



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 355 624**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04708347 .2**
96 Fecha de presentación : **05.02.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1594873**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.11.2005**

54 Título: **Pirrolindinohidroquinazolinas.**

30 Prioridad: **12.02.2003 EP 03003007**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.03.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.03.2011

73 Titular/es: **BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GmbH
Binger Strasse 173
55218 Ingelheim am Rhein, DE
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & Co.
KG.**

72 Inventor/es: **Anderskewitz, Ralf;
Dollinger, Horst;
Heine, Claudia;
Pouzet, Pascale, Arielle, Jane-Josee;
Birke, Franz y
Bouyssou, Thierry**

74 Agente: **Bandín Abad, Dora**

ES 2 355 624 T3

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

DESCRIPCIÓN

PIRROLIDINOHIDROQUINAZOLINAS

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. CAMPO TÉCNICO

5 Esta invención está relacionada generalmente con nuevas pirrolidinohidroquinazolininas y su utilización como moduladores de la actividad del receptor de quimiocinas, composiciones farmacéuticas que las contienen, y métodos de utilización como agentes para el tratamiento y prevención de enfermedades inflamatorias como el asma y enfermedades alérgicas, así como patologías autoinmunes como la artritis reumatoide y arteroesclerosis.

2. INFORMACIÓN PREVIA

10 Las quimiocinas son citocinas quimiotácticas, de peso molecular 6-15 kDa, que se liberan por una amplia variedad de células para atraer y activar, entro otros tipos de células, macrófagos, linfocitos T y B, eosinófilos, basófilos y neutrófilos (revisado en Luster, *New Eng. J Med.*, 338, 436-445 (1998) y Rollins, *Blood*, 90,909-928 (1997)).

15 Existen dos clases principales de quimiocinas, CXC y CC, dependiendo si las dos primeras cisteínas en la secuencia de aminoácidos están separadas por un único aminoácido (CXC) o están adyacentes (CC). Las quimiocinas CXC, como la interleucina-8 (IL-8), proteína activadora de neutrófilos-2 (NAP2) y proteína con actividad estimuladora del crecimiento de melanomas (MGSA) son quimiotácticas primariamente para neutrófilos y linfocitos T, mientras que las quimiocinas CC, como RANTES, M1P-1a, MIP-1 (3, las proteínas quimiotácticas de monocitos (MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, y MCP-5) y las eotaxinas (-1,-2, y -3) son quimiotácticas para, entre otros tipos de células, macrófagos, linfocitos T, eosinófilos, células dendríticas, y basófilos. También existen las quimiocinas linfotactina-1, linfotactina-2 (ambas quimiocinas C), y fractalquina (una quimiocina CXXXC) que no está en ninguna de las subfamilias principales de quimiocinas.

25 Las quimiocinas se unen a receptores de superficie celular específicos que pertenecen a la familia de las proteínas con siete dominios transmembranales acopladas a proteína G (revisado en Horuk, *Trends Pharm. Sci.*, 15,159-165 (1994)) que se denominan "receptores de quimiocina". Al unirse a sus ligandos, los receptores de quimiocina transducen una señal intracelular a través de las proteínas G triméricas asociadas, que resulta en, entre otras respuestas, un rápido aumento en la concentración de calcio intracelular, cambios en la forma de la célula, aumento de la expresión de las moléculas de adhesión celular, desgranulación, y promoción de la migración celular. Existen al menos diez receptores de quimiocinas humanos que se unen o responden a quimiocinas CC con los siguientes patrones característicos: CCR1 (o "CKR-1" o "CC-CKR-1") [MIP-1a, MCP-3, MCP-4, RANTES] (Ben-Barruch, et al., *Cell*, 72,415-425 (1993), Luster, *New Eng. J. Med.*, 338, 436-445 (1998)); CCR-2A y CCR-2B (o "CKR-2A"/"CKR2B" o "CC-CKR-2A"/"CC-CKR-2B") [MCP-1, MCP2; MCP-3, MCP-4, MCP-5] (Charo et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91,2752-2756 (1994), Luster, *New Eng. J. Med.*, 338,436-445 (1998)); CCR-3 (o "CKR-3"o "CC-CKR-3") [eotaxina-1, eotaxina-2, RANTES, MCP-3, MCP-4] (Combadiere, et al., *J. Biol. Chem.*, 270,16491-16494 (1995), Luster, *New Eng. J. Med.*, 33338,436-445 (1998)); CCR-4 (o "CKR-4" o "CC-CKR-4") [TARC, MIP-1a, RANTES, MCP-1] (Power et al., *J. Biol. Chem.*, 270,19495-19500 (1995), Luster, *New Eng. J. Med.*, 338,436-445 (1998)); CCR-5 (o "CKR5" o "CCCKR-5") [MIP-1a, RANTES, MIP-1p] (Sanson, et al., *Biochemistry*, 35,3362-3367 (1996)); CCR-6 (o "CKR6" o "CC-CKR-6") [LARC] (Baba et al., *J. Biol. Chem.*, 272,14893-14898 (1997)); CCR-7 (o "CKR-7"o "CC-CKR-7") [ELC] (Yoshie et al., *J. Leukoc. Biol.* 62,634-644 (1997)); CCR-8 (o "CKR-8"o "CC-CKR-8") [1-309, TARC, MIP-1p] (Napolitano et al., *J. Immunol.*, 157,2759-2763 (1996), Bernardini et al., *Eur. J. Immunol.*, 28,582-588 (1998)); y CCR10 (o "CKR-10"o "CC-CKR-10") [MCP-1, MCP-3] (Bonini et al, *DNA y Cell Biol.*, 16,1249-1256 (1997)).

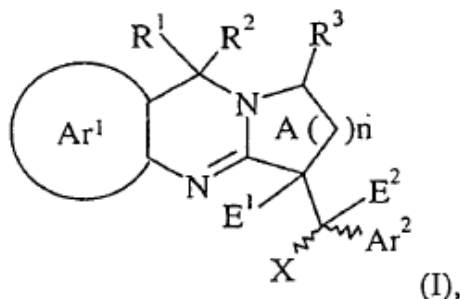
45 Además de los receptores de quimiocina de mamífero, los citomegalovirus de mamífero, herpesvirus y poxvirus han demostrado expresar, en células infectadas, proteínas con las propiedades de unión de los receptores de quimiocina (revisado por Wells y Schwartz, *Curr. Opin. Biotech.*, 8, 741-748 (1997)). Las quimiocinas CC humanas, como RANTES y MCP-3, pueden provocar una rápida movilización del calcio mediante estos receptores codificados en virus. La expresión del receptor puede ser permisivo para una infección permitiendo la subversión de la supervisión normal del sistema inmune y respuesta a la infección. De forma adicional, los receptores de quimiocina humanos, como CXCR4, CCR2, CCR3, CCR5 y CCR8, pueden actuar como coreceptores para la infección de células de mamífero por microbios, como por ejemplo, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

50 Se sabe que los receptores de quimiocina están implicados en la mediación de trastornos inmunoreguladores y enfermedades inflamatorias e infecciosas, que incluye asma y enfermedades alérgicas, así como patologías autoinmunes como artritis reumatoide y arteroesclerosis. Por ejemplo, el receptor de quimiocina CCR-3 juega un papel clave en la atracción de eosinófilos a los lugares de inflamación alérgica y en la posterior activación de estas células. Los ligandos de quimiocina para CCR-3 inducen un rápido aumento en la concentración de calcio intracelular, aumento de la expresión de moléculas de adhesión celular, desgranulación celular, y la promoción de la migración de eosinófilos. De acuerdo con esto, los agentes que modulan los receptores de quimiocina serán útiles en dichos trastornos y enfermedades. Además, los agentes que modulan los receptores de quimiocina también serán útiles en enfermedades infecciosas como mediante el bloqueo de la infección de células que expresan CCR3 mediante VIH o en la prevención de la manipulación de respuestas celulares inmunes mediante virus como citomegalovirus.

La técnica anterior no describe ni sugiere la estructura única de las nuevas pirrolidinohidroquinazolininas ni que deben tener actividad hacia el receptor de las quimiocinas.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

5 De acuerdo con esto, un objeto de la presente invención es proporcionar agonistas o antagonistas de CCR-3, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en particular pirrolidinohidroquinazolininas de fórmula (I):



o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en el que los grupos Ar^1 , Ar^2 , A, E^1 , E^2 , R^1 , R^2 , R^3 , X y n son como se define más adelante.

