



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 296 926**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/472 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

C07D 217/16 (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **02730462 .5**

(86) Fecha de presentación : **05.06.2002**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1392306**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **03.03.2004**

(54) Título: **Tetrahidroisoquinolinas sustituidas para usar en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.**

(30) Prioridad: **06.06.2001 GB 0113708**
10.08.2001 US 311502 P

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2008

(73) Titular/es: **Aventis Pharma Limited**
Aventis House, 50 Kings Hill Avenue, Kings Hill
West Malling, Kent ME19 4AH, GB

(72) Inventor/es: **Fenton, Garry y**
Harris, Neil Victor

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

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

DESCRIPCIÓN

Tetrahidroisoquinolinas sustituidas para usar en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

5 Esta invención se refiere a derivados de tetrahidroisoquinolina, a su preparación, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a su uso farmacéutico en el tratamiento de patologías que pueden modularse mediante la inhibición de la adhesión celular.

10 La adhesión celular es un proceso por el que las células se asocian unas con otras, migran hacia un objetivo específico o se localizan dentro de la matriz extracelular. Muchas de las interacciones célula-célula y célula-matriz extracelular están medidas por ligandos de proteínas (por ejemplo, fibronectina, VCAM-1 y vitronectina) y sus receptores de integrina [por ejemplo, $\alpha 5\beta 1$ (VLA-5), $\alpha 4\beta 1$ (VLA-4) y $\alpha V\beta 3$]. Estudios recientes han demostrado que estas interacciones juegan un papel importante en muchas afecciones fisiológicas (por ejemplo, desarrollo embrionario y curación de heridas) y patológicas (por ejemplo, invasión de células tumorales y metástasis, inflamación, aterosclerosis y enfermedad autoinmune).

Una amplia variedad de proteínas sirven como ligandos para los receptores de integrina. En general, las proteínas reconocidas por las integrinas pertenecen a una de tres clases: proteínas de la matriz extracelular, proteínas plasmáticas y proteínas de la superficie celular. Proteínas de la matriz extracelular tales como colágeno, fibronectina, fibrinógeno, laminina, trombospondina y vitronectina se unen a diversas integrinas. Muchas de las proteínas adhesivas también circulan en el plasma y se unen a células sanguíneas activadas. Otros componentes del plasma que son ligandos para las integrinas incluyen el fibrinógeno y el factor X. El complemento C3b α unido a la célula y varias proteínas transmembrana, tales como la molécula de adhesión celular de tipo Ig (ICAM-1,2,3) y la molécula de adhesión de células vasculares (VCAM-1), que son miembros de la superfamilia de Ig, también actúan como ligandos de la superficie celular para algunas integrinas.

Las integrinas son receptores de la superficie celular heterodiméricos que consisten en dos subunidades denominadas α y β . Existen al menos quince subunidades α diferentes ($\alpha 1$ - $\alpha 9$, α -L, α -M, α -X, α -IIb, α -V y α -E) y al menos siete subunidades β ($\beta 1$ - $\beta 7$) diferentes. La familia de integrinas se puede subdividir en clases basadas en las subunidades β , que pueden asociarse con una o más subunidades α . Las integrinas más ampliamente distribuidas pertenecen a la clase $\beta 1$, también conocidas como antígenos muy tardíos (VLA - very late antigens). La segunda clase de integrinas son receptores específicos para leucocitos y consisten en una de tres subunidades α (α -L, α -M o α -X) complejada con la proteína $\beta 2$. Las citoadhesinas α -IIb $\beta 3$ y α -V $\beta 3$ constituyen la tercera clase de integrinas.

35 La presente invención se refiere principalmente a agentes que modulan la interacción del ligando VCAM-1 con su receptor de integrina $\alpha 4\beta 1$ (VLA-4), que se expresa en numerosas células hematopoyéticas y estirpes celulares establecidas, incluyendo precursores hematopoyéticos, linfocitos T periféricos y citotóxicos, linfocitos B, monocitos, timocitos y eosinófilos.

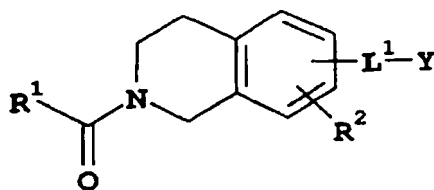
40 La integrina $\alpha 4\beta 1$ media tanto en las interacciones célula-célula como matriz-célula. Las células que expresan $\alpha 4\beta 1$ se unen al dominio de unión a la célula carboxi-terminal (CS-1) de la proteína de la matriz extracelular fibronectina, a la proteína de la superficie celular endotelial inducible por citoquinas VCAM-1 y entre sí para promover la agregación homotípica. La expresión de VCAM-1 por células endoteliales se regula positivamente por citoquinas proinflamatorias tales como INF- γ , TNF- α , IL-1 β e IL-4.

45 La regulación de la adhesión celular mediada por $\alpha 4\beta 1$ es importante en numerosos procesos fisiológicos, incluyendo la proliferación de células T, localización de células B en centros germinales, y adhesión de células T activadas y eosinófilos a células endoteliales. Se ha acumulado una evidencia en cuanto a la implicación de la interacción de VLA-4/VCAM-1 en diversos procesos patológicos, tales como la división de células de melanoma en la metástasis, la infiltración de células T de membranas sinoviales en la artritis reumatoide, la diabetes autoinmunitaria, colitis y penetración de leucocitos en la barrera hematoencefálica en encefalomiелitis autoinmunitaria experimental, aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, enfermedad cardiovascular y esclerosis múltiple, investigando el papel del péptido CS-1 (la región variable de fibronectina a la que se une $\alpha 4\beta 1$ a través de la secuencia Leu-Asp-Val) y anticuerpos específicos para VLA-4 o VCAM-1 en diversos modelos experimentales de inflamación *in vitro* e *in vivo*. Por ejemplo, en un modelo experimental de artritis en ratas inducida por paredes celulares estreptocócicas, la administración intravenosa de CS-1 al comienzo de la artritis elimina tanto la inflamación aguda como la crónica. (S.M. Wahl *et al.*, J. Clin. Invest., 1994, 94, páginas 655-662). En el modelo de inflamación en ratón sensibilizado a oxazalona (respuesta de hipersensibilidad de contacto), la administración intravenosa de anticuerpos monoclonales específicos anti- $\alpha 4$ inhibió significativamente (reducción de 50-60% en la respuesta de hinchazón en la oreja) la respuesta eferente (P.L. Chisholm *et al.* J. Immunol., 1993, 23, páginas 682-688). En un modelo de broncoconstricción alérgica en ovejas, HP1/2, un anticuerpo monoclonal anti- $\alpha 4$ administrado por vía intravenosa o mediante aerosol, bloqueaba la respuesta tardía y el desarrollo de una hiper-respuesta de las vías respiratorias (W.M. Abraham *et al.* J. Clin. Invest., 1994, 93 páginas 776-787).

65 El documento WO-A-0015612 describe un grupo de aza-biciclos y su capacidad para regular la interacción de VCAM-1 y fibronectina con la integrina VLA-4 ($\alpha 4\beta 1$).

Actualmente, se ha descubierto un nuevo grupo de tetrahidroisoquinolinas que tienen propiedades farmacéuticas valiosas, en particular la capacidad de regular la interacción de VCAM-1 y fibronectina con la integrina VLA-4 ($\alpha 4\beta 1$).

Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención se refiere a aza-biciclos de fórmula general (I):



(I)

en la que:

R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido, R³NH-Ar¹-L²- o R³-NH-C(=O)-NH-Ar²-L²-;

R² representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;

R³ representa arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R⁴ es alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, o alquilo sustituido con arilo, un grupo funcional ácido, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, -S(O)_mR⁵, -C(=O)-NY³Y⁴ o -NY³Y⁴;

R⁵ representa alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, arilalqueno, arilalquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalqueno, cicloalquilalquino, cicloalqueno, cicloalquenalalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalqueno, heteroarilalquino, heterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo;

R⁶ es hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo;

R⁷ es hidrógeno, R⁵ o alquilo sustituido con alcoxi, cicloalquilo, hidroxilo, mercapto, alquiltio o -NY³Y⁴;

R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁹ se selecciona entre hidrógeno o un grupo que consiste en cadenas laterales de aminoácidos, un grupo funcional ácido, R⁵, -C(=O)-R⁵, o -C(=O)-NY³Y⁴, o alquilo sustituido con un grupo funcional ácido o con R⁵, -NY³Y⁴, -NH-C(=O)-R⁵, -C(=O)-R¹²-NH₂, -C(=O)-Ar²-NH₂, -C(-O)-R¹²-CO₂H, o -C(=O)-NY³Y⁴;

R¹² es una cadena alqueno, una cadena alqueno o una cadena alquino;

R¹³ es alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo;

Ar¹ representa un sistema de anillos bicíclicos, de 8 a 10 miembros, saturados, parcialmente saturados o totalmente insaturados, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, S o N, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes del grupo arilo;

Ar² representa arildiilo o heteroarildiilo;

L¹ representa un enlace etileno, vinileno o etileno, cada uno opcionalmente sustituido con (a) carboxi, hidroxilo, mercapto, ciano, oxo, -S(O)_mR⁴, R⁵, -C(=O)-R⁵, -C(=O)-OR⁵, -N(R⁶)-C(=O)-R⁴, -N(R⁶)-C(=O)-OR⁴, -N(R⁶)-SO₂-R⁴, NY³Y⁴ o -[C(=O)-N(R⁷)-C(R⁸)(R⁹)]_p-C(=O)-NY³Y⁴, o con (b) alquilo sustituido con carboxi, hidroxilo, mercapto, imidazolilo, S(O)_mR⁴, -C(=O)-NY³Y⁴ o -NY³Y⁴;

L² representa una cadena alqueno;

Y¹ e Y² son, independientemente, hidrógeno, alqueno, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; Y³ e Y⁴ son independientemente hidrógeno, alqueno, alquilo, alquino, arilo, cicloalqueno, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, o alquilo sustituido con alcoxi, arilo, ciano, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, oxo, -NY¹Y², o uno o más grupos -CO₂R⁶ o -C(=O)-NY¹Y²; Y⁵ es hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, -C(=O)-R¹³, -C(=O)-OR¹³ o -SO₂R¹³;

Y es carboxi o un bioisómero ácido;

m es un número entero 1 ó 2; y

p es cero o un número entero de 1 a 4;

donde

(i) el término “arilo” como un grupo o parte de un grupo se refiere a un resto monocíclico o multicíclico, aromático, carbocíclico, opcionalmente sustituido, de 6 a 14 átomos de carbono o un resto carbocíclico, aromático, multicíclico, parcialmente saturado, opcionalmente sustituido, en el que un arilo y un grupo cicloarilo o cicloalquenilo están condensados juntos para formar una estructura cíclica;

(ii) el término “heteroarilo” como un grupo o parte de un grupo se refiere a un resto orgánico, monocíclico o multicíclico, aromático, opcionalmente sustituido, de 5 a 10 miembros del anillo, en el que uno o más de los miembros del anillo es/son elemento(s) distintos de carbono o un resto heterocarbocíclico, multicíclico, parcialmente saturado, opcionalmente sustituido, en el que un heteroarilo y un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo están condensados juntos para formar una estructura cíclica; y

(iii) los sustituyentes del grupo arilo opcionalmente presentes en dicho grupo arilo o heteroarilo se seleccionan entre el grupo que consiste en acilo, acilamino, alcoxi, alcoxicarbonilo, alquilenodioxo, alquilulfinito, alquilulfonilo, alquiltio, aroflo, aroilamino, arilo, arilalquilo, arilalquilocarbonilo, arilalquiltio, ariloxi, ariloxycarbonilo, arilsulfinito, arilsulfonilo, arilitio, carboxi, ciano, halo, heteroarilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilamino, heteroariloxi, hidroxi, nitro, trifluorometilo, Y¹Y²N-, Y¹Y²NCO-, Y¹Y²NSO₂-, Y¹Y²N-alqueno C₂₋₆-Z²- {donde Z² es O, NR⁸ o S(O)_n y n es 0, 1 ó 2}, alquil-C(=O)-Y¹N-, alquil-SO₂-Y¹N- o alquilo opcionalmente sustituido con arilo, heteroarilo, hidroxi o Y¹Y²N-;

pero excluyendo compuestos en los que un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre está unido directamente a un enlace múltiple carbono-carbono de un resto alquenileno o alquinileno; y los N-óxidos correspondientes y profármacos de éster de los mismos; y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de tales compuestos, y los N-óxidos y profármacos de éster de los mismos.

En la presente memoria descriptiva, la expresión “compuestos de la invención”, y expresiones equivalentes, pretenden incluir compuestos de fórmula general (I) como se ha descrito anteriormente en este documento, cuya expresión incluye los profármacos de éster, derivados protegidos de compuestos de fórmula (I) que contienen uno o más grupos 30 funcionales ácidos y/o cadenas laterales de aminoácidos, las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos, por ejemplo, hidratos, donde el contexto lo permita. Análogamente, la referencia a intermedios, reivindicados o no por sí mismos, pretende incluir sus sales y solvatos, cuando el contexto lo permita. Por claridad, se indican a veces en el texto ejemplos concretos cuando el contexto así lo permita, pero estos ejemplos son puramente ilustrativos y no pretenden 35 excluir otros ejemplos cuando el contexto lo permita.

Tal como se ha utilizado anteriormente y como se utiliza a lo largo de la descripción de la invención, debe entenderse que los siguientes términos y expresiones, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados:-

40 “Paciente” incluye tanto seres humanos como otros mamíferos.

La expresión “bioisótero ácido” se refiere a un grupo que tiene similitudes químicas y físicas que producen propiedades biológicas ampliamente similares a un grupo carboxi (véase Lipinski, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 1986,21, pág. 283 “Biososterism In Drug Design”; Yun, Hwahak Sekye, 1993,33, págs. 576-579 “Application Of Biososterism To New Drug Design”; Zhao, Huaxue Tongbao, 1995, pág. 34-38 “Biososteric Replacement And Development Of Lead Compounds In Drug Design”; Graham, Theochem, 1995,343, págs. 105-109 “Theoretical Studies Applied To Drug Design:ab initio Electronic Distributions In Biososteres”). Los ejemplos de bioisósteros ácidos adecuados incluyen: C(=O)-NHOH , $\text{C(=O)-CH}_2\text{OH}$, $\text{C(=O)-CH}_2\text{SH}$, C(=O)-NH-CN , sulfo, fosfono, alquilsulfonilcarbósulfamoilo, tetrazolilo, arilsulfonilcarbósulfamoilo, heteroarilsulfonilcarbósulfamoilo, N-metoxicarbósulfamoilo, 3-hidroxi-3-ciclobuteno-1,2-diona, 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidinilo o fenoles heterocíclicos tales como 3-hidroxiisoxazolilo y 3-hidroxi-1-metilpirazolilo.

La expresión “grupo funcional ácido” se refiere a un grupo con un hidrógeno ácido dentro de él. Los “correspondientes derivados protegidos” son aquellos en los que el átomo de hidrógeno ácido se ha sustituido por un grupo protector adecuado. Para grupos protectores adecuados, véase T.W. Greene y P.G.M. Wuts en “Protective Groups in Organic Chemistry” John Wiley y Sons, 1991. Los grupos funcionales ácidos ejemplares incluyen carboxilo (y bioisótero ácido), hidroxilo, mercapto e imidazol. Los derivados protegidos ejemplares incluyen ésteres de grupos carboxi (es decir, $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$), éteres de grupos hidroxilo (es decir, $-\text{OR}^{13}$), tioéteres de grupos mercapto (es decir, $-\text{SR}^{13}$) y derivados de N-bencilo de imidazoles.

El término “acilo” se refiere a un grupo H-CO- o alquil-CO- en el que el grupo alquilo es como se describe en este documento.

El término “acilamino” es un grupo acilo-NH- en el que el acilo es como se define en este documento.

El término “alquenilo” se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que contiene en la cadena de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono, un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado. Los grupos alquenilo preferidos tienen de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferiblemente

de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. El término “ramificado”, tal como se utiliza en la presente memoria y a lo largo del texto, significa que uno o más grupos alquilo inferiores, como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena lineal; aquí, una cadena alquenilo lineal. La expresión “alquenilo inferior” se refiere a de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. Los grupos alquenilo ejemplares incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, i-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, heptenilo, octenilo, ciclohexilbutenilo y decenilo.

