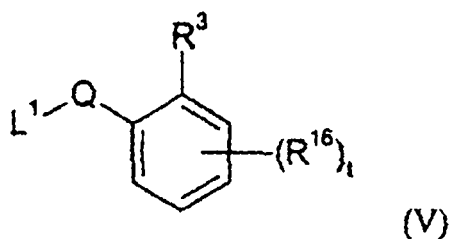


en la que Q, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, t y R¹⁶ son como se definen en la fórmula (I); o

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general

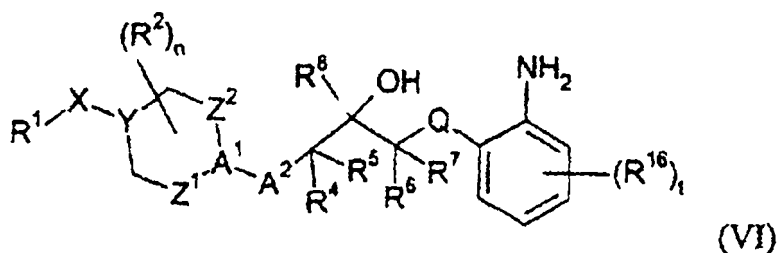


en la que R^1 , X , Y , n , R^2 , Z^1 , Z^2 , A^1 , A^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son como se definen en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula

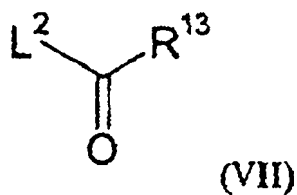


en la que L^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo activante, y Q , R^3 , t y R^{16} son como se definen en la fórmula (I); o

(c) cuando R^3 representa $-NHC(O)R^{13}$, hacer reaccionar un compuesto de fórmula general

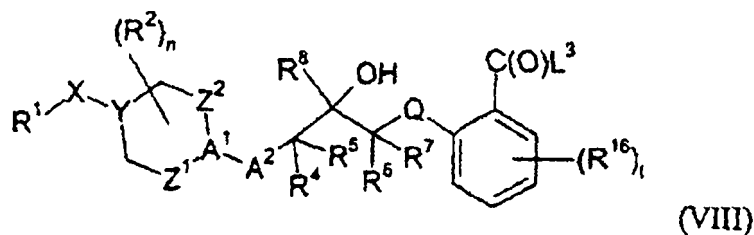


en la que R^1 , X , Y , n , R^2 , Z^1 , Z^2 , A^1 , A^2 , Q , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , t y R^{16} son como se definen en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula general



en la que L^2 representa un grupo saliente, y R^{13} es como se define en la fórmula (I); o

(d) cuando R^3 representa $-C(O)NR^{14}R^{15}$, hacer reaccionar un compuesto de fórmula general



en la que L^3 representa un grupo saliente, y R^1 , X , Y , n , R^2 , Z^1 , Z^2 , A^1 , A^2 , Q , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , t y R^{16} son

ES 2 280 511 T3

como se definen en la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula general (IX), $\text{NHR}^{14}\text{R}^{15}$, en la que R^{14} y R^{15} son como se definen en la fórmula (I);

5 y, opcionalmente, después de (a), (b), (c) o (d), formar una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del compuesto de la fórmula (I) obtenido.

10 9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 10. Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica según la reivindicación 9, que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 11. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para uso en terapia.

20 12. Uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

25 13. Uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, inflamatorias, proliferativas e hiperproliferativas y enfermedades mediadas inmunológicamente, SIDA.

14. Uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la artritis reumatoide.

30 15. Uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

35 16. Uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del asma.

40 17. Uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

18. Uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria.

45 19. Uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias.

50

55

60

65