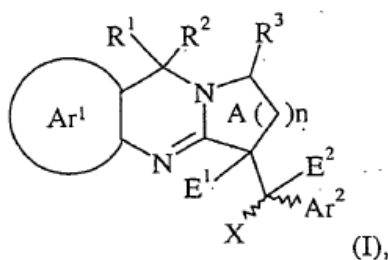
10 Es otro objeto de la presente invención proporcionar composiciones farmacéuticas que comprenden un transportador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar un método para tratar enfermedades inflamatorias y trastornos alérgicos que comprenden la administración a un huésped que necesita dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 Estos y otros objetos, serán evidentes durante la siguiente descripción detallada.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención está relacionada con nuevos compuestos de fórmula (I):



en el que

20 R^1 y R^2 cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo- C_1-C_6 , alqueno- C_2-C_6 , alquino- C_2-C_6 , cicloalquilo- C_3-C_8 , cicloalquil- C_3-C_8 -alquilo- C_1-C_6 , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo- C_1-C_6), $-N$ (alquilo- C_1-C_6) $_2$, arilo o aril-alquilo- C_1-C_6 , en el que cualquiera de estos grupos puede opcionalmente estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, OR^6 , SR^6 , ciano, $COOR^6$, $CONR^6R^7$, NR^6R^7 , NR^6COR^5 , SOR^6 , SO_2R^6 y haloalquilo- C_1-C_6 ,

25 R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono interyacente forma un anillo cicloalquilo de 3 a 8 miembros, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo- C_1-C_6 , OR^6 , SR^6 y ciano, haloalquilo- C_1-C_6 o

R^1 y R^2 forman juntos un grupo $=NR_4$;

30 R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_1-C_{18} , alqueno- C_2-C_6 , alquino- C_2-C_6 , cicloalquilo- C_3-C_8 , cicloalquil- C_3-C_8 -alquilo- C_1-C_6 , arilo, o aril-alquilo- C_1-C_6 , $COOR^5$, CR^5R^7OH o $CONR^6R^7$, en el que cualquiera de estos grupos puede opcionalmente estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que

consiste en halógeno, OR⁶, SR⁶, CN, COOR⁶, CONR⁶R⁷, NR⁶R⁷, NR⁶COR⁵, SOR⁶, SO₂R⁶ y haloalquilo-C₁-C₆;

R4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo COOR⁵, COR⁵, OR⁶, ciano o nitro; o a alquilo-C₁-C₆ grupo, que puede opcionalmente estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, OR⁶, SR⁶, CN, COOR⁶, CONR⁶R⁷, NR⁶R⁷, NR⁶COR⁵, SOR⁶, SO₂R⁶ y haloalquilo-C₁-C₆; o

5 R2 y R3 junto con el grupo interyacente -CR1-N-CH- forma un anillo de 5 a 8 miembros; o

R3 y R4 junto con el grupo interyacente -N=C-N-CH- forma un anillo de 5 a 8 miembros;

10 R5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁-C₁₈, alqueno-C₂-C₆, alquino-C₂-C₆, cicloalquilo-C₃-C₈, cicloalquil-C₃-C₈-alquilo-C₁-C₆, arilo o aril-alquilo-C₁-C₆, en el que cualquiera de estos grupos puede opcionalmente estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, OR⁶, SR⁶, CN, COOR⁶, CONR⁶R⁷, NR⁶R⁷, NR⁶COR⁵, SOR⁶, SO₂R⁶ y haloalquilo-C₁-C₆;

R⁶ y R⁷ cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo-C₁-C₁₈, cicloalquilo-C₃-C₈ arilo o aril-alquilo-C₁-C₆; o R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno interyacente forma un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros;

15 E¹ y E² representan cada uno un átomo de hidrógeno o juntos forman un doble enlace; X representa un átomo de hidrógeno o halógeno, o un alquilo-C₁-C₆, alqueno-C₂-C₆, alquino-C₂-C₆, cicloalquilo-C₃-C₈, cicloalquil-C₃-C₈-alquilo-C₁-C₆, OR⁶, SR⁶, NR⁶R⁷ o arilo;

el anillo A puede estar sustituido por uno o más grupos R₆;

20 Arilo, Ar¹ y Ar₂ cada uno independientemente representa un grupo homoaromático de 6 a 10 miembros o un grupo heteroaromático de 5 a 10 miembros que contienen hasta tres heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; en el que cada uno de estos grupos puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo-C₁-C₆, fenilo, halógeno, OR⁶, SR⁶, ciano, nitro, COOR⁶, COR⁶, CONR⁶R⁷, NR⁶R⁷, NR⁶COR⁵, NR⁶SO₂R⁵, SOR⁶, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, haloalquilo-C₁-C₆, haloalcoxi-C₁-C₆ y cicloalquilo-C₃-C₈; y

n representa un número entero entre 1 y 4.

25 Los compuestos descritos en este documento pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo sustituido de forma asimétrica puede aislarse en sus formas ópticamente activas o racémica. Se conoce en la materia como preparar las formas ópticamente activas, como mediante resolución de formas racémicas o mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Muchos isómeros geométricos de olefinas, doble enlaces C=N, y similares pueden también estar presentes en los compuestos descritos aquí, y todos los isómeros estables se contemplan en la presente invención. Se describen los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Se abarcan todas las formas quirales, diastereoméricas, formas racémicas y todas las formas geométricas isoméricas de una estructura, a no ser que la forma estereoquímica específica o isomérica se indique específicamente.

35 El término "sustituido" tal como se utiliza aquí, significa que cualquiera o más hidrógenos del átomo designado se sustituye con una selección del grupo indicado, siempre que la valencia normal del átomo designado no se exceda, y que la sustitución resulte en un estable compuesto. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces se sustituyen 2 hidrógenos en el átomo.

40 Cuando cualquier sustituyente aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en dicha ocurrencia es independiente de su definición en cualquier otra ocurrencia. Así, por ejemplo, si un grupo está sustituido con 0-2 sustituyentes, entonces dicho grupo puede opcionalmente estar sustituido con hasta dos de dichos sustituyentes que en cada ocurrencia se selecciona independientemente a partir de las definiciones de dichos sustituyentes. También, las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles sólo si dichas combinaciones resultan en compuestos estables.

45 Tal como se utiliza aquí, "alquilo" pretende incluir ambos grupos de hidrocarbano alifático saturado de cadena recta y ramificada con el número especificado de átomos de carbono, ejemplos de los cuales incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, y hexilo. el término "alquilo-C₁-C₆" pretende incluir todos los grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, y C₆.

50 "Alqueno" pretende incluir cadenas de hidrocarbano de configuración recta o ramificada y uno o más enlaces carbono-carbono no saturados que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena, como etenilo, o propenilo. "Alquino" pretende incluir cadenas de hidrocarbano de configuración recta o ramificada y uno o más enlaces carbono-carbono triples no saturados que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena, como etinilo o propinilo, "cicloalquilo-C₃-C₈" pretende incluir grupos de anillo saturado con el número especificado de átomos de carbono en el anillo, que incluye sistemas de anillo mono-, bi-, o policíclico, como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilo,

ciclohexilo y cicloheptilo. Cicloalquilo-C₃-C₈, pretende incluir grupos cicloalquilo C3, C4, C5, y C6.

"Halo" o "halógeno" tal como se utiliza en este documento se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo; "haloalquilo" pretende incluir ambas cadenas halogenadas recta y ramificada, en particular grupos hidrocarbano alifático saturado fluorados, por ejemplo CF₃, C₂F₅, CH₂CF₃ y 1,1,1-trifluoroprop-2-ilo, con el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más halógenos (por ejemplo-C_vF_wH_{2v+1-w} en el que v = 1 a 3 y w = 1 a (2v+1)); y "haloalcoxi" pretende incluir ambas cadenas halogenadas recta y ramificada, in particular grupos alcoxi alifático saturado fluorados, por ejemplo OCHF₂, OCF₃, OC₂F₅, OCH₂CF₃ y 1,1,1-trifluoroprop-2-iloxi, con el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más halógenos (por ejemplo -O-C_vF_wH_{2v+1-w} en el que v = 1 a 3 y w = 1 a (2v+1)).

Los compuestos de fórmula (I) pueden también cuaternarse mediante técnicas estándar como la alquilación del grupo amino NR⁶R⁷ con un haluro de alquilo para proporcionar productos de sal de piperidinio cuaternario de fórmula I. Dichas sales de amonio cuaternarias incluirán un contraión. Tal como se utiliza aquí, "contraión" se utiliza para representar una especie pequeña, cargada negativamente como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato o sulfato.

Tal como se utiliza en este documento el término "grupo homoaromático" pretende significar un grupo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 10 miembros, que no comprende ningún heteroátomo dentro de la porción del anillo. Es preferible fenilo y naftilo, en particular fenilo.

Tal como se utiliza aquí, el término "grupo heterocíclico" pretende significar un anillo monocíclico estable de 5, 6, o 7 miembros o 7, 8, 9, o un anillo heterocíclico bicíclico de 10 miembros que está saturado o parcialmente insaturado, y que consiste en átomos de carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en N, O y S y que incluye cualquier grupo bicíclico en que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos está fusionado a un anillo benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden opcionalmente estar oxidados. El anillo heterocíclico está unido a su grupo colgante en el átomo de nitrógeno que resulta en una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en este documento pueden estar sustituidos sobre un átomo de carbono o nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Si se especifica expresamente, un nitrógeno en el heterociclo puede opcionalmente cuaternarse. es preferible que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda de 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre ellos.

Ejemplos de heterociclos incluye, pero no se limita a, 1H-indazol, 2-pirrolidonilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, 2H-pirrolilo, 3H-indolilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-morfolinilo.

Tal como se utiliza aquí, el término "grupo heteroaromático" pretende significar un anillo heteroaromático monocíclico estable de 5 o 6 miembros o un anillo bicíclico de 7, 8, 9, o 10 miembros que está completamente insaturado, y que consiste de átomos de carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en N, O y S y que incluye cualquier grupo bicíclico en que cualquiera de los anillos heteroaromáticos definidos anteriormente está fusionado con un anillo benceno. El anillo heteroaromático está unido a su grupo colgante a un átomo de carbono que resulta en una estructura estable. Los anillos heteroaromáticos descritos en este documento pueden estar sustituidos sobre un átomo de carbono o nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Si se especifica expresamente, un nitrógeno en el grupo heteroaromático puede opcionalmente cuaternarse.

Ejemplos de heterociclos incluye, pero no se limita a, tienilo, furanilo, pirrolilo, piridilo, pirimidilo, piridazilo, triazinilo, benzotiofenilo, indolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y tetrazolilo.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se utiliza en este documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que están, dentro del alcance del criterio médico, adecuado para utilizar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin una toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, proporcional con una proporción beneficio/riesgo razonable.