El término “alquenileno” se refiere a un radical bivalente alifático obtenido a partir de un grupo alquenilo lineal o ramificado, en el que el grupo alquenilo es como se describe en este documento. Los radicales alquenileno ejemplares incluyen vinileno y propileno.

El término “alcoxi” se refiere a un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es como se describe en este documento. Los grupos alcoxi ejemplares incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi y heptoxi.

El término “alcoxycarbonilo” se refiere a un grupo alquil-O-CO-, en el que el grupo alquilo es como se describe en este documento. Los grupos alcoxycarbonilo ejemplares incluyen metoxi- y etoxycarbonilo.

El término “alquilo”, a menos que se especifique de otro modo, se refiere a un grupo hidrocarburo alifático, que puede ser lineal o ramificado, que tiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena, opcionalmente sustituido en la cadena con alcoxi o con uno o más átomos de halógeno. Los grupos alquilo particulares tienen de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono. La expresión “alquilo inferior” como un grupo o parte de un grupo alcoxi inferior, alquiltio inferior, alquilsulfínico inferior o alquilsulfónico inferior, a menos que se indique otra cosa, se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado y que tiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo ejemplares incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, 3-pentilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo y dodecilo.

El término “alquilenilo” se refiere a un radical bivalente alifático obtenido a partir de un grupo alquilo lineal o ramificado, en el que el grupo alquilo es como se describe en este documento. Los radicales alquilenilo ejemplares incluyen metileno, etileno y trimetileno.

El término “alquilenodioxio” se refiere a un grupo -O-alquil-O- en el que el grupo alquilo es como se ha definido anteriormente. Los grupos alquilenodioxio ejemplares incluyen metilenodioxio y etilenodioxio.

El término “alquilsulfínico” se refiere a un grupo alquil-SO- donde el grupo alquilo es como se ha descrito previamente. Los grupos alquilsulfínico preferidos son aquellos en los que el grupo alquilo es alquilo C₁₋₄.

El término “alquilsulfónico” se refiere a un grupo alquil-SO₂- donde el grupo alquilo es como se ha descrito previamente. Los grupos alquilsulfónico preferidos son aquellos en los que el grupo alquilo es alquilo C₁₋₄.

El término “alquilsulfonilcarbamoilo” se refiere a un grupo alquil-SO₂-NH-C(=O)- en el que el grupo alquilo es como se ha descrito anteriormente. Los grupos alquilsulfonilcarbamoilo preferidos son aquellos en los que el grupo alquilo es alquilo C₁₋₄.

El término “alquiltio” se refiere a un grupo alquil-S- en el que el grupo alquilo es como se ha descrito previamente. Los grupos alquiltio ejemplares incluyen metiltio, etiltio, isopropiltio y heptiltio.

El término “Alquinilo” se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que contiene en la cadena de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono, un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado. Los grupos alquinilo preferidos tienen de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquinilo ejemplares incluyen etinilo, propinilo, n-butinilo, i-butinilo, 3-metilbut-2-inilo y n-pentinilo.

El término “alquinileno” se refiere a un radical bivalente alifático obtenido a partir de un grupo alquinilo lineal o ramificado, en el que el grupo alquinilo es como se describe en este documento. Los radicales alquinileno ejemplares incluyen etinileno y propinileno.

La expresión “cadenas laterales de aminoácidos” se refiere al sustituyente que se encuentra en el carbono situado entre los grupos amino y carboxi en α -aminoácidos. Para ejemplos de “derivados protegidos correspondientes” de cadenas laterales de aminoácidos, véase T.W. Greene y P.G.M. Wuts en “Protective Groups in Organic Chemistry” John Wiley y Sons, 1991.

El término “aróilo” se refiere a un grupo aril-CO- en el que el grupo arilo es como se describe en este documento. Los grupos aróilo ejemplares incluyen benzoílo y 1- y 2-naftoílo.

El término “aroilamino” es un grupo aroil-NH- en el que el aroílo es como se ha definido previamente.

El término “arilo”, como un grupo o parte de un grupo, se refiere a: (i) un resto carbocíclico aromático, monocíclico o multicíclico, opcionalmente sustituido de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono, tal como

fenilo o naftilo; o (ii) un resto carbocíclico aromático, multicíclico, opcionalmente sustituido y parcialmente saturado, en el que un grupo arilo y un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo están condensados juntos para formar una estructura cíclica, tal como un anillo tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo. Los grupos arilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes del grupo arilo que pueden ser iguales o diferentes, donde el “sustituyente del grupo arilo” incluye, por ejemplo, acilo, acilamino, alcoxi, alcóxicarbonilo, alquilenodioxi, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquiltio, aroflo, aroilamino, arilo, arilalquiloxi, arilalquioxycarbonilo, arilalquiltio, ariloxi, ariloxycarbonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, ariltio, carboxi, ciano, halo, heteroaróflo, heteroarilo, heteroarilalquiloxi, heteroaróilamino, heteroariloxi, hidroxi, nitro, trifluorometilo, Y^1Y^2N- , Y^1Y^2NCO- , $Y^1Y^2NSO_2-$, Y^1Y^2N -alquilenilo $C_{2-6}-Z^2-$ {donde Z^2 es O, NR^8 o $S(O)_n$ }, alquil-C(=O)- Y^1N- , alquil-SO₂- Y^1N- o alquilo opcionalmente sustituido con arilo, heteroarilo, hidroxi o Y^1Y^2N- .

El término “arilalquenilo” se refiere a un grupo aril-alquenilo, en el que el arilo y alquenilo son como se ha descrito previamente. Los arilalquenilos preferidos contienen un resto alquenilo inferior. Los grupos arilalquenilo ejemplares incluyen estirilo y fenilalilo.

El término “arilalquilo” se refiere a un grupo aril-alquil- en el que los restos arilo y alquilo son como se ha descrito previamente. Los grupos arilalquilo preferidos contienen un resto alquilo C_{1-4} . Los ejemplos de grupos arilalquilo incluyen bencilo, 2-fenetilo y naftilenmetilo.

El término “arilalquiloxi” se refiere a un grupo arilalquil-O- en el que los grupos arilalquilo son como se ha descrito previamente. Los grupos arilalquiloxi ejemplares incluyen benciloxi y 1- ó 2-naftalenometoxi.

El término “arilalquioxycarbonilo” se refiere a un grupo arilalquil-O-CO- en el que los grupos arilalquilo son como se ha descrito previamente. Un grupo arilalquioxycarbonilo ejemplar es benciloxycarbonilo.

El término “arilalquiltio” se refiere a un grupo arilalquil-S- en el que el grupo arilalquilo es como se ha descrito previamente. Un grupo arilalquiltio ejemplar es benciltio.

El término “arilalquinilo” se refiere a un grupo aril-alquinil-, en el que arilo y alquinilo son como se ha descrito previamente. Los grupos arilalquinilo ejemplares incluyen feniletinilo y 3-fenilbut-2-inilo.

El término “arildiilo” se refiere a un radical bivalente opcionalmente sustituido obtenido a partir de un grupo arilo. Los grupos arileno ejemplares incluyen fenileno, naftileno y indanileno opcionalmente sustituidos. Cuando Ar^2 es arileno, éste puede representar particularmente un fenileno opcionalmente sustituido. Los sustituyentes adecuados incluyen uno o más “sustituyentes del grupo arilo” como se ha definido anteriormente, en particular halógeno, metilo o metoxi.

El término “ariloxi” se refiere a un grupo aril-O-, en el que el grupo arilo es como se ha descrito previamente. Los grupos ariloxi ejemplares incluyen fenoxi y naftoxi opcionalmente sustituidos.

El término “ariloxycarbonilo” se refiere a un grupo aril-O-C(=O)- en el que el grupo arilo es como se ha descrito previamente. Los grupos ariloxycarbonilo ejemplares incluyen fenoxycarbonilo y naftoxycarbonilo.

El término “arilsulfinilo” se refiere a un grupo aril-SO- donde el grupo arilo es como se ha descrito previamente.

El término “arilsulfonilo” se refiere a un grupo aril-SO₂- donde el grupo arilo es como se ha descrito previamente.

El término “arilsulfonilcarbamoílo” se refiere a un grupo aril-SO₂-NH-C(=O)- en el que el grupo arilo es como se ha descrito anteriormente.

El término “Ariltio” se refiere a un grupo aril-S- en el que el grupo arilo es como se ha descrito previamente. Los grupos ariltio ejemplares incluyen feniltio y naftiltio.

El término “azaheteroarilo” se refiere a un resto carbocíclico, aromático, de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 miembros por anillo, en el que uno de los miembros del anillo es nitrógeno y los otros miembros del anillo se eligen entre carbono, oxígeno, azufre o nitrógeno. Los ejemplos de grupos azaheteroarilo incluyen piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, imidazolilo y benzoimidazolilo.

El término “azaheteroarildiilo” se refiere a un radical bivalente, opcionalmente sustituido, obtenido a partir de un grupo azaheteroarilo.

La expresión “amina cíclica” se refiere a un sistema de anillos cicloalquilo monocíclicos, de 3 a 8 miembros, donde uno de los átomos de carbono del anillo se reemplaza por nitrógeno y (i) puede contener opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S o NY^6 (donde Y^6 es hidrógeno, alquilo, arilalquilo y arilo) y (ii) puede estar condensado con un anillo arilo o heteroarilo adicional para formar un sistema de anillos bicíclicos. Las aminas cíclicas ejemplares incluyen pirrolidina, piperidina, morfina, piperazina, indolina y pirindolina.

El término “cicloalquenilo” se refiere a un sistema de anillos monocíclico o multicíclico, no aromático, que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que tiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de

carbono. Los anillos de cicloalquenilo monocíclicos ejemplares incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo.

El término “cicloalquenilalquilo” se refiere a un grupo cicloalquenil-alquilo, en el que los restos cicloalquenilo y alquilo son como se ha descrito previamente. Los grupos cicloalquenilalquilo ejemplares incluyen ciclopentenilmetilo, ciclohexenilmetilo o cicloheptenilmetilo.

El término “cicloalquenileno” se refiere a un radical bivalente obtenido a partir de un hidrocarburo monocíclico insaturado de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono al separar un átomo de hidrógeno de cada uno de dos átomos de carbono del anillo. Los radicales cicloalquenileno ejemplares incluyen ciclopentenileno y ciclohexenileno.

El término “cicloalquilo” se refiere a un sistema de anillo monocíclico o bicíclico saturado de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por oxo. Los anillos de cicloalquilo monocíclico ejemplares incluyen anillos de cicloalquilo C_{3-8} , tales como ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

El término “cicloalquilalquenilo” se refiere a un grupo cicloalquil-alquenil- en el que los restos cicloalquilo y alquenilo son como se ha descrito anteriormente. Los grupos cicloalquilalquenilo monocíclicos ejemplares incluyen ciclopentilvinileno y ciclohexilvinileno.

El término “cicloalquilalquilo” se refiere a un grupo cicloalquil-alquilo-, en el que los restos cicloalquilo y alquilo son como se ha descrito previamente. Los grupos cicloalquilalquilo monocíclicos ejemplares incluyen ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo y cicloheptilmetilo.

El término “cicloalquilalquinilo” se refiere a un grupo cicloalquil-alquinil- en el que los restos cicloalquilo y alquinilo son como se ha descrito previamente. Los grupos cicloalquilalquinilo monocíclicos ejemplares incluyen ciclopropiletinilo, ciclopentiletinilo y ciclohexiletinilo.

El término “cicloalquileno” se refiere a un radical bivalente obtenido a partir de un hidrocarburo monocíclico insaturado de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono al separar un átomo de hidrógeno de cada uno de dos átomos de carbono del anillo. Los radicales cicloalquileno ejemplares incluyen ciclopentileno y ciclohexileno.

El término “halo” o “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefieren flúor o cloro.

El término “heteroarilo” representa un grupo heteroaril-C(=O)- en el que el grupo heteroarilo es como se describe en este documento. Los grupos ejemplares incluyen piridilcarbonilo.

El término “heteroarilamino” se refiere a un grupo heteroaril-NH-, en el que el resto heteroarilo es como se ha descrito previamente.

El término “heteroarilo”, como un grupo o parte de un grupo, se refiere a: (i) un resto orgánico, monocíclico o multicíclico, aromático, opcionalmente sustituido, de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 miembros del anillo en el que uno o más de los miembros del anillo es/son elemento(s) distintos de carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre (los ejemplos de tales grupos incluyen grupos benzoimidazolilo, benzotiazolilo, furilo, imidazolilo, indolilo, indolizínilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo y triazolilo, opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes del grupo arilo como se ha definido anteriormente); o (ii) un resto heterocarbocíclico multicíclico, opcionalmente sustituido y parcialmente saturado, en el que un grupo heteroarilo y un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo están condensados juntos para formar una estructura cíclica (ejemplos de tales grupos incluyen grupos pirindanilo). Sustituyentes opcionales incluyen uno o más “sustituyentes de grupos arilo” como se ha definido anteriormente.

El término “heteroarilalquenilo” se refiere a un grupo heteroaril-alquenilo, en el que los restos heteroarilo y alquenilo son como se ha descrito previamente. Los grupos heteroarilalquenilo contienen un resto alquenilo inferior. Los grupos heteroarilalquenilo ejemplares incluyen piridileténilo y piridilalilo.

El término “heteroarilalquilo” representa un grupo heteroaril-alquil- en el que los restos heteroarilo y alquilo son como se ha descrito anteriormente. Los grupos heteroarilalquilo preferidos contienen un resto alquilo C_{1-4} . Los grupos heteroarilalquilo ejemplares incluyen piridilmetilo.

El término “heteroarilalquiloxi” representa un grupo heteroarilalquil-O- en el que el grupo heteroarilaquilo es como se ha descrito previamente. Los grupos heteroariloxi ejemplares incluyen piridilmetoxi opcionalmente sustituido.

El término “heteroarilalquinilo” se refiere a un grupo heteroaril-alquinilo, en el que los restos heteroarilo y alquinilo son como se ha descrito previamente. Los grupos heteroarilalquinilo ejemplares incluyen piridiletinilo y 3-piridilbut-2-inilo.

El término “heteroarildiilo” se refiere a un radical bivalente obtenido a partir de un resto orgánico, monocíclico o multicíclico, aromático, de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 miembros del anillo, en el que uno o más de los miembros del anillo es/son elemento(s) distintos de carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre, y opcionalmente sustituido con uno o más “sustituyentes del grupo arilo” como se ha definido anteriormente. Cuando Ar² es un grupo heteroarildiilo opcionalmente sustituido, éste puede representar particularmente un grupo “azaheteroarildiilo” opcionalmente sustituido.

El término “heteroariloxi” se refiere a un grupo heteroaril-O- en el que el grupo heteroarilo es como se ha descrito previamente. Los grupos heteroariloxi ejemplares incluyen piridiloxi opcionalmente sustituido.

El término “heteroarilsulfonilcarbamoilo” se refiere a un grupo heteroaril-SO₂-NH-C(=O)- en el que el grupo heteroarilo es como se ha descrito anteriormente.

El término “heterocicloalquilo” se refiere a: (i) un grupo cicloalquilo de aproximadamente 3 a 7 miembros del anillo que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S o NY⁶ y que puede estar opcionalmente sustituido con oxo; (ii) un resto heterocarbocíclico multicíclico, opcionalmente sustituido y parcialmente saturado, en el que un grupo arilo (o anillo heteroarilo) y un grupo heterocicloalquilo están condensados juntos para formar una estructura cíclica (ejemplos de tales grupos incluyen grupos cromanilo, dihidrobenzofuranilo, indolinilo y pirindolinilo).

El término “heterocicloalquilalquilo” se refiere a un grupo heterocicloalquil-alquilo, en el que los restos heterocicloalquilo y alquilo son como se ha descrito anteriormente.

El término “heterocicloalquilenio” se refiere a un radical bivalente obtenido a partir de un hidrocarburo monocíclico, saturado, de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S o NY⁶ y que está opcionalmente sustituido con oxo, mediante la retirada de un átomo de hidrógeno de cada uno de los dos átomos de carbono diferentes del anillo, o cuando NY⁶ es NH, mediante la retirada de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono del anillo y de un átomo de hidrógeno del NH, o cuando el anillo contiene dos heteroátomos NY⁶ y NY⁶ es NH, mediante la retirada de un átomo de hidrógeno de los dos átomos de nitrógeno. Cuando L¹ es un grupo heterocicloalquilenio, éste puede representar particularmente un radical bivalente obtenido a partir de pirrolidina, especialmente 3,4-pirrolidinadiilo.

