

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 242**

21 Número de solicitud: 201031437

51 Int. Cl.:
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 311/58 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación: **28.09.2010**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **24.04.2012**

43 Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
24.04.2012

71 Solicitante/s:
**CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS (CSIC)
SERRANO, 117
28006 MADRID, ES**

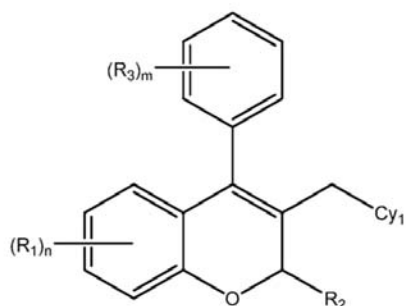
72 Inventor/es:
**ALARCÓN SÁNCHEZ, BALBINO JOSÉ;
MESSEGUER PEYPOCH, ÁNGEL;
MORREALE DE LEÓN, ANTONIO;
BORROTO REVUELTA, ALDO JORGE;
ARELLANO ROJO, IRENE AZAHARA;
PERONA REQUENA, ALMUDENA y
CARRASCO ROMERO, ESTHER**

74 Agente/Representante:
Pons Ariño, Ángel

54 Título: **DERIVADOS DE CROMENO.**

57 Resumen:

Derivados de cromeno de fórmula I, donde los significados para los distintos sustituyentes son los indicados en la descripción. Estos compuestos son útiles como inhibidores de la interacción TCR-Nkc en linfocitos T.



I

ES 2 379 242 A1

DESCRIPCIÓN

Derivados de cromeno

La presente invención se refiere a una nueva serie de derivados de cromeno, así como a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y a su uso en terapia.

ESTADO DE LA TÉCNICA

Los linfocitos T desempeñan un papel central en el rechazo de alotransplantes y, de forma más o menos directa, en la generación de enfermedades autoinmunes. Por ello los fármacos inmunosupresores actuales basan su mecanismo de acción en la inhibición de la activación de los linfocitos T. Estos inmunosupresores presentan alta toxicidad, debido a que no inhiben vías linfocitarias de modo específico. Los linfocitos T son activados a través del receptor para antígeno (TCR) que reconoce al complejo principal de histocompatibilidad (MHC) del órgano transplantado como extraño. El TCR está formado por 6 subunidades, dos de las cuales (TCR α y TCR β) son responsables del reconocimiento de MHC unido a péptidos antigénicos, mientras que las otras cuatro (CD3 γ , CD3 δ , CD3 ϵ y CD3 ζ) son responsables de la transmisión de señales al citoplasma del linfocito (revisado en Alarcon, B., Gil, D., Delgado, P. and Schamel, W.W. (2003) *Immunol Rev*, 191, 38-46). Uno de los procesos iniciales que ocurren tras la ligación del TCR por parte del MHC es la activación de las tirosina quinasas de la familia src, Lck y Fyn, que fosforilan las tirosinas de los motivos ITAM de las subunidades de CD3, que a su vez se convierten en sitios de anclaje de las tirosina quinasas de la familia Syk (ZAP70 y Syk). Hasta hace poco se pensaba que éste era el esquema lineal de transmisión de señales, y que a partir de las quinasas de la familia Syk (ZAP70 sobre todo) se producía la divergencia en la cascada de activación que resulta en la activación de diversos factores de transcripción, incluido NFAT, blanco de los fármacos inmunosupresores ciclosporina A y FK506 (Lin, J. and Weiss, A. (2001) *J Cell Sci*, 114, 243-244). Por su parte, los autores de la presente invención descubrieron hace algunos años que, para activarse, el

TCR sufre un cambio conformacional que resulta en el reclutamiento del adaptador Nck directamente a una secuencia rica en prolinas (PRS) de la subunidad CD3 ϵ (Gil, D., Schamel, W.W., Montoya, M., Sanchez-Madrid, F. and Alarcon, B. (2002) *Cell*, 109, 901-912). Esta interacción TCR-Nck se determinó
5 como esencial para la activación de TCR mediante experimentos de sobre-expresión del dominio SH3.1 amino-terminal de Nck (el que se une a CD3 ϵ) y mediante la introducción en los linfocitos T del anticuerpo APA1/1, que se une a PRS y lo bloquea. Por otro lado, se ha descrito recientemente que Nck es necesario para la activación de los linfocitos T en respuesta a la estimulación
10 del TCR (Roy, E., Togbe, D., Holdorf, A.D., Trubetskoy, D., Nabti, D., Küblbeck, G., Klevenz, A., Kopp-Schneider, A.D., Leithäuser, F., Möller, P., Bladt, F., Hämmerling, G., Arnold, B., Pawson, T., and Tarufi, A. (2010) *Proc Natl Acad Sci USA*, 107, 15529-15534).

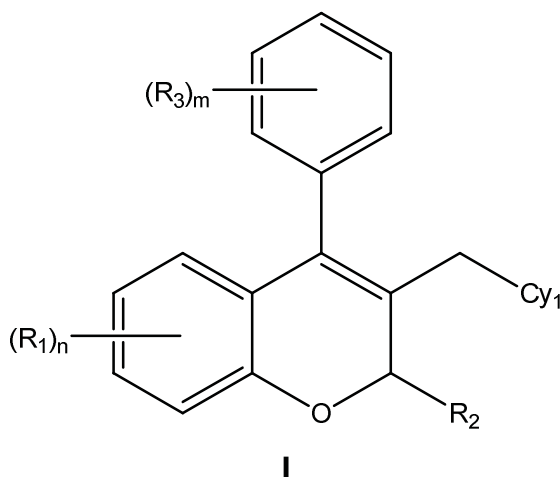
15 Por tanto, sería deseable proporcionar nuevos compuestos que sean capaces de inhibir la interacción TCR-Nck en linfocitos T, y que sean buenos candidatos a fármacos. Los compuestos deberían presentar una buena actividad en ensayos farmacológicos *in vivo*, una buena absorción oral cuando se administren por vía oral, así como ser metabólicamente estables y presentar un
20 perfil farmacocinético favorable. Además, los compuestos deberían no ser tóxicos y presentar pocos efectos secundarios.

25

30

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Un aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I



5

donde:

cada R_1 y R_3 independientemente representan hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{2-4} alquinilo, hidroxilo, C_{1-4} alcoxilo, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo, halo C_{1-4} alquilo, hidroxil C_{1-4} alquilo, ciano C_{1-4} alquilo, halógeno, -CN, -NO₂ o Cy_2 ;

10

R_2 representa hidrógeno, C_{1-4} alquilo o Cy_2 , donde C_{1-4} alquilo está opcionalmente sustituido por Cy_2 ;

15

Cy_1 representa un heterociclo monocíclico de 3 a 7 miembros o bicíclico de 6 a 11 miembros, saturado o parcialmente insaturado que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible, donde Cy_1 puede estar opcionalmente fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros carbocíclico o heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático, donde Cy_1 puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO₂, y donde Cy_1 está opcionalmente sustituido por uno o más R_4 ;

20

cada Cy_2 independientemente representa un anillo aromático de 5 a 7 miembros que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible, donde Cy_2 puede estar opcionalmente fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros carbocíclico o heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático, donde Cy_2 puede contener de 1 a 4 heteroátomos en

25

total seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO₂, y donde Cy₂ está opcionalmente sustituido por uno o más R₄;

5 cada R₄ independientemente representa C₁₋₄alquilo, C₂₋₄alquenilo, C₂₋₄alquinilo, hidroxilo, C₁₋₄alcoxilo, C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquilo, haloC₁₋₄alquilo, hidroxilC₁₋₄alquilo, cianoC₁₋₄alquilo, halógeno, -CN o -NO₂;

n representa de 0 a 4; y

m representa de 0 a 5.

10 La presente invención también se refiere a las sales y los solvatos de los compuestos de fórmula I.

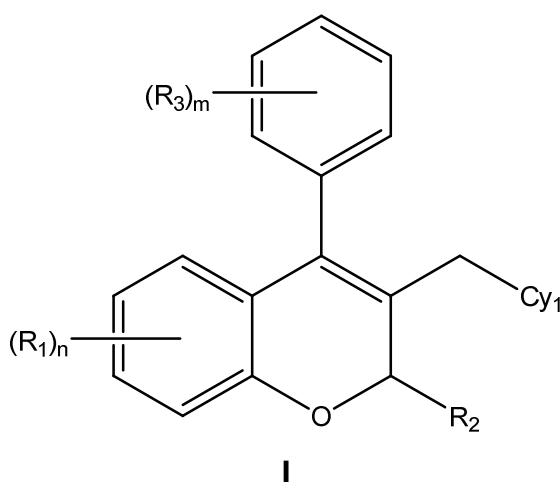
Algunos compuestos de fórmula I pueden poseer centros quirales, los cuales pueden dar lugar a diversos estereoisómeros. La presente invención se refiere a cada uno de los estereoisómeros individuales así como a sus mezclas.

15

Los compuestos de fórmula I son inhibidores de la interacción TCR-Nck en linfocitos T y pueden ser utilizados en el tratamiento de enfermedades mediadas por esta interacción TCR-Nck en linfocitos T.

20

Así, otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I



25 donde:

cada R_1 y R_3 independientemente representan hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{2-4} alquinilo, hidroxilo, C_{1-4} alcoxilo, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo, halo C_{1-4} alquilo, hidroxil C_{1-4} alquilo, ciano C_{1-4} alquilo, halógeno, -CN, -NO₂ o Cy_2 ;

R_2 representa hidrógeno, C_{1-4} alquilo o Cy_2 , donde C_{1-4} alquilo está
5 opcionalmente sustituido por Cy_2 ;

Cy_1 representa un heterociclo monocíclico de 3 a 7 miembros o bicíclico de 6 a 11 miembros, saturado o parcialmente insaturado que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible, donde Cy_1 puede estar opcionalmente fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros
10 carbocíclico o heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático, donde Cy_1 puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO₂, y donde Cy_1 está opcionalmente sustituido por uno o más R_4 ;

15 cada Cy_2 independientemente representa un anillo aromático de 5 a 7 miembros que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible, donde Cy_2 puede estar opcionalmente fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros carbocíclico o heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático, donde Cy_2 puede contener de 1 a 4 heteroátomos en
20 total seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO₂, y donde Cy_2 está opcionalmente sustituido por uno o más R_4 ;

25 cada R_4 independientemente representa C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{2-4} alquinilo, hidroxilo, C_{1-4} alcoxilo, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo, halo C_{1-4} alquilo, hidroxil C_{1-4} alquilo, ciano C_{1-4} alquilo, halógeno, -CN o -NO₂;

n representa de 0 a 4; y

m representa de 0 a 5,

para ser usado en terapia.

30 Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes

farmacéuticamente aceptables.

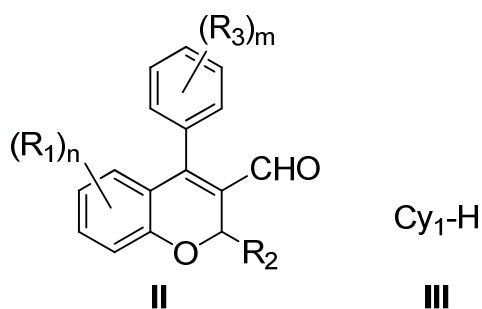
Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades mediadas por la interacción TCR-Nck en linfocitos T.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada de entre rechazo de trasplantes; enfermedades inmunes, autoinmunes o inflamatorias; enfermedades neurodegenerativas; y enfermedades proliferativas. Preferiblemente, la enfermedad se selecciona de entre rechazo de trasplantes y enfermedades inmunes, autoinmunes o inflamatorias.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada de entre rechazo de trasplantes, artritis reumatoide, artritis psoriásica, psoriasis, diabetes de tipo I, complicaciones de la diabetes, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, dermatitis atópica, reacciones alérgicas mediadas por mastocitos, leucemias, linfomas y complicaciones tromboembólicas y alérgicas asociadas a leucemias y linfomas.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un proceso de preparación de un compuesto de fórmula I como se ha definido anteriormente, que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III



donde R_1 , R_2 , R_3 , Cy_1 , n y m tienen el significado descrito anteriormente; y/o

(b) transformar, en una o varias etapas, un compuesto de fórmula I en otro compuesto de fórmula I.

En las definiciones anteriores, el término C_{1-4} alquilo, como grupo o parte de un grupo, significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de C e incluye los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *tert*-butilo.

Un grupo C_{2-4} alquenilo significa una cadena alquímica lineal o ramificada que contiene de 2 a 4 átomos de C, y que además contiene uno o dos dobles enlaces. Ejemplos incluyen los grupos etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo y 1,3-butadienilo.

Un grupo C_{2-4} alquinilo significa una cadena alquímica lineal o ramificada que contiene de 2 a 4 átomos de C, y que además contiene uno o dos triples enlaces. Ejemplos incluyen los grupos etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo y 1,3-butadiinilo.

Un grupo C_{1-4} alcoxilo o C_{1-4} alcoxi, como grupo o parte de un grupo, significa un grupo $-OC_{1-4}$ alquilo, donde la parte C_{1-4} alquilo tiene el mismo significado descrito anteriormente. Ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *tert*-butoxi.

Un radical halógeno o su abreviatura halo significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

Un grupo C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquilo significa un grupo resultante de la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno de un grupo C₁₋₄alquilo por uno o más grupos C₁₋₄alcoxi según se han definido anteriormente, que pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos incluyen, entre otros, los grupos metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, isopropoximetilo, butoximetilo, isobutoximetilo, *sec*-butoximetilo, *tert*-butoximetilo, dimetoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 1,2-dietoxietilo, 1-butoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-butoxipropilo, 1-metoxi-2-etoxipropilo, 2-*sec*-butoxietilo, 3-*tert*-butoxipropilo y 4-metoxibutilo.

Un grupo haloC₁₋₄alquilo significa un grupo resultante de la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno de un grupo C₁₋₄alquilo por uno o más átomos de halógeno (es decir, fluoro, cloro, bromo o yodo), que pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos incluyen, entre otros, los grupos trifluorometilo, fluorometilo, 1-cloroetilo, 2-cloroetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 3-fluoropropilo, 3-cloropropilo, 2,2,3,3-tetrafluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoropropilo, 4-fluorobutilo y nonafluorobutilo.

20

Un grupo hidroxiiC₁₋₄alquilo significa un grupo resultante de la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno de un grupo C₁₋₄alquilo por uno o más grupos hidroxii. Ejemplos incluyen, entre otros, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1,2-dihidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 1-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 2-hidroxibutilo y 1-hidroxibutilo.

25

Un grupo cianoC₁₋₄alquilo significa un grupo resultante de la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno de un grupo C₁₋₄alquilo por uno o más grupos ciano. Ejemplos, incluyen entre otros, los grupos cianometilo, dicianometilo, 1-cianoetilo, 2-cianoetilo, 3-cianopropilo, 2,3-dicianopropilo y 4-cianobutilo.