Tal como se utiliza aquí, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos en el que el compuesto parental está modificado haciendo sales ácidas o básicas de los mismos. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluye, pero no se limita a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluye las sales convencionales no tóxicas o las sales de amonio cuaternarias del compuesto parental formado, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales convencionales no tóxicas incluye aquellas derivadas de ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, o nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, o isetiónico.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto parental que contiene una porción básica o ácida mediante métodos químicos convencionales. En general, dichas sales pueden prepararse al hacer reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; en general, es preferible un medio no acuoso como el éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo. Las listas de sales adecuadas se encuentran en Remington que libera un fármaco parental activo de la presente invención in vivo

cuando dicho profármaco se administra a un mamífero. Los profármacos de la presente invención se preparan al modificar grupos funcionales presentes en el compuesto de forma que las modificaciones se escinden, ya sea por manipulación rutinario o in vivo, en el compuesto parental. Los profármacos incluyen compuestos de la presente invención en el que un grupo hidroxilo, amino, o sulfhidrilo está unido a cualquier grupo que, cuando el profármaco de la presente invención se administra a un mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre, o sulfhidrilo libre, respectivamente. Ejemplos de profármacos incluye, pero no se limita a, derivados de acetato, formato y benzoato de grupos funcionales alcohol y amina en los compuestos de la presente invención.

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que suficientemente resistente para sobrevivir a un aislamiento en un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

Son preferibles los compuestos de fórmula I, en los que

Arilo, Ar¹ y Ar² se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en fenilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, piridilo, pirimidilo, naftilo, benzotiofenilo, indolilo, tiazolilo, oxazolilo y imidazolilo, en el que cada uno de estos grupos puede estar sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo-C₁-C₆, fenilo, halógeno, OR⁶, SR⁶, ciano, nitro, COOR⁶, COR⁶, CONR⁶R⁷, NR⁶R⁷, NR⁶COR⁵, NR⁶SO₂R⁵, SOR⁶, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, haloalquilo-C₁-C₆, haloalcoxi-C₁-C₆ y cicloalquilo-C₃-C₈, en particular fenilo, tienilo y furanilo, en el que cada uno de estos grupos puede estar sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo-C₁-C₃, fenilo, flúor, cloro, bromo, OR⁶, ciano, nitro, COOR⁶, COR⁶, CONR⁶R⁷, NR⁶R⁷, NR⁶COR⁵, fluoroalquilo-C₁-C₃, fluoroalcoxi-C₁-C₃ y cicloalquilo-C₃-C₈; y/o en el que E¹ y E² juntos forman un doble enlace.

Más preferibles son aquellos compuestos de fórmula I, en los que

R¹ y R² cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo-C₁-C₆,

R¹ y R² forman juntos un grupo =NR⁴;

R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁-C₁₈,

R⁴ representa un átomo de hidrógeno, o un alquilo-C₁-C₆ o grupo ciano,

E¹ y E² juntos forman un doble enlace;

Ar¹ representa un grupo fenilo, tiofeno o furano, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo-C₁-C₆, fenilo, halógeno, OR⁶, SR⁶, ciano, nitro, COOR⁶, COR⁶, CONR⁶R⁷, NR⁶R⁷, NR⁶COR⁵, NR⁶SO₂R⁵, SOR⁶, SO₂R⁶, haloalquilo-C₁-C₆, haloalcoxi-C₁-C₆ y cicloalquilo-C₃-C₈,

Ar² representa un grupo fenilo, tienilo o furanilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo-C₁-C₆, fenilo, halógeno, OR⁶, SR⁶, ciano, nitro, COOR⁶, COR⁶, CONR⁶R⁷, NR⁶R⁷, NR⁶COR⁵, NR⁶SO₂R⁵, SOR⁶, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, haloalquilo-C₁-C₆, haloalcoxi-C₁-C₆ y cicloalquilo-C₃-C₈; y

n representa 1 o 2.

Particularmente preferibles son los compuestos de fórmula I, en los que

R¹ y R² representan un átomo de hidrógeno, o

R¹ y R² forman juntos un grupo =NR⁴;

R³ y R⁴ cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁-C₆,

E¹ y E² juntos forman un doble enlace;

Ar¹ representa un grupo fenilo, tiofeno o furano, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo-C₁-C₆, halógeno, haloalquilo-C₁-C₆ y cicloalquilo-C₃-C₆,

Ar² representa un grupo fenilo, tienilo o furanilo, que puede estar sustituido por un átomo de halógeno, n representa 1; y

X representa un átomo de hidrógeno.

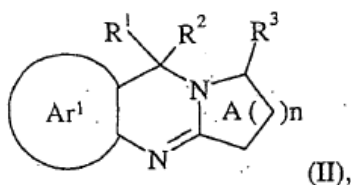
Los más preferibles son los compuestos de fórmula I, en los que

Ar² representa un grupo fenilo, tienilo o furanilo, que está sustituido por un átomo de halógeno, en la posición orto.

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse utilizando las reacciones y técnicas descritas a continuación.

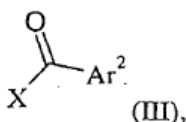
las reacciones se realizan en un solvente apropiado con los reactivos y materiales utilizados y adecuado para las transformaciones que se van a efectuar. Los expertos en la material de la síntesis orgánica entenderán que la funcionalidad presente en la molécula será consistente con las transformaciones propuestas. Esto requerirá algunas veces una resolución para modificar el orden de los pasos de síntesis o para seleccionar un esquema de procesos particular por encima de otro para poder obtener un compuesto deseado de la invención. También reconocerán que otra consideración importante en el plan de cualquier ruta de síntesis en este campo es la elección acertada del grupo protector utilizado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Una cuenta autorizada para describir la multitud de alternativas a los profesionales entrenados es Greene y Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley & Sons, 1991).

10 (II) Preferiblemente, los compuestos de fórmula I se preparan mediante la reacción de un compuesto de fórmula



15

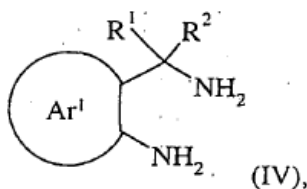
en el que Ar¹, A, R¹, R², R³ y n poseen el significado dado anteriormente, con un compuesto de fórmula (III)



20

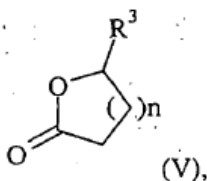
en el que Ar² y X poseen el significado dado anteriormente, y seguido opcionalmente por hidrogenación (E₁ = E₂ = H).

Los compuestos de fórmula (II), en que R¹ y R² son diferentes de =NR₄, pueden obtenerse por ejemplo mediante la reacción de un compuesto diamino de fórmula (IV)



25

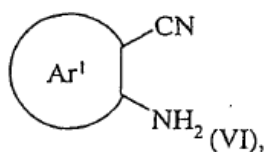
con una lactona de fórmula (V)



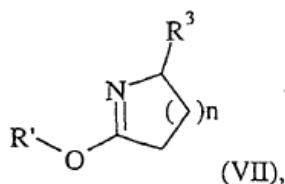
en presencia de un agente deshidratante como POCl₃.

Los compuestos de fórmula (II), en que R¹ y R² juntos representan =NR₄, pueden obtenerse por ejemplo mediante la reacción de un compuesto 1-amino-2-ciano de fórmula (VI)

30



con un compuesto de fórmula (VII)



en que R^3 y n poseen el significado dado anteriormente y R' representa alquilo- C_{1-6} , opcionalmente en presencia de un diluyente inerte a temperaturas elevadas, preferiblemente a temperaturas por debajo de $200\text{ }^\circ\text{C}$, en particular entre $70\text{ }^\circ\text{C}$ y $150\text{ }^\circ\text{C}$.

10 La utilidad de los compuestos de acuerdo con la presente invención como moduladores de la actividad del receptor de quimiocinas puede demostrarse mediante la metodología conocida en la materia, como los ensayos de unión a ligando para CCR-2 y CCR-3, como se describe en Ponath et al., J. Exp. Med., 183,2437-2448 (1996) y Uguccioni et al., J. Clin. Invest., 100,11371143 (1997). Las líneas celulares para expresar el receptor de interés incluye aquellas que expresan de forma natural el receptor de quimiocina, como EOL-3 o THP-1, aquellas inducidas a expresar el receptor de quimiocina mediante la adición de agentes químicos o proteicos, como células HL-60 o AML14.3D10 tratadas con, por ejemplo, ácido butírico con interleucina-5 presente, o una célula modificada para expresar un receptor de quimiocina recombinante, como CHO o HEK-293. Finalmente, pueden utilizarse en dichos ensayos células sanguíneas o de tejido, por ejemplo eosinófilos humanos de sangre periférica, aislados utilizando los métodos descritos por Hansel et al., J. Immunol. Methods, 145, 105-110 (1991). En particular, el compuesto de la presente invención posee actividad para unirse al receptor CCR-3 en los ensayos anteriores. Tal como se utiliza aquí, "actividad" pretende significar un compuesto que demuestra una CI_{50} de 10 μM o inferior en concentración cuando se mide en los ensayos anteriores. Dicho resultado es indicativo de la actividad intrínseca de los compuestos como moduladores de la actividad del receptor de quimiocinas. Un protocolo de unión general de describe a continuación.