El término “profármaco” se refiere a un compuesto que puede convertirse *in vivo* por medios metabólicos (por ejemplo, por hidrólisis) en un compuesto de fórmula (I), incluyendo N-óxidos del mismo. Por ejemplo, un éster de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo puede convertirse, por hidrólisis *in vivo*, en la molécula parental. Como alternativa, un éster de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo carboxi puede convertirse, por hidrólisis *in vivo*, en la molécula parental.

Los ésteres adecuados de compuestos de fórmula (I) que contienen un grupo hidroxilo son, por ejemplo, acetatos, citratos, lactatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metileno-bis-β-hidroxinaftoatos, gentisatos, isetionatos, di-*p*-toluolitartratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, *p*-toluenosulfonatos, ciclohexilsulfamatos y quinatos.

Los ésteres adecuados de compuestos de fórmula (I) que contienen un grupo carboxi son, por ejemplo, aquellos descritos por F. J. Leinweber, Drug Metab. Res., 1987, 18, página 379.

Los ésteres adecuados de compuestos de fórmula (I) que contienen tanto un grupo carboxi como un grupo hidroxilo dentro del resto -L¹-Y incluyen lactonas, formadas por la pérdida del agua entre dichos grupos carboxi e hidroxilo. Los ejemplos de lactonas incluyen caprolactonas y butirrolactonas.

Una clase especialmente útil de ésteres de compuestos de fórmula (I) que contienen un grupo hidroxilo puede formarse a partir de restos ácidos seleccionados entre los descritos por Bundgaard *et al.*, J. Med. Chem., 1989, 32, pág. 2503-2507, e incluyen (aminometil)-benzoatos sustituidos, por ejemplo, dialquilamino-metilbenzoatos en los que los dos grupos alquilo pueden estar unidos entre sí y/o interrumpidos con un átomo de oxígeno o con un átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido, por ejemplo, un átomo de nitrógeno alquilado, más especialmente (morfolino-metil)-benzoatos, por ejemplo, 3- o 4-(morfolinometil)-benzoatos, y (4-alquilpiperazin-1-il)benzoatos, por ejemplo, 3- o 4-(4-alquilpiperazin-1-il)benzoatos.

Cuando el compuesto de la invención contiene un grupo carboxi, o un bioisómero de carácter suficientemente ácido, se pueden formar sales por adición de bases, y simplemente son una forma más conveniente de uso; y en la práctica, el uso de la forma de sal intrínsecamente equivale a la forma de ácido libre. Las bases que se pueden utilizar para preparar las sales por adición de bases incluyen preferentemente las que producen, cuando se combinan con el ácido libre, sales farmacéuticamente aceptables, es decir sales cuyos cationes son no tóxicos para el paciente en dosis farmacéuticas de las sales, de modo que los efectos inhibidores beneficiosos, inherentes en la base libre, no estén viciados por efectos secundarios atribuibles a los cationes. Sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo aquellas derivadas de sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, incluyen dentro del alcance de la invención las derivadas de las siguientes bases: hidruro sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico, hidróxido de aluminio, hidróxido de litio, hidróxido de magnesio, hidróxido de cinc, amoniaco, etilendiamina, N-metilglucamina, lisina,

arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, N-bencilfenetilamina, dietilamina, piperazina, tris(hidroximetil)aminometano, hidróxido de tetrametilamonio, y similares.

Algunos de los compuestos de la presente invención son básicos y tales compuestos son útiles en forma de la base libre o en forma de una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Las sales de adición de ácidos son una forma de uso más conveniente; y, en la práctica, el uso de la forma de sal equivale inherentemente al uso de la forma de base libre. Los ácidos que se pueden utilizar para preparar las sales por adición de ácidos incluyen, preferiblemente, las que producen, cuando se combinan con la base libre, sales farmacéuticamente aceptables, es decir sales cuyos aniones son no tóxicos para el paciente en dosis farmacéuticas de las sales, de modo que los efectos inhibidores beneficiosos, inherentes en la base libre, no estén viciados por efectos secundarios atribuibles a los aniones. A pesar de que se prefieren sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos de carácter básico, todas las sales de adición de ácidos son útiles como fuentes de la forma de base libre, incluso si la sal particular, per se, se desea sólo como un producto intermedio, tal como, por ejemplo, cuando la sal se forma sólo con fines de purificación y de identificación, o cuando se utiliza como producto intermedio para la preparación de una sal farmacéuticamente aceptable por procesos de intercambio de iones. Las sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la invención incluyen aquellas obtenidas a partir de ácidos minerales y ácidos orgánicos, e incluyen hidroháluros, por ejemplo, hidroclocloruros e hidrobromuros, sulfatos, fosfatos, nitratos, sulfamatos, acetatos, citratos, lactatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metileno-bis-hidroxinaftoatos, gentisatos, isetionatos, di-*p*-toluoliltartratos, metano-sulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, *p*-toluenosulfonatos, ciclohexilsulfamatos y quinatos.

Además de ser útiles por sí mismos como compuestos activos, las sales de los compuestos de la invención son útiles para el propósito de purificar los compuestos, por ejemplo explotando las diferencias de solubilidad entre las sales y los compuestos de partida, productos secundarios y/o materiales de partida por técnicas muy conocidas por los especialistas en la técnica.

Haciendo referencia a la fórmula (I) anterior, las siguientes son agrupaciones particulares y preferidas:

R^1 puede representar particularmente un grupo R^3 -NH-Ar¹-L²- en el que: L² es una cadena alquileo C₁₋₆ lineal o ramificada, más particularmente una cadena alquileo C₁₋₄ lineal tal como metileno o etileno, preferiblemente me-

tileno; Ar¹ es un sistema bicíclico de 8 a 10 miembros en el que (i) el anillo es un heterociclo opcionalmente sustituido de 5 ó 6 miembros, preferiblemente un anillo heteroarilo de 5 miembros, (ii) el

anillo es un heterociclo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido o un anillo de benceno opcionalmente sustituido, preferiblemente un anillo de benceno, (iii) cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del grupo arilo" como se ha definido anteriormente, (iv) los dos anillos se unen mediante un enlace car-

bono-carbono o un enlace carbono-nitrógeno, y es preferiblemente benzoxazolilo opcionalmente

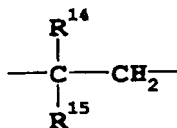
sustituido o benzoimidazolilo opcionalmente sustituido, cada uno de ellos [más particularmente el anillo opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del grupo arilo" como se ha definido anteriormente [los ejemplos de sustituyentes particulares del grupo arilo incluyen alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo), alcoxi C₁₋₄ (por ejemplo, metoxi), amino, halógeno, hidroxilo, alquiltio C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, nitro o trifluorometilo]; y R³ es arilo opcionalmente sustituido, tal como un fenilo 2-sustituido, [los ejemplos de sustituyentes particulares del grupo arilo incluyen alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo), alcoxi C₁₋₄ (por ejemplo, metoxi), halo (por ejemplo, flúor o cloro) e Y¹Y²N- (por ejemplo, dimetilamino)], y es preferiblemente 2-metilfenilo.

R^1 también puede representar particularmente un grupo R^3 -NH-C(=O)-NH-Ar²-L²- en el que L² es una cadena alquileo C₁₋₆ lineal o ramificada, más particularmente una cadena alquileo C₁₋₄ lineal tal como metileno o etileno, preferiblemente metileno; Ar² es un fenileno opcionalmente sustituido, tal como *m*- o *p*-fenileno opcionalmente sustituido, preferiblemente *p*-fenileno opcionalmente sustituido, más preferiblemente un *p*-fenileno 3-sustituido, en el que el sustituyente es orto con respecto al grupo R^3 -NH-C(=O)-NH-, (los sustituyentes opcionales preferidos incluyen halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄ y alquilsulfonilo C₁₋₄, especialmente cloro, metilo, etilo, metoxi, metiltio, metilsulfinilo y metilsulfonilo), o Ar² es un heteroarildiilo opcionalmente sustituido, tal como azaheteroarildiilo opcionalmente sustituido, (por ejemplo, piridinadiilo opcionalmente sustituido, preferiblemente un *p*-piridinadiilo), donde los sustituyentes opcionales incluyen alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄, especialmente metilo y metoxi,

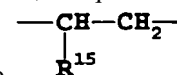
más preferiblemente un piridina-2,5-diilo, donde el grupo R_3 -NH-C(=O)-NH- es adyacente al átomo de nitrógeno del piridilo, y que está sustituido en la posición 4 ó 6 con un grupo metilo o metoxi; y R^3 es un grupo arilo opcionalmente sustituido (tal como fenilo opcionalmente sustituido) o un heteroarilo opcionalmente sustituido (tal como piridilo opcionalmente sustituido), y es preferiblemente 2- o 3-metil(o metoxi)fenilo, más preferiblemente 2-metilfenilo o 3-metil-2-piridilo.

R^2 puede representar particularmente hidrógeno.

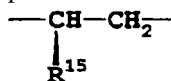
L^1 puede representar particularmente un enlace alquilenlo opcionalmente sustituido, especialmente etileno o propileno opcionalmente sustituido, preferiblemente etileno opcionalmente sustituido. Los sustituyentes opcionales preferidos incluyen alquilo C_{1-4} , arilo, heteroarilo, $-N(R^6)-C(=O)-R^4$, $-N(R^6)-C(=O)-OR^4$, $-N(R^6)-SO_2-R^4$, $-NY^3Y^4$ y $-[C(=O)-N(R^7)-C(R^8)(R^9)]_p-C(=O)-NY^3Y^4$ o alquilo sustituido con un grupo funcional ácido, $-C(=O)-NY^3Y^4$ o NY^3Y^4 . En una



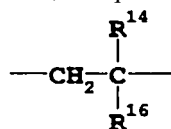
realización preferida, L^1 es un grupo [en el que R^{14} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} (por ejemplo, metilo) y R^{15} representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} , o en el que R^{14} es hidrógeno y R^{15} representa arilo, heteroarilo, $-N(R^6)-C(=O)-R^4$, $-N(R^6)-C(=O)-OR^4$, $-N(R^6)-SO_2-R^4$, $-NY^3Y^4$ o $-[C(=O)-N(R^7)-C(R^8)(R^9)]_p-C(=O)-NY^3Y^4$, o alquilo sus-



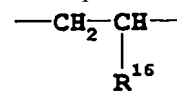
tituido con un grupo funcional ácido, $-C(=O)-NY^3Y^4$ o $-NY^3Y^4$], y es más preferiblemente un grupo



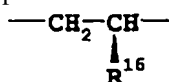
particularmente [en el que R^{15} representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo, heteroarilo, $-N(R^6)-C(=O)-R^4$, $-N(R^6)-C(=O)-OR^4$, $-N(R^6)-SO_2-R^4$ o $-NY^3Y^4$, o alquilo sustituido con carboxi, $-OH$, $-OR^{13}$ o $-C(=O)-NY^3Y^4$].



En otra realización preferida, L^1 es un grupo [en el que R^{14} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} (por ejemplo, metilo) y R^{16} representa alquilo C_{1-4} , o en el que R^{14} es hidrógeno y R^{16} representa arilo, heteroarilo, $-N(R^6)-C(=O)-R^4$, $-N(R^6)-C(=O)-OR^4$, $-N(R^6)-SO_2-R^4$, $-NY^3Y^4$ o $-[C(=O)-N(R^7)-C(R^8)(R^9)]_p-C(=O)-NY^3Y^4$, o alquilo susti-



tuido con un grupo funcional ácido, $-C(=O)-NY^3Y^4$ o NY^3Y^4], y es más preferiblemente un grupo

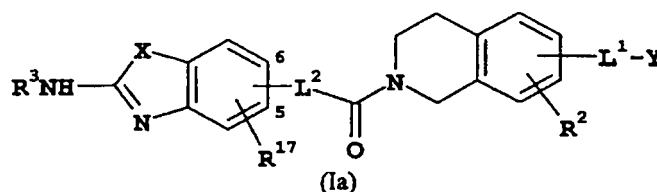


particularmente [en el que R^{16} representa $N(R^6)-C(=O)-R^4$, o $-N(R^6)-SO_2-R^4$].

Y puede representar particularmente carboxi.

Ha de entenderse que esta invención cubre todas las combinaciones adecuadas de las agrupaciones particulares y preferidas a las que se hace referencia en esta memoria.

Un grupo particular de compuestos de la invención son compuestos de fórmula (Ia):



en la que R^2 , R^3 , L^1 , L^2 e Y son como se han definido anteriormente en este documento, X es O o NR^{18} (en el que R^{18} es hidrógeno o alquilo C_{1-4}), y R^{17} es hidrógeno o un sustituyente del grupo arilo, y los N-óxidos correspondientes, y sus profármacos; y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos (por ejemplo, hidratos) de tales compuestos y sus N-óxidos y profármacos.

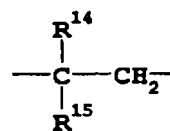
Se prefieren compuestos de fórmula (Ia) en la que R^3 representa arilo opcionalmente sustituido, especialmente fenilo 2-sustituido. Los sustituyentes opcionales preferidos incluyen alquilo C_{1-4} (por ejemplo, metilo), alcoxi C_{1-4} (por ejemplo, metoxi), halo (por ejemplo, flúor o cloro) e Y^1Y^2N - (por ejemplo, dimetilamino). R^3 representa especialmente orto-tolilo.

Se prefieren compuestos de fórmula (Ia) en la que R¹⁷ representa hidrógeno, halo (por ejemplo, cloro), alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo o etilo) o alcoxi C₁₋₄ (por ejemplo, metoxi).

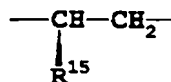
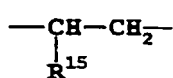
Se prefieren compuestos de fórmula (Ia) en la que L² representa una cadena alquileo C₁₋₆ lineal o ramificada, especialmente una cadena alquileo C₁₋₄ lineal o ramificada, más especialmente metileno.

Se prefieren compuestos de fórmula (Ia) en la que R² representa hidrógeno.

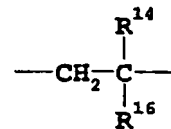
Se prefieren compuestos de fórmula (Ia) en la que L¹ representa un enlace etileno opcionalmente sustituido, especialmente etileno opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, arilo, heteroarilo, -N(R⁷)-C(=O)-R⁸, -N(R⁷)-C(=O)-OR⁸, -N(R⁷)-SO₂-R⁸, -NY¹Y² o -[C(=O)-N(R⁹)-C(R⁵)(R¹⁰)]_n-C(=O)-NY¹Y², o alquilo sustituido con un grupo funcional



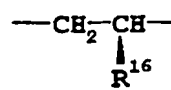
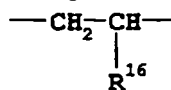
ácido, $-C(=O)-NY^1Y^2$ o $-NY^1Y^2$. En una realización preferida, L^1 es un grupo R^{15} [en el que R^{14} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} (por ejemplo, metilo) y R^{15} representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} , o en el que R^{14} es hidrógeno y R^{15} representa arilo, heteroarilo, $-N(R^7)-C(=O)-R^8$, $-N(R^7)-C(=O)-OR^8$, $-N(R^7)-SO_2-R^8$, $-NY^1Y^2$ o $-[C(=O)-N(R^9)-C(R^5)(R^{10})]_p-C(=O)-NY^1Y^2$, o alquilo sustituido con un grupo funcional ácido, $-C(=O)-NY^1Y^2$ o NY^1Y^2], y es



más preferiblemente un grupo R^{15} , particularmente R^{15} [en el que R^{15} representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^8$, $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^8$, $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{SO}_2-\text{R}^8$ o NY^1Y^2 , o alquilo sustituido

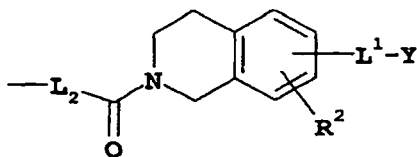


con carboxi, -OH, -OR¹³ o -C(=O)-NY¹Y²]. En otra realización preferida, L¹ es un grupo R¹⁶ [en el que R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo) y R¹⁶ representa alquilo C₁₋₄, o en el que R¹⁴ es hidrógeno y R¹⁶ representa arilo, heteroarilo, -N(R⁷)-C(=O)-R⁸, -N(R⁷)-C(=O)-OR⁸, -N(R⁷)-SO₂-R⁸, -NY¹Y² o -[C(=O)-N(R⁹)-C(R⁵)(R¹⁰)_n-C(=O)-NY¹Y², o alquilo sustituido con un grupo funcional ácido, -C(=O)-NY¹Y² o -NY¹Y²], y es más



preferiblemente un grupo R^{16} , particularmente R^{16} [en el que R^{16} representa $-N(R^6)-C(=O)-R^4$, o $-N(R^6)-SO_2-R^4$].