30

Un grupo Cy₁ se refiere a un heterociclo monocíclico de 3 a 7 miembros o bicíclico de 6 a 11 miembros, saturado o parcialmente insaturado que puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C o N disponible. Cuando Cy₁ es bicíclico el segundo anillo puede ser saturado, parcialmente insaturado o aromático. Cy₁ contiene en total de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S. Cuando Cy₁ es un anillo bicíclico, éste puede estar formado por dos anillos fusionados a través de dos átomos adyacentes de C o N, o a través de dos átomos no adyacentes de C o N formando un anillo con puente, o bien puede estar formado por dos anillos unidos a través de un sólo átomo de C formando un anillo de tipo espirano. En Cy₁ uno o más átomos de C o S de cualquier anillo saturado o parcialmente insaturado pueden estar opcionalmente oxidados formando grupos CO, SO o SO₂. El grupo Cy₁ puede estar opcionalmente sustituido según se indica en la definición de la fórmula I, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y pueden estar situados en cualquier posición disponible de cualquiera de los anillos. Ejemplos de grupos Cy₁ incluyen, entre otros, azepanilo, aziridinilo, azetidino, 1,4-diazepanilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, oxazolidinilo, pirazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, imidazolinilo, pirrolinilo, pirazolinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, 2-oxo-azepanilo, 2-oxo-azetidino, 2-oxo-1,4-diazepanilo, 2-oxo-pirrolidinilo, 2-oxo-piperazinilo, 2-oxo-piperidinilo, 3-oxo-piperidinilo, 4-oxo-piperidinilo, 2-oxo-imidazolidinilo, 2-oxo-oxazolidinilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridilo, 2-oxo-1,2-dihidropirazinilo, 2-oxo-1,2-dihidropirimidinilo, 3-oxo-2,3-dihidropiridazilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, perhidroisoquinolinilo, 1-oxo-1,2-dihidroisoquinolinilo, 4-oxo-3,4-dihidroquinazolinilo, 5-aza-biciclo[2.1.1]hexanilo, 2-aza-biciclo[2.2.1]heptanilo, 6-aza-biciclo[3.2.1]octanilo, octahidro-pirrol[1,2-a]pirazinilo, 2*H*-espiro[benzofuran-3,4'-piperidinilo], 3*H*-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidinilo], 2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-onilo, 2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-onilo, 2-aza-biciclo[2.2.1]heptan-6-onilo y 6-aza-biciclo[3.2.1]octan-7-onilo.

Un grupo Cy_2 se refiere a un anillo aromático de 5 a 7 miembros que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible. Cy_2 puede estar opcionalmente fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros, dicho anillo fusionado puede ser carbocíclico o heterocíclico y puede ser saturado, 5 parcialmente insaturado o aromático. Cy_2 puede contener en total de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S. Cuando Cy_2 es un anillo bicíclico, éste puede estar formado por dos anillos fusionados a través de dos átomos adyacentes de C o N, o a través de dos átomos no adyacentes de C o N formando un anillo con puente, o bien puede estar formado por dos anillos 10 unidos a través de un sólo átomo de C formando un anillo de tipo espirano. En Cy_2 uno o más átomos de C o S de cualquier anillo saturado o parcialmente insaturado pueden estar opcionalmente oxidados formando grupos CO, SO o SO₂. El grupo Cy_2 puede estar opcionalmente sustituido según se indica en la definición de la fórmula I, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y 15 pueden estar situados en cualquier posición disponible de cualquiera de los anillos. Ejemplos de grupos Cy_2 incluyen, entre otros, fenilo, naftilo, tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 20 benzimidazolilo, benzooxazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, indolilo, isoindolilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, naftiridinilo, indazolilo, imidazopiridinilo, pirrolopiridinilo, tienopiridinilo, imidazopirimidinilo, imidazopirazinilo, imidazopiridazinilo, pirazolopirazinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, 25 benzo[1,3]dioxolilo, ftalimidilo, 1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuranilo, 1,3-dioxo-1,3-dihidroisobenzofuranilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indolilo, 1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindolilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, 1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, 1-oxo-1,2-dihidroisoquinolinilo y 4-oxo-3,4-dihidroquinazolinilo.

30

En las definiciones anteriores de Cy_1 y Cy_2 , cuando los ejemplos especificados se refieren a un anillo bicíclico en términos generales, se incluyen todas las disposiciones posibles de los átomos.

- 5 Cuando en las definiciones usadas a lo largo de la presente descripción para grupos cíclicos los ejemplos especificados se refieren a un radical de un anillo en términos generales, por ejemplo piridilo, tienilo o indolilo, se incluyen todas las posiciones de unión posibles, excepto que en la definición del grupo correspondiente se indique alguna limitación al respecto. Así, por ejemplo, en
- 10 las definiciones de Cy_1 y Cy_2 , que no incluyen ninguna limitación respecto a la posición de unión, el término imidazolidinilo incluye 2-imidazolidinilo y 3-imidazolidinilo.

- La expresión "opcionalmente sustituido por uno o más" significa la posibilidad
- 15 de un grupo de estar sustituido por uno o más, preferiblemente por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, más preferiblemente por 1, 2 ó 3 sustituyentes y aún más preferiblemente por 1 ó 2 sustituyentes, siempre que dicho grupo disponga de suficientes posiciones disponibles susceptibles de ser sustituidas. Si están presentes, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y pueden estar
- 20 situados sobre cualquier posición disponible.

- Cuando un ciclo no aromático esté como sustituyente de un ciclo no aromático, éste puede estar reemplazando un átomo de hidrógeno, o bien puede reemplazar dos átomos de hidrógeno sobre un mismo átomo de C formando
- 25 así un anillo de tipo espirano. Igualmente, cuando un ciclo no aromático esté como sustituyente de un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, éste puede estar reemplazando un átomo de hidrógeno, o bien puede reemplazar dos átomos de hidrógeno sobre un mismo átomo de C.

- 30 A lo largo de la presente descripción, las expresiones "tratamiento" de una enfermedad, "tratar" una enfermedad u otras expresiones gramaticalmente

relacionadas se refieren tanto a tratamiento curativo como tratamiento paliativo o tratamiento profiláctico de dicha enfermedad.

5 La invención se refiere pues a los compuestos de fórmula I según se han definido anteriormente.

10 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde cada R₁ y R₃ independientemente representan hidrógeno, C₁₋₄alquilo, hidroxilo, C₁₋₄alcoxilo, C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquilo, haloC₁₋₄alquilo, hidroxiciC₁₋₄alquilo, cianoC₁₋₄alquilo, halógeno, -CN o Cy₂.

15 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde cada R₁ y R₃ independientemente representan hidrógeno, C₁₋₄alquilo, haloC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxilo, halógeno o Cy₂.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde cada R₁ independientemente representa hidrógeno, C₁₋₄alcoxilo o Cy₂.

20 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde cada R₃ independientemente representa C₁₋₄alquilo, haloC₁₋₄alquilo o halógeno, preferiblemente haloC₁₋₄alquilo o halógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde R₂ representa hidrógeno.

25 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

30 cada R₁ y R₃ independientemente representan hidrógeno, C₁₋₄alquilo, haloC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxilo, halógeno o Cy₂; y R₂ representa hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

cada R_1 independientemente representa hidrógeno, C_{1-4} alcoxilo o Cy_2 ; y R_2 representa hidrógeno.

5

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

cada R_3 independientemente representa C_{1-4} alquilo, halo C_{1-4} alquilo o halógeno, preferiblemente halo C_{1-4} alquilo o halógeno; y

10

R_2 representa hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

cada R_1 independientemente representa hidrógeno, C_{1-4} alcoxilo o Cy_2 ;

15

cada R_3 independientemente representa C_{1-4} alquilo, halo C_{1-4} alquilo o halógeno, preferiblemente halo C_{1-4} alquilo o halógeno; y

R_2 representa hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde Cy_1 representa un heterociclo monocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente insaturado que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible, donde Cy_1 puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO_2 , y donde Cy_1 está opcionalmente sustituido por uno o más R_3 .

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde Cy_1 representa un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros, saturado o parcialmente insaturado que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible, donde Cy_1 puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO_2 , y donde

Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₄.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde Cy₁ representa un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros, saturado o parcialmente insaturado que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible, donde Cy₁ puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO₂, y donde Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₄.

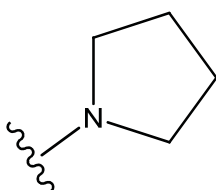
10

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde Cy₁ representa un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros, saturado o parcialmente insaturado que esta unido al resto de la molécula por cualquier átomo de N disponible, donde Cy₁ puede contener 1 o 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO₂, y donde Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₄.

15

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde Cy₁ representa el grupo:

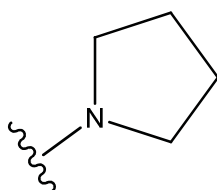
20



donde Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₄.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde Cy₁ representa el grupo:

25



En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

cada R_1 y R_3 independientemente representan hidrógeno, C_{1-4} alquilo, halo C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxilo, halógeno o Cy_2 ;

5 R_2 representa hidrógeno; y

Cy_1 representa un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros, saturado o parcialmente insaturado que esta unido al resto de la molécula por cualquier átomo de N disponible, donde Cy_1 puede contener 1 o 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo
10 pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO_2 , y donde Cy_1 está opcionalmente sustituido por uno o más R_4 .

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

15 cada R_1 independientemente representa hidrógeno, C_{1-4} alcoxilo o Cy_2 ;

R_2 representa hidrógeno; y

Cy_1 representa un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros, saturado o parcialmente insaturado que esta unido al resto de la molécula por cualquier átomo de N disponible, donde Cy_1 puede contener 1 o 2 heteroátomos
20 seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO_2 , y donde Cy_1 está opcionalmente sustituido por uno o más R_4 .

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

25

cada R_3 independientemente representa C_{1-4} alquilo, halo C_{1-4} alquilo o halógeno, preferiblemente halo C_{1-4} alquilo o halógeno;

R_2 representa hidrógeno; y.

Cy_1 representa un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros, saturado o parcialmente insaturado que esta unido al resto de la molécula por cualquier
30 átomo de N disponible, donde Cy_1 puede contener 1 o 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo

pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO₂, y donde Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₄.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I
5 donde:

cada R₁ independientemente representa hidrógeno, C₁₋₄alcoxilo o Cy₂;

cada R₃ independientemente representa C₁₋₄alquilo, haloC₁₋₄alquilo o halógeno, preferiblemente haloC₁₋₄alquilo o halógeno;

R₂ representa hidrógeno; y

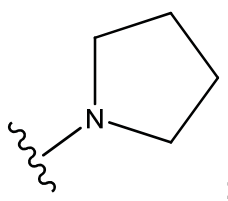
10 Cy₁ representa un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros, saturado o parcialmente insaturado que está unido al resto de la molécula por cualquier átomo de N disponible, donde Cy₁ puede contener 1 o 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO₂, y donde Cy₁ está
15 opcionalmente sustituido por uno o más R₄.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I
donde:

20 cada R₁ y R₃ independientemente representan hidrógeno, C₁₋₄alquilo, haloC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxilo, halógeno o Cy₂;

R₂ representa hidrógeno; y

Cy₁ representa el grupo:



donde Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₄.

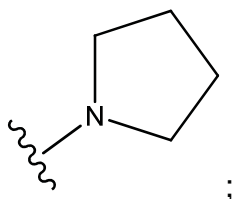
25

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I
donde:

cada R₁ independientemente representa hidrógeno, C₁₋₄alcoxilo o Cy₂;

R₂ representa hidrógeno; y

Cy₁ representa el grupo:



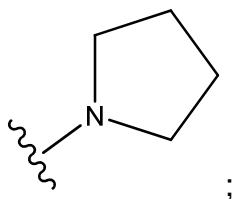
donde Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₄.

5 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

cada R₃ independientemente representa C₁₋₄alquilo, haloC₁₋₄alquilo o halógeno, preferiblemente haloC₁₋₄alquilo o halógeno;

R₂ representa hidrógeno; y.

10 Cy₁ representa el grupo:



donde Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₄.

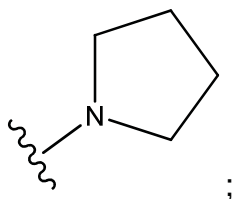
15 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

cada R₁ independientemente representa hidrógeno, C₁₋₄alcoxilo o Cy₂;

cada R₃ independientemente representa C₁₋₄alquilo, haloC₁₋₄alquilo o halógeno, preferiblemente haloC₁₋₄alquilo o halógeno;

R₂ representa hidrógeno; y

20 Cy₁ representa el grupo:



donde Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₄.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde cada Cy₂ independientemente representa fenilo o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible, donde Cy₂ contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO₂, y donde Cy₂ está opcionalmente sustituido por uno o más R₄.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

cada R₁ y R₃ independientemente representan hidrógeno, C₁₋₄alquilo, haloC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxilo, halógeno o Cy₂;

R₂ representa hidrógeno; y

cada Cy₂ independientemente representa fenilo o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible, donde Cy₂ contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO₂, y donde Cy₂ está opcionalmente sustituido por uno o más R₄.

20

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

cada R₁ independientemente representa hidrógeno, C₁₋₄alcoxilo o Cy₂;

R₂ representa hidrógeno; y

cada Cy₂ independientemente representa fenilo o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible, donde Cy₂ contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO₂, y donde Cy₂ está opcionalmente sustituido por uno o más R₄.

30

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

cada R_3 independientemente representa C_{1-4} alquilo, halo C_{1-4} alquilo o halógeno, preferiblemente halo C_{1-4} alquilo o halógeno;

5 R_2 representa hidrógeno; y

cada Cy_2 independientemente representa fenilo o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible, donde Cy_2 contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo
10 pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO_2 , y donde Cy_2 está opcionalmente sustituido por uno o más R_4 .

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

15 cada R_1 independientemente representa hidrógeno, C_{1-4} alcoxilo o Cy_2 ;

cada R_3 independientemente representa C_{1-4} alquilo, halo C_{1-4} alquilo o halógeno, preferiblemente halo C_{1-4} alquilo o halógeno;

R_2 representa hidrógeno; y

cada Cy_2 independientemente representa fenilo o un anillo aromático de
20 5 ó 6 miembros que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible, donde Cy_2 contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO_2 , y donde Cy_2 está opcionalmente sustituido por uno o más R_4 .

25

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

cada R_1 independientemente representa hidrógeno, C_{1-4} alcoxilo o Cy_2 ;

R_2 representa hidrógeno;

30 Cy_1 representa un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros, saturado o parcialmente insaturado que esta unido al resto de la molécula por cualquier átomo de N disponible, donde Cy_1 puede contener 1 o 2 heteroátomos

seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO₂, y donde Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₄; y

5 cada Cy₂ independientemente representa fenilo o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible, donde Cy₂ contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO₂, y donde Cy₂ está opcionalmente sustituido por uno o más R₄.

10

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

cada R₃ independientemente representa C₁₋₄alquilo, haloC₁₋₄alquilo o halógeno, preferiblemente haloC₁₋₄alquilo o halógeno;

15 R₂ representa hidrógeno;

Cy₁ representa un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros, saturado o parcialmente insaturado que está unido al resto de la molécula por cualquier átomo de N disponible, donde Cy₁ puede contener 1 o 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO₂, y donde Cy₁ está

20 opcionalmente sustituido por uno o más R₄; y

cada Cy₂ independientemente representa fenilo o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible, donde Cy₂ contiene 1 ó 2 heteroátomos

25 seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO₂, y donde Cy₂ está opcionalmente sustituido por uno o más R₄.