Protocolo de unión al receptor CCR3

25 El ensayo de unión al receptor CCR3 está basado en una línea celular K562 (células blásticas de leucemia mielogénica) transfectadas con el receptor de quimiocina humano CCR3 (hCCR3-C1). Las membranas celulares se prepararon rompiendo las células K562 transfectadas con hCCR3 mediante descomposición con nitrógeno y centrifugación a 40000 g , a $4\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora. Las membranas se resuspendieron en el tampón de incubación SPA (ver más adelante) sin albúmina de suero bovino para guardar en alícuotas a $-80\text{ }^\circ\text{C}$.

30 El ensayo de unión al receptor CCR3 con el radioligando ^{125}I -reotaxina-1 se realizó en un diseño de ensayo de proximidad por centelleo (SPA). Las membranas celulares de las células C1 hCCR3 se diluyeron a concentraciones adecuadas ($0,5\text{--}5\text{ }\mu\text{g}$ proteína/pocillo) en placas microtituladas de 96 pocillos (1450-401, Wallac).

35 La mezcla de incubación que comprende $60\text{ }\mu\text{l}$ de la suspensión de membranas, $80\text{ }\mu\text{l}$ de las cuentas PVT recubiertas con aglutinina de germen de trigo (contador de centelleo orgánico, Amersham Pharmacia biotech) en una concentración de $0,4\text{ mg}$ y $40\text{ }\mu\text{l}$ de ^{125}I -reotaxina radiomarcada (Amersham, IM290) se incubaron con $20\text{ }\mu\text{l}$ del compuesto prueba (disuelto en diluciones de DMSO) durante 2 horas. El tampón de incubación SPA contiene HEPES 25 mM , $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 25 mM , $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 1 mM y $0,1\%$ de albúmina de suero bovino. Se incluyen controles para la unión específica (no se añade desplazador) y unión no específica al añadir reotaxina no marcada (R&D Systems) o un compuesto prueba. La radioactividad unida se determinó mediante contador de centelleo (Micro Beta "Trilux", Wallac). La determinación de la afinidad de los compuestos prueba (constante de disociación K_i) se calculó mediante el ajuste iterativo de los datos experimentales utilizando el programa basado en la ley de acción de masas "easy sys" (Schittkowski, Num Math 68, 129-142 (1994)).

45 La utilidad de los compuestos de acuerdo con la presente invención como inhibidores de la migración de eosinófilos o líneas celulares que expresan el receptor de quimiocinas puede demostrarse mediante la metodología conocida en la materia, como el ensayo de quimiotaxis descrito por Bacon et al., Brit. J. Pharmacol., 95, 966-974 (1988). En particular, el compuesto de la presente invención posee actividad en la inhibición de la migración de eosinófilos en los ensayos anteriores. Tal como se utiliza aquí, "actividad" pretende significar un compuesto que demuestra una K_i de $10\text{ }\mu\text{M}$ o inferior en la concentración cuando se mide en los ensayos anteriores. Dicho resultado es indicativo de la actividad intrínseca de los compuestos como moduladores de la actividad del receptor de quimiocinas.

50 Los receptores de quimiocina de mamífero proporcionan una diana para interferir con o promover la función de células inmunes en un mamífero, como un humano. Los compuestos que inhiben o promueven la función del receptor de quimiocina son particularmente útiles para modular la función de células inmunes con propósitos terapéuticos.

55 De acuerdo con esto, la presente invención está dirigida a compuestos que son útiles en la prevención y/o tratamiento de una amplia variedad de trastornos y enfermedades inflamatorias, infecciosas, e inmunoregulatoras, que incluye asma y enfermedades alérgicas, infección por microbios patógenos (que, por definición, incluye a virus), así

como patologías autoinmunes como la artritis reumatoide y arteroesclerosis.

Por ejemplo, un compuesto que inhibe una o más funciones de un receptor de quimiocina de mamífero (por ejemplo, un receptor de quimiocina humano) puede administrarse para inhibir (es decir, reducir o prevenir) inflamación o enfermedades infecciosas. Como resultado, se inhibe uno o más procesos inflamatorios, como emigración de leucocitos, adhesión, quimiotaxis, exocitosis (por ejemplo, de enzimas, histamina) o liberación de mediadores inflamatorios. Por ejemplo, la infiltración de eosinófilos en los lugares inflamatorios (por ejemplo, en asma o rinitis alérgica) puede inhibirse de acuerdo con el presente método. En particular, el compuesto de los siguientes ejemplos posee una actividad para bloquear la migración de células que expresan el receptor CCR-3 utilizando las quimiocinas apropiadas en los ensayos anteriores.

De forma similar, un compuesto que promueve una o más funciones del receptor de quimiocina de mamífero (por ejemplo, una quimiocina humana) administrado para estimular (inducir o aumentar) una respuesta inflamatoria o inmune, como emigración de leucocito, adhesión, quimiotaxis, exocitosis (por ejemplo, de enzimas, histamina) o liberación de mediadores inflamatorios, resulta en la estimulación beneficiosa de procesos inflamatorios. Por ejemplo, los eosinófilos pueden reclutarse para combatir infecciones de parásitos. Además, el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, alérgicas y autoinmunes anteriores pueden también contemplarse para un compuesto que promueve una o más funciones del receptor de quimiocina de mamífero si se contempla la liberación de suficiente compuesto para provocar la pérdida de expresión del receptor en las células a través de la inducción de la internalización del receptor de quimiocina o la liberación del compuesto de forma que resulta en la desorientación de la migración de células.

Además de los primates, como los humanos, pueden tratarse otros animales, por ejemplo, mamíferos, que incluyen pero no se limitan a, vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejillos de indias, ratas u otras especies de bovinos, ovinos, equinos, caninos, felinos, roedores o murinos. "Modulación" tal como se utiliza de este documento pretende abarcar antagonismo, agonismo, antagonismo parcial y/o agonismo parcial. Las enfermedades o condiciones de humanos u otras especies que pueden tratarse con inhibidores de la función del receptor de quimiocina, incluye, pero no se limita a: enfermedades y condiciones inflamatorias o alérgicas, que incluyen enfermedades respiratorias alérgicas como asma, rinitis alérgica, enfermedades de hipersensibilidad pulmonar, neumonitis por hipersensibilidad, celulitis eosinofílica (por ejemplo, síndrome de Well), neumonías eosinofílicas (por ejemplo, síndrome de Loeffler, neumonías eosinofílicas crónicas), fascitis eosinofílica (por ejemplo, síndrome de Shulman), hipersensibilidad de tipo retardado, enfermedades pulmonares intersticiales (ILD) (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática, o ILD asociada con artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, esclerosis sistémica, síndrome de Sjogren, polimiositis o dermatomiositis); anafilaxis sistémica o respuestas de hipersensibilidad, alergias a fármacos (por ejemplo, a la penicilina, cefalosporinas), síndrome de mialgia eosinofílica debida a la ingesta de triptófano contaminado, alergias por picaduras de insectos; enfermedades autoinmunes, como artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, miastenia gravis, diabetes juvenil; glomerulonefritis, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Behcet; rechazo de injertos (por ejemplo, en un trasplante), que incluye rechazo de aloinjertos o enfermedad de huésped vs injerto; enfermedades inflamatorias del intestino, como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; espondiloartropatías; escleroderma; psoriasis (que incluye psoriasis mediada por linfocitos T) e inflamatorias, dermatosis como dermatitis, eczema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, urticaria; vasculitis (por ejemplo, necrotizante, cutánea, y vasculitis por hipersensibilidad); miositis eosinofílica, fascitis eosinofílica; cáncer con infiltración de leucocitos en la piel u órganos. Otras enfermedades o condiciones en que las respuestas inflamatorias indeseables a inhibir pueden tratarse, incluye, pero no se limita a, daño por reperfusión, arteroesclerosis, ciertos cánceres hematológicos, toxicidad inducida por citocinas (por ejemplo, choque séptico, choque endotóxico), polimiositis, dermatomiositis. Enfermedades o condiciones infecciosas de humanos u otras especies que pueden tratarse con inhibidores de la función del receptor de quimiocina, incluye, pero no se limita a, VIH.

Enfermedades o condiciones de humanos u otras especies que pueden tratarse con promotores de la función del receptor de quimiocina, incluye, pero no se limita a: inmunosupresión, como la de los individuos con síndromes de inmunodeficiencia como SIDA u otras infecciones víricas, individuos en radioterapia, quimioterapia, terapia de enfermedad autoinmune o terapia farmacológica (por ejemplo, terapia de corticosteroides), que provoca la inmunosupresión; inmunosupresión debida a una deficiencia congénita en la función del receptor u otras causas; y enfermedades infecciosas, como enfermedades por parásitos, que incluye, pero no se limita a infecciones por helmintos, como nemátodos (gusanos redondos); (Tricuriasis, Enterobiasis, Ascariasis, anquilostoma, estrogiloidiasis, Triquinosis, filariasis) ; trematodos (esquistosomiasis, clonorquiasis), cestodos (tenias) (equinococcosis, Taeniasis saginata, cisticercosis); gusanos viscerales, migrañas de larva visceral (por ejemplo, Toxocara), gastroenteritis eosinofílica (por ejemplo, Anisakis sp., Phocanema sp.), migrañas de larva cutánea (Ancylostoma braziliense, Ancylostoma caninum). Los compuestos de la presente invención son, por lo tanto útiles en la prevención y tratamiento de una amplia variedad de trastornos y enfermedades inflamatorias, infecciosas e inmonoregulatoras. Además, el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, alérgicas y autoinmunes mencionadas anteriormente pueden también contemplarse para promotores de la función del receptor de quimiocina si se contempla la liberación de suficiente compuesto para provocar la pérdida de la expresión del receptor en las células a través de la inducción de la internalización del receptor de quimiocina o liberación del compuesto de forma que resulta en la desorientación de la migración de células.