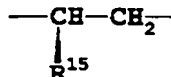
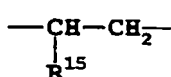
Se prefieren compuestos de fórmula (Ia) en la que Y representa carboxi.



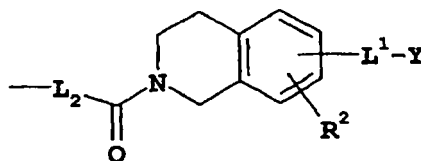
El grupo NR^{18} puede estar unido preferiblemente en la posición 6 del anillo o en la posición 5 ó 6 del anillo cuando X es NR^{18} y R^{18} es alquilo C_{1-4} .

El grupo -L¹-Y puede estar unido preferiblemente en la posición 6 ó 7 del anillo de tetrahidroisoquinolina.

Un grupo preferido de compuestos de la invención son compuestos de fórmula (Ia) en la que: R^2 es hidrógeno; R^3 es arilo opcionalmente sustituido (especialmente orto-tolilo); R^{17} es hidrógeno, cloro, metilo, etilo o metoxi; L^1 es un



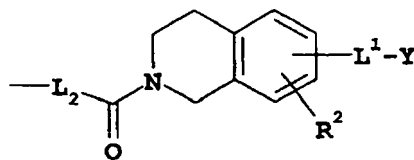
grupo R^{15} , particularmente un grupo R^{15} , en el que R^{15} representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^8$, $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^8$, $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{SO}_2-\text{R}^8$ o $-\text{NY}^1\text{Y}^2$, o alquilo sustituido con carboxi, $-\text{OH}$, $-\text{Z}^1\text{R}^{13}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NY}^1\text{Y}^2$ o $-\text{NY}^1\text{Y}^2$; L^2 es una cadena alquileno C_{1-4} lineal o ramificada, especialmente metileno;



X es O; Y es carboxi; el grupo N^{O} está unido en la posición 6 del anillo; y el grupo $\text{-L}^1\text{-Y}$ está unido en la posición 6 ó 7 del anillo de tetrahydroisoquinolina; y los correspondientes N-óxidos, y sus profármacos; y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos (por ejemplo, hidratos) de tales compuestos y sus N-óxidos y profármacos.

Otro grupo preferido de compuestos de la invención son compuestos de fórmula (Ia) en la que: - R² es hidrógeno; R³ es arilo opcionalmente sustituido (especialmente orto-tolilo); R¹⁷ es hidrógeno, cloro, metilo, etilo o metoxi; L¹

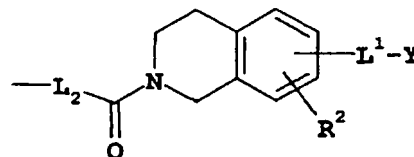
es un grupo $\text{---CH}_2\text{---CH---}$ R^{16} , particularmente $\text{---CH}_2\text{---CH---}$ R^{16} [en el que R¹⁶ representa -N(R⁷)-C(=O)-R⁸, o -N(R⁷)-SO₂-R⁸]; L² es una cadena alquileo C₁₋₄ lineal o ramificada, especialmente metileno; X es O; Y es carboxi; el



grupo está unido en la posición 6 del anillo; y el grupo -L¹-Y está unido en la posición 6 ó 7 del anillo de tetrahydroisoquinolina; y los correspondientes N-óxidos, y sus profármacos; y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos (por ejemplo, hidratos) de tales compuestos y sus N-óxidos y profármacos.

Otro grupo preferido de compuestos de la invención son compuestos de fórmula (Ia) en la que: - R² es hidrógeno; R³ es arilo opcionalmente sustituido (especialmente orto-tolilo); R¹⁷ es hidrógeno, cloro, metilo, etilo o metoxi; L¹ es

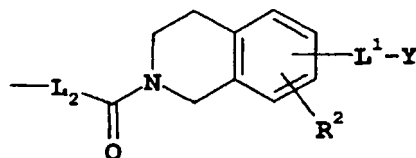
un grupo $\text{---CH---CH}_2\text{---}$ R^{15} , particularmente un grupo $\text{---CH---CH}_2\text{---}$ R^{15} , en el que R¹⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo, heteroarilo, -N(R⁷)-C(=O)-R⁸, -N(R⁷)-C(=O)-OR⁸, -N(R⁷)-SO₂-R⁸ o -NY¹Y², o alquilo sustituido con carboxi, -OH, -OR¹³, -C(=O)-NY¹Y² o -NY¹Y²; L⁴ es una cadena alquileo C₁₋₄ lineal o ramificada (especialmente



metileno); X es NR¹⁸ (especialmente NH); Y es carboxi; el grupo está unido en la posición 5 ó 6 del anillo; y el grupo -L¹-Y está unido en la posición 6 ó 7 del anillo de tetrahydroisoquinolina; y los correspondientes N-óxidos, y sus profármacos; y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos (por ejemplo, hidratos) de tales compuestos y sus N-óxidos y profármacos.

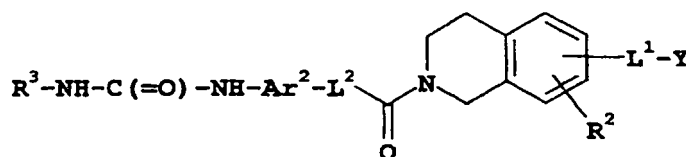
Otro grupo preferido de compuestos de la invención son compuestos de fórmula (Ia) en la que: - R² es hidrógeno; R³ es arilo opcionalmente sustituido (especialmente orto-tolilo); R¹⁷ es hidrógeno, cloro, metilo, etilo o metoxi; L¹

es un grupo $\text{---CH}_2\text{---CH---}$ R^{16} , particularmente $\text{---CH}_2\text{---CH---}$ R^{16} [en el que R¹⁶ representa -N(R⁷)-C(=O)-R⁸, o -N(R⁷)-SO₂-R⁸]; L² es una cadena alquileo C₁₋₄ lineal o ramificada (especialmente metileno); X es NR¹⁸ (especialmente



NH); Y es carboxi; el grupo está unido en la posición 5 ó 6 del anillo; y el grupo -L¹-Y está unido en la posición 6 ó 7 del anillo de tetrahydroisoquinolina; y los correspondientes N-óxidos, y sus profármacos; y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos (por ejemplo, hidratos) de tales compuestos y sus N-óxidos y profármacos.

Otro grupo particular de compuestos de la invención son compuestos de fórmula (Ib):-



(Ib)

en la que R², R³, Ar², L¹, L² e Y son como se han definido anteriormente en este documento, y los N-óxidos correspondientes, y sus profármacos; y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos (por ejemplo, hidratos) de tales compuestos y sus N-óxidos y profármacos.

Se prefieren compuestos de fórmula (Ib) en la que R³ representa un grupo arilo opcionalmente sustituido, particularmente un grupo fenilo opcionalmente sustituido, tal como un fenilo 2-sustituido, especialmente 2-metilfenilo.

También se prefieren compuestos de fórmula (Ib) en la que R³ representa un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, particularmente un piridilo opcionalmente sustituido, tal como 2-piridilo opcionalmente sustituido, especialmente 3-metil-2-piridilo.

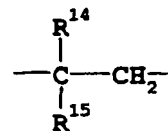
Se prefieren compuestos de fórmula (Ib) en la que Ar² representa un fenileno opcionalmente sustituido, especialmente *m*- o *p*-fenileno opcionalmente sustituido, más especialmente *p*-fenileno opcionalmente sustituido. Se prefieren particularmente compuestos de fórmula (Ib) en la que Ar² representa *p*-fenileno 3-sustituido, donde el sustituyente es orto con respecto al grupo R³-NH-C(=O)-NH-. Los sustituyentes opcionales preferidos incluyen halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄ y alquilsulfonilo C₁₋₄, especialmente cloro, metilo, etilo, metoxi, metiltio, metilsulfinilo y metilsulfonilo.

También se prefieren compuestos de fórmula (Ib) en la que Ar² es un heteroarildio opcionalmente sustituido, tal como piridinadiilo opcionalmente sustituido, particularmente un *p*-piridinadiilo, más particularmente un piridina-2,5-diilo, donde el grupo R³-NH-C(=O)-NH- es adyacente al átomo de nitrógeno del piridilo, y que están sustituidos en la posición 4 ó 6. Los sustituyentes opcionales preferidos incluyen alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄, especialmente metilo y metoxi.

Se prefieren compuestos de fórmula (Ib) en la que L² representa una cadena alquileno C₁₋₆ lineal o ramificada, más particularmente una cadena alquileno C₁₋₄ lineal tal como metileno o etileno, especialmente metileno.

Se prefieren compuestos de fórmula (Ib) en la que R² representa hidrógeno.

Se prefieren compuestos de fórmula (Ib) en la que L¹ representa un enlace etileno opcionalmente sustituido, especialmente etileno opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, arilo, heteroarilo, -N(R⁷)-C(=O)-R⁸, -N(R⁷)-C(=O)-OR⁸, -N(R⁷)-SO₂-R⁸, -NY¹Y² o -[C(=O)-N(R⁹)-C(R⁵)(R¹⁰)]_p-C(=O)-NY¹Y², o alquilo sustituido con un grupo funcional



ácido, -C(=O)-NY¹Y² o -NY¹Y². En una realización preferida, L¹ es un grupo [en el que R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo) y R¹⁵ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄, o en el que R¹⁴ es hidrógeno y R¹⁵ representa arilo, heteroarilo, -N(R⁷)-C(=O)-R⁸, -N(R⁷)-C(=O)-OR⁸, -N(R⁷)-SO₂-R⁸, -NY¹Y² o -[C(=O)-N(R⁹)-C(R⁵)(R¹⁰)]_p-C(=O)-NY¹Y², o alquilo sustituido con un grupo funcional ácido, -C(=O)-NY¹Y² o -NY¹Y²], y es más

preferiblemente un grupo $\begin{array}{c} \text{---CH---CH}_2\text{---} \\ | \\ \text{R}^{15} \end{array}$, particularmente $\begin{array}{c} \text{---CH---CH}_2\text{---} \\ | \\ \text{R}^{15} \end{array}$ [en el que R¹⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo, heteroarilo, -N(R⁷)-C(=O)-R⁸, -N(R⁷)-C(=O)-OR⁸, -N(R⁷)-SO₂-R⁸ o -NY¹Y², o alquilo sustituido

con carboxi, -OH, -OR¹³ o -C(=O)-NY¹Y²]. En otra realización preferida, L¹ es un grupo $\begin{array}{c} \text{R}^{14} \\ | \\ \text{---CH}_2\text{---C---} \\ | \\ \text{R}^{16} \end{array}$ [en el que R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo) y R¹⁶ representa alquilo C₁₋₄, o en el que R¹⁴ es hidrógeno y R¹⁶ representa arilo, heteroarilo, -N(R⁷)-C(=O)-R⁸, -N(R⁷)-C(=O)-OR⁸, -N(R⁷)-SO₂-R⁸, -NY¹Y² o -[C(=O)-N(R⁹)-C(R⁵)(R¹⁰)]_p-C(=O)-NY¹Y², o alquilo sustituido con un grupo funcional ácido, -C(=O)-NY¹Y² o -NY¹Y²], y es más

preferiblemente un grupo $\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{---CH---} \\ | \\ \text{R}^{16} \end{array}$, particularmente $\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{---CH---} \\ | \\ \text{R}^{16} \end{array}$ [en el que R¹⁶ representa -N(R⁷)-C(=O)-R⁸, o -N(R⁷)-SO₂-R⁸].

Se prefieren compuestos de fórmula (Ib) en la que Y representa carboxi.

Un grupo preferido de compuestos de la invención son compuestos de fórmula (Ib) en la que: R² es hidrógeno; R³ es un fenilo 2-sustituido [especialmente 2-metil(o metoxi)fenilo]; Ar² es *m*- o *p*-fenileno opcionalmente sustituido (especialmente 3-cloro-*p*-fenileno, 3-metil-*p*-fenileno, 3-etil-*p*-fenileno, 3-metoxi-*p*-fenileno, 3-metiltio-*p*-fenileno, 3-metilsulfinil-*p*-fenileno y 3-metilsulfonil-*p*-fenileno) o *p*-piridinadiilo opcionalmente sustituido [especialmente 4(ó

6)-metil(o metoxi)-*p*-piridina-2,5-diilo]; L¹ es un grupo $\begin{array}{c} \text{---CH---CH}_2\text{---} \\ | \\ \text{R}^{15} \end{array}$, particularmente un grupo $\begin{array}{c} \text{---CH---CH}_2\text{---} \\ | \\ \text{R}^{15} \end{array}$, en el que R¹⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo, heteroarilo, -N(R⁷)-C(=O)-R⁸, -N(R⁷)-C(=O)-OR⁸, -N(R⁷)-SO₂-R⁸ o -NY¹Y², o alquilo sustituido con carboxi, -OH, -OR¹³, -C(=O)-NY¹Y²; L² representa una cadena alquileno C₁₋₆ lineal o ramificada, especialmente metileno; e Y representa carboxi; y los correspondientes N-óxidos, y sus profármacos; y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos (por ejemplo, hidratos) de tales compuestos y sus N-óxidos y profármacos.

Otro grupo preferido de compuestos de la invención son compuestos de fórmula (Ib) en la que: - R² es hidrógeno; R³ es un fenilo 2-sustituido [especialmente 2-metil(o metoxi)fenilo]; Ar² es *m*- o *p*-fenileno opcionalmente sustituido (especialmente 3-cloro-*p*-fenileno, 3-metil-*p*-fenileno, 3-metoxi-*p*-fenileno, 3-metiltio-*p*-fenileno, 3-metilsulfinil-*p*-fenileno y 3-metilsulfonyl-*p*-fenileno) o *p*-piridinadiilo opcionalmente sustituido [especialmente 4(ó 6)-metil(o meto-

xi)-*p*-piridina-2,5-diilo]; L¹ es un grupo $\text{---CH}_2\text{---CH---}$ R^{16} , particularmente $\text{---CH}_2\text{---CH---}$ R^{16} [en el que R¹⁶ representa -N(R⁷)-C(=O)-R⁸, o -N(R⁷)-SO₂-R⁸]; L² representa una cadena alquileo C₁₋₆ lineal o ramificada, especialmente metileno; e Y representa carboxi; y los correspondientes N-óxidos, y sus profármacos; y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos (por ejemplo, hidratos) de tales compuestos y sus N-óxidos y profármacos.

Los compuestos particulares de la invención se seleccionan entre los compuestos formados por la unión del átomo de carbono del acilo (C*) de uno de los fragmentos (A1 a A18) mostrados en la Tabla 1 con el átomo de nitrógeno (N*) de uno de los fragmentos de tetrahydroisoquinolina (B1 a B3) mostrados en la Tabla 2, y mediante la unión del átomo de carbono (C*) del anillo de fenilo de uno de los fragmentos de tetrahydroisoquinolina (B1 a B3) mostrados en la Tabla 2 con el átomo de carbono (C*) de uno de los fragmentos ácidos (C1 a C28) representados en la Tabla 3.