30 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

cada R₁ independientemente representa hidrógeno, C₁₋₄alcoxilo o Cy₂;

cada R₃ independientemente representa C₁₋₄alquilo, haloC₁₋₄alquilo o

halógeno, preferiblemente haloC₁₋₄alquilo o halógeno;

R₂ representa hidrógeno;

Cy₁ representa un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros, saturado o parcialmente insaturado que esta unido al resto de la molécula por cualquier
 5 átomo de N disponible, donde Cy₁ puede contener 1 o 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO₂, y donde Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₄; y

10 cada Cy₂ independientemente representa fenilo o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible, donde Cy₂ contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO₂, y donde Cy₂ está opcionalmente sustituido por uno o más R₄.

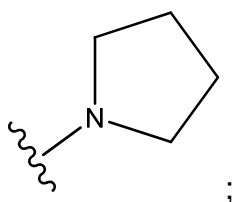
15

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

cada R₁ independientemente representa hidrógeno, C₁₋₄alcoxilo o Cy₂;

R₂ representa hidrógeno;

20 Cy₁ representa el grupo:



donde Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₄; y

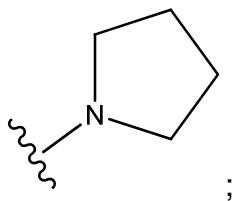
25 cada Cy₂ independientemente representa fenilo o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible, donde Cy₂ contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO₂, y donde Cy₂ está opcionalmente sustituido por uno o más R₄.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

cada R_3 independientemente representa C_{1-4} alquilo, halo C_{1-4} alquilo o halógeno, preferiblemente halo C_{1-4} alquilo o halógeno;

5 R_2 representa hidrógeno;.

Cy_1 representa el grupo:



donde Cy_1 está opcionalmente sustituido por uno o más R_4 ; y

10 cada Cy_2 independientemente representa fenilo o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible, donde Cy_2 contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO_2 , y donde Cy_2 está opcionalmente sustituido por uno o más R_4 .

15

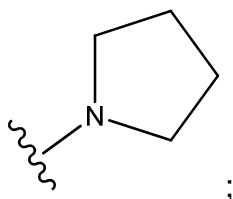
En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

cada R_1 independientemente representa hidrógeno, C_{1-4} alcoxilo o Cy_2 ;

20 cada R_3 independientemente representa C_{1-4} alquilo, halo C_{1-4} alquilo o halógeno, preferiblemente halo C_{1-4} alquilo o halógeno;

R_2 representa hidrógeno;

Cy_1 representa el grupo:



donde Cy_1 está opcionalmente sustituido por uno o más R_4 ; y

25 cada Cy_2 independientemente representa fenilo o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier

átomo de C o N disponible, donde Cy_2 contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO_2 , y donde Cy_2 está opcionalmente sustituido por uno o más R_4 .

5

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde cada R_4 independientemente representa C_{1-4} alquilo, hidroxilo, C_{1-4} alcoxilo, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo, halo C_{1-4} alquilo, hidroxí C_{1-4} alquilo, ciano C_{1-4} alquilo, halógeno, o -CN.

10

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde cada R_4 independientemente representa C_{1-4} alquilo, hidroxilo, C_{1-4} alcoxilo, halo C_{1-4} alquilo, hidroxí C_{1-4} alquilo o halógeno.

15 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

cada R_1 y R_3 independientemente representan hidrógeno, C_{1-4} alquilo, halo C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxilo, halógeno o Cy_2 ;

R_2 representa hidrógeno;

20 cada Cy_2 independientemente representa fenilo o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible, donde Cy_2 contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO_2 , y donde Cy_2 está
25 opcionalmente sustituido por uno o más R_4 ; y

cada R_4 independientemente representa C_{1-4} alquilo, hidroxilo, C_{1-4} alcoxilo, halo C_{1-4} alquilo, hidroxí C_{1-4} alquilo o halógeno.

30 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

cada R_1 independientemente representa hidrógeno, C_{1-4} alcoxilo o Cy_2 ;

R_2 representa hidrógeno;

5 cada Cy_2 independientemente representa fenilo o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible, donde Cy_2 contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO_2 , y donde Cy_2 está opcionalmente sustituido por uno o más R_4 ; y

cada R_4 independientemente representa C_{1-4} alquilo, hidroxilo, C_{1-4} alcoxilo, halo C_{1-4} alquilo, hidroxio C_{1-4} alquilo o halógeno.

10 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

cada R_3 independientemente representa C_{1-4} alquilo, halo C_{1-4} alquilo o halógeno, preferiblemente halo C_{1-4} alquilo o halógeno;

R_2 representa hidrógeno;

15 cada Cy_2 independientemente representa fenilo o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible, donde Cy_2 contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO_2 , y donde Cy_2 está
20 opcionalmente sustituido por uno o más R_4 ; y

cada R_4 independientemente representa C_{1-4} alquilo, hidroxilo, C_{1-4} alcoxilo, halo C_{1-4} alquilo, hidroxio C_{1-4} alquilo o halógeno.

25 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

cada R_1 independientemente representa hidrógeno, C_{1-4} alcoxilo o Cy_2 ;

cada R_3 independientemente representa C_{1-4} alquilo, halo C_{1-4} alquilo o halógeno, preferiblemente halo C_{1-4} alquilo o halógeno;

R_2 representa hidrógeno;

30 cada Cy_2 independientemente representa fenilo o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible, donde Cy_2 contiene 1 ó 2 heteroátomos

seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO₂, y donde Cy₂ está opcionalmente sustituido por uno o más R₄; y

5 cada R₄ independientemente representa C₁₋₄alquilo, hidroxilo, C₁₋₄alcoxilo, haloC₁₋₄alquilo, hidroxilC₁₋₄alquilo o halógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

10 cada R₁ independientemente representa hidrógeno, C₁₋₄alcoxilo o Cy₂;
R₂ representa hidrógeno;

Cy₁ representa un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros, saturado o parcialmente insaturado que está unido al resto de la molécula por cualquier átomo de N disponible, donde Cy₁ puede contener 1 o 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo
15 pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO₂, y donde Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₄;

cada Cy₂ independientemente representa fenilo o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible, donde Cy₂ contiene 1 ó 2 heteroátomos
20 seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO₂, y donde Cy₂ está opcionalmente sustituido por uno o más R₄; y

25 cada R₄ independientemente representa C₁₋₄alquilo, hidroxilo, C₁₋₄alcoxilo, haloC₁₋₄alquilo, hidroxilC₁₋₄alquilo o halógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

30 cada R₃ independientemente representa C₁₋₄alquilo, haloC₁₋₄alquilo o halógeno, preferiblemente haloC₁₋₄alquilo o halógeno;

R₂ representa hidrógeno;

Cy₁ representa un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros, saturado o parcialmente insaturado que está unido al resto de la molécula por cualquier

átomo de N disponible, donde Cy_1 puede contener 1 o 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO_2 , y donde Cy_1 está opcionalmente sustituido por uno o más R_4 ;

5 cada Cy_2 independientemente representa fenilo o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible, donde Cy_2 contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO_2 , y donde Cy_2 está
10 opcionalmente sustituido por uno o más R_4 ; y

 cada R_4 independientemente representa C_{1-4} alquilo, hidroxilo, C_{1-4} alcoxilo, halo C_{1-4} alquilo, hidroxialquilo o halógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I
15 donde:

 cada R_1 independientemente representa hidrógeno, C_{1-4} alcoxilo o Cy_2 ;

 cada R_3 independientemente representa C_{1-4} alquilo, halo C_{1-4} alquilo o halógeno, preferiblemente halo C_{1-4} alquilo o halógeno;

R_2 representa hidrógeno;

20 Cy_1 representa un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros, saturado o parcialmente insaturado que esta unido al resto de la molécula por cualquier átomo de N disponible, donde Cy_1 puede contener 1 o 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO_2 , y donde Cy_1 está
25 opcionalmente sustituido por uno o más R_4 ;

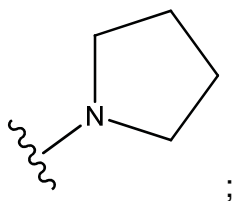
 cada Cy_2 independientemente representa fenilo o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible, donde Cy_2 contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo
30 pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO_2 , y donde Cy_2 está opcionalmente sustituido por uno o más R_4 ; y

 cada R_4 independientemente representa C_{1-4} alquilo, hidroxilo, C_{1-4}

₄alcoxilo, haloC₁₋₄alquilo, hidroxyc₁₋₄alquilo o halógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

- 5 cada R₁ independientemente representa hidrógeno, C₁₋₄alcoxilo o Cy₂;
 R₂ representa hidrógeno;
 Cy₁ representa el grupo:



donde Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₄;

- 10 cada Cy₂ independientemente representa fenilo o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible, donde Cy₂ contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO₂, y donde Cy₂ está
 15 opcionalmente sustituido por uno o más R₄; y

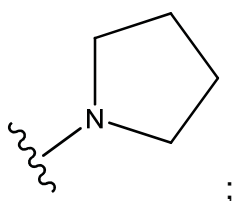
cada R₄ independientemente representa C₁₋₄alquilo, hidroxilo, C₁₋₄alcoxilo, haloC₁₋₄alquilo, hidroxyc₁₋₄alquilo o halógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I
 20 donde:

cada R₃ independientemente representa C₁₋₄alquilo, haloC₁₋₄alquilo o halógeno, preferiblemente haloC₁₋₄alquilo o halógeno;

R₂ representa hidrógeno;.

Cy₁ representa el grupo:



25

donde Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₄;

5 cada Cy_2 independientemente representa fenilo o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible, donde Cy_2 contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO_2 , y donde Cy_2 está

opcionalmente sustituido por uno o más R_4 ; y
 cada R_4 independientemente representa C_{1-4} alquilo, hidroxilo, C_{1-4} alcoxilo, halo C_{1-4} alquilo, hidroxi C_{1-4} alquilo o halógeno.

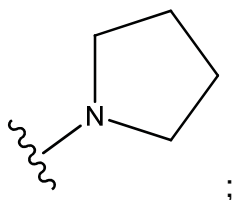
10 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

cada R_1 independientemente representa hidrógeno, C_{1-4} alcoxilo o Cy_2 ;

cada R_3 independientemente representa C_{1-4} alquilo, halo C_{1-4} alquilo o halógeno, preferiblemente halo C_{1-4} alquilo o halógeno;

15 R_2 representa hidrógeno;

Cy_1 representa el grupo:



donde Cy_1 está opcionalmente sustituido por uno o más R_4 ;

20 cada Cy_2 independientemente representa fenilo o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible, donde Cy_2 contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO_2 , y donde Cy_2 está

25 cada R_4 independientemente representa C_{1-4} alquilo, hidroxilo, C_{1-4} alcoxilo, halo C_{1-4} alquilo, hidroxi C_{1-4} alquilo o halógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde n representa de 0 a 2.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde n representa 0 ó 1.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I
5 donde:

cada R₁ y R₃ independientemente representan hidrógeno, C₁₋₄alquilo, haloC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxilo, halógeno o Cy₂;

R₂ representa hidrógeno;

10 cada Cy₂ independientemente representa fenilo o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible, donde Cy₂ contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO₂, y donde Cy₂ está opcionalmente sustituido por uno o más R₄;

15 cada R₄ independientemente representa C₁₋₄alquilo, hidroxilo, C₁₋₄alcoxilo, haloC₁₋₄alquilo, hidroxilC₁₋₄alquilo o halógeno; y

n representa 0 ó 1.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I
donde:

20 cada R₁ independientemente representa hidrógeno, C₁₋₄alcoxilo o Cy₂;

R₂ representa hidrógeno;

25 cada Cy₂ independientemente representa fenilo o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible, donde Cy₂ contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO₂, y donde Cy₂ está opcionalmente sustituido por uno o más R₄;

cada R₄ independientemente representa C₁₋₄alquilo, hidroxilo, C₁₋₄alcoxilo, haloC₁₋₄alquilo, hidroxilC₁₋₄alquilo o halógeno; y

30 n representa 0 ó 1.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

cada R_3 independientemente representa C_{1-4} alquilo, halo C_{1-4} alquilo o halógeno, preferiblemente halo C_{1-4} alquilo o halógeno;

5 R_2 representa hidrógeno;

cada Cy_2 independientemente representa fenilo o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible, donde Cy_2 contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo
10 pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO_2 , y donde Cy_2 está opcionalmente sustituido por uno o más R_4 ;

cada R_4 independientemente representa C_{1-4} alquilo, hidroxilo, C_{1-4} alcoxilo, halo C_{1-4} alquilo, hidroxio C_{1-4} alquilo o halógeno; y

n representa 0 ó 1.

15

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

cada R_1 independientemente representa hidrógeno, C_{1-4} alcoxilo o Cy_2 ;

cada R_3 independientemente representa C_{1-4} alquilo, halo C_{1-4} alquilo o
20 halógeno, preferiblemente halo C_{1-4} alquilo o halógeno;

R_2 representa hidrógeno;

cada Cy_2 independientemente representa fenilo o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible, donde Cy_2 contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo
25 pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO_2 , y donde Cy_2 está opcionalmente sustituido por uno o más R_4 ;

cada R_4 independientemente representa C_{1-4} alquilo, hidroxilo, C_{1-4} alcoxilo, halo C_{1-4} alquilo, hidroxio C_{1-4} alquilo o halógeno; y

30 n representa 0 ó 1.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

cada R_1 independientemente representa hidrógeno, C_{1-4} alcoxilo o Cy_2 ;

R_2 representa hidrógeno;

5 Cy_1 representa un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros, saturado o parcialmente insaturado que esta unido al resto de la molécula por cualquier átomo de N disponible, donde Cy_1 puede contener 1 o 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO_2 , y donde Cy_1 está
10 opcionalmente sustituido por uno o más R_4 ;

cada Cy_2 independientemente representa fenilo o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible, donde Cy_2 contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo
15 pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO_2 , y donde Cy_2 está opcionalmente sustituido por uno o más R_4 ;

cada R_4 independientemente representa C_{1-4} alquilo, hidroxilo, C_{1-4} alcoxilo, halo C_{1-4} alquilo, hidroxialquilo o halógeno; y

n representa 0 ó 1.