En otro aspecto, la presente invención puede utilizarse para evaluar los agonistas específicos putativos o antagonistas de un receptor acoplado a proteína G. La presente invención está dirigida al uso de estos compuestos en la preparación y ejecución de ensayos de cribaje para compuestos que modulan la actividad de receptores de

quimiocina. Además, los compuestos de esta invención son útiles para establecer o determinar el sitio de unión de otros compuestos a receptores de quimiocina, por ejemplo, mediante inhibición competitiva o como referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida hacia un compuesto con una actividad desconocida. Cuando se desarrollan nuevos ensayos o protocolos, los compuestos de acuerdo con la presente invención podrán utilizarse para analizar su efectividad.

Específicamente, dichos compuestos pueden proporcionarse en un equipo comercial, por ejemplo, para utilizar en investigación farmacéutica que involucra las enfermedades anteriormente mencionadas. Los compuestos de la presente invención también son útiles para la evaluación de moduladores putativos específicos del receptor de quimiocinas. Además, se pueden utilizar compuestos de esta invención para examinar la especificidad de receptores acoplados a proteína G que no se cree que sean receptores de quimiocina, ya sea sirviendo como ejemplos de compuestos que no se unen o como variantes estructurales de compuestos activos sobre estos receptores que pueden ayudar a definir lugares específicos de interacción.

La terapia combinada para prevenir y tratar trastornos y enfermedades inflamatorias, infecciosas e inmunoregulatorias, que incluye asma y enfermedades alérgicas, así como patologías autoinmunes como artritis reumatoide y arteroesclerosis, y aquellas patologías señaladas anteriormente se ilustran mediante la combinación de los compuestos de esta invención y otros compuestos que son conocidos por sus utilidades. Por ejemplo, en el tratamiento o prevención de inflamación, los presentes compuestos pueden utilizarse junto con un agente antiinflamatorio o analgésico como un agonista de opiáceos, un inhibidor de lipoxigenasa, un inhibidor de ciclooxigenasa-2, un inhibidor de interleucina, como un inhibidor de interleucina-1, un inhibidor de factor de necrosis tumoral, un antagonista de NMDA, un inhibidor de óxido nítrico o un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un inhibidor de fosfodiesterasa, o un agente antiinflamatorio supresor de citocinas, por ejemplo con un compuesto como acetaminofeno, aspirina, codeína, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolac, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, un analgésico esteroideo, sufentanilo, sunlindac, o interferón alfa. De forma similar, los presentes compuestos pueden administrarse con un calmante del dolor; un potenciador como la cafeína, un antagonista de H₂, simeticona, aluminio o hidróxido de magnesio; un descongestionante como fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudofedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina, o levodesoxiefedrina; y antitusivos como codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetapentano, o dexametofano; un diurético; y una antihistamina sedante o no sedante. De forma similar, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en combinación con otros fármacos que son útiles en el tratamiento/prevenición/supresión o mejora de las enfermedades o condiciones para las que el compuesto de la presente invención son útiles. Dichos otros fármacos pueden administrarse, por una ruta y en una cantidad normalmente utilizada, a la vez o de forma secuencial con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se utiliza a la vez con uno o más fármacos diferentes, es preferible una composición farmacéutica que contiene otro fármaco además del compuesto de la presente invención. De acuerdo con esto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que también contienen uno o más ingredientes activos diferentes, además de un compuesto de la presente invención. Ejemplos de otros ingredientes activos que pueden combinarse con un compuesto de la presente invención, ya sea administrado de forma separada o en la misma composición farmacéutica, incluye, pero no se limita a: (a) antagonistas de integrina como los de selectinas, ICAM y VLA-4; (b) esteroides como beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, dexametasona, e hidrocortisona; (c) inmunosupresores como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina y otros inmunosupresores de tipo FK-506; (d) antihistamínicos (antagonistas de histamina H₁) como bromofeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripelenamina, hidroxizina, metilazina, prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina, pirilamina, astemizol, terfenadina, loratadina, cetirizina, fexofenadina, o descarboetoxiloratadina; (e) antiasmáticos no esteroideos como agonistas β₂ (terbutalina, metaproterenol, fenoterol, isoetarina, albuteral, bitolterol, y pirbuterol), teofilina, cromolina de sodio, atropina, bromuro de ipratropio, antagonistas de leucotrieno (zafirlukast, montelukast, pranlukast, iralukast, pobilukast, SKB-102,203), inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos (zileuton, BAY-1005); (f) agentes antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) como derivados del ácido propiónico (alminoprofeno, benxaprofeno, ácido buclórico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, cetoprofeno, miroprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico, y tioxaprofeno), derivados del ácido acético (indometacina, acemetacina, alclofenaco, clidanaco, diclofenaco, fenclofenaco, ácido fenclórico, fentiazaco, furofenaco, ibufenaco, isoxepaco, oxpinaco, sulindaco, tiopinaco, tolmetina, zidometacina, y zomepiraco), derivados del ácido fenámico (ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico), derivados del ácido bifenilcarboxílico (diflunisal y flufenisal), oxicamos (isoxicam, meloxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (ácido acetilsalicílico, sulfasalazina) y las pirazonas (apazona, bezpiperilon, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona, fenilbutazona); (g) inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2); (h) inhibidores de fosfodiesterasa de tipo IV (PDE-IV); (i) otros antagonistas del receptor de quimiocinas; (j) agentes disminuidores del colesterol como inhibidores de la reductasa HMG-COA (lovastatina, simvastatina y pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, y otras estatinas), secuestradores (colestiramina y colestipol), ácido nicotínico, derivados del ácido fenofibrato (gemfibrozilo, clofibrat, fenofibrato y benzafibrato), y probucol; (k) agentes antidiabéticos como insulina, sulfonilureas, biguanidas (metformina), inhibidores de α-glucosidasa (acarbosa) y glitazonas (troglitazona y pioglitazona); (l) preparaciones de interferón (interferón alfa-2a, interferón-2B, interferón alfa-N3, interferón beta-1a, interferón beta-1b, interferón gamma-1b); (m) compuestos antivirales como efavirenz, nevirapina, indinavir, ganciclovir, lamivudina, famciclovir, y zalcitabina; (n) otros compuestos como ácido 5-aminosalicílico y profármacos de los mismos, antimetabolitos como azatioprina y 6-mercaptopurina, y agentes quimioterapéuticos citotóxicos para el cáncer. La proporción de peso del compuesto de la presente invención

respecto al segundo ingrediente activo puede variar y dependerá de las dosis efectivas de cada ingrediente. Generalmente, se utilizará una dosis efectiva de cada uno. Así, por ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención se combina con un NSAID la proporción en peso del compuesto de la presente invención respecto al NSAID estará generalmente en el rango entre alrededor de 1000: 1 y alrededor de 1: 1000, preferiblemente entre alrededor de 200: 1 y alrededor de 1: 200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros ingredientes activos también estará generalmente dentro del rango mencionado anteriormente, pero en cada caso, se utilizará una dosis efectiva de cada ingrediente activo.

Los compuestos se administran a un mamífero en una cantidad terapéuticamente efectiva. Por "cantidad terapéuticamente efectiva" se entiende una cantidad de un compuesto de fórmula I que, cuando se administra sólo o en combinación con un agente terapéutico adicional a un mamífero, es efectivo para prevenir o mejorar la enfermedad tromboembólica o la progresión de la enfermedad.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse en dichas formas orales de dosificación como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o por tiempo), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes, y emulsiones. También pueden administrarse en forma intravenosa (bolus o infusión), intraperitoneal, subcutánea, o intramuscular, todas las formas de dosificación utilizadas son conocidas por los expertos en la tecnología farmacéutica. Pueden administrarse solas, pero generalmente se administrarán con un transportador farmacéutico seleccionado en base a la ruta elegida de administración y a la práctica farmacéutica estándar.

El régimen de dosificación para los compuestos de la presente invención variará, por supuesto, dependiendo de factores conocidos, como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y ruta de administración; la especie, edad, sexo, salud, condición médica, y peso del receptor; la naturaleza y alcance de los síntomas; el tipo de tratamiento concurrente; la frecuencia de tratamiento; la ruta de administración, la función renal y hepática del paciente, y el efecto deseado. Un médico o veterinario puede determinar y prescribir la cantidad efectiva de fármaco necesaria para prevenir, contar, o parar el progreso del trastorno tromboembólico.

A modo de guía general, la dosificación oral diaria de cada ingrediente activo, cuando se utiliza para los indicados efectos, estará en el rango entre alrededor de 0,001 y 1000 mg/kg de peso corporal. Preferiblemente entre alrededor de 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal por día, y lo más preferible entre alrededor de 1,0 y 20 mg/kg/día. Intravenosamente, las dosis más preferibles estarán en el rango desde alrededor de 1 a alrededor de 10 mg/kg/minuto durante una tasa constante de infusión. Los compuestos de esta invención pueden administrarse en una dosis diaria única, o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres, o cuatro veces al día.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse en forma intranasal mediante uno tópico de vehículos intranasales adecuados, o mediante rutas transdérmicas, utilizando parches de piel transdérmica. Cuando se administran en forma de un sistema de liberación transdérmico, la administración de la dosificación deberá, por lo tanto, ser continua en lugar de intermitente durante el régimen de dosificación.