TABLA 1

A1		A2	
A3		A4	
A5		A6	

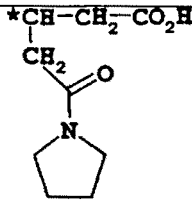
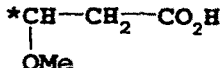
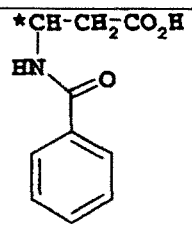
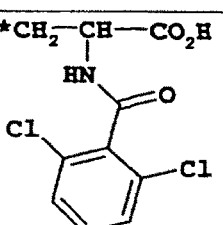
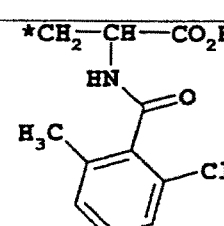
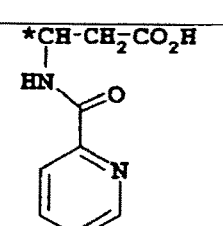
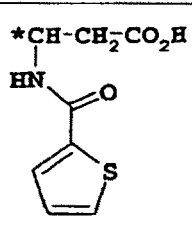
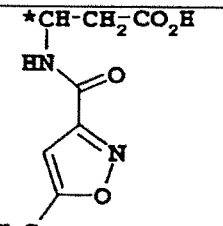
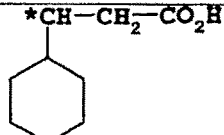
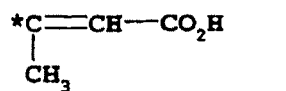
A7		A8	
A9		A10	
A11		A12	
A13		A14	
A15		A16	
A17		A18	
A19		A20	

TABLE 2

B1		B2	
B3			

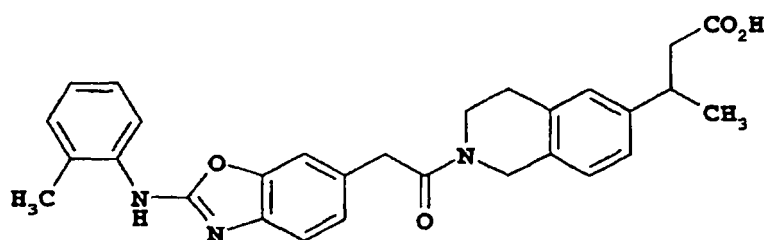
TABLA 3

5	C1	$\begin{array}{c} *CH-CH_2-CO_2H \\ \\ CH_3 \end{array}$	C2	$\begin{array}{c} *CH-CH_2-CO_2H \\ \\ CH_2CH_3 \end{array}$
10	C3	$\begin{array}{c} *CH-CH_2-CO_2H \\ \\ CH(CH_3)_2 \end{array}$	C4	$\begin{array}{c} *CH-CH_2-CO_2H \\ \\ CH_2CH(CH_3)_2 \end{array}$
15	C5	$\begin{array}{c} *CH-CH_2-CO_2H \\ \\ C(CH_3)_3 \end{array}$	C6	$\begin{array}{c} *CH-CH_2-CO_2H \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$
20	C7	$\begin{array}{c} *CH-CH_2-CO_2H \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ F \end{array}$	C8	$\begin{array}{c} *CH-CH_2-CO_2H \\ \\ \text{C}_5\text{H}_4\text{N} \end{array}$
25	C9	$\begin{array}{c} *CH-CH_2-CO_2H \\ \\ \text{C}_5\text{H}_4\text{N} \end{array}$	C10	$\begin{array}{c} *CH-CH_2-CO_2H \\ \\ \text{C}_5\text{H}_4\text{N} \end{array}$
30	C11	$\begin{array}{c} *CH-CH_2-CO_2H \\ \\ \text{C}_4\text{H}_3\text{O} \end{array}$	C12	$\begin{array}{c} *CH-CH_2-CO_2H \\ \\ \text{C}_4\text{H}_3\text{O} \end{array}$
35	C13	$\begin{array}{c} *CH-CH_2-CO_2H \\ \\ \text{C}_4\text{H}_3\text{S} \end{array}$	C14	$\begin{array}{c} *CH-CH_2-CO_2H \\ \\ \text{C}_4\text{H}_3\text{S} \end{array}$
40	C15	$\begin{array}{c} *CH-CH_2-CO_2H \\ \\ \text{C}_6\text{H}_{11}\text{N} \end{array}$	C16	$\begin{array}{c} *CH-CH_2-CO_2H \\ \\ \text{C}_6\text{H}_{11}\text{O} \end{array}$
45	C17	$\begin{array}{c} *CH-CH-CO_2H \\ \\ C \\ \\ H_2 \end{array}$	C18	$\begin{array}{c} *CH-CH_2-CO_2H \\ \\ \text{C}_5\text{H}_9 \end{array}$
50	C19	$\begin{array}{c} \text{C}_{10}\text{H}_7 \\ \\ *C-CH_2-CO_2H \end{array}$	C20	$\begin{array}{c} *CH-CH_2-CO_2H \\ \\ CH_2CO_2H \end{array}$
55				
60				
65				

C21		C22	
C23		C24	
C25		C26	
C27		C28	
C29		C30	

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden consistir en cualquier combinación de los fragmentos "A", "B" y "C" identificados anteriormente.

Por lo tanto, por ejemplo, un compuesto indicado como A1-B1-C1 es el producto de la combinación del grupo A1 de la Tabla 1 y B1 de la Tabla 2 y C1 de la Tabla 3, concretamente



Los compuestos particulares de la invención, como se ejemplifica a continuación, se seleccionan entre los siguientes:

ácido 3-(((4-metil-2-*o*-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-butanoico, Ejemplo 1(a) [A3-B1-C1];

ácido 3-(((2-*o*-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-butanoico, Ejemplo 1(b) [A1-B2-C1];

5 ácido 3-fenil-3-(((2-*o*-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-propanoico, Ejemplo 1(c) [A1-B1-C6];

ácido 3-ciclohexil-3-(((2-*o*-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-propanoico, Ejemplo 1(d) [A1-B1-C29];

10 ácido 3-(pirid-4-il)-3-(((2-*o*-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-propanoico, Ejemplo 1(e) [A1-B2-C10];

ácido 3-(((2-*o*-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-but-2-enoico, Ejemplo 1(f) [A1-B3-C30];

15 ácido 3-(((2-*o*-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-butanoico, Ejemplo 1(g) [A1-B3-C1];

20 ácido 3-(2-{2-[3-metoxi-4-(3-*o*-tolil-ureido)-fenil]-acetil}-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-butírico, Ejemplo 1(i) [A18-B3-C1];

ácido 2-(2,6-dicloro-benzoilamino)-3-[2-(2,6-dicloro-benzoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il]-propiónico, Ejemplo 1(j) [A20-B2-C24];

25 ácido 3-fenil-3-(((2-*o*-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-propanoico, Ejemplo 1(k) [A1-B2-C6];

ácido 3-{(2-*o*-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-butanoico, Ejemplo 1(I) [A1-B1-C1];

30 ácido 3-(pirid-4-il)-3-(((2-*o*-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-propanoico, enantiómero A, Ejemplo 1(m) [A1-B2-C10];

35 ácido 3-(pirid-4-il)-3-(((2-*o*-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-propanoico, enantiómero B, Ejemplo 1(n) [A1-B2-C10];

y los correspondientes N-óxidos, y sus profármacos; y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos (por ejemplo, hidratos) de tales compuestos y sus N-óxidos y profármacos.

40 De éstos, los compuestos preferidos de la invención incluyen:

ácido 3-(((2-*o*-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-butanoico, Ejemplo 1(b) [A1-B2-C1];

45 ácido 3-fenil-3-(((2-*o*-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-propanoico, Ejemplo 1(c) [A1-B1-C6];

50 ácido 3-(pirid-4-il)-3-(((2-*o*-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-propanoico, Ejemplo 1(e) [A1-B2-C10];

y los correspondientes N-óxidos, y sus profármacos; y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos (por ejemplo, hidratos) de tales compuestos y sus N-óxidos y profármacos.

55 Los compuestos de la invención muestran una actividad farmacológica útil y, por consiguiente, se incorporan en composiciones farmacéuticas y se utilizan en el tratamiento de pacientes que padecen ciertos trastornos médicos. Por lo tanto, la presente invención proporciona, de acuerdo con un aspecto adicional, compuestos de la invención y composiciones que contienen compuestos de la invención para uso en terapia.

60 Los compuestos dentro del alcance de la presente invención bloquean la interacción del ligando VCAM-1 a su receptor de integrina VLA-4 ($\alpha 4\beta 1$) de acuerdo con los ensayos descritos en la bibliografía y descritos en procesos en vitro e in vivo aquí en lo que sigue, y cuyos resultados se piensa que se correlacionan con una actividad farmacológica en seres humanos y otros mamíferos. Así, en una realización adicional, la presente invención proporciona 65 compuestos de la invención y composiciones que contienen compuestos de la invención para uso en el tratamiento de un paciente que padece o es propenso a estados que pueden mejorar mediante la administración de un inhibidor de la adhesión de células mediada por $\alpha 4\beta 1$. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, por ejemplo, inflamación de articulaciones, incluyendo artritis, artritis

reumatoide y otros trastornos artríticos, como espondilitis reumatoide, artritis gotosa, artritis traumática, artritis por rubéola, artritis psoriásica y osteoartritis. Además, los compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de sinovitis aguda, diabetes autoinmune, encefalomiелitis autoinmune, colitis, aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, enfermedad cardiovascular, esclerosis múltiple, asma, psoriasis, reestenosis, miocarditis, enfermedad inflamatoria del intestino y

5 división de células de melanoma en la metástasis.

Una realización especial de los métodos terapéuticos de la presente invención es el tratamiento del asma.

10 Otra realización especial de los métodos terapéuticos de la presente invención es el tratamiento de la inflamación de las articulaciones.

Otra realización especial de los métodos terapéuticos de la presente invención es el tratamiento de la enfermedad inflamatoria del intestino.

15 De acuerdo con una característica adicional de la invención, se proporciona un uso de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una composición que contiene un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un paciente que padece, o que es propenso a, afecciones que pueden mejorar por la administración de un inhibidor de la interacción del ligando VCAM-1 con su receptor de integrina VLA-4 ($\alpha 4\beta 1$), por ejemplo, afecciones que se han descrito anteriormente en este documento. La expresión "cantidad eficaz" pretende

20 describir una cantidad de un compuesto de la presente invención eficaz en la inhibición de la interacción del ligando VCAM-1 con su receptor de integrina VLA-4 ($\alpha 4\beta 1$), produciendo de esta manera el efecto terapéutico deseado.

Debe entenderse que las referencias en este documento a un tratamiento incluyen una terapia profiláctica, así como el tratamiento de trastornos establecidos.

25 La presente invención también incluye, dentro de su alcance, composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de los compuestos de la invención en asociación con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

30 Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier medio adecuado. En la práctica, los compuestos de la presente invención pueden administrarse, en general, de forma parenteral, tópica, rectal, oral o por inhalación, especialmente por la vía oral.

Las composiciones según la invención pueden prepararse según métodos habituales, utilizando uno o más adyuvantes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los adyuvantes comprenden, entre otros, diluyentes, medios

35 acuosos estériles, y los diversos disolventes orgánicos no tóxicos. Las composiciones pueden presentarse en forma de comprimidos, píldoras, gránulos, polvos, soluciones o suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires o jarabes, y pueden contener uno o más agentes que se eligen del grupo que comprende edulcorantes, aromatizantes, colorantes o estabilizantes para obtener preparaciones farmacéuticamente aceptables. La elección del vehículo y el contenido de la sustancia activa en el vehículo se determinan, en general, de acuerdo con la solubilidad y propiedades químicas del

40 compuesto activo, la vía concreta de administración y las disposiciones que deben observarse en la práctica farmacéutica. Por ejemplo, para preparar comprimidos pueden usarse excipientes tales como lactosa, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato dicálcico y agentes disgregantes tales como almidón, ácidos algínicos y ciertos silicatos complejos combinados con lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco. Para preparar una cápsula, es ventajoso usar lactosa y polietilenglicoles de elevado peso molecular. Cuando se usan suspensiones acuosas, éstas

45 pueden contener agentes emulsionantes o agentes que facilitan la suspensión. También pueden usarse diluentes tales como sacarosa, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, glicerol y cloroformo o mezclas de los mismos.

Para la administración parenteral, se usan emulsiones, suspensiones o soluciones de los productos de acuerdo con la invención en aceite vegetal, por ejemplo aceite de sésamo, aceite de cacahuete o aceite de oliva, o soluciones

50 acuosas-orgánicas, tales como agua y propilenglicol, ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo, así como soluciones acuosas estériles de las sales farmacéuticamente aceptables. Las soluciones de las sales de los productos de acuerdo con la invención son especialmente útiles para la administración por inyección intramuscular o subcutánea. Las soluciones acuosas, que comprenden también soluciones de las sales en agua destilada pura, pueden utilizarse para la administración intravenosa, con la condición de que su pH se ajuste adecuadamente, de modo que se tamponan

55 juiciosamente y se hacen isotónicas con una cantidad suficiente de glucosa o cloruro de sodio y se esterilizan mediante calentamiento, irradiación o microfiltración.

Para la administración tópica, pueden usarse geles (basados en agua o en alcohol), cremas o pomadas que contienen compuestos de la invención. Los compuestos de la invención también pueden incorporarse en un gel o matriz base para

60 aplicación en un parche, que permitiría una liberación controlada del compuesto a través de la barrera transdérmica.

Para administración por inhalación, los compuestos de la invención pueden disolverse o suspenderse en un vehículo apropiado para usar en un nebulizador o un aerosol de suspensión o solución, o pueden absorberse o adsorberse en un

vehículo sólido apropiado para uso en un inhalador de polvo seco.

65 Las composiciones sólidas para administración rectal incluyen supositorios formulados de acuerdo con métodos conocidos y que contienen al menos un compuesto de la invención.

El porcentaje de ingrediente activo en las composiciones de la invención puede variar, pero es necesario que constituya una proporción tal que se obtenga una dosificación adecuada. Obviamente, pueden administrarse varias formas de dosificación unitaria aproximadamente al mismo tiempo. La dosis empleada se determinará por el médico y depende del efecto terapéutico deseado, la vía de administración y la duración del tratamiento, y el estado del paciente. En el adulto, las dosis generalmente son de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 50, preferiblemente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal al día por inhalación, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100, preferiblemente de 0,1 a 70 y más especialmente de 0,5 a 10 mg/kg de peso corporal al día por administración oral, y de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10, preferiblemente de 0,01 a 1 mg/kg de peso corporal al día por administración intravenosa. Las dosis se determinarán en cada caso particular conforme a los factores distintivos del individuo a tratar, como la edad, peso, estado general de salud y otras características que pueden influir en la eficacia del producto medicinal.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden administrar con tanta frecuencia como sea necesario con el fin de obtener el efecto terapéutico deseado. Algunos pacientes pueden responder con rapidez a una dosis mayor o menor y pueden encontrar adecuada una dosis de mantenimiento mucho más débil. Para otros pacientes, puede ser necesario proporcionar tratamientos a largo plazo en la proporción de 1 a 4 dosis al día, de acuerdo con los requisitos fisiológicos de cada paciente en particular. Generalmente, el producto activo puede administrarse por vía oral de 1 a 4 veces al día. Por supuesto, para algunos pacientes, será necesario prescribir no más de una o dos dosis al día.

Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos, y esto significa los métodos utilizados hasta la fecha o descritos en la bibliografía, por ejemplo, los descritos por R.C. Larock en *Comprehensive Organic Transformations*, VCH publishers, 1989.

En las reacciones descritas más adelante puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, cuando se desea que estén en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Pueden usarse grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica convencional, véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley y Sons, 1991.

Los compuestos de fórmula (I), en la que R^1 , R^2 y L^1 son como se han definido anteriormente en este documento, y en la que Y es carboxi, pueden prepararse por hidrólisis de ésteres de fórmula (I), en la que R^1 , R^2 y L^1 son como se han definido anteriormente en este documento e Y es un grupo $-CO_2R^{19}$ (en el que R^{19} es alquilo, alquenilo o arilalquilo). La hidrólisis puede realizarse convenientemente por hidrólisis alcalina usando una base, tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de litio, o un carbonato de metal alcalino, por ejemplo, carbonato potásico, en presencia de una mezcla de disolvente acuoso/orgánicos, usando disolventes orgánicos tales como dioxano, tetrahidrofurano o metanol, a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo. La hidrólisis de los ésteres también puede realizarse por hidrólisis ácida usando un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, en presencia de una mezcla de disolventes acuoso/orgánicos inertes, usando disolventes orgánicos tales como dioxano o tetrahidrofurano, a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 80°C.

Como otro ejemplo, pueden prepararse compuestos de fórmula (I), en la que R^1 , R^2 y L^1 son como se han definido anteriormente en este documento, y en la que Y es carboxi, por retirada catalizada con un ácido del grupo terc-butilo de los ésteres terc-butílicos de fórmula (I), en la que R^1 , R^2 y L^1 son como se han definido anteriormente en este documento e Y es un grupo $-CO_2R^{19}$ (en el que R^{19} es terc-butilo), usando condiciones de reacción convencionales, por ejemplo, reacción con ácido trifluoroacético a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente.