20

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

cada R_3 independientemente representa C_{1-4} alquilo, halo C_{1-4} alquilo o halógeno, preferiblemente halo C_{1-4} alquilo o halógeno;

25 R_2 representa hidrógeno;

Cy_1 representa un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros, saturado o parcialmente insaturado que esta unido al resto de la molécula por cualquier átomo de N disponible, donde Cy_1 puede contener 1 o 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo
30 pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO_2 , y donde Cy_1 está opcionalmente sustituido por uno o más R_4 ;

cada Cy_2 independientemente representa fenilo o un anillo aromático de

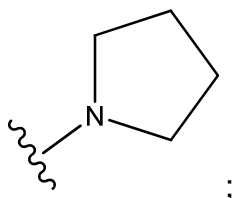
- 5 ó 6 miembros que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible, donde Cy_2 contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO_2 , y donde Cy_2 está
- 5 opcionalmente sustituido por uno o más R_4 ;
- cada R_4 independientemente representa C_{1-4} alquilo, hidroxilo, C_{1-4} alcoxilo, halo C_{1-4} alquilo, hidroxialquilo o halógeno; y
- n representa 0 ó 1.
- 10 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:
- cada R_1 independientemente representa hidrógeno, C_{1-4} alcoxilo o Cy_2 ;
- cada R_3 independientemente representa C_{1-4} alquilo, halo C_{1-4} alquilo o halógeno, preferiblemente halo C_{1-4} alquilo o halógeno;
- 15 R_2 representa hidrógeno;
- Cy_1 representa un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros, saturado o parcialmente insaturado que esta unido al resto de la molécula por cualquier átomo de N disponible, donde Cy_1 puede contener 1 o 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo
- 20 pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO_2 , y donde Cy_1 está opcionalmente sustituido por uno o más R_4 ;
- cada Cy_2 independientemente representa fenilo o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible, donde Cy_2 contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo
- 25 pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO_2 , y donde Cy_2 está opcionalmente sustituido por uno o más R_4 ;
- cada R_4 independientemente representa C_{1-4} alquilo, hidroxilo, C_{1-4} alcoxilo, halo C_{1-4} alquilo, hidroxialquilo o halógeno; y
- 30 n representa 0 ó 1.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

cada R_1 independientemente representa hidrógeno, C_{1-4} alcoxilo o Cy_2 ;

R_2 representa hidrógeno;

5 Cy_1 representa el grupo:



donde Cy_1 está opcionalmente sustituido por uno o más R_4 ;

10 cada Cy_2 independientemente representa fenilo o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible, donde Cy_2 contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO_2 , y donde Cy_2 está opcionalmente sustituido por uno o más R_4 ;

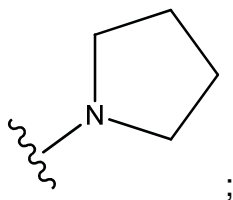
15 cada R_4 independientemente representa C_{1-4} alquilo, hidroxilo, C_{1-4} alcoxilo, halo C_{1-4} alquilo, hidroxi C_{1-4} alquilo o halógeno; y n representa 0 ó 1.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

20 cada R_3 independientemente representa C_{1-4} alquilo, halo C_{1-4} alquilo o halógeno, preferiblemente halo C_{1-4} alquilo o halógeno;

R_2 representa hidrógeno;

Cy_1 representa el grupo:



25 donde Cy_1 está opcionalmente sustituido por uno o más R_4 ;

cada Cy_2 independientemente representa fenilo o un anillo aromático de

5 ó 6 miembros que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible, donde Cy₂ contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO₂, y donde Cy₂ está
 5 opcionalmente sustituido por uno o más R₄;

cada R₄ independientemente representa C₁₋₄alquilo, hidroxilo, C₁₋₄alcoxilo, haloC₁₋₄alquilo, hidroxilC₁₋₄alquilo o halógeno; y
 n representa 0 ó 1.

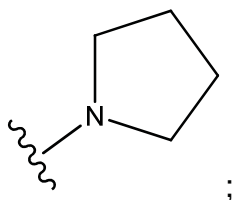
10 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

cada R₁ independientemente representa hidrógeno, C₁₋₄alcoxilo o Cy₂;

cada R₃ independientemente representa C₁₋₄alquilo, haloC₁₋₄alquilo o halógeno, preferiblemente haloC₁₋₄alquilo o halógeno;

15 R₂ representa hidrógeno;

Cy₁ representa el grupo:



donde Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₄;

20 cada Cy₂ independientemente representa fenilo o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible, donde Cy₂ contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO₂, y donde Cy₂ está
 opcionalmente sustituido por uno o más R₄;

25 cada R₄ independientemente representa C₁₋₄alquilo, hidroxilo, C₁₋₄alcoxilo, haloC₁₋₄alquilo, hidroxilC₁₋₄alquilo o halógeno; y
 n representa 0 ó 1.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde m representa de 0 a 2, preferiblemente de 0 a 1.

5 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde m representa 1.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde n representa 0 ó 1.

10 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

cada R_1 y R_3 independientemente representan hidrógeno, C_{1-4} alquilo, halo C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxilo, halógeno o Cy_2 ;

R_2 representa hidrógeno;

15 cada Cy_2 independientemente representa fenilo o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible, donde Cy_2 contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO_2 , y donde Cy_2 está
20 opcionalmente sustituido por uno o más R_4 ;

cada R_4 independientemente representa C_{1-4} alquilo, hidroxilo, C_{1-4} alcoxilo, halo C_{1-4} alquilo, hidroxialquilo o halógeno;

n representa 0 ó 1; y

m representa 1.

25 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

cada R_1 independientemente representa hidrógeno, C_{1-4} alcoxilo o Cy_2 ;

R_2 representa hidrógeno;

30 cada Cy_2 independientemente representa fenilo o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible, donde Cy_2 contiene 1 ó 2 heteroátomos

seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO₂, y donde Cy₂ está opcionalmente sustituido por uno o más R₄;

- 5 cada R₄ independientemente representa C₁₋₄alquilo, hidroxilo, C₁₋₄alcoxilo, haloC₁₋₄alquilo, hidroxilC₁₋₄alquilo o halógeno;
n representa 0 ó 1; y
m representa 1.

10 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

- cada R₃ independientemente representa C₁₋₄alquilo, haloC₁₋₄alquilo o halógeno, preferiblemente haloC₁₋₄alquilo o halógeno;
R₂ representa hidrógeno;
cada Cy₂ independientemente representa fenilo o un anillo aromático de 15 5 ó 6 miembros que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible, donde Cy₂ contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO₂, y donde Cy₂ está opcionalmente sustituido por uno o más R₄;
- 20 cada R₄ independientemente representa C₁₋₄alquilo, hidroxilo, C₁₋₄alcoxilo, haloC₁₋₄alquilo, hidroxilC₁₋₄alquilo o halógeno;
n representa 0 ó 1; y
m representa 1.

25 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

- cada R₁ independientemente representa hidrógeno, C₁₋₄alcoxilo o Cy₂;
cada R₃ independientemente representa C₁₋₄alquilo, haloC₁₋₄alquilo o halógeno, preferiblemente haloC₁₋₄alquilo o halógeno;
- 30 R₂ representa hidrógeno;
cada Cy₂ independientemente representa fenilo o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier

átomo de C o N disponible, donde Cy_2 contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO_2 , y donde Cy_2 está opcionalmente sustituido por uno o más R_4 ;

5 cada R_4 independientemente representa C_{1-4} alquilo, hidroxilo, C_{1-4} alcoxilo, halo C_{1-4} alquilo, hidroxio C_{1-4} alquilo o halógeno;

n representa 0 ó 1; y

m representa 1.

10 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

cada R_1 independientemente representa hidrógeno, C_{1-4} alcoxilo o Cy_2 ;

R_2 representa hidrógeno;

15 Cy_1 representa un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros, saturado o parcialmente insaturado que está unido al resto de la molécula por cualquier átomo de N disponible, donde Cy_1 puede contener 1 o 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO_2 , y donde Cy_1 está opcionalmente sustituido por uno o más R_4 ;

20 cada Cy_2 independientemente representa fenilo o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible, donde Cy_2 contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO_2 , y donde Cy_2 está

25 opcionalmente sustituido por uno o más R_4 ;

cada R_4 independientemente representa C_{1-4} alquilo, hidroxilo, C_{1-4} alcoxilo, halo C_{1-4} alquilo, hidroxio C_{1-4} alquilo o halógeno;

n representa 0 ó 1; y

m representa 1.

30

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

cada R_3 independientemente representa C_{1-4} alquilo, halo C_{1-4} alquilo o halógeno, preferiblemente halo C_{1-4} alquilo o halógeno;

R_2 representa hidrógeno;

5 Cy_1 representa un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros, saturado o parcialmente insaturado que esta unido al resto de la molécula por cualquier átomo de N disponible, donde Cy_1 puede contener 1 o 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO_2 , y donde Cy_1 está opcionalmente sustituido por uno o más R_4 ;

10 cada Cy_2 independientemente representa fenilo o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible, donde Cy_2 contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO_2 , y donde Cy_2 está
15 opcionalmente sustituido por uno o más R_4 ;

cada R_4 independientemente representa C_{1-4} alquilo, hidroxilo, C_{1-4} alcoxilo, halo C_{1-4} alquilo, hidroxio C_{1-4} alquilo o halógeno;

n representa 0 ó 1; y

m representa 1.

20

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

cada R_1 independientemente representa hidrógeno, C_{1-4} alcoxilo o Cy_2 ;

25 cada R_3 independientemente representa C_{1-4} alquilo, halo C_{1-4} alquilo o halógeno, preferiblemente halo C_{1-4} alquilo o halógeno;

R_2 representa hidrógeno;

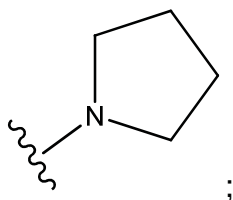
30 Cy_1 representa un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros, saturado o parcialmente insaturado que esta unido al resto de la molécula por cualquier átomo de N disponible, donde Cy_1 puede contener 1 o 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO_2 , y donde Cy_1 está opcionalmente sustituido por uno o más R_4 ;

5 cada Cy_2 independientemente representa fenilo o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible, donde Cy_2 contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO_2 , y donde Cy_2 está opcionalmente sustituido por uno o más R_4 ;

10 cada R_4 independientemente representa C_{1-4} alquilo, hidroxilo, C_{1-4} alcoxilo, halo C_{1-4} alquilo, hidroxio C_{1-4} alquilo o halógeno;
 n representa 0 ó 1; y
 m representa 1.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

15 cada R_1 independientemente representa hidrógeno, C_{1-4} alcoxilo o Cy_2 ;
 R_2 representa hidrógeno;
 Cy_1 representa el grupo:



20 donde Cy_1 está opcionalmente sustituido por uno o más R_4 ;
 cada Cy_2 independientemente representa fenilo o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible, donde Cy_2 contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO_2 , y donde Cy_2 está opcionalmente sustituido por uno o más R_4 ;

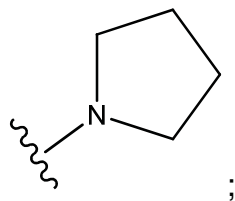
25 cada R_4 independientemente representa C_{1-4} alquilo, hidroxilo, C_{1-4} alcoxilo, halo C_{1-4} alquilo, hidroxio C_{1-4} alquilo o halógeno;
 n representa 0 ó 1; y
 m representa 1.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

cada R_3 independientemente representa C_{1-4} alquilo, halo C_{1-4} alquilo o halógeno, preferiblemente halo C_{1-4} alquilo o halógeno;

5 R_2 representa hidrógeno;.

Cy_1 representa el grupo:



donde Cy_1 está opcionalmente sustituido por uno o más R_4 ;

10 cada Cy_2 independientemente representa fenilo o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible, donde Cy_2 contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO_2 , y donde Cy_2 está opcionalmente sustituido por uno o más R_4 ;

15 cada R_4 independientemente representa C_{1-4} alquilo, hidroxilo, C_{1-4} alcoxilo, halo C_{1-4} alquilo, hidroxil C_{1-4} alquilo o halógeno;

n representa 0 ó 1; y

m representa 1.

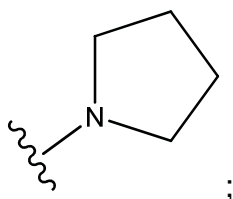
20 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

cada R_1 independientemente representa hidrógeno, C_{1-4} alcoxilo o Cy_2 ;

cada R_3 independientemente representa C_{1-4} alquilo, halo C_{1-4} alquilo o halógeno, preferiblemente halo C_{1-4} alquilo o halógeno;

25 R_2 representa hidrógeno;

Cy_1 representa el grupo:



donde Cy_1 está opcionalmente sustituido por uno o más R_4 ;

5 cada Cy_2 independientemente representa fenilo o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible, donde Cy_2 contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO_2 , y donde Cy_2 está opcionalmente sustituido por uno o más R_4 ;

10 cada R_4 independientemente representa C_{1-4} alquilo, hidroxilo, C_{1-4} alcoxilo, halo C_{1-4} alquilo, hidroxio C_{1-4} alquilo o halógeno;

n representa 0 ó 1; y

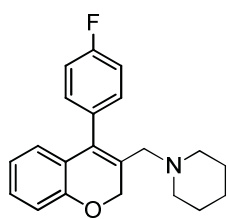
m representa 1.

15 Asimismo, la presente invención cubre todas las combinaciones posibles de las realizaciones particulares y preferidas descritas aquí arriba.

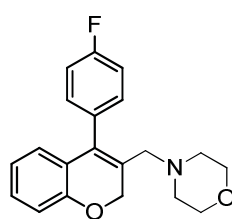
En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I que producen más de un 50% de inhibición de la interacción TCR-Nck en linfocitos T a 10 μ M, más preferiblemente a 1 μ M y aún más preferiblemente a 0,1 μ M, en un ensayo de TCR-Nck in vitro, como el que se describe en el ejemplo 1.