Los compuestos se administran normalmente mezclados con diluyentes farmacéuticos adecuados, excipientes, o transportadores (referidos en conjunto en este documento como transportadores farmacéuticos) seleccionados adecuadamente respecto a la forma de administración pretendida, esto es, comprimidos orales, cápsulas, elixires, o jarabes y consistente con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un transportador inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, como la lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, manitol o sorbitol; para la administración oral en forma líquida, los componentes de fármaco oral pueden combinarse con cualquier transportador inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, como etanol, glicerol o agua. Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse en la mezcla aglutinantes adecuados, lubricantes, agentes desintegrantes, y agentes colorante. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas como acacia, tragacanto, o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol o ceras. Los lubricantes utilizados en estas formas de dosificación incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico o cloruro sódico. Los desintegrantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita goma xantano.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de sistemas de liberación con liposomas, como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una serie de fosfolípidos, como el colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención también pueden acoplarse con polímeros solubles como transportadores de fármacos dirigibles a una diana. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamida-fenol, o polietilenoóxido-polilisina sustituidos con residuos palmitoilo.

Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir una liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico,

copolímeros de ácido poliláctico y ácido poliglicólico, policaprolactona epsilon, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacilatos y copolímeros de bloques entrecruzados o anfipáticos de hidrogeles.

Las formas de dosificación (composiciones farmacéuticas) adecuadas para la administración pueden contener desde alrededor de 1 miligramo a alrededor de 100 miligramos de ingrediente activo por unidad de dosificación.

5 En estas composiciones farmacéuticas los ingredientes activos normalmente estarán presentes en una cantidad entre alrededor del 0,5-95% en peso en base al peso total de la composición.

10 Las cápsulas de gelatina pueden contener los ingredientes activos y transportadores pulverizados, como la lactosa, almidón, derivados de la celulosa, estearato de magnesio o ácido esteárico. Pueden utilizarse diluyentes similares para hacer comprimidos. Tanto los comprimidos como las cápsulas pueden obtenerse como productos de liberación prolongada para proporcionar una liberación continua de la medicación a lo largo de un periodo de horas. Los comprimidos pueden estar recubiertos de azúcar o recubiertos con una película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger el comprimido de la atmósfera, o con un recubrimiento entérico para la desintegración selectiva en el tracto gastrointestinal.

15 Las formas de dosificación líquidas para la administración oral pueden contener agentes colorantes y aromatizantes para aumentar la aceptación por el paciente.

20 En general, el agua, un aceite adecuado, salina, dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones de azúcares relacionados y glicoles como el propilenglicol o polietilenglicoles son transportadores adecuados para las soluciones parenterales. Las soluciones para la administración parenteral preferiblemente contienen una sal soluble en agua del ingrediente activo, agentes estabilizantes adecuados y, si es necesario, sustancias tampón. Los agentes antioxidantes como el bisulfito sódico, sulfito sódico o ácido ascórbico, tanto solos como en combinación, son agentes estabilizantes adecuados. También se utilizan el ácido cítrico y sus sales y EDTA sódico. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, como el cloruro de benzalconio, metil o propil-parabeno y clorobutanol.

Los transportadores farmacéuticos adecuados se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, un texto de referencia estándar en este área.

25 Las formas de dosificación farmacéuticas representativas útiles para la administración de los compuestos de esta invención puede ilustrarse como sigue:

Cápsulas

30 Pueden prepararse un gran número de unidades de cápsulas relleno cada cápsula de gelatina rígida de dos piezas estándar con 100 miligramos de ingrediente activo pulverizado, 150 miligramos de lactosa, 50 miligramos de celulosa y 6 miligramos de estearato de magnesio.

Cápsulas de gelatina blanda

35 Puede prepararse una mezcla de ingrediente activo en un aceite digerible como el aceite de semilla de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva y inyectarse mediante una bomba de desplazamiento positivo en la gelatina para formar cápsulas de gelatina blanda que contiene 100 miligramos del ingrediente activo. Las cápsulas deben lavarse y tefirse.

Comprimidos

40 Los comprimidos pueden prepararse mediante procedimientos convencionales de forma que la unidad de dosificación es de 100 miligramos de ingrediente activo, 0,2 miligramos de dióxido de sílica coloidal, 5 miligramos de estearato de magnesio, 275 miligramos de celulosa microcristalina, 11 miligramos de almidón y 98,8 miligramos de lactosa. Los recubrimientos adecuados pueden aplicarse para hacer que el sabor sea más agradable o retrasar la absorción.

Inyectable

45 Puede prepararse una composición parenteral adecuada para la administración mediante inyección agitando un 1,5% en peso del ingrediente activo en un 10% en volumen de propilenglicol y agua. La solución debe hacerse isotónica con cloruro sódico y esterilizarse.

Suspensión

Puede prepararse una suspensión acuosa para la administración oral de forma que cada 5 mL contienen 100 mg de ingrediente activo finamente dividido, 200 mg de carboximetilcelulosa sódica, 5 mg de benzoato sódico, 1,0 g de solución de sorbitol, U. S. P., y 0,025 mL de vainillina.

50 Cuando los compuestos de esta invención se combinan con otros agentes anticoagulantes, por ejemplo, una dosificación diaria puede estar alrededor de 0,1 y 100 miligramos del compuesto de fórmula I y alrededor de 1 y 7,5

miligramos del segundo anticoagulante, por kilogramo de peso corporal del paciente. Para una forma de dosificación en comprimido, los compuestos de esta invención generalmente pueden estar presentes en una cantidad de entre alrededor de 5 y 10 miligramos por unidad de dosificación, y el segundo anticoagulante en una cantidad de entre alrededor de 1 y 5 miligramos por unidad de dosificación.

5 Cuando dos o más de los anteriormente mencionados segundos agentes terapéuticos se administran con el compuesto de fórmula I, generalmente la cantidad de cada componente en una dosificación diaria típica y forma de dosificación típica puede reducirse en relación a la dosificación habitual del agente que se administra solo, en base a los efectos aditivos o sinérgicos de los agentes terapéuticos cuando se administran en combinación.

10 En particular, cuando se proporciona como una unidad de dosificación única, existe la posibilidad de una interacción química entre los ingredientes activos combinados. Por esta razón, cuando el compuesto de fórmula I y un segundo agente terapéutico se combinan en una unidad de dosificación única, éstos se formulan de forma que aunque los ingredientes activos se combinen en una unidad de dosificación única, el contacto físico entre los ingredientes activos se minimiza (es decir, se reduce). Por ejemplo, un ingrediente activo puede tener un recubrimiento entérico. Mediante el recubrimiento entérico de uno de los ingredientes activos, es posible no sólo minimizar el contacto entre los
15 ingrediente activos combinados, sino que también es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal de forma que uno de estos componentes no se libera en el estómago sino que se libera en los intestinos. Uno de los ingredientes activos también puede estar recubierto con un material que consigue una liberación prolongada a lo largo del tracto gastrointestinal y que también sirva para minimizar el contacto físico entre los ingredientes activos combinados.

20 Además, el componente de liberación prolongada puede tener de forma adicional un recubrimiento entérico de forma que la liberación de este componente aparezca sólo en el intestino. Otra aproximación involucraría la formulación de una combinación de producto en la que el primer componente está recubierto con un polímero de liberación prolongada y/o entérico, y el otro componente también está recubierto con un polímero como una metilcelulosa hidroxipropilo (HPMC) con grado de baja viscosidad u otros materiales apropiados conocidos en la materia, para conseguir una mayor separación entre los componentes activos. El recubrimiento de polímero sirve para formar una barrera adicional frente a la interacción con el otro componente.

25 Estas y otras formas de minimizar el contacto entre los componentes de los productos de combinación de la presente invención, tanto si se administran en una forma de dosificación única o se administran por separado pero al mismo tiempo y de la misma manera, serán evidentes para los expertos en la materia, una vez dispongan de la información de la presente descripción.

30 Como podrán apreciar un experto en la materia, son posibles numerosas modificaciones y variaciones de la presente invención una vez se conocen las anteriores explicaciones. Por lo tanto debe entenderse que dentro del alcance de las reivindicaciones anexas, la invención puede ponerse en práctica de otras formas a las descritas específicamente aquí.

35 Ejemplo 101

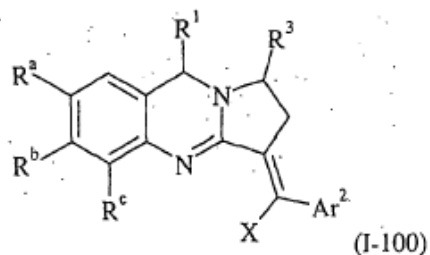
3-(2-bromobencilideno)-1,2,3,9-tetrahidro-pirrol[2,1-b]quinazolina

40 a) Se agitó una mezcla de 61,1 g de 2-aminobencilamina y 47,35 de γ -butirolactona durante 2 h a 200 °C, se enfrió y se diluyó con 100 ml de tolueno. La mezcla se calentó bajo reflujo y se concentró. Se añadieron 200 ml de POCl_3 al residuo y se calentaron bajo reflujo durante 2 h. El POCl_3 restante se eliminó por destilación, el residuo se hidrolizó y se alcalinizó con una solución de NaOH al 32%. La solución resultante se extrajo 3 veces con 700 ml de diclorometano, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua dos veces. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El aceite restante solidificó en un corto espacio de tiempo para dar lugar a 55 g de 1,2,3,9-tetrahidro-pirrol[2,1-b]quinazolina bruta (pureza: 85%). El producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin posterior purificación.