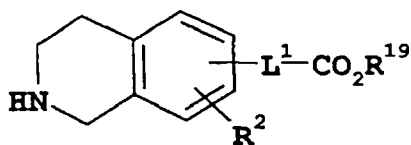
Como otro ejemplo, pueden prepararse compuestos de fórmula (I), en la que R^1 , R^2 y L^1 son como se han definido anteriormente en este documento, y en la que Y es carboxi, por hidrogenación de compuestos de fórmula (I) en la que R^1 , R^2 y L^1 son como se han definido anteriormente en este documento e Y es un grupo $-CO_2R^{19}$ (en el que R^{19} es arilmetilo, por ejemplo, bencilo). La reacción puede realizarse en presencia de formiato amónico y un catalizador de metal adecuado, por ejemplo, paladio, soportado en un vehículo inerte tal como carbono, preferiblemente en un disolvente tal como metanol o etanol y a una temperatura de aproximadamente la temperatura de reflujo. Como alternativa, la reacción puede realizarse en presencia de un catalizador de metal adecuado, por ejemplo, platino o paladio opcionalmente soportado en un vehículo inerte tal como carbono, preferiblemente en un disolvente tal como metanol o etanol. Esta reacción es la más adecuada para compuestos de fórmula (I) en la que L^1 no contiene enlaces múltiples carbono-carbono.

En un proceso A, pueden prepararse compuestos de fórmula (I), que contienen un enlace amida, por acoplamiento de un ácido [o un haluro de ácido (o anhídrido)] con una amina para dar un enlace amida usando procedimientos de acoplamiento de péptidos convencionales como se describe en lo sucesivo.

Como un ejemplo del proceso A, pueden prepararse ésteres de fórmula (I), en la que R^1 , R^2 y L^1 son como se han definido anteriormente en este documento, e Y es un grupo $-CO_2R^{19}$ (en el que R^{19} es como se ha definido anteriormente en este documento), haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II):



en la que R^{20} es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $R^3NH-Ar^1-L^2-$ o $R^3-NH-C(=O)-NH-Ar^2-L^2-$, y X^1 es un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, preferiblemente cloro, o $-O-C(=O)-R^{20}$ con una amina de fórmula (III):



(III)

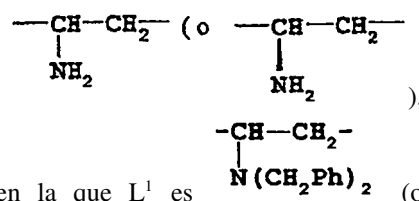
en la que R^2 , R^{19} y L^1 son como se han definido anteriormente en este documento. Cuando X^1 es un grupo hidroxilo, la reacción puede realizarse usando procedimientos de acoplamiento de péptidos convencionales, por ejemplo, acoplamiento en presencia de hexafluorofosfato de O -(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio y trietilamina (o diisopropiletilamina) en tetrahidrofurano (o dimetilformamida), a la temperatura ambiente. Cuando X^1 es un átomo de halógeno, la reacción de acilación puede realizarse con la ayuda de una base, tal como piridina, preferiblemente en un disolvente tal como tetrahidrofurano y a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente. Cuando X^1 es $-O-C(=O)-R^{20}$, la reacción puede realizarse en un disolvente inerte, tal como diclorometano, opcionalmente en presencia de una base, tal como trietilamina, y a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente.

De forma similar, pueden prepararse ésteres de fórmula (I), en la que R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente en este documento, Y es un grupo $-CO_2R^{19}$ (en el que R^{19} es como se ha definido anteriormente en este documento) y L^1 contiene un grupo $-N(R^6)-C(=O)-R^4$ (en el que R^4 y R^6 son como se han definido anteriormente en este documento) a partir de los ésteres correspondientes de fórmula (I) en la que L^1 contiene un grupo $-NHR^6$ (en el que R^6 es como se ha definido anteriormente en este documento) por reacción con un compuesto de fórmula $R^4-C(=O)-X^1$ en la que R^4 y X^1 son como se han definido anteriormente en este documento.

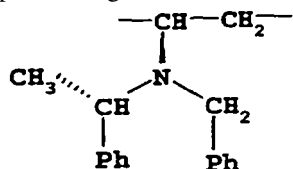
Pueden prepararse ésteres de fórmula (I), en la que R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente en este documento, Y es un grupo $-CO_2R^{19}$ (en el que R^{19} es como se ha definido anteriormente en este documento) y L^1 contiene un grupo $-N(R^6)-SO_2-R^4$ (en el que R^4 y R^6 son como se han definido anteriormente en este documento), a partir de los ésteres correspondientes de fórmula (I) en la que L^1 contiene un grupo $-NHR^6$ (en el que R^6 es como se ha definido anteriormente en este documento) por reacción con cloruros de sulfonilo de fórmula R^4-SO_2Cl en la que R^4 es como se ha definido anteriormente en este documento. La reacción se realiza preferiblemente con la ayuda de una base, tal como una amina terciaria, por ejemplo trietilamina, preferiblemente en un disolvente tal como tetrahidrofurano y a una temperatura de aproximadamente $0^\circ C$ a aproximadamente la temperatura ambiente.

Pueden prepararse ésteres de fórmula (I), en la que R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente en este documento, Y es un grupo $-CO_2R^{19}$ (en el que R^{19} es como se ha definido anteriormente en este documento) y L^1 contiene un grupo $-N(R^6)-C(=O)-OR^4$ (en el que R^4 y R^6 son como se han definido anteriormente en este documento), a partir de los derivados correspondientes de fórmula (I) en la que L^1 contiene un grupo $-NHR^6$ (en el que R^6 es como se ha definido anteriormente en este documento) por reacción con compuestos de fórmula $R^4O-C(=O)-X^1$ en la que R^4 y X^1 son como se han definido anteriormente en este documento, en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina o piridina, y a una temperatura de aproximadamente $0^\circ C$ a aproximadamente la temperatura ambiente.

Pueden prepararse ésteres de fórmula (I), en la que R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente en este documento, Y es un grupo $-CO_2R^{19}$ (en el que R^{19} es alquilo) y L^1 es

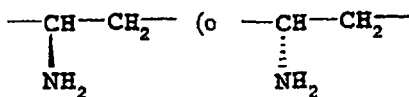


por hidrogenación de los derivados correspondientes de fórmula (I), en la que L^1 es



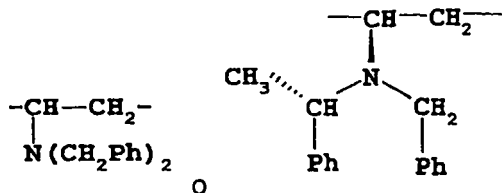
). La reacción puede realizarse en presencia de ácido fórmico y un catalizador de metal adecuado, por ejemplo, paladio, soportado en un vehículo inerte, tal como carbono, a una temperatura de aproximadamente $60^\circ C$. La reacción puede realizarse convenientemente en presencia de un catalizador de metal adecuado, por ejemplo, platino o paladio opcionalmente soportado en un vehículo inerte, tal como carbono, preferiblemente en un disolvente tal como metanol o etanol.

También pueden obtenerse ésteres de fórmula (I), en la que R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente en este documento, Y es un grupo $-CO_2R^{19}$ (en el que R^{19} es como se ha definido anteriormente en este documento) y L^1 es un



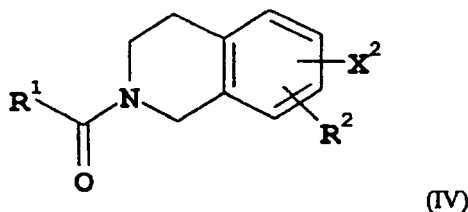
enlace (o), a partir de la mezcla racémica después de la recristalización convencional de una sal adecuada (por ejemplo, recristalización de la sal tartrato), o por la aplicación de procedimientos de resolución enzimática convencionales (por ejemplo, los que se describen por Soloshonok, V. A., *et al.*, *Tetrahedron: Asymmetry* 6 (1995) 7, 1601-1610).

Pueden prepararse ésteres de fórmula (I), en la que R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente en este documento, Y es un grupo $-\text{CO}_2R^{19}$ (en el que R^{19} es como se ha definido anteriormente en este documento) y L^1 es

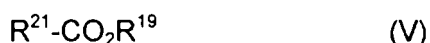


un enlace, por reacción de un éster de fórmula (I), en la que R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente en este documento, Y es un grupo $-\text{CO}_2R^{19}$ (en el que R^{19} es como se ha definido anteriormente en este documento) y L^1 es un enlace $-\text{CH}=\text{CH}-$, con un hidruro de metal alcalino, tal como hidruro sódico, en un disolvente inerte, por ejemplo, tetrahidrofurano, y a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente, y posteriormente por reacción con el anión obtenido a partir del tratamiento de dibencilamina, o (*S*)-*N*-bencil- α -metilbencilamina, con butillitio, a una temperatura de aproximadamente -78°C .

Pueden prepararse ésteres de fórmula (I), en la que R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente en este documento, Y es un grupo $-\text{CO}_2R^{19}$ (en el que R^{19} es como se ha definido anteriormente en este documento) y L^1 es alquenilo, alquinileno o cicloalquenileno, donde el enlace múltiple carbono-carbono alifático está unido directamente al resto fenilo de la fórmula (I), por acoplamiento de compuestos de fórmula (IV):



en la que R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente en este documento y X^2 es un átomo de halógeno, preferiblemente bromo o yodo, con un compuesto de fórmula (V):



en la que R^{19} es como se ha definido anteriormente en este documento y R^{21} es alquenilo, alquinilo o cicloalquenilo. Cuando X^2 es un átomo de bromo o yodo, la reacción puede realizarse convenientemente en presencia de acetato de paladio, una triarilfosfina, tal como tri-*o*-tolilfosfina, y una amina terciaria, tal como tributilamina, a una temperatura de hasta aproximadamente 110°C . Esta reacción es particularmente adecuada para la preparación de ésteres de fórmula (I) en la que L^1 es vinileno. Cuando X^2 es un átomo de cloro, la reacción puede realizarse convenientemente en presencia de yoduro sódico, bromuro de níquel, bis(dibencilidenoacetona)paladio (0), una triarilfosfina, tal como tri-*o*-tolilfosfina, y una amina terciaria, tal como tributilamina, a una temperatura de hasta aproximadamente 110°C .

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, los compuestos de la invención pueden prepararse por interconversión de otros compuestos de la invención.

Por ejemplo, pueden prepararse compuestos de fórmula (I), en la que R^1 , R^2 y L^1 son como se han definido anteriormente en este documento e Y es un grupo $-\text{C}(=\text{O})-\text{NHOH}$, haciendo reaccionar compuestos de fórmula (I), en la que R^1 , R^2 y L^1 son como se han definido anteriormente en este documento e Y es carboxi, con hidroxilamina usando procedimientos de acoplamiento de péptidos convencionales tales como tratamiento con una carbodiimida, por ejemplo, diciohexilcarbodiimida, en presencia de trietilamina, en un disolvente inerte tal como diclorometano o tetrahidrofurano y a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente. El acoplamiento también puede realizarse utilizando 1-hidroxibenzotriazol y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en diclorometano a la temperatura ambiente. La preparación también puede realizarse usando una hidroxilamina O-protegida, tal como O-(trimetilsilil)hidroxilamina, O-(*t*-butildimetilsilil)-hidroxilamina u O-(tetrahidropiranyl)hidroxilamina, seguido de tratamiento con ácido.

Como otro ejemplo del proceso de interconversión, pueden prepararse compuestos de fórmula (I) que contienen enlaces sulfóxido, por oxidación de compuestos correspondientes que contienen enlaces -S-. Por ejemplo, la oxidación puede realizarse convenientemente por medio de reacción con un peroxiácido, por ejemplo, ácido 3-cloroperbenzoico, preferiblemente en un disolvente inerte, por ejemplo, diclorometano, preferiblemente a la temperatura ambiente o a una temperatura próxima a ésta, o, como alternativa, por medio de hidrógeno peroxomonosulfato potásico, en un medio tal como metanol acuoso, tamponado a un valor de pH de aproximadamente 5, a temperaturas comprendidas entre aproximadamente 0°C y la temperatura ambiente. Este último método se prefiere para compuestos que contienen un grupo lábil frente a ácidos.

Como otro ejemplo del proceso de interconversión, pueden prepararse compuestos de fórmula (I) que contienen enlaces sulfona, por oxidación de compuestos correspondientes que contienen enlaces -S- o sulfóxido. Por ejemplo, la oxidación puede realizarse convenientemente por medio de reacción con un peroxiácido, por ejemplo, ácido 3-cloroperbenzoico, preferiblemente en un disolvente inerte, por ejemplo, diclorometano, preferiblemente a la temperatura ambiente o a una temperatura próxima a ésta.

Como otro ejemplo del proceso de interconversión, pueden prepararse compuestos de fórmula (I), en la que R¹, R² e Y son como se han definido anteriormente en este documento, y L¹ es alquileo opcionalmente sustituido, por hidrogenación de los compuestos correspondientes de fórmula (I) en la que L¹ es el alquilenilo opcionalmente sustituido correspondiente. La hidrogenación puede realizarse usando hidrógeno (opcionalmente a presión) en presencia de un catalizador de metal adecuado, por ejemplo, platino o paladio opcionalmente soportado en un vehículo inerte, tal como carbono, preferiblemente en un disolvente tal como metanol o etanol, y a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente.

Como otro ejemplo del proceso de interconversión, pueden prepararse compuestos de fórmula (I) en la que R¹

y R² son como se han definido anteriormente en este documento, L¹ es un enlace $\begin{array}{c} \text{---CH---CH}_2\text{---} \\ | \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$ e Y es carboxi, (i) haciendo reaccionar un éster de fórmula (I) en la que R¹ y R² son como se han definido anteriormente en este documento, L¹ es un enlace -CH=CH- e Y es -CO₂R¹⁹ (en el que R¹⁹ es como se ha definido anteriormente en este documento) con malonato de dimetilo, en presencia de un alcóxido de metal alcalino, tal como metóxido sódico, en metanol y a una temperatura de aproximadamente la temperatura de reflujo, y (ii) por tratamiento de los compuestos resultantes de fórmula (I) en la que R¹ y R² son como se han definido anteriormente en este documento, L¹ es un

enlace $\begin{array}{c} \text{---CH---CH}_2\text{---} \\ | \\ \text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2 \end{array}$ e Y es -CO₂R¹⁹ con ácido clorhídrico a la temperatura de reflujo.

Como otro ejemplo del procedimiento de interconversión, pueden oxidarse compuestos de la invención que contienen un grupo heterocíclico, en los que el heteroátomo es un átomo de nitrógeno, para obtener sus N-óxidos correspondientes. La oxidación puede realizarse convenientemente por medio de reacción con una mezcla de peróxido de hidrógeno y un ácido orgánico, por ejemplo, ácido acético, preferiblemente a la temperatura ambiente o a una temperatura superior, por ejemplo a una temperatura de aproximadamente 60-90°C. Como alternativa, la oxidación puede realizarse por reacción con un perácido, por ejemplo ácido peracético o ácido *m*-cloroperoxibenzoico, en un disolvente inerte, tal como cloroformo o diclorometano, a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, preferentemente a temperatura elevada. Como alternativa, la oxidación puede realizarse por reacción con peróxido de hidrógeno en presencia de tungstato sódico a temperaturas comprendidas entre la temperatura ambiente y aproximadamente 60°C.

Se apreciará que los compuestos de la presente invención pueden contener centros asimétricos. Estos centros asimétricos pueden estar, independientemente, en la configuración R o S. Será obvio para los especialistas en la técnica que ciertos compuestos de la invención también pueden mostrar isomería geométrica. Se entiende que la presente invención incluye los isómeros geométricos individuales, los estereoisómeros y las mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas, de los compuestos de la fórmula (I) descritos anteriormente en este documento. Los isómeros de este tipo se pueden separar de sus mezclas mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos, por ejemplo técnicas cromatográficas y técnicas de recristalización, o se preparan por separado a partir de los isómeros apropiados de sus compuestos intermedios.