20

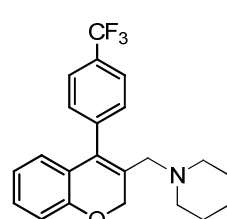
En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I seleccionado de entre:



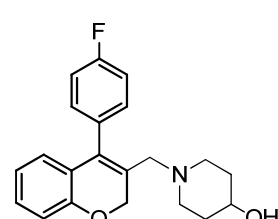
ECRA4



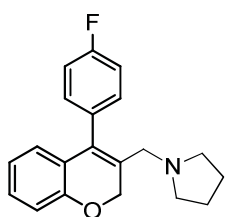
ECRA5



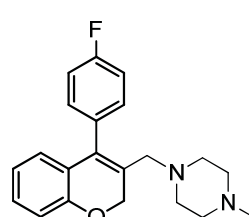
ECRA12



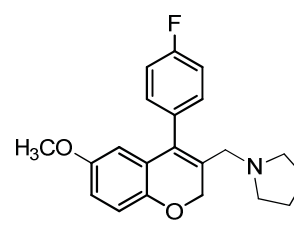
ECRA15



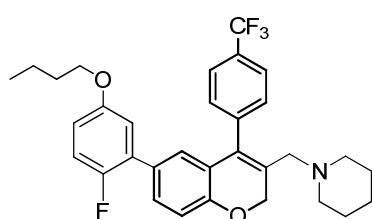
ECRA20



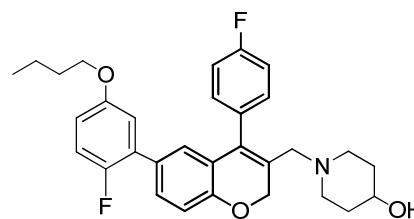
ECRA21



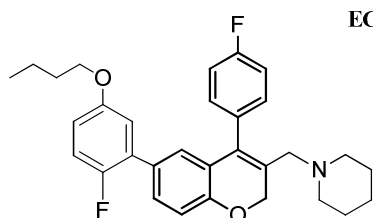
ECRA24



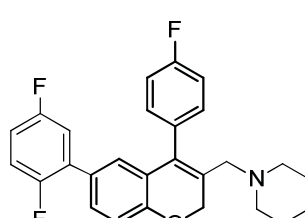
ECRB4



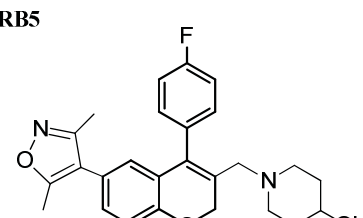
ECRB5



ECRB6



ECRB9



ECRB10

Los compuestos de la presente invención contienen uno o más nitrógenos básicos y podrían por tanto formar sales con ácidos, tanto orgánicos como inorgánicos. Ejemplos de dichas sales incluyen: sales con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido perclórico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico; y sales con ácidos orgánicos, como ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido acético, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido

- láctico, ácido tartárico, ácido malónico, ácido glicólico, ácido succínico y ácido propiónico, entre otros. Algunos compuestos de la presente invención podrían contener uno o más protones ácidos y por tanto podrían formar también sales con bases. Ejemplos de dichas sales incluyen: sales con cationes inorgánicos como sodio, potasio, calcio, magnesio, litio, aluminio, zinc, etc.; y sales formadas con aminas farmacéuticamente aceptables como amoníaco, alquilaminas, hidroxialquilaminas, lisina, arginina, *N*-metilglucamina, procaína y similares.
- 5
- 10 No hay limitación en el tipo de sal que se puede utilizar, con la condición de que cuando se usen con fines terapéuticos sean farmacéuticamente aceptables. Se entiende por sales farmacéuticamente aceptables aquellas sales que, a criterio médico, son adecuadas para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos u otros mamíferos sin provocar una toxicidad
- 15 indebida, irritación, respuesta alérgica o similar. Las sales farmacéuticamente aceptables son ampliamente conocidas por cualquier experto en la materia.

Las sales de un compuesto de fórmula I pueden obtenerse durante el aislamiento final y purificación de los compuestos de la invención o bien

20 pueden prepararse por tratamiento de un compuesto de fórmula I con una cantidad suficiente del ácido o la base deseados para dar la sal de una forma convencional. Las sales de los compuestos de fórmula I se pueden transformar a su vez en otras sales de compuestos de fórmula I por intercambio de iones mediante una resina de intercambio iónico.

25

- Los compuestos de fórmula I y sus sales pueden diferir en ciertas propiedades físicas, pero son equivalentes a efectos de la invención. Todas las sales de los compuestos de fórmula I quedan incluidas dentro del ámbito de la invención.
- 30 Los compuestos de la presente invención pueden formar complejos con disolventes en los que se hacen reaccionar o desde los que se hacen precipitar o cristalizar. Estos complejos se conocen como solvatos. Tal como se utiliza

aquí, el término solvato se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (un compuesto de fórmula I o una sal del mismo) y un disolvente. Ejemplos de disolventes incluyen los disolventes farmacéuticamente aceptables como agua, etanol y similares. Un complejo con agua se conoce
5 como hidrato. Los solvatos de los compuestos de la invención (o sus sales), incluyendo hidratos, quedan incluidos dentro del ámbito de la invención.

Los compuestos de fórmula I pueden existir en diferentes formas físicas, es decir en forma amorfa y formas cristalinas. Asimismo, los compuestos de la
10 presente invención pueden tener la capacidad de cristalizar de más de una forma, una característica que se conoce como polimorfismo. Los polimorfos se pueden diferenciar por varias propiedades físicas bien conocidas por los entendidos en la materia como por ejemplo sus difractogramas de rayos X, puntos de fusión o solubilidad. Todas las formas físicas de los compuestos de
15 fórmula I, incluyendo todas sus formas polimórficas ("polimorfos"), quedan incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

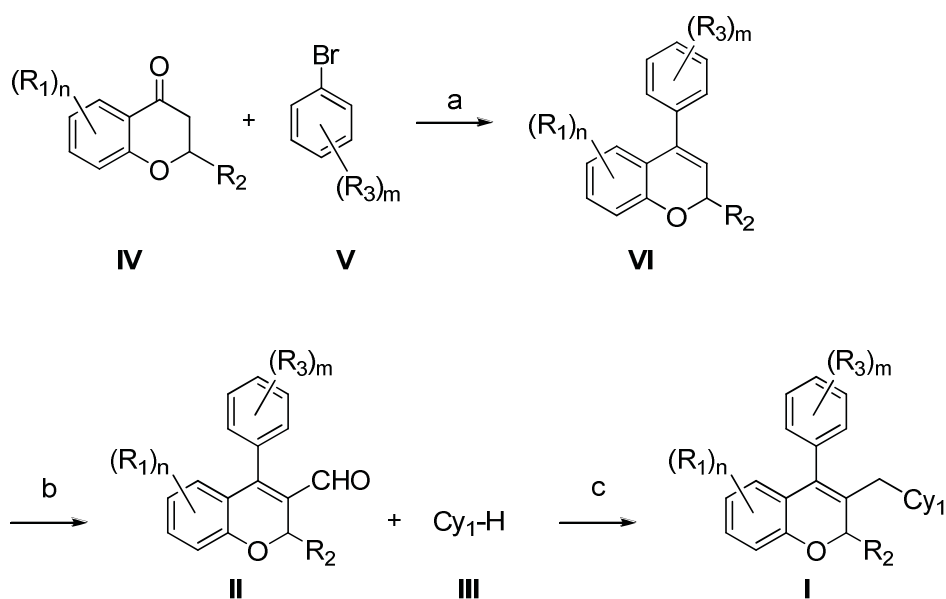
Algunos compuestos de la presente invención podrían existir en forma de varios diastereoisómeros y/o varios isómeros ópticos. Los diastereoisómeros
20 pueden separarse mediante técnicas convencionales como la cromatografía o la cristalización fraccionada. Los isómeros ópticos pueden ser resueltos mediante el uso de técnicas convencionales de resolución óptica, para dar los isómeros ópticamente puros. Esta resolución puede realizarse sobre los intermedios de síntesis que sean quirales o bien sobre los productos de fórmula
25 I. Los isómeros ópticamente puros también pueden ser obtenidos individualmente empleando síntesis enantioespecíficas. La presente invención cubre tanto los isómeros individuales como sus mezclas (por ejemplo mezclas racémicas o mezclas de diastereoisómeros), tanto si se obtienen por síntesis como mezclándolos físicamente.

30

Los compuestos de fórmula I pueden obtenerse siguiendo los procedimientos descritos a continuación. Como será evidente para un experto en la materia, el

- método preciso utilizado para la preparación de un compuesto dado puede variar en función de su estructura química. Asimismo, en alguno de los procedimientos que se detallan a continuación puede ser necesario o conveniente proteger los grupos reactivos o lábiles mediante grupos protectores convencionales. Tanto la naturaleza de dichos grupos protectores como los procedimientos para su introducción y eliminación son bien conocidos y forman parte del estado de la técnica (véase por ejemplo Greene T.W. y Wuts P.G.M, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 3^a edición, 1999). A título de ejemplo, como grupo protector de una función amino puede emplearse el grupo tetrahidropiraniilo (THP). Siempre que esté presente algún grupo protector, será necesaria una posterior etapa de desprotección, que se realiza en las condiciones habituales en síntesis orgánica, como las descritas en la referencia mencionada más arriba.
- 15 Excepto que se indique lo contrario, en los métodos que se describen a continuación los significados de los distintos sustituyentes son los significados descritos anteriormente en relación con un compuesto de fórmula I.

20 En general, los compuestos de fórmula I se pueden obtener por el método descrito en el esquema 1:



Esquema 1

donde R_1 , R_2 , R_3 , Cy_1 , n y m tienen el significado descrito anteriormente en relación con un compuesto de fórmula **I**.

5 En la etapa a, la reacción entre un compuesto de fórmula **IV** y el bromoderivado de fórmula **V** en presencia de un metal tal como magnesio (condiciones de Grignard), en presencia de un disolvente tal como tetrahidrofurano da lugar a un compuesto de fórmula **VI**.

10 La etapa b de formilación puede llevarse a cabo entre un compuesto de fórmula **VI** con cloruro de fosforilo y dimetilformamida para obtener un compuesto de fórmula **II**.

15 La etapa c puede llevarse a cabo entre un compuesto de fórmula **II** con un compuesto de fórmula **III** para obtener en una o más etapas de reacción, un compuesto de fórmula **I**. Un ejemplo de este tipo de reacción es la aminación reductora de un compuesto de fórmula **II** en presencia de un compuesto de fórmula **III** para obtener un compuesto de fórmula **I**.

20 Los compuestos de fórmula **III**, **IV** y **V** son comerciales o se pueden preparar por métodos ampliamente descritos en la bibliografía, y pueden estar convenientemente protegidos.

25 Asimismo, algunos compuestos de la presente invención se pueden obtener a partir de otros compuestos de fórmula **I** mediante reacciones de transformación de grupos funcionales adecuadas, en una o más etapas, utilizando reacciones ampliamente conocidas en química orgánica bajo las condiciones experimentales habituales.

Dichas interconversiones incluyen, por ejemplo:

30

la reducción de un grupo nitro para dar un grupo amino, por ejemplo por por tratamiento con hidrógeno, hidrazina o ácido fórmico en presencia de un

catalizador adecuado como Pd/C; o bien, por tratamiento con borohidruro de sodio en presencia de NiCl₂, o el SnCl₂;

5 la sustitución de una amina primaria o secundaria por tratamiento con un agente alquilante en condiciones estándar; o bien por aminación reductora, esto es, por tratamiento con un aldehído o cetona en presencia de un agente reductor como el cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro de sodio;

10 la transformación de una amina en una sulfonamida por reacción con un haluro de sulfonilo, tal como cloruro de sulfonilo, opcionalmente en presencia de cantidades catalíticas de una base tal como 4-dimetilaminopiridina, en un disolvente adecuado tal como dioxano, cloroformo, diclorometano o piridina, opcionalmente en presencia de una base tal como trietilamina o piridina;

15 la transformación de una amina en una amida, carbamato o urea bajo condiciones estándar;

la alquilación de una amida por tratamiento con un agente alquilante en condiciones básicas;

20

la conversión de un alcohol en un éter, ester o carbamato bajo condiciones estándar;

25 la alquilación de un tiol para obtener un tioéter, en condiciones estándar;

25

la oxidación parcial o total de un alcohol para obtener cetonas, aldehídos o ácidos carboxílicos en condiciones estándar de oxidación;

30 la reducción de un aldehído o cetona a alcohol, por tratamiento con un agente reductor como borohidruro sódico;

la reducción de un ácido carboxílico o de un derivado de ácido

carboxílico a alcohol por tratamiento con un agente reductor como hidruro de diisobutilaluminio o LiAlH_4 ;

5 la oxidación de un tioéter a sulfóxido o sulfona en condiciones estándar;

la transformación de un alcohol en un halógeno por tratamiento con SOCl_2 , PBr_3 , bromuro de tetrabutilamonio en presencia de P_2O_5 , o PI_3 ;

10 la transformación de un átomo de halógeno en una amina por reacción con una amina, opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado, y preferiblemente calentando;

la transformación de una amida primaria en un grupo $-\text{CN}$ o viceversa, de un grupo $-\text{CN}$ en una amida mediante condiciones estándar.

15

Igualmente, cualquiera de los anillos aromáticos de los compuestos de la presente invención puede experimentar reacciones de sustitución electrófila aromática o sustitución nucleófila aromática, ampliamente descritas en la bibliografía.

20

Algunas de estas reacciones de interconversión se explican con más detalle en los ejemplos.

25 Como será evidente para los entendidos en la materia, estas reacciones de interconversión se pueden llevar a cabo tanto sobre los compuestos de fórmula I como sobre cualquier intermedio de síntesis adecuado de los mismos.

30 Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de la presente invención actúan inhibiendo la interacción TCR-Nck en linfocitos T. Por ello, estos compuestos podrían ser útiles para el tratamiento de aquellas enfermedades en las que la participación de la interacción TCR-Nck en linfocitos T es importante en mamíferos, incluyendo seres humanos. Tales

enfermedades incluyen, sin limitación, el rechazo de transplantes; enfermedades inmunes, autoinmunes o inflamatorias; enfermedades neurodegenerativas; y trastornos proliferativos (véase por ejemplo O'Shea J.J. et al, *Nat. Rev. Drug Discov.* 2004, 3(7):555-64; Cetkovic-Cvrlje M. et al, *Curr. Pharm. Des.* 2004, 10(15):1767-84; Cetkovic-Cvrlje M. et al, *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*, 2004, 52(2):69-82).

A título de ejemplo, entre las reacciones de rechazo de transplantes, tanto agudos como crónicos, que pueden tratarse con los compuestos de la presente invención se incluye cualquier tipo de xenotrasplante o aloinjerto de células, tejidos o órganos, tal como corazón, pulmón, hígado, riñón, páncreas, útero, articulaciones, islotes pancreáticos, médula ósea, miembros, cornea, piel, hepatocitos, células beta pancreáticas, células pluripotenciales, células neuronales y células de miocardio, así como reacciones de injerto contra huésped (véase por ejemplo Rousvoal G. et al, *Transpl Int* 2006, 19(12):1014-21; Borie DC. et al, *Transplantation* 2005, 79(7):791-801; Paniagua R. et al, *Transplantation* 2005, 80(9):1283-92; Higuchi T. et al, *J Heart Lung Transplant.* 2005, 24(10):1557-64; Säemann MD. et al, *Transpl. Int.* 2004, 17(9):481-89; Silva Jr HT. et al, *Drugs* 2006, 66(13):1665-1684).

Entre las enfermedades inmunes, autoinmunes o inflamatorias que pueden tratarse con los compuestos de la invención se incluyen las enfermedades reumáticas (por ejemplo artritis reumatoide y artritis psoriásica), trastornos hematológicos autoinmunes (por ejemplo anemia hemolítica, anemia aplásica, trombocitopenia idiopática y neutropenia), gastritis autoinmune y enfermedades inflamatorias intestinales (por ejemplo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), esclerodermia, diabetes de tipo I y complicaciones de la diabetes, hepatitis B, hepatitis C, cirrosis biliar primaria, miastenia grave, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, eczema, quemaduras solares de la piel, supresión de la replicación de VIH, infertilidad de origen autoinmune, enfermedad de tiroides de origen autoinmune (enfermedad de Grave), cistitis intersticial y reacciones alérgicas mediadas por

mastocitos tales como asma, angioedema, anafilaxia, bronquitis, rinitis y sinusitis (véase por ejemplo Sorbera LA. et al, *Drugs of the Future* 2007, 32(8):674-680; O'Shea J.J. et al, *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2004, 3(7):555-64; Cetkovic-Cvrlje M. et al, *Curr. Pharm. Des.* 2004, 10(15):1767-84; Muller-Ladner U. et al, *J. Immunol.* 2000, 164(7): 3894-3901; Walker JG. et al, *Ann. Rheum. Dis.* 2006, 65(2):149-56; Milici AJ. et al, *Arthritis Rheum.* 2006, 54 (9, Suppl): abstr 789; Kremer JM. et al, *Arthritis Rheum.* 2006, 54, 4116, presentation no. L40; Cetkovic-Cvrlje M. et al, *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*, 2004, 52(2):69-82; Malaviya R. et al, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000, 295(3):912-26; Malaviya R. et al, *J. Biol. Chem.* 1999, 274(38):27028-38; Wilkinson B et al, *Ann. Rheum. Dis.* 2007, 66(Suppl 2): Abst THU0099; Matsumoto M. et al, *J Immunol.* 1999, 162(2):1056-63).