45 b) Se calentó una mezcla de 3,85 g de 1,2,3,9-tetra-hidro-pirrol[2,1-b]quinazolina bruta y 5 g de 2-bromobenzaldehído a 160°C con agitación durante 2 h. La mezcla solidificó a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano. Se añadieron 20 ml de metanol a la mezcla resultante, se eliminó por destilación el diclorometano, tras lo que el producto se solidificó de nuevo. El compuesto sólido resultante se aisló y se lavó con metanol frío. Rendimiento: 2,25 g de cristales amarillos, punto de fusión 203-204 °C.

50 De forma análoga se obtienen los siguientes compuestos de fórmula I-100 de la Tabla I y el compuesto A-126:

Tabla I



Ej.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	R ³	X	Ar ²	Datos físicos
102	Br	H	Br	H	H	H	2-clorofenilo	pf.214-219°C
103	H	H	H	H	H	H	2-clorofenilo	pf.190-191°C
104	Br	C(CH ₃) ₃	H	H	H	H	2-clorofenilo	aceite
105	H	H	H	H	H	H	2,6-diclorofenilo	pf.198-199°C
106	H	H	H	H	H	H	2-fluorofenilo	pf.285°C (HCl)
107	H	H	H	H	H	H	2-cloro-4-dimetil-aminofenilo	pf.> 300°C (2 HCl)
108	H	H	H	H	H	H	2-trifluoro-metilfenilo	pf.109-110°C (HCl)
109	H	H	H	H	C ₂ H ₅	H	2-clorofenilo	pf.161-164°C
110	H	H	H	H	H	H	2-etilfenilo	pf.257°C (HCl)
111	H	H	H	H	H	H	4-dimetilamino-fenilo	pf. 205°C
112	H	H	H	H	H	H	3,4-diclorofenilo	pf. 200°C
113	H	H	H	H	H	H	2-etoxifenilo	pf.157-158°C
114	H	H	H	H	H	H	tien-2-ilo	pf.208-210°C
115	H	H	H	H	H	H	furan-2-ilo	pf. 170°C
116	H	H	H	H	H	H	tien-3-ilo	pf.208-209°C
117	H	H	H	H	H	H	1,1'-bifenilo-2-ilo	pf.255-256°C (HCl)
118	H	H	H	H	H	H	2-cloro-4-fluorofenilo	pf.202-203°C
119	H	H	H	H	H	H	4-metoxi-3-metilfenilo	pf.174-175°C
120	H	H	H	H	H	H	2,4-diclorofenilo	pf.187-188°C
121	H	H	H	H	H	CH ₂	2-formilfenilo	pf.>270°C (HCl)
122	H	H	H	H	H	H	2-trifluoro-metoxifenilo	pf.225°C (HCl)
123	H	H	H	H	4-fluorofenilo	H	2-bromofenilo	pf.232-234°C
124	H	H	H	H	H	H	8-bromonaft-1-ilo	pf.252-255°C
125	H	H	H	H	n-butilo	H	2-bromofenilo	pf.151-154 °C

Ejemplo 126:

10 6-(2-Clorobenciliden)-6,8,9,11-tetrahidro-7H-pirido-[2,1-b]quinazolina

pf.: 242-248 °C

Ejemplo 127:

Se obtiene 3-(2-etilbenciliden)-1,2,3,9-tetrahidro-pirrola-[2,1-b]quinazolina mediante hidrogenación del compuesto del ejemplo 110.

15 pf.: 224-225 °C (como clorhidrato)

Ejemplo 201:

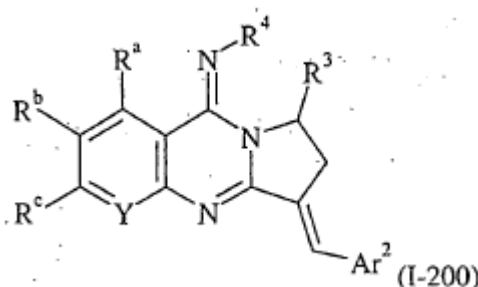
3-(2-bromobenciliden)-9-imino-2,3-dihidro-1H-pirrolo-[2,1-b]quinazolina

5 a) Se calienta una mezcla de 11,8 g de 2-amino-benzonitrilo y 13,6 g de 5-metoxi-3,4-dihidro-2H-pirrol durante 1.5 Std. a 120°C y se calienta a continuación durante 12 h a 155°C en agitación. Tras enfriarla hasta temperatura ambiente, la mezcla se purifica con una cromatografía rápida (gel de sílice, diclorometano/metanol y NH₃ 6 M 97:3) para proporcionar 6,65 g de 2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,1-b]qui-nazolin-9-ilidenamina, punto de fusión: 129-130°C.

10 b) Se calienta una mezcla de 1 g de 2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,1-b]quinazolin-9-ilidenamina y 1,12 g de 2-bromo-benzaldehído durante 3 h a 160°C con agitación, tras lo que el producto solidifica. Tras su enfriado se añaden 100 ml de diclorometano y 20 g de gel de sílice a la mezcla resultante. Se elimina el diclorometano por destilación y el residuo se purifica con una cromatografía rápida (gel de sílice, diclorometano/metanol 95:5) para dar lugar a 0,18 g de cristales amarillos con un punto de fusión de 205°C.

De forma análoga se obtienen los siguientes compuestos de fórmula I-200 de la Tabla II y el Ejemplo 215:

Tabla II



Ej.	R ^a	R ^b	R ^c	R ⁴	R ³	Y	Ar ²	Datos físicos
202	H	H	H	H	H	CH	2-cloro-fenilo	pf.202-203°C
203	H	H	H	H	H	CH	2-yodo-fenilo	sólido amorfo
204	H	H	H	H	H	CH	2-etil-fenilo	aceite
205	H	H	H	H	H	CH	4-metoxi-fenilo	pf.175-177°C
206	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	CH	2-bromo-fenilo	pf.192-194°C
207	F	H	H	H	H	CH	2-bromo-fenilo	pf.214-219°C
208	H	H	H	H	H	N	2-bromo-fenilo	pf.232°C
209	H	H	H	CH ₃	H	N	2-bromo-fenilo	mp:149-150°C
210	Cl	H	H	H	H	CH	2-bromo-fenilo	pf.189-191°C
211	CH ₃	H	H	H	H	CH	2-bromo-fenilo	pf. 182-184 °C
212	H	H	H	CN	H	CH	2-bromo-fenilo	pf.260-261°C
213	H	H	H	H	CO ₂ CH ₃	CH	2-bromo-fenilo	pf.181-182 °C
214	H	H	H	H	CONH ₂	CH	2-bromo-fenilo	pf. 254 °C

Ejemplo 215:

5-(2-Bromobenciliden)-3,5,6,7-tetrahidro-1,3,4,7a-tetraaza-s-indacen-8-ilidenamina

pf.: 260°C, como formato.

Ejemplo 301:

20 **7-(2-Bromobenciliden)-6,7-dihidro-5H-1-tia-4a,8-diazo-s-indacen-4-ilidenamina**

a) Se calentó una mezcla de 6,2 g de 2-amino-3-ciano-tiofeno y 5,95 g de 5-metoxi-3,4-dihidro-2H-pirrol durante 2 h a 120°C y 1 h a 155°C con agitación. Tras enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente se diluyó con acetona y las partículas sólidas se eliminaron por filtración. La mezcla se concentró y se añadió metanol. La mezcla se

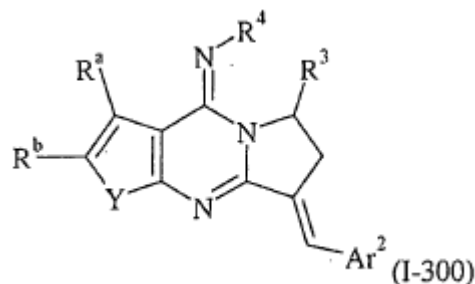
acidificó con HCl alcohólico. A continuación, se precipitó el producto mediante la adición de dietiléter y los cristales y se secó para proporcionar 4,5 g de clorhidrato de 6,7-dihidro-5H-1-tia-4a,8-diaza-s-indacen-4-ilidenamina como cristales amarillentos.

5 b) Se trató una mezcla de 6,7-dihidro-5H-1-tia-4a,8-diaza-s-indacen-4-ilidenamina, diclorometano y metanol con NaOH concentrado para liberar la base libre. Una mezcla de 0,96 g de esta base libre y 1,1 g de 2-bromobenzaldehído se calentó durante 1 h a 130°C con agitación. Tras enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente se diluyó con metanol. Los cristales formados se separaron, se lavaron con metanol, diclorometano y dietiléter y se secaron para proporcionar 1,3 g de (2-bromofenilo)-(4-imino-4,5,6,7-tetrahidro-1-tia-4a,8-diaza-s-indacen-7-il)-metanol como cristales marrinosos (punto de fusión 228°C).

10 c) Se calentó una mezcla de 0,8 g (2-bromofenilo)-(4-imino-4,5,6,7-tetrahidro-1-tia-4a,8-diaza-s-indacen-7-il)-metanol y 5 ml de POCl₃ durante 2 h a 150°C. Tras enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente se añadió agua helada a la mezcla y se separó el precipitado formado. El producto sólido se resuspendió con agua, se trató con NaOH concentrado y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se agitó con acetona y los cristales se separaron para proporcionar 0,3 g de 7-(2-bromobenciliden)-6,7-dihidro-5H-1-tia-4a,8-diazo-s-indacen-4-ilidenamina como cristales amarillos (punto de fusión 183-184 °C).

De forma análoga se obtuvieron los siguientes compuestos de fórmula I-300 de la Tabla III:

Tabla III



Ej.	R ^a I	R ^b	R ⁴	Y	Ar ²	Datos físicos
302	-(CH ₂) ₄ -		H	S	2-bromo-fenilo	pf.202-204 °C
303	CH ₃	CH ₃	H	S	2-bromo-fenilo	pf.180°C
304	C(CH ₃) ₃	H	H	S	2-bromo-fenilo	mp > 280°C
305	ciclopropilo	H	H	S	2-bromo-fenilo	pf.209°C
306	CH ₃	CH ₃	H	O	2-bromo-fenilo	pf. > 290°C

20 Utilizando el protocolo de unión al receptor CCR3 aquí descrito se obtuvieron las afinidades de los compuestos analizados de acuerdo con la invención que se muestran en la Tabla IV, en la que las afinidades se clasifican como sigue:

Afinidad	Valor Ki [nM]
+++	1-100
++	100-1000
+	1000-10000

25

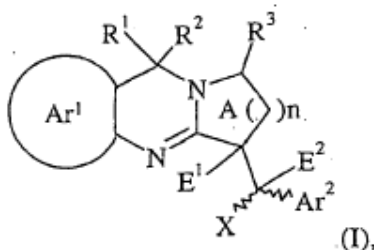
Tabla IV:

Nº Ejemplo	Afinidad
101	+++
102	+
103	+++
104	+
105	+
106	+
107	+
108	+
109	++
110	+
111	+
112	++
113	+
114	+
115	+
116	+
117	+
118	++
119	+
120	+
122	+
123	+
124	+
125	++
126	+
127	+
201	+++
202	+++
203	+++
204	++
205	+
206	++
207	++
208	++
209	++
210	++
211	++
212	+

213	++
214	+
301	+++
302	++
303	++
304	+
305	++
306	++

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en el que

5 R^1 y R^2 cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo- C_1-C_6 , alqueno- C_2-C_6 , alquinilo- C_2-C_6 , cicloalquilo- C_3-C_8 , cicloalquil- C_3-C_8 -alquilo- C_1-C_6 , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo- C_1-C_6), $-N$ (alquilo- C_1-C_6) $_2$, arilo o aril-alquilo- C_1-C_6 , en el que cualquiera de estos grupos puede opcionalmente estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, OR^6 , SR^6 , ciano, $COOR^6$, $CONR^6R^7$, NR^6R^7 , NR^6COR^5 , SOR^6 , SO_2R^6 y haloalquilo- C_1-C_6 ,

10 R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono interyacente forma un anillo cicloalquilo de 3 a 8 miembros, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo- C_1-C_6 , OR^6 , SR^6 , ciano y haloalquilo- C_1-C_6 o

R^1 y R^2 forman juntos un grupo $=NR^4$;

15 R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_1-C_{18} , alqueno- C_2-C_6 , alquinilo- C_2-C_6 , cicloalquilo- C_3-C_8 , cicloalquil- C_3-C_8 -alquilo- C_1-C_6 , arilo, o aril-alquilo- C_1-C_6 , $COOR^5$, CR^6R^7OH o $CONR^6R^7$, en el que cualquiera de estos grupos puede opcionalmente estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, OR^6 , SR^6 , CN , $COOR^6$, $CONR^6R^7$, NR^6R^7 , NR^6COR^5 , SOR^6 , SO_2R^6 y haloalquilo- C_1-C_6 ;

20 R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo $COOR^5$, COR^5 , OR^6 , ciano o nitro; o un grupo alquilo- C_1-C_6 , que puede opcionalmente estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, OR^6 , SR^6 , CN , $COOR^6$, $CONR^6R^7$, NR^6R^7 , NR^6COR^5 , SOR^6 , SO_2R^6 y haloalquilo- C_1-C_6 ; o

25 R^2 y R^3 junto con el grupo interyacente $-CR^1-N-CH-$ forma un anillo de 5 a 8 miembros; o

R^3 y R^4 junto con el grupo interyacente $-N=30N-CH-$ forma un anillo de 5 a 8 miembros;

30 R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_1-C_{18} , alqueno- C_2-C_6 , alquinilo- C_2-C_6 , cicloalquilo- C_3-C_8 , cicloalquil- C_3-C_8 -alquilo- C_1-C_6 , arilo o aril-alquilo- C_1-C_6 , en el que cualquiera de estos grupos puede opcionalmente estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, OR^6 , SR^6 , CN , $COOR^6$, $CONR^6R^7$, NR^6R^7 , NR^6COR^5 , SOR^6 , SO_2R^6 y haloalquilo- C_1-C_6 ;

R^6 y R^7 cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo- C_1-C_{18} , cicloalquilo- C_3-C_8 , arilo o aril-alquilo- C_1-C_6 ; o

R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno interyacente forma un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros;

E^1 y E^2 representan cada uno un átomo de hidrógeno o juntos forman un doble enlace;

35 X representa un átomo de hidrógeno o halógeno, o un alquilo- C_1-C_6 , alqueno- C_2-C_6 , alquinilo- C_2-C_6 , cicloalquilo- C_3-C_8 , cicloalquil- C_3-C_8 -alquilo- C_1-C_6 , OR^6 , SR^6 , NR^6R^7 o arilo;

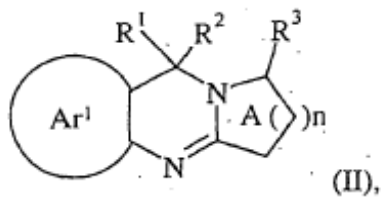
el anillo A puede estar sustituido por uno o más grupos R^6 ;

40 Arilo, Ar^1 y Ar^2 cada uno independientemente representa un grupo homoaromático de 6 a 10 miembros o un grupo heteroaromático de 5 a 10 miembros que contienen hasta tres heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; en el que cada uno de estos grupos may estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo- C_1-C_6 , fenilo, halógeno, OR^6 , SR^6 , ciano, nitro, $COOR^6$, COR^6 , $CONR^6R^7$, NR^6R^7 , NR^6COR^5 , $NR^6SO_2R^5$, SOR^6 , SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, haloalquilo- C_1-C_6 , haloalcoxi- C_1-C_6 y cicloalquilo- C_3-C_8 ; y

n representa un número entero entre 1 y 4.

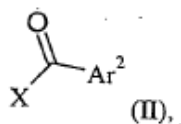
45 2. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

- Arilo, Ar¹ y Ar² cada uno independientemente está seleccionado de entre el grupo que consiste en fenilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, piridilo, pirimidilo, naftilo, benzotiofenilo, indolilo, tiazolilo, oxazolilo y imidazolilo, en el que cada uno de estos grupos puede estar sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo-C₁-C₆, halógeno, OR⁶, SR⁶, ciano, nitro, COOR⁶, COR⁶, CONR⁶R⁷, NR⁶R⁷, NR⁶COR⁵, NR⁶SO₂R⁵, SOR⁶, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, haloalquilo-C₁-C₆, haloalcoxi-C₁-C₆ y cicloalquilo-C₃-C₈.
- 5 3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que
- R¹ y R² cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo-C₁-C₆,
- R¹ y R² forman juntos un grupo =NR⁴;
- R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁-C₁₈,
- 10 R⁴ representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo-C₁-C₆ o ciano,
- E¹ y E² juntos forman un doble enlace;
- Ar¹ representa un grupo fenilo, tiofeno o furano, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo-C₁-C₆, halógeno, OR⁶, SR⁶, ciano, nitro, COOR⁶, COR⁶, CONR⁶R⁷, NR⁶R⁷, NR⁶COR⁵, NR⁶SO₂R⁵, SOR⁶, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, haloalquilo-C₁-C₆ y cicloalquilo-C₃-C₈,
- 15 Ar² representa un grupo fenilo, tienilo o furanilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo-C₁-C₆, halógeno, OR⁶, SR⁶, ciano, nitro, COOR⁶, COR⁶, CONR⁶R⁷, NR⁶R⁷, NR⁶COR⁵, NR⁶SO₂R⁵, SOR⁶, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, haloalquilo-C₁-C₆, haloalcoxi-C₁-C₆ y cicloalquilo-C₃-C₈,
- n representa 1 o 2.
- 20 4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que
- R¹ y R² representan un átomo de hidrógeno, o
- R¹ y R² forman juntos un grupo =NR⁴;
- R³ y R⁴ cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁-C₆,
- E¹ y E² juntos forman un doble enlace;
- 25 Ar¹ representa un grupo fenilo, tiofeno o furano, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo-C₁-C₆, halógeno, haloalquilo-C₁-C₆ y cicloalquilo-C₃-C₆,
- Ar² representa un grupo fenilo, tienilo o furanilo, que puede estar sustituido por un átomo de halógeno,
- n representa 1; y
- X representa un átomo de hidrógeno.
- 30 5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que
- Ar² representa un grupo fenilo, tienilo o furanilo, que está sustituido por un átomo de halógeno, en la posición orto.
6. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5 como un medicamento.
- 35 7. El uso de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 y 5 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de enfermedades en que los moduladores de la actividad CCR³ poseen un beneficio terapéutico.
8. La composición farmacéutica, que se caracteriza en que contiene uno o más compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-5.
- 40 9. El proceso para preparar compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que se caracteriza en que un compuesto de fórmula (II)



5

en el que Ar^1 , A , R^1 , R^2 , R^3 y n poseen el significado dado en las reivindicaciones 1 y 5, reacciona con un compuesto de fórmula (III)



en el que Ar^2 y X poseen el significado dado en las reivindicaciones 1 y 5, seguido opcionalmente por hidrogenación, en el caso que E^1 y E^2 sean átomos de hidrógeno.