Según otro aspecto de la invención, las sales de adición de ácidos de los compuestos de esta invención pueden prepararse mediante la reacción de la base libre con el ácido apropiado, mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos. Por ejemplo, las sales de adición de ácidos de los compuestos de esta invención pueden prepararse disolviendo la base libre en agua o una solución acuosa de alcohol u otros disolventes adecuados que contienen el ácido apropiado y aislando la sal por evaporación de la solución o haciendo reaccionar la base libre y el ácido en un disolvente orgánico, en cuyo caso las sales se separan directamente o pueden obtenerse por concentración de la solución.

Las sales de adición de ácidos de los compuestos de esta invención pueden regenerarse a partir de las sales por aplicación o adaptación de métodos conocidos. Por ejemplo, los compuestos parentales de la invención pueden regenerarse a partir de sus sales de adición de ácidos por tratamiento con un álcali, por ejemplo una disolución acuosa de bicarbonato sódico o una disolución acuosa de amoníaco.

Los compuestos de esta invención pueden regenerarse a partir de sus sales de adición de bases mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos. Por ejemplo, los compuestos parentales de la invención pueden regenerarse a partir de sus sales de adición de bases por tratamiento con un ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico.

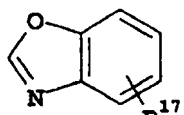
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse convenientemente, o formarse durante el proceso de la invención, en forma de solvatos (por ejemplo, hidratos). Pueden prepararse hidratos de compuestos de la presente invención, convenientemente, por recristalización en una mezcla de disolventes acuosa/orgánica, utilizando disolventes orgánicos, tales como dioxano, tetrahidrofurano o metanol.

De acuerdo con una característica adicional de la invención, las sales de adición de bases de los compuestos de esta invención pueden prepararse por reacción del ácido libre con la base apropiada mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos. Por ejemplo, las sales de adición de bases de los compuestos de esta invención pueden prepararse disolviendo el ácido libre en agua o en una solución acuosa de alcohol o en otros disolventes adecuados que contienen la base apropiada y aislando la sal por evaporación de la solución, o haciendo reaccionar el ácido libre y la base en un disolvente orgánico, en cuyo caso la sal se separa directamente o puede obtenerse por concentración de la disolución.

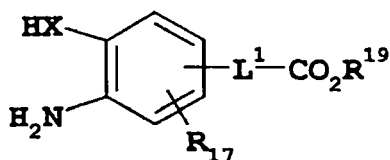
Los materiales de partida e intermedios pueden prepararse por la aplicación o adaptación de métodos conocidos, por ejemplo, los métodos descritos en los ejemplos de referencia o sus equivalente químicos evidentes.

Los compuestos de fórmula (II) en la que R^{20} es un grupo $R^3-NH-C(=O)-NH-Ar^2-L^2$ - (en el que R^3 , Ar^2 y L^2 son como se han definido anteriormente en este documento) pueden prepararse mediante la aplicación o adaptación de métodos descritos en la memoria descriptiva de la Publicación de Solicitud de Patente Internacional N° WO 96/22966.

Pueden prepararse ácidos de fórmula (II) en la que R^{20} es $R^3-NH-Ar^1-L^2$ - (en el que R^3 y L^4 son como se han defi-



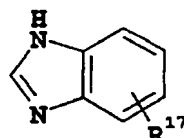
nido anteriormente, Ar^1 es y X^1 es un grupo hidroxil, por reacción de compuestos de fórmula (1):



(1)

en la que R^{17} y L^1 son como se han definido anteriormente en este documento, R^{16} es alquilo C_{1-4} y X es O , con isotiocianatos de fórmula $R^3-N=S=O$ (en la que R^3 es como se ha definido anteriormente en este documento) en etanol y a la temperatura ambiente, seguido de reacción con una carbodiimida, tal como dicitclohexilcarbodiimida o diisopropilcarbodiimida en etanol y a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo, y posteriormente hidrólisis usando condiciones convencionales, por ejemplo las que se han descrito anteriormente en este documento.

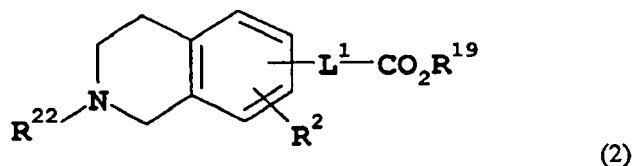
Análogamente, pueden prepararse ácidos de fórmula (II) en la que R^1 es $R^3-NH-Ar^1-L^2$ - (en el que R^3 y L^2 son



como se han definido anteriormente en este documento, Ar^1 es anteriormente en este documento) y X^1 es hidroxil a partir de compuestos de fórmula (1) en la que R^{17} , L^1 y R^{19} son como se han definido anteriormente en este documento y X es NH .

Pueden prepararse cloruros de ácido de fórmula (II) en la que R^{20} es como se ha definido anteriormente en este documento y X^1 es un átomo de cloro a partir de los ácidos correspondientes de fórmula (II) en la que R^{20} es como se ha definido anteriormente en este documento y X^1 es hidroxil, por la aplicación de procedimientos convencionales para la conversión de ácidos en cloruros de ácido, por ejemplo, por reacción con cloruro de oxalilo.

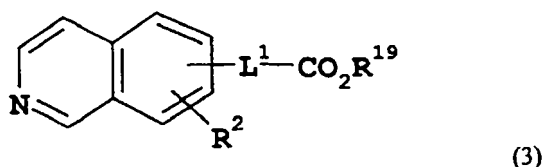
Pueden prepararse compuestos de fórmula (III) en la que R^2 , R^{19} y L^1 son como se han definido anteriormente en este documento, por retirada catalizada con un ácido del grupo protector de compuestos de fórmula (2):



en la que R^2 , R^{19} y L^1 son como se han definido anteriormente en este documento y R^{22} es un grupo protector adecuado, tal como $-\text{COO}^t\text{Bu}$ o $-\text{C}(=\text{O})-\text{CF}_3$. Cuando R^{22} es $-\text{COO}^t\text{Bu}$, la reacción puede realizarse convenientemente usando ácido trifluoroacético en un disolvente inerte, tal como diclorometano, y a una temperatura de aproximadamente 0°C . Cuando R^{22} es $-\text{C}(=\text{O})-\text{CF}_3$, la reacción puede realizarse convenientemente usando una base tal como etóxido sódico en etanol y a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente.

Pueden prepararse compuestos de fórmula (III) en la que R^2 es como se ha definido anteriormente en este documento, R^{19} es alquilo y L^1 es etileno, por hidrogenación de compuestos de fórmula (2), en la que R^2 es como se ha definido anteriormente en este documento, R^{19} es alquilo, R^{22} es H [o un grupo protector (por ejemplo, bencilo) que se retira convenientemente durante la hidrogenación] y L^1 es etenileno o etinileno. La hidrogenación puede realizarse usando hidrógeno (opcionalmente a presión) en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, hidróxido de paladio soportado en un vehículo inerte, tal como carbono, en ácido acético y opcionalmente en presencia de un co-disolvente, tal como metanol o etanol, y a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente.

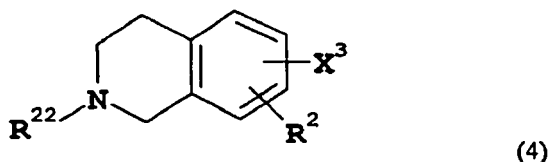
Pueden prepararse compuestos de fórmula (III) en la que R^2 es como se ha definido anteriormente en este documento, R^{19} es alquilo y L^1 es etileno, por hidrogenación de isoquinolinas de fórmula (3):



en la que R^2 es como se ha definido anteriormente en este documento, R^{19} es alquilo y L^1 es vinileno. La hidrogenación puede realizarse usando hidrógeno (opcionalmente a presión) en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, óxido de platino, en etanol y en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, y a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente.

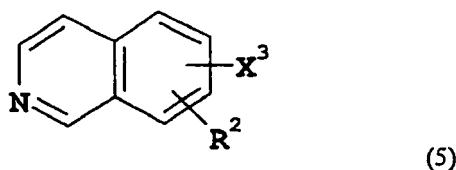
Pueden prepararse compuestos de fórmula (2) en la que R^2 es como se ha definido anteriormente en este documento, R^{19} es alquilo, R^{22} es un grupo protector adecuado, tal como butiloxycarbonilo terciario, y L^1 es etileno, por reducción de compuestos de fórmula (2) en la que R^2 es como se ha definido anteriormente en este documento, R^{19} es alquilo, R^{22} es un grupo protector adecuado, tal como butiloxycarbonilo terciario, y L^1 es vinileno o etinileno. La reducción puede realizarse en presencia de formiato amónico y un catalizador de metal adecuado, por ejemplo, paladio, soportado en un vehículo inerte, tal como carbono, preferiblemente en un disolvente tal como metanol o etanol y a una temperatura de aproximadamente la temperatura de reflujo.

Pueden prepararse compuestos de fórmula (2) en la que R^2 es como se ha definido anteriormente en este documento, R^{19} es alquilo, R^{22} es un grupo protector (por ejemplo, bencilo o butiloxycarbonilo terciario) y L^1 es vinileno opcionalmente sustituido o etinileno opcionalmente sustituido, donde el enlace múltiple carbono-carbono está unido directamente al resto fenilo de la fórmula (2), por reacción compuestos de fórmula (4):



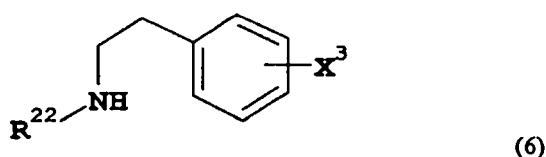
en la que R^2 y R^{22} son como ya se han definido y X^3 es un átomo de yodo, o preferiblemente un átomo de bromo, con un compuesto de fórmula (V) en la que R^{19} y R^{21} son como se han definido anteriormente en este documento usando condiciones de reacción de Heck convencionales, por ejemplo, reacción en presencia de acetato de paladio, trifenilfosfina y tributilamina en un disolvente inerte, tal como dimetilformamida, y a una temperatura de hasta aproximadamente 155°C .

Pueden prepararse compuestos de fórmula (3), en la que R^2 y R^{19} son como se han definido anteriormente en este documento y L^1 es vinileno opcionalmente sustituido, donde el doble enlace carbono-carbono está unido directamente al resto fenilo de la fórmula (3), a partir de compuestos de fórmula (5):



en la que R^2 y X^3 son como se han definido anteriormente en este documento.

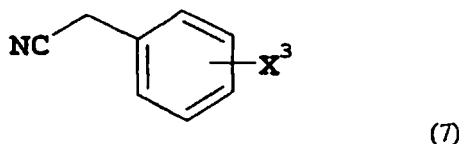
15 Pueden prepararse compuestos de fórmula (4) en la que R^2 es hidrógeno, X^3 es como se ha definido anteriormente en este documento y R^{22} es un grupo protector adecuado {por ejemplo, $CF_3C(=O)-$ } por reacción de compuestos de fórmula (6):



en la que R^{22} y X^3 son como se han definido anteriormente en este documento, con paraformaldehído en presencia de ácido acético y ácido sulfúrico a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente.

30 Pueden prepararse compuestos de fórmula (6) en la que R^{22} es $CF_3C(=O)-$ y X^3 es como se ha definido anteriormente en este documento, por reacción de los compuestos correspondientes de fórmula (6), en la que R^{22} es hidrógeno, con anhídrido trifluoroacético en presencia de una base, tal como 2,6-lutidina, en un disolvente inerte, tal como diclorometano, y a la temperatura ambiente.

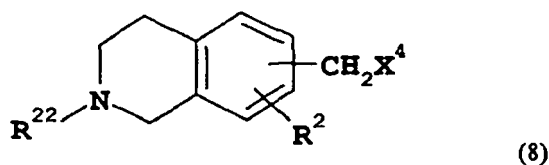
35 Pueden prepararse compuestos de fórmula (6) en la que R^{22} es hidrógeno y X^3 es como se ha definido anteriormente en este documento, por reducción de compuestos de fórmula (7):



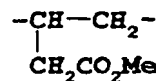
en la que X^3 es como se ha definido anteriormente en este documento. La reducción puede realizarse convenientemente con borohidruro sódico en presencia de cloruro de cobalto, en un disolvente inerte, tal como metanol, y a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 10°C.

50 Pueden prepararse compuestos de fórmula (III), (2) o (3) en la que L^1 es $\text{---CH}_2\text{---CH---}$ con un grupo NH_2 en el carbono secundario, por metodología convencional para la preparación de α -amino-ácidos, por ejemplo, los descritos en Organic Syntheses Based On Name Reactions and Unnamed Reactions, A. Hassner y C. Stumer, Pergamon, páginas 275 y 374.

55 Pueden prepararse compuestos de fórmula (2) en la que L^1 es $\text{---CH}_2\text{---CH---}$ con un grupo NH_2 en el carbono secundario, por reacción de compuestos de fórmula (8):



en la que R² y R²² son como se han definido anteriormente en este documento y X⁴ es un átomo de bromo o cloro, con el anión obtenido a partir de la reacción de (2R)-(-)-2,5-dihidro-3,6-dimetoxi-2-isopropilpirazina con butillitio de acuerdo con el método descrito por D. L. Boger y D. Yohannes, J. Org. Chem. [JOCEAH], 1990, 55, para la preparación del compuesto 31 en la página 6010.



Pueden prepararse compuestos de fórmula (2) en la que L¹ es un enlace ---CH=CH--- , con malonato de dimetilo, en presencia de un alcóxido de metal alcalino, tal como metóxido sódico, en metanol y a una temperatura de aproximadamente la temperatura de reflujo.

La presente invención se ejemplifica a continuación, pero no está limitada por los siguientes ejemplos y ejemplos de referencia ilustrativos.

Las condiciones de Cromatografía Líquida a Alta Presión/Espectrometría de Masas (LC/MS) para determinar los tiempos de retención (T_R) fueron las siguientes: columna de HPLC Luna C18 (2) de 3 micras (30 mm x 4,6 mm) que se hizo funcionar bajo condiciones de elución de gradiente con mezclas de (A) agua que contenía ácido fórmico al 0,1% y (B) acetonitrilo que contenía ácido fórmico al 0,1% como el gradiente de la fase móvil: 0,00 minutos, 95% de A:5% de B; 0,50 minutos, 95% de A:5% de B; 4,50 minutos, 5% de A:95% de B; 5,00 minutos, 5% de A:95% de B; 5,50 minutos, 95% de A:5% de B; caudal 2 ml/minuto con una división de aproximadamente 200 µl/minuto para el Espectrómetro de Masas; volumen de inyección 10-40 µl; Matriz de diodos en serie (220-450 nm), detección evaporativa de dispersión de luz (ELS) ELS - temperatura 50°C, aumento 8 - 1,8 ml/minuto; Temperatura de la fuente 150°C.

Ejemplo 1

(a) *Ácido 3-(((4-metil-2-o-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-butanoico*

Una solución agitada de éster etílico del ácido 3-(((4-metil-2-o-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-butanoico [0,1 g, Ejemplo de Referencia 1(a)] en etanol (20 ml), en una atmósfera de argón y a temperatura ambiente, se trató con una solución de hidróxido sódico (1 ml, 1 M) y después se calentó a la temperatura de reflujo durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta alcanzar un volumen bajo (aproximadamente 2 ml) y después se trató con agua (12 ml). Esta mezcla se acidificó a pH 1 mediante la adición de ácido clorhídrico (1,75 ml, 1 M) y se enfrió en hielo. El sólido resultante se filtró, después se lavó tres veces con agua (3 ml) y después se secó a 60°C al vacío para dar el *compuesto del título* en forma de un sólido blanco. LC-MS: T_R = 3,53 minutos; MS (ES) = 498 (M+H)⁺.

(b) Procediendo de una manera similar al Ejemplo 1(a) pero usando éster etílico del ácido 3-(((2-o-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-butanoico {Ejemplo de Referencia 1(b)}, se preparó *ácido 3-(((2-o-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-butanoico* en forma de un sólido blanco. LC-MS: T_R = 3,36 minutos; MS (ES) = 484 (M+H)⁺.

(c) Procediendo de una manera similar al Ejemplo 1(a) pero usando éster etílico del ácido 3-fenil-3-(((2-o-tolilaminobenzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-propanoico {Ejemplo de Referencia 1(c)}, se preparó *ácido 3-fenil-3-(((2-o-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-propanoico* en forma de un sólido blanco. LC-MS: T_R = 3,57 minutos; MS (ES) = 546 (M+H)⁺.