Como ejemplo de enfermedades neurodegenerativas que pueden tratarse con los compuestos de la invención se pueden mencionar la esclerosis lateral amiotrófica y la enfermedad de Alzheimer (véase por ejemplo Trieu VN. et al, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000, 267(1):22-5).

Como ejemplos de trastornos proliferativos que pueden tratarse con los compuestos de la invención se pueden mencionar las leucemias, los linfomas, glioblastoma multiforme, carcinoma de colon, así como las complicaciones tromboembólicas y alérgicas asociadas a estas enfermedades (véase por ejemplo Sudbeck EA. et al, *Clin. Cancer Res.* 1999, 5(6):1569-82; Narla RK. et al, *Clin. Cancer Res.* 1998, 4(10):2463-71; Lin Q. et al, *Am J. Pathol.* 2005, 167(4):969-80; Tibbles HE. et al, *J. Biol. Chem.* 2001, 276(21):17815-22).

Los ensayos biológicos que pueden utilizarse para determinar la capacidad de un compuesto para inhibir la interacción TCR-Nck en linfocitos T son ampliamente conocidos. Por ejemplo, un compuesto que inhiba la interacción TCR-Nck como éstos mostrados en el Ejemplo 1, debe inhibir la polimerización del citoesqueleto de actina inducida en linfocitos T tras la estimulación del TCR, tal y como se muestra en el Ejemplo 2. Otros ensayos *in vitro* que se pueden

emplear para medir la actividad inhibidora de la interacción de TCR-Nck en linfocitos T incluyen ensayos celulares, como por ejemplo, la inhibición de proliferación de los linfocitos T tras la estimulación del TCR (Ejemplo 3) y la inhibición de la secreción de citoquinas por linfocitos T provocada por la estimulación del TCR (Ejemplo 4). La actividad inmunosupresora de los compuestos de la presente invención se pueden ensayar usando modelos animales *in vivo* estándar para enfermedades inmunes y autoinmunes, los cuales son bien conocidos y forman parte del estado de la técnica. Por ejemplo, pueden usarse los siguientes ensayos: hipersensibilidad retardada (*delayed-type hypersensitivity*, DTH) (véase por ejemplo el método descrito en Kudlacz E. et al, Am. J. Transplant. 2004, 4(1):51-7, cuyo contenido queda incorporado aquí por referencia), modelos de artritis reumatoide tales como la artritis inducida por colágeno (véase por ejemplo el método descrito en Holmdahl R et al, APMIS, 1989, 97(7):575-84, cuyo contenido queda incorporado aquí por referencia), modelos de esclerosis múltiple tales como la encefalomiелitis experimental autoinmune (*experimental autoimmune encephalomyelitis*, EAE) (véase por ejemplo el método descrito en González-Rey et al, Am. J. Pathol. 2006, 168(4): 1179-88, cuyo contenido queda incorporado aquí por referencia) y modelos de rechazo de transplantes (véase por ejemplo los varios modelos animales descritos en las referencias citadas anteriormente en relación al tratamiento del rechazo a transplante, incorporados aquí por referencia).

Para seleccionar compuestos activos, el ensayo a 10 μM debe resultar en una actividad de más del 50% de inhibición en el test mencionado en el Ejemplo 1. Más preferiblemente, los compuestos deberían presentar más del 50% de inhibición a 1 μM , y aún más preferiblemente, deberían presentar más del 50% de inhibición a 0,1 μM .

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención (o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes deben ser "aceptables" en el

sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la composición y de no ser perjudiciales para quién tome dicha composición.

5 Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados en forma de cualquier formulación farmacéutica, la naturaleza de la cual, como es bien sabido, dependerá de la naturaleza del principio activo y de su vía de administración. En principio se puede utilizar cualquier vía de administración, por ejemplo oral, parenteral, nasal, ocular, rectal, y tópica.

10 Las composiciones sólidas para la administración oral incluyen comprimidos, granulados y cápsulas. En cualquier caso el método de fabricación está basado en una mezcla simple, granulación seca o granulación húmeda del principio activo con excipientes. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes tales como lactosa, celulosa microcristalina, manitol o hidrogenofosfato cálcico; 15 agentes aglutinantes como por ejemplo almidón, gelatina o polivinilpirrolidona; disgregantes como carboximetilalmidón sódico o croscarmelosa sódica; y agentes lubricantes como por ejemplo estearato magnésico, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden ser además recubiertos con excipientes adecuados y mediante técnicas conocidas con el objeto de retrasar su 20 disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y así conseguir una acción sostenida durante un mayor período de tiempo, o simplemente para mejorar sus propiedades organolépticas o su estabilidad. El principio activo puede también ser incorporado por recubrimiento sobre *pellets* inertes mediante el uso de polímeros filmógenos naturales o sintéticos. También es posible la 25 realización de cápsulas de gelatina blanda, en las que el principio activo se mezcla con agua o con medio oleoso, por ejemplo aceite de coco, parafina líquida o aceite de oliva.

30 Se pueden obtener polvos y granulados para la preparación de suspensiones orales mediante la adición de agua, mezclando el principio activo con agentes dispersantes o humectantes; suspensantes y conservantes. También pueden

añadirse otros excipientes, por ejemplo edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

5 Como formas líquidas para la administración oral se pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires que contienen diluyentes inertes comúnmente utilizados, tales como agua destilada, etanol, sorbitol, glicerol, polietilenglicoles (macrogoles) y propilénglicol. Dichas composiciones pueden también contener coadyuvantes como agentes humectantes, suspensantes, edulcorantes, aromatizantes, conservantes y reguladores de pH.

10

Preparaciones inyectables, de acuerdo con la presente invención, para la administración parenteral, comprenden soluciones, suspensiones o emulsiones estériles, en un solvente acuoso o no acuoso como propilénglicol, polietilénglicol o aceites vegetales. Estas composiciones pueden también
15 contener coadyuvantes, como humectantes, emulsionantes, dispersantes y conservantes. Podrían ser esterilizadas por cualquiera de los métodos conocidos o preparadas como composiciones sólidas estériles que serán disueltas en agua o cualquier otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de uso. También es posible partir de materias primas estériles y
20 mantenerlas en estas condiciones durante todo el proceso de fabricación.

Para la administración rectal, el principio activo puede ser formulado preferentemente como supositorio en una base oleosa, como por ejemplo aceites vegetales o glicéridos semisintéticos sólidos, o en una base hidrófila
25 como polietilenglicoles (macrogol).

Los compuestos de la invención pueden también ser formulados para su aplicación tópica para el tratamiento de patologías en zonas o órganos accesibles por esta vía, como ojos, piel y tracto intestinal. Formulaciones
30 incluyen cremas, lociones, geles, polvos, soluciones y parches en las que el compuesto se encuentra dispersado o disuelto en excipientes adecuados.

Para la administración nasal o por inhalación, el compuesto puede presentarse formulado en forma de aerosol de dónde es convenientemente liberado con el empleo de propelentes adecuados.

- 5 La dosificación y la frecuencia de las dosis variarán en función de la naturaleza y gravedad de la enfermedad a tratar, la edad, la condición general y el peso del paciente, así como también del compuesto particular administrado y la vía de administración, entre otros factores. A título de ejemplo, un rango adecuado de dosificación oscila entre alrededor de 0,01 mg/Kg y alrededor de 100 mg/Kg
10 por día, que pueden administrarse como dosis única o en varias tomas.

La invención se ilustra a continuación mediante los siguientes ejemplos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

15

Figura 1: Se muestra el efecto inhibitor de los compuestos ECRA20, ECRA24 y CBM-1 (descrito en WO2010000900, cuyo contenido queda incorporado aquí por referencia) sobre la interacción entre el TCR, a través de CD3 ϵ , y el dominio SH3.1 de Nck en un ensayo de “pull-down” in vitro.

20

Figura 2: Se muestra el efecto de los compuestos ECRA20, ECRA24 y CBM-1 sobre la polimerización del citoesqueleto de actina inducida en linfocitos T tras la estimulación del TCR. Nck es una proteína conocida en cuanto a su papel en la polimerización del citoesqueleto de actina.

25

Figura 3: Los compuestos ECRA20, ECRA24 y CBM-1 suprimen la proliferación de los linfocitos T en respuesta a la estimulación del TCR. Esto demuestra que los mencionados compuestos tienen un efecto supresor sobre la activación de los linfocitos T.

30

Figura 4: Los compuestos ECRA20, ECRA24 y CBM-1 inhiben la producción de citoquinas por linfocitos T provocada por la estimulación del TCR. Muestra el

efecto inhibitor de los compuestos sobre la producción de citoquinas relevantes en inflamación y enfermedades autoinmunes.

EJEMPLOS

5

La síntesis de los compuestos descritos se abordó utilizando reactivos comerciales sin purificación previa y disolventes de calidad convencional, excepto cuando fueron necesarias condiciones anhidras, en las cuales se utilizaron disolventes provenientes de un sistema de anhidrización "Pure Solv™ Solvent Purification System". La purificación por cromatografía en columna se llevó a cabo utilizando sílice 60 A C.C. 35-70 μm y en el caso de la cromatografía preparativa, se emplearon placas de sílica gel 60 F254 0.5 nm.

La pureza y la identidad de los compuestos descritos se determinaron por resonancia magnética nuclear (RMN) y espectrometría de masas. Las experiencias de RMN se realizaron en cloroformo deuterado y a temperatura ambiente, utilizando para ello un aparato Varian Unity 400 (400 MHz). La determinación de la masa exacta se ha llevado a cabo con un equipo Acquity UPLC de Waters utilizando para la detección la técnica de ionización por electroespray y mezclas acetonitrilo-agua como eluyente.

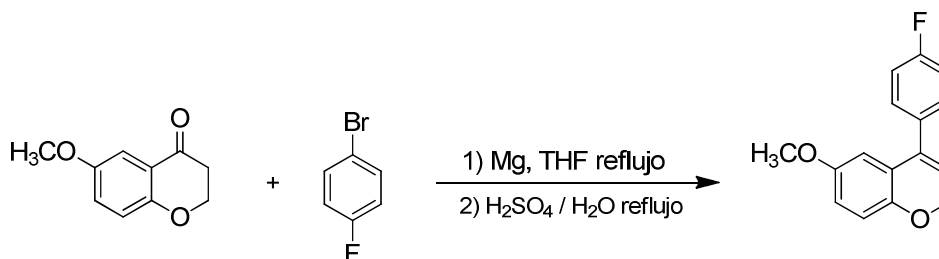
20

EJEMPLO ECRA24

1-((4-(4-Fluorofenil)-6-metoxi-2H-cromen-3-il)metil)pirrolidina

25

a) 4-(4-Fluorofenil)-6-metoxi-2H-cromeno



Una disolución de 4-fluoro-1-bromobenceno (1,5 eq.) en THF anhidro (8 ml/mmol de benceno derivado), se añadió gota a gota y bajo atmósfera inerte sobre virutas de magnesio (10 eq.). La mezcla se activó mediante la adición de 1,2-dibromoetano y se calentó a reflujo durante 3 h. Una vez enfriada a

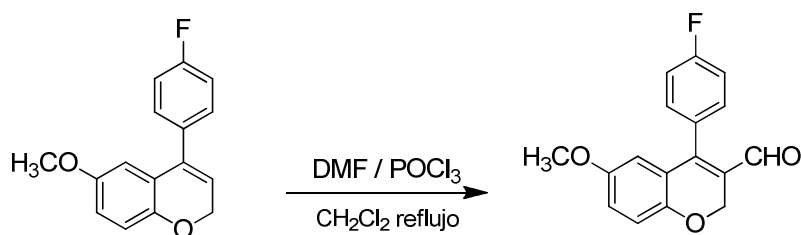
5 temperatura ambiente, se añadió gota a gota una disolución de la correspondiente 6-metoxicroman-4-ona (1 eq.) en THF anhidro (12 ml/mmol cromanona) y se calentó a reflujo durante 3,5 h (Glennon, R. A.; Liebowitz, S. J. Med. Chem. 1982, 24 (4), 393-397). Una vez alcanzada la temperatura ambiente, se añadió NH_4Cl acuoso saturado (12 ml/mmol cromanona) a lo largo

10 de 15 minutos. El producto se extrajo con *t*-butil metil éter (3 x 5 ml/mmol cromanona) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado hasta neutralidad, se secaron (MgSO_4) y el disolvente se evaporó a presión reducida.

15 A continuación se disolvió el crudo de la etapa anterior en dioxano (2 ml/mmol cromanona), se añadió una disolución acuosa de H_2SO_4 20% v/v (12 ml/mmol cromanona) y se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se neutralizó. Después de evaporar el dioxano, el producto se extrajo con *t*-butil metil éter (3 x 5 ml/mmol cromanona), se lavó

20 con agua, se secó (MgSO_4) y el disolvente se evaporó a presión reducida dando lugar al correspondiente 4-(4-Fluorofenil)-6-metoxi-2*H*-cromeno como un sólido blanco (rendimiento 40-90%). Si es necesario, el producto puede purificarse por cromatografía en columna (sílica, hexano/acetato de etilo 20:1).