(d) Procediendo de una manera similar al Ejemplo 1 (a) pero usando éster etílico del ácido 3-ciclohexil-3-(((2-o-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-propanoico [Ejemplo de Referencia 1(d)], se preparó *ácido 3-ciclohexil-3-(((2-o-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-propanoico* en forma de un sólido blanco. LC-MS: T_R = 3,98 minutos; MS (ES) = 552 (M+H)⁺.

(e) Procediendo de una manera similar al Ejemplo 1 (a) pero usando una mezcla de trifluoroacetato de éster etílico del ácido 3-(pirid-4-il)-3-(((2-o-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-propanoico y trifluoroacetato de éster metílico del ácido 3-(pirid-4-il)-3-(((2-o-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-propanoico {Ejemplo de Referencia 1(e)} y sometiendo al producto a HPLC preparativa en condiciones de elución con un gradiente de mezclas de acetonitrilo y agua que contenía ácido trifluoroacético al 0,1% (inicialmente 1:4 y después un gradiente de acetonitrilo al 1%/minuto), se preparó *ácido 3-(pirid-4-il)-3-(((2-o-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-propanoico* en forma de un sólido blanco. LC-MS: T_R = 2,45 minutos; MS (ES) = 547 (M+H)⁺.

(f) Procediendo de una manera similar al Ejemplo 1 (a) pero usando éster etílico del ácido 3-(((2-o-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-but-2-enoico {Ejemplo de Referencia 1(f)}, se preparó *ácido 3-(((2-o-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-but-2-enoico* en forma de un sólido blanco. LC-MS: T_R = 3,38 minutos; MS (ES) = 482 (M+H)⁺.

(g) Procediendo de una manera similar al Ejemplo 1 (a) pero usando éster etílico del ácido 3-((2-*o*-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-butanoico {Ejemplo de Referencia 1(g)} y sometiendo al producto a HPLC preparativa sobre una columna Hypersil Elite (10 cm x 2,1 cm) en condiciones de elución con un gradiente de mezclas de acetonitrilo y agua que contenía ácido trifluoroacético al 0,1% (inicialmente 3:10 y después un gradiente de acetonitrilo al 1%/minuto) con un caudal de 5 ml/minuto, se preparó *ácido 3-((2-*o*-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-butanoico* en forma de un sólido blanco. LC-MS: $T_R = 3,42$ minutos; MS (ES) = 484 (M+H)⁺.

(i) Procediendo de una manera similar al Ejemplo 1 (a) pero usando ácido 3-(2-{2-[3-metoxi-4-(3-*o*-tolilureido)-fenil]-acetil}-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-butanoico {Ejemplo de Referencia 1(i)}, se preparó *ácido 3-(2-{2-[3-metoxi-4-(3-*o*-tolil-ureido)-fenil]-acetil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)-butírico* en forma de un sólido blanco.

(j) Procediendo de una manera similar al Ejemplo 1 (a) pero usando éster metílico del ácido 2-(2,6-dicloro-benzoilamino)-3-[2-(2,6-dicloro-benzoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il]-propiónico (Ejemplo de Referencia 9), se preparó *ácido 2-(2,6-dicloro-benzoilamino)-3-[2-(2,6-dicloro-benzoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il]-propiónico* en forma de un sólido de color amarillo pálido.

(k) Procediendo de una manera similar al Ejemplo 1(a) pero usando éster etílico del ácido 3-fenil-3-((2-*o*-tolilaminobenzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-propanoico {Ejemplo de Referencia 1(j)}, se preparó *ácido 3-fenil-3-((2-*o*-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-propanoico* en forma de un sólido blanco. LC-MS: $T_R = 3,62$ minutos, MS (ES) = 546 (M+H)⁺, 544 (M-H)⁻.

(l) Procediendo de una manera similar al Ejemplo 1 (a) pero usando éster etílico del ácido 3-((2-*o*-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-butanoico {Ejemplo de Referencia 1(k)}, se preparó *ácido 3-((2-*o*-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-butanoico* en forma de un sólido blanco, p.f. se ablanda desde 100°C y se funde a 123-140°C.

(m) Procediendo de una manera similar al Ejemplo 1(a) pero usando éster etílico del ácido 3-(pirid-4-il)-3-((2-*o*-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-propanoico, enantiómero A {Ejemplo de Referencia 16(a)}, se preparó *ácido 3-(pirid-4-il)-3-((2-*o*-tolilaminobenzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-propanoico, enantiómero A*. LC-MS: $T_R = 2,45$ minutos, MS (ES) = 547 (M+H)⁺, 545 (M-H)⁻.

(n) Procediendo de una manera similar al Ejemplo 1 (a) pero usando éster etílico del ácido 3-(pirid-4-il)-3-((2-*o*-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-propanoico, enantiómero B {Ejemplo de Referencia 16(b)}, se preparó *ácido 3-(pirid-4-il)-3-((2-*o*-tolilaminobenzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-propanoico, enantiómero B*. LC-MS: $T_R = 2,45$ minutos, MS (ES) = 547 (M+H)⁺, 545 (M-H)⁻.

Ejemplo de referencia 1

(a) *Éster etílico del ácido 3-(((4-metil-2-*o*-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-butanoico*

Una solución agitada de ácido (4-metil-2-(2-*o*-tolilamino)-benzoxazol-6-il)-acético (0,3 g, preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo de Referencia 9(b) en la Publicación de Solicitud de Patente Internacional N° WO 00/49005) en dimetilformamida seca (7,5 ml), en una atmósfera de argón, se trató con hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0,7 g) y después con di-isopropiletilamina (0,8 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, la mezcla se trató con una solución de hidrócloruro de 3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-butanoato de etilo {0,38 g, Ejemplo de Referencia 2(a)} en dimetilformamida seca (7,5 ml) seguido de diisopropiletilamina (0,4 ml). La solución oscura resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se evaporó. El aceite oscuro residual se trató con agua (20 ml) y la mezcla se acidificó a un valor de pH de 1 mediante la adición de ácido clorhídrico (5 ml, 1 M) y después se extrajo con acetato de etilo (25 ml). El extracto orgánico se lavó con agua (20 ml) y después con salmuera (15 ml), después se secó sobre sulfato de magnesio y después se evaporó. El residuo se sometió a HPLC preparativa sobre una columna Hypersil Elite (10 cm x 2,1 cm) en condiciones de elución con un gradiente de mezclas de acetonitrilo y agua que contenía ácido trifluoroacético al 0,1% (inicialmente 45:55, aumentando a una proporción de acetonitrilo al 1%/minuto) con un caudal de 5 ml/minuto para dar el *compuesto del título* en forma de un vidrio de color ámbar. LC-MS: $T_R = 4,14$ minutos; MS (ES) = 526 (M+H)⁺, MS (ES⁻) = 526 (M-H)⁻.

(b) Procediendo de una manera similar al Ejemplo de Referencia 1(a) pero usando ácido 2-*o*-tolilaminobenzoxazol-6-acético (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo de Referencia 4 en la Publicación de Solicitud de Patente Internacional N° WO 00/49005) y 3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-butanoato de etilo {Ejemplo de Referencia 4(a)}, se preparó *éster etílico del ácido 3-(((2-*o*-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-butanoico* en forma de un aceite transparente. LC-MS: $T_R = 3,93$ minutos; MS (ES) = 512 (M+H)⁺, MS (ES⁻) = 510 (M-H)⁻.

(c) y (d) Procediendo de una manera similar al Ejemplo de Referencia 1 (a) pero usando ácido 2-*o*-tolilaminobenzoxazol-6-acético y una mezcla de hidrocloreuro de éster etílico del ácido 3-fenil-3-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)-propanoico e hidrocloreuro de éster etílico del ácido 3-ciclohexil-3-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)-propanoico {Ejemplo de Referencia 2(b)} y sometiendo al producto a cromatografía preparativa sobre una columna Hypersil Elite (10 cm x 2,1 cm) en condiciones de elución con un gradiente de mezclas de acetonitrilo y agua que contenía ácido trifluoroacético al 0,1% (inicialmente 50:50, aumentando a una proporción de acetonitrilo al 1%/minuto) con un caudal de 5 ml/minuto, se preparó *éster etílico del ácido 3-fenil-3-((2-*o*-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-il-propanoico*, Ejemplo de Referencia 1(c), en forma de una goma de color amarillo pálido {LC-MS: T_R = 4,11 minutos; MS (ES) = 574 (M+H)⁺} y *éster etílico del ácido 3-ciclohexil-3-((2-*o*-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il-propanoico*, Ejemplo de Referencia 1(d), en forma de una goma de color amarillo pálido {LC-MS: T_R = 4,61 minutos; MS (ES) = 580 (M+H)⁺}.

(e) Procediendo de una manera similar al Ejemplo de Referencia 1(a) pero usando ácido 2-*o*-tolilaminobenzoxazol-6-acético y una mezcla de éster metílico del ácido 3-(pirid-4-il)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-il)-propanoico y éster etílico del ácido 3-(pirid-4-il)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-il)-propanoico {Ejemplo de Referencia 4(b)}, se preparó una mezcla de *trifluoroacetato de éster etílico del ácido 3-(pirid-4-il)-3-((2-*o*-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-il-propanoico* y *trifluoroacetato de éster metílico del ácido 3-(pirid-4-il)-3-((2-*o*-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il-propanoico* {Ejemplo de Referencia 1 (e)}.

(f) y (g) Procediendo de una manera similar al Ejemplo de Referencia 1 (a) pero usando ácido 2-*o*-tolilaminobenzoxazol-6-acético y una mezcla de hidrocloreuro de éster etílico del ácido 3-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-il)-but-2-enoico e hidrocloreuro de éster etílico del ácido 3-metil-3-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-il)-propanoico {Ejemplo de Referencia 2(c)} y sometiendo al producto a cromatografía preparativa sobre una columna Hypersil Elite (10 cm x 2,1 cm) en condiciones de elución con un gradiente de mezclas de acetonitrilo y agua que contenía ácido trifluoroacético al 0,1% (inicialmente 35:65, aumentando a una proporción de acetonitrilo al 1%/minuto) con un caudal de 5 ml/minuto, se preparó *éster etílico del ácido 3-((2-*o*-tolilaminobenzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il-but-2-enoico*, Ejemplo de Referencia 1(f), {LC-MS: T_R = 3,98 minutos; MS (ES) = 510 (M+H)⁺} y *éster etílico del ácido 3-((2-*o*-tolilaminobenzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il-butanoico*, Ejemplo de Referencia 1(g), {LC-MS: T_R = 3,92 minutos; MS (ES) = 512 (M+H)⁺}.

(h) Procediendo de una manera similar al Ejemplo de Referencia 1 (a) pero usando ácido 2-*o*-tolilaminobenzoxazol-6-carboxílico, se preparó *éster etílico del ácido 3-{2-[(2-*o*-tolilamino-benzoxazol-6-il)-carbonil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-il}-butanoico* en forma de un vidrio de color ámbar pálido. LC-MS: T_R = 3,97 minutos; MS (ES) = 498 (M+H)⁺, 496 (M-H)⁻.

(i) Procediendo de una manera similar al Ejemplo de Referencia 1(a) pero usando ácido 3-metoxi-4-[3-{2-metilfenil}ureido]fenilacético (preparado como se describe en el Ejemplo 21 de la Publicación de Solicitud de Patente Internacional N° WO 96/22966), se preparó ácido 3-(2-{2-[3-metoxi-4-(3-*o*-tolilureido)-fenil]-acetil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-il)-butanoico en forma de un vidrio de color pardo claro. TLC: R_F = 0,08 (placas de sílice, ciclohexano:etilacetato, 1:1).

(j) Procediendo de una manera similar al Ejemplo de Referencia 1(a) pero usando ácido 2-*o*-tolilaminobenzoxazol-6-acético y éster etílico del ácido 3-fenil-3-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)-propanoico {Ejemplo de Referencia 4 (c)}, se preparó *éster etílico del ácido 3-fenil-3-((2-*o*-tolilaminobenzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-isopuino-lin-7-il-propanoico* en forma de una goma de color amarillo pálido. LC-MS: T_R = 4,17 minutos; MS (ES) = 574 (M+H)⁺, 572 (M-H)⁻.

(k) Procediendo de una manera similar al Ejemplo de Referencia I(a) pero usando ácido 2-*o*-tolilaminobenzoxazol-6-acético, se preparó *éster etílico del ácido 3-((2-*o*-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-il-butanoico* en forma de una goma transparente.

Ejemplo de referencia 2

(a) *Hidrocloreuro de éster etílico del ácido 3-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)-butanoico*

Una solución de éster etílico del ácido 3-(isoquinolin-6-il)-but-2-enoico {0,5 g, Ejemplo de Referencia 3(a)} en etanol (30 ml) se trató con ácido clorhídrico concentrado (1,7 ml). Esta solución agitada se lavó abundantemente con nitrógeno, después se trató con óxido de platino (0,07 g) y después se hidrogenó en presencia de hidrógeno a 2 bares durante 19 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Hyflo supercel y la capa de filtro se lavó tres veces con etanol (20 ml). El filtrado más los lavados combinados se evaporaron para dar el *compuesto del título* en forma de un sólido de color verde pálido. MS (ES) = 248 (M+H)⁺.

(b) Procediendo de una manera similar al Ejemplo de Referencia 2(a) pero usando éster etílico del ácido 3-(isoquinolin-6-il)-3-fenil-prop-2-enoico {Ejemplo de Referencia 3(b)}, se preparó una mezcla de *hidrocloreuro de éster etílico del ácido 3-fenil-3-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)-propanoico* {LC-MS: T_R = 2,36 minutos. MS (ES) = 310 (M+H)⁺} e *hidrocloreuro de 3-ciclohexil-3-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)-propanoato* de etilo {LC-MS: T_R = 2,73 minutos; MS (ES) = 316 (M+H)⁺} en forma de un aceite de color ámbar que se usó sin purificación adicional.

(c) Procediendo de una manera similar al Ejemplo de Referencia 2(a) pero usando hidrocloreuro de éster etílico del ácido 3-(isoquinolin-8-il)-but-2-enoico {Ejemplo de Referencia 3(c)}, se preparó una mezcla de *hidrocloreuro de éster etílico del ácido 3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)-but-2-enoico* e *hidrocloreuro de éster etílico del ácido 3-metil-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)-propanoico* en forma un vidrio de color verde.

5 Ejemplo de referencia 3

(a) Éster etílico del ácido 3-(isoquinolin-6-il)-but-2-enoico

10 Una solución agitada de 6-bromoisoquinolina (1,75 g) en dimetilformamida seca (15 ml), en una atmósfera de argón, se trató con crotonato de etilo (1,7 ml), después con acetato de paladio (II) (0,14 g), después con tri-(o-tolil) fosfina (0,3 g) y después con tributilamina (8 ml). La suspensión se agitó, en una atmósfera de argón, a 140°C durante 3,5 horas, después se dejó a esa temperatura ambiente durante 3 días y después se evaporó. El aceite oscuro residual se trató con acetato de etilo (50 ml) y la solución resultante se lavó con agua (30 ml) y después dos veces con salmuera 15 (25 ml), después se secó sobre sulfato de magnesio y después se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo inicialmente con ciclohexano y después con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (9:1, v/v) para dar el *compuesto del título* en forma de un aceite de color ámbar que solidificó después de la refrigeración. MS (ES) = 242 (M+H)⁺.

20 (b) Procediendo de una manera similar al Ejemplo de Referencia 3(a) pero usando trans-cinnamato de etilo, se preparó *éster etílico del ácido 3-(isoquinolin-6-il)-3-fenil-prop-2-enoico* en forma de un aceite viscoso de color ámbar. MS (ES) = 304 (M+H)⁺.

25 (c) Procediendo de una manera similar al Ejemplo de Referencia 3(a) pero usando 8-bromoisoquinolina, se preparó *hidrocloreuro de éster etílico del ácido 3-(isoquinolin-8-il)-but-2-enoico*. LC-MS: T_R = 2,243 minutos; MS (ES) = 242 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia 4

30 (a) Éster etílico del ácido 3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-butanoico

Una solución agitada de éster etílico del ácido 3-(2-trifluoroacetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-butanoico {0,5 g, Ejemplo de Referencia 