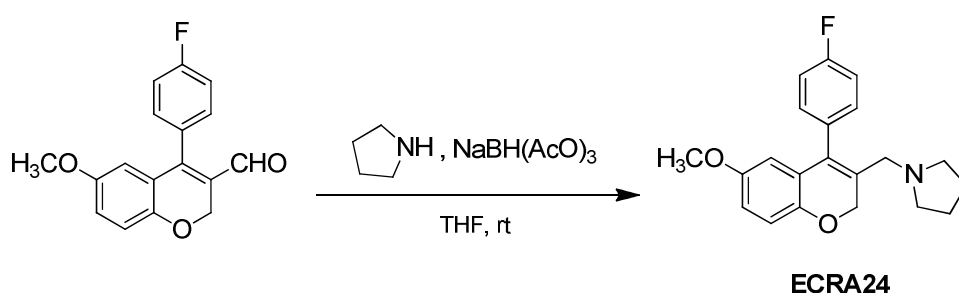
25 **b) 4-(4-Fluorofenil)-3-formil-6-metoxi-2*H*-cromeno**



A una disolución de DMF anhidra (2 eq.) y POCl_3 (2 eq.) en CH_2Cl_2 (3 ml/mmol sustrato), a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte, se añadió el sustrato

de la etapa anterior (1 eq.) y se calentó a reflujo (18 h). Una vez completada la reacción, se vertió sobre agua/hielo. A continuación se extrajo con *t*-butilmetil éter, se lavó sucesivamente con HCl 1N, NaHCO₃ saturado y agua, y se secó con MgSO₄. La evaporación del disolvente a presión reducida condujo al producto 4-(4-fluorofenil)-3-formil-6-metoxi-2*H*-cromeno., el cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

c) 1((4-(4-Fluorofenil)-6-metoxi-2*H*-cromen-3-il)metil)pirrolidina (ECRA24)



A una disolución del sustrato obtenido en la etapa anterior (1 eq.) y pirrolidina (1,1 eq.) en THF (4 ml/mmol sustrato) a temperatura ambiente y atmósfera inerte, se añadió NaBH(OAc)₃ (1,5 eq.) y se mantuvo en agitación toda la noche. Una vez concluida la reacción se añadió NaHCO₃ saturado, se extrajo con *t*-BuMeO, se secó (MgSO₄) y se evaporó a presión reducida. La purificación por cromatografía preparativa (sílica, hexano/acetato de etilo 4:1) condujo al producto titular como un sólido blanco (60-90%).

¹HRMN (CDCl₃, 400 MHz): 7,13-7,10 (m, 4H), 6,81 (d, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,04 (s, 2H), 2,38 (m, 4H), 1,72-1,69 (m, 4H).

HRMS (electrospray): teor. C₂₁H₂₂FNO₂ + 1: 340,1713; exp.: 340,1699.

Siguiendo un procedimiento análogo al de obtención del compuesto ECRA24, se obtuvieron los compuestos:

25 EJEMPLO ECRA4

1-((4-(4-Fluorofenil)-2*H*-cromen-3-il)metil)piperidina

¹HRMN (CDCl₃, 400 MHz): 7,13-7,11 (m, 5H), 6,87 (d, 1H), 6,77 (t, 1H), 6,55 (d, 1H), 4,89 (s, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,31-2,29 (m, 4H), 1,55-1,53 (m, 4H), 1,38-1,37

(m, 2H). HRMS (electrospray): teor. $C_{21}H_{22}FNO$ + H: 324,1764; exp.: 324,1762.

EJEMPLO ECRA5

5 **4-((4-(4-Fluorofenil)-2*H*-cromen-3-il)metil)morfolina**

1 HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz): 7,14-7,11 (m, 5H), 6,88 (d, 1H), 6,81 (t, 1H), 6,57 (d, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,67 (s, 4H), 2,94 (s, 2H), 2,34 (m, 4H). HRMS (electrospray): teor. $C_{20}H_{20}FNO_2$ + H: 326,1556; exp.: 326,1562.

10 **EJEMPLO ECRA12**

1-((4-(4-(Trifluorometil)fenil]-2*H*-cromen-3-il)metil)piperidina

1 HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz): 7,68 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,09 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,49 (d, 1H), 4,90 (s, 2H), 2,86 (s, 2H), 2,25 (m, 4H), 1,52-1,50 (m, 4H), 1,37-1,36 (m, 2H). HRMS (electrospray): teor. $C_{22}H_{21}F_3NO$ + H: 374,1732; exp.: 374,1707.

EJEMPLO ECRA15

1-((4-(4-Fluorofenil)-2*H*-cromen-3-il)metil)piperidin-4-ol

1 HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz): 7,11-7,10 (m, 5H), 6,86 (d, 1H), 6,76 (t, 1H), 6,55 (dd, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,62 (m, 1H), 2,94 (s, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,65-2,64 (m, 2H), 1,84-1,80 (m, 2H), 1,56-1,47 (m, 2H), 1,27-1,24 (m, 2H). HRMS (electrospray): teor. $C_{21}H_{22}FNO_2$ + H: 340,1713; exp.: 340,1699.

EJEMPLO ECRA20

25 **1-((4-(4-Fluorofenil)-2*H*-cromen-3-il)metil)pirrolidina**

1 HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz): 7,14-7,12 (m, 5H), 6,88 (d, 1H), 6,78 (t, 1H), 6,57 (dd, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,05 (s, 2H), 2,41 (m, 4H), 1,73-1,71 (m, 4H). HRMS (electrospray): teor. $C_{20}H_{20}FNO$ + H: 310,1607; exp.: 310,1628.

30

EJEMPLO ECRA21**1-((4-(4-Fluorofenil)-2H-cromen-3-il)metil)-4-metilpiperazina**

¹HRMN (CDCl₃, 400 MHz): 7,11-7,09 (m, 5H), 6,86 (d, 1H), 6,77 (t, 1H), 6,56 (dd, 1H), 4,86 (s, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,27 (m, 4H). HRMS (electrospray): teor. C₂₁H₂₃FN₂O + H: 339,1873; exp.: 339,1860.

EJEMPLO ECRB4**1-((6-(5-Butoxi-2-fluorofenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)-2H-cromen-3-il)metil)piperidina**

¹HRMN (CDCl₃, 400 MHz): 7,69 (d, 2H), 7,34-7,29 (m, 3H), 6,96-6,95 (d, 2H), 6,74-6,72 (m, 3H), 4,95 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,26 (m, 4H), 1,72 (q, 2H), 1,54-1,51 (m, 4H), 1,49-1,43 (m, 2H), 1,37 (ma, 2H), 0,96 (t, 3H). HRMS (electrospray): teor. C₃₂H₃₃F₄NO₂ + H: 540,2526; exp.: 540,2557.

15 EJEMPLO ECRB5**1-((6-(5-Butoxi-2-fluorofenil)-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-3-il)metil)piperidin-4-ol**

¹HRMN (CDCl₃, 400 MHz): 7,29-7,26 (m, 2H), 7,13-7,10 (m, 4H), 6,93 (d, 2H), 6,73-6,72 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,63 (ma, 1H), 2,94 (s, 2H), 2,67-2,65 (m, 4H), 1,72 (q, 2H), 1,70-1,42 (m, 6H), 0,95 (t, 3H). HRMS (electrospray): teor. C₃₁H₃₃F₂NO₃ + H: 506,2507; exp.: 506,2458.

EJEMPLO ECRB6**1-((6-(5-Butoxi-2-fluorofenil)-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-3-il)metil)piperidina**

¹HRMN (CDCl₃, 400 MHz): 7,27 (d, 1H), 7,17-7,08 (m, 4H), 6,93 (d, 2H), 6,74-6,72 (m, 3H), 4,93 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,26 (m, 4H), 1,74 (q, 2H), 1,53-1,51 (m, 4H), 1,47-1,45 (m, 2H), 1,36 (ma, 2H), 0,96 (t, 3H). HRMS (electrospray): teor. C₃₁H₃₃F₂NO₂ + H: 490,2558; exp.: 490,2559.

30

EJEMPLO ECRB9**1-((6-(2,5-Difluorofenil)-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-3-il)metil)piperidina**

¹HRMN (CDCl₃, 400 MHz): 7,24-7,11 (m, 6H), 6,93 (d, 2H), 6,83-6,77 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 2,91 (s, 2H), 2,27 (ma, 4H), 1,53 (ma, 4H), 1,36 (sa, 2H). HRMS (electrospray): teor. C₂₇H₂₄F₃NO + H: 436,1888; exp.: 436,1902.

EJEMPLO ECRB10**1-((6-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-3-il)metil)****piperidin-4-ol**

¹HRMN (CDCl₃, 400 MHz): 7,12-7,10 (d, 4H), 6,99 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,66 (ma, 1H), 2,98 (s, 2H), 2,68-2,67 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,09 (ma, 2H), 1,86-1,85 (ma, 2H), 1,56-1,54 (ma, 2H). HRMS (electrospray): teor. C₂₆H₂₇FN₂O₃ + H: 435,2084; exp.: 435,2098.

15 EJEMPLO 1**Inhibición de la interacción TCR-Nck in vitro**

El efecto de los compuestos ECRA20, ECRA24 y CBM-1 (descrito en WO2010000900, cuyo contenido queda incorporado aquí por referencia) sobre la interacción TCR-Nck in vitro, fue demostrado en un ensayo de “pull-down” en el que la interacción entre el TCR procedente de un lisado de linfocitos T con proteína purificada GST-SH3.1(Nck) inmovilizada en bolas de agarosa se reveló mediante inmunoblot con un anticuerpo anti-CD3ζ. Para ello, se estimularon 10 millones de la línea celular T humana Jurkat con 10 μg/ml de un anticuerpo anti-CD3 durante 5 minutos a 37°C. Tras la estimulación, las células se lisaron en un tampón isotónico conteniendo 0,3% del detergente Brij96. Tras eliminar los núcleos y otros restos celulares por centrifugación, se incubaron alícuotas del lisado celular con 10 μl de bolas de agarosa unidas covalentemente a glutatión y unidas a su vez a 5 μg de proteína GST-SH3.1(Nck) purificada a partir de cultivos bacterianos. La proteína GST-SH3.1(Nck) corresponde a una proteína de fusión entre la glutatión S-transferasa (GST) y el dominio SH3.1 amino-terminal de Nck1 humano. Cada una de las alícuotas del lisado celular se incubó con GST-SH3.1(Nck) en

presencia de las concentraciones indicadas de los inhibidores. Tras la incubación, las bolas de agarosa fueron recogidas por centrifugación y la cantidad de TCR asociado a GST-SH3.1(Nck) fue evaluada por SDS-PAGE e inmunoblot con un anticuerpo contra la subunidad CD3 ζ del TCR. La
5 cuantificación del cociente entre la cantidad de TCR unido a GST-SH3.1(Nck) en presencia de cada una de las concentraciones de los inhibidores, respecto a la cantidad que se une en ausencia de inhibidores, se evaluó por densitometría y se expresa debajo de cada carril como porcentaje (Figura 1).

10 **EJEMPLO 2**

Inhibición de la polimerización del citoesqueleto de actina en linfocitos T provocada por la estimulación del TCR

El efecto de los compuestos ECRA20, ECRA24 y CBM-1 sobre la capacidad del TCR de activar la polimerización del citoesqueleto de actina fue evaluado
15 en linfocitos T primarios obtenidos de sangre de donantes humanos sanos. Los linfocitos T fueron estimulados durante 5 minutos a 37°C con 10 μ g/ml de un anticuerpo anti-CD3 en presencia de las concentraciones indicadas de los compuestos, tras lo cual, las células fueron fijadas, permeabilizadas con detergente, y la polimerización del citoesqueleto de actina fue medida mediante
20 tinción con faloidina-FITC y análisis por citometría de flujo. El punto 0 en el eje de abcisas de la gráfica indica la polimerización de actina producida tras la estimulación del TCR, mientras que el cuadrado negro indica el nivel basal de polimerización de actina en linfocitos no estimulados con anti-CD3 (control -). El cuadrado blanco es un control de inhibición en el que se emplea el conocido
25 inhibidor de la polimerización de actina citocalasina D a 10 μ g/ml sobre linfocitos estimulados con anti-CD3 (Figura 2).

EJEMPLO 3

Inhibición de la proliferación de linfocitos T provocada por la estimulación del TCR

El efecto de los compuestos ECRA20, ECRA24 y CBM-1 sobre la capacidad del TCR de inducir la proliferación de linfocitos T fue evaluada en linfocitos T

primarios obtenidos de sangre de donantes humanos sanos. Los linfocitos T fueron marcados de forma permanente con el compuesto fluorescente Carboxyfluorescein succinimidyl éster (CFSE) y se incubaron durante 3 días a 37°C sobre placas de cultivos de 96 pocillos recubiertas de anticuerpo anti-CD3 (10 µg/ml) en presencia de las concentraciones indicadas de los compuestos. El índice de proliferación fue calculado a partir de la intensidad de fluorescencia de CFSE medida por citometría de flujo. Conforme las células se dividen van perdiendo fluorescencia de CFSE porque la fluorescencia original se divide entre las células hijas. De esta forma cada división va seguida de una dilución de dos veces en la cantidad de CFSE por célula. Así se puede calcular el número de divisiones. El índice de proliferación se calcula dividiendo el sumatorio del número de divisiones por el tanto por uno de las células que no se han dividido ninguna vez. El cuadrado negro indica el índice de proliferación de linfocitos estimulados y no tratados con compuestos y el cuadrado blanco el de linfocitos no estimulados con anti-CD3 (Figura 3).

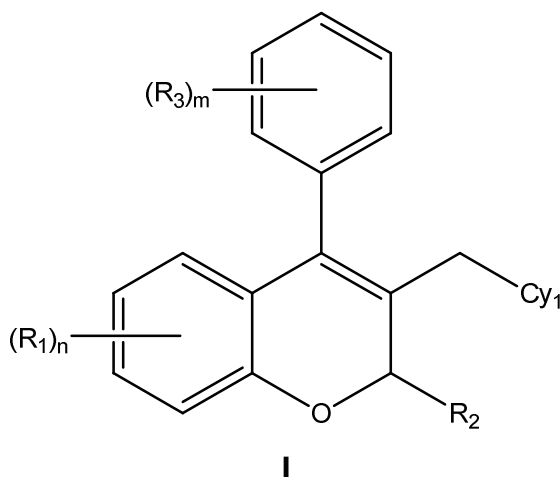
EJEMPLO 4

Inhibición de la producción de citoquinas por parte de los linfocitos T provocada por la estimulación del TCR

El efecto de los compuestos ECRA20, ECRA24 y CBM-1 sobre la capacidad del TCR de inducir la secreción de citoquinas por parte de los linfocitos T, fue evaluada en linfocitos T primarios obtenidos de sangre de donantes humanos sanos. Los linfocitos fueron estimulados con 10 µg/ml de anti-CD3 más 1 µg/ml de anti-CD28 en presencia de las cantidades indicadas de los compuestos y los sobrenadantes celulares se recogieron a las 24 horas (IFN γ) y a las 48 horas (TNF α , IL6, e IL17a) para medir la concentración de citoquinas secretadas al medio (Figura 4).

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula I:



5

o una sal del mismo, donde:

cada R_1 y R_3 independientemente representan hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{2-4} alquinilo, hidroxilo, C_{1-4} alcoxilo, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo, halo C_{1-4} alquilo, hidroxialquilo, ciano C_{1-4} alquilo, halógeno, -CN, -NO₂ o Cy_2 ;

10

R_2 representa hidrógeno, C_{1-4} alquilo o Cy_2 , donde C_{1-4} alquilo está opcionalmente sustituido por Cy_2 ;

15

Cy_1 representa un heterociclo monocíclico de 3 a 7 miembros o bicíclico de 6 a 11 miembros, saturado o parcialmente insaturado que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible, donde Cy_1 puede estar opcionalmente fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros carbocíclico o heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático, donde Cy_1 puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO₂, y donde Cy_1 está opcionalmente sustituido por uno o más R_4 ;

20

cada Cy_2 independientemente representa un anillo aromático de 5 a 7 miembros que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de C o N disponible, donde Cy_2 puede estar opcionalmente fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros carbocíclico o heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático, donde Cy_2 puede contener de 1 a 4 heteroátomos en

25

total seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO₂, y donde Cy₂ está opcionalmente sustituido por uno o más R₄;

5 cada R₄ independientemente representa C₁₋₄alquilo, C₂₋₄alquenilo, C₂₋₄alquinilo, hidroxilo, C₁₋₄alcoxilo, C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquilo, haloC₁₋₄alquilo, hidroxilC₁₋₄alquilo, cianoC₁₋₄alquilo, halógeno, -CN o -NO₂;

n representa de 0 a 4; y

m representa de 0 a 5.

10 2.- Un compuesto según la reivindicación 1 donde cada R₁ y R₃ independientemente representan hidrógeno, C₁₋₄alquilo, haloC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxilo, halógeno o Cy₂.

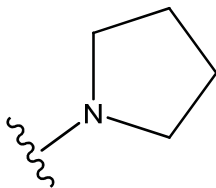
15 3.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 donde cada R₁ independientemente representa hidrógeno, C₁₋₄alcoxilo o Cy₂.

20 4.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde cada R₃ independientemente representa C₁₋₄alquilo, haloC₁₋₄alquilo o halógeno, preferiblemente haloC₁₋₄alquilo o halógeno.

5.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde R₂ representa hidrógeno.

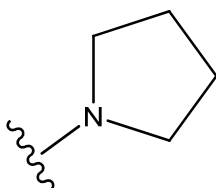
25 6.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 donde Cy₁ representa un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros, saturado o parcialmente insaturado que está unido al resto de la molécula por cualquier átomo de N disponible, donde Cy₁ puede contener 1 o 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar oxidados formando grupos CO, SO o SO₂, y donde Cy₁ está
30 opcionalmente sustituido por uno o más R₄.

7.- Un compuesto según la reivindicación 6 donde Cy_1 representa el grupo:



donde Cy_1 está opcionalmente sustituido por uno o más R_4 .

5 8.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 6 ó 7 donde Cy_1 representa el grupo:



9.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 donde cada
 10 Cy_2 independientemente representa fenilo o un anillo aromático de 5 ó 6
 miembros que puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de
 C o N disponible, donde Cy_2 contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de
 entre N, O y S, donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar
 oxidados formando grupos CO, SO o SO_2 , y donde Cy_2 está opcionalmente
 15 sustituido por uno o más R_4 .

10.- Un compuesto según cualquiera de la reivindicaciones 1 a 9 donde cada
 R_4 independientemente representa C_{1-4} alquilo, hidroxilo, C_{1-4} alcoxilo, halo C_{1-4}
 C_{1-4} alquilo, hidroxio C_{1-4} alquilo o halógeno.

20

11.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 donde n
 representa 0 ó 1.

12.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 donde m
 25 representa 1.

13.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

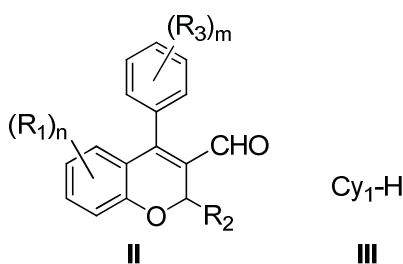
5 14.- Uso de un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades mediadas por la interacción TCR-Nkc en linfocitos T.

10 15.- Uso de un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de al menos una enfermedad seleccionada de entre rechazo de transplantes; enfermedades inmunes, autoinmunes e inflamatorias; enfermedades neurodegenerativas; y
15 enfermedades proliferativas.

16.- Uso de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 15 donde la enfermedad se selecciona de entre rechazo de transplantes, artritis reumatoide, artritis psoriásica, psoriasis, diabetes de tipo I, complicaciones de la diabetes,
20 esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, dermatitis atópica, reacciones alérgicas mediadas por mastocitos, leucemias, linfomas y complicaciones tromboembólicas y alérgicas asociadas a leucemias y linfomas.

17.- Un proceso de preparación de un compuesto de fórmula I según la
25 reivindicación 1, que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III



donde R_1 , R_2 , R_3 , Cy_1 , n y m tienen el significado descrito en la reivindicación 1;
y/o

(b) transformar, en una o varias etapas, un compuesto de fórmula I en otro compuesto de fórmula I.

FIG. 1

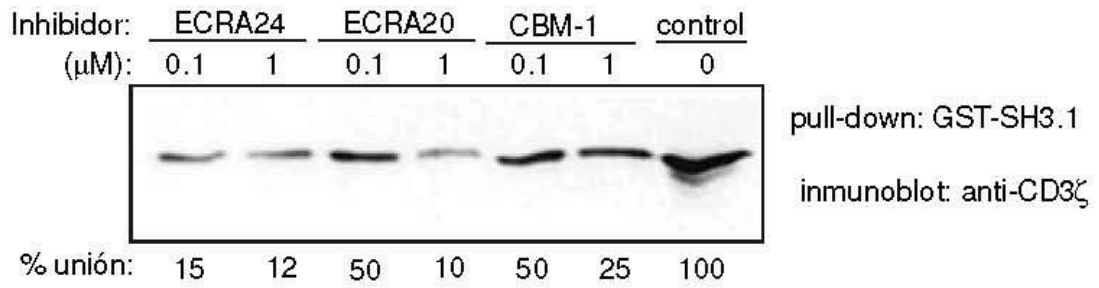


FIG. 2

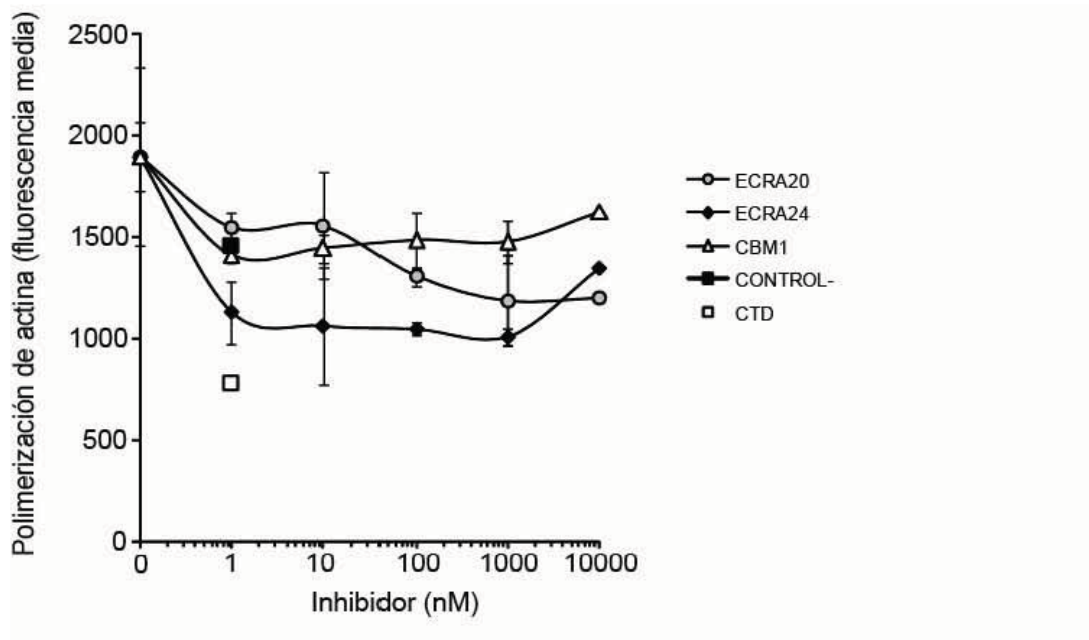


FIG. 3

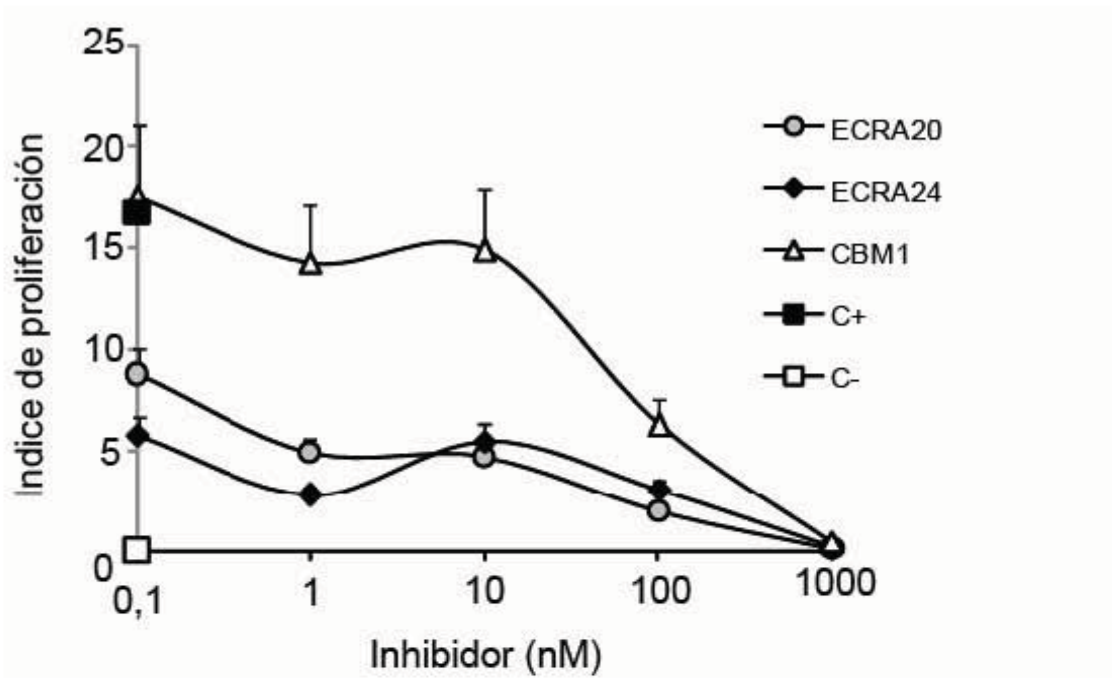
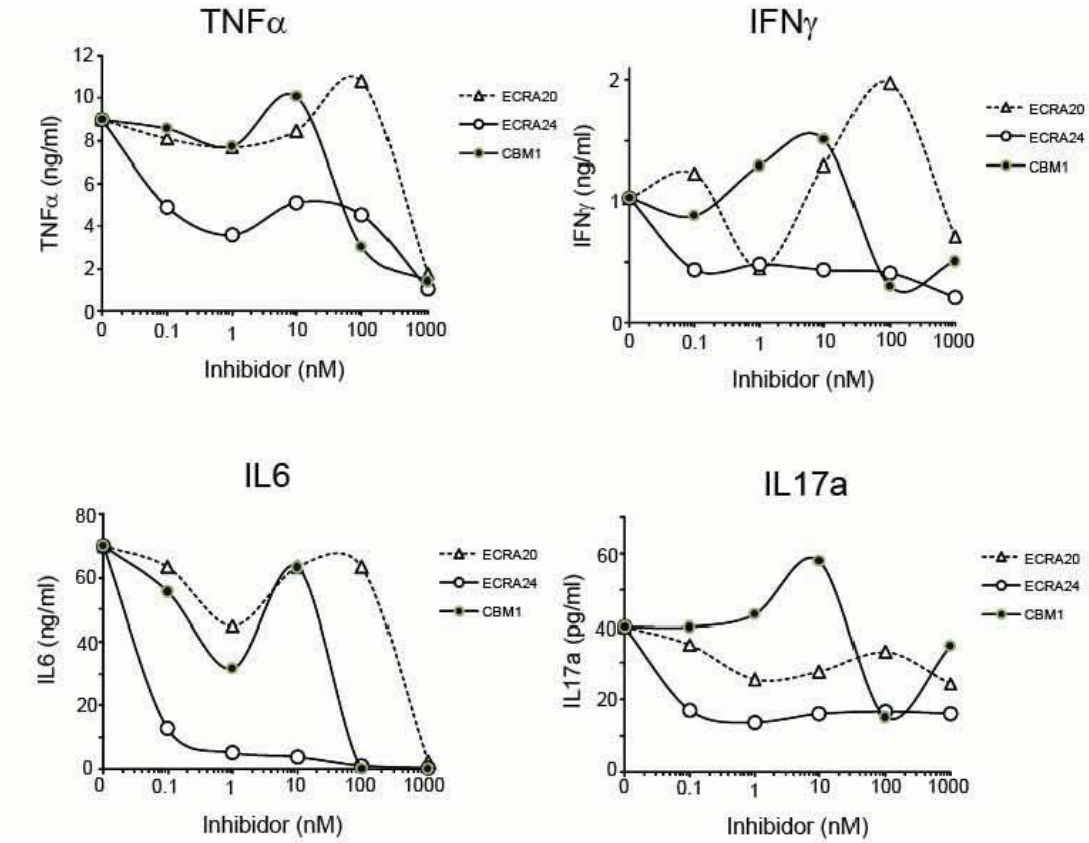


FIG. 4





OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201031437

②② Fecha de presentación de la solicitud: 28.09.2010

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | Documentos citados | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|--|----------------------------|
| A | WO 2010064707 (ASTELLAS PHARMA INC) 10.06.2010, página 89, ejemplo 27; reivindicaciones. | 1-17 |

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
05.12.2011

Examinador
H. Aylagas Cancio

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D405/06 (2006.01)

C07D311/58 (2006.01)

A61K31/352 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, NPL, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, REGISTRY, HCAPLUS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 05.12.2011

Declaración

| | | |
|---|-----------------------|-----------|
| Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986) | Reivindicaciones 1-17 | SI |
| | Reivindicaciones | NO |
| Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986) | Reivindicaciones 1-17 | SI |
| | Reivindicaciones | NO |

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

| Documento | Número Publicación o Identificación | Fecha Publicación |
|-----------|-------------------------------------|-------------------|
| D01 | WO 2010064707 (ASTELLAS PHARMA INC) | 10.06.2010 |

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente solicitud se refiere a compuestos de fórmula I que son derivados de cromeno, su procedimiento de obtención y su uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades mediadas por la interacción TCR-Nkc en linfocitos T, así en enfermedades como el rechazo de trasplantes, enfermedades inmunes, autoinmunes e inflamatorias, neurodegenerativas y proliferativas.

El documento D1 se refiere a compuestos 2-H cromeno y sus derivados. El ejemplo 27 de la página 89 es el compuesto más próximo a los compuestos de la presente solicitud con un sustituyente arilo en la posición 4 y un grupo heterociclo de 4 miembros en la posición 3. Sin embargo existen diferencias en el resto de los sustituyentes con respecto a los compuestos reivindicados y a los específicamente descritos en la página 42 de la solicitud. Así mismo también difieren los usos de los compuestos citados en el documento D1 respecto a los descritos en la solicitud, es decir en enfermedades producidas por una infiltración de linfocitos asociada con el receptor S1P1 (de la esfingosina 1 fosfato).

Por lo tanto, a la vista del documento D1, la materia a la que se refieren las reivindicaciones 1-17 de la presente solicitud, tiene novedad y actividad inventiva de acuerdo con los artículos 6.1 y 8.1 de la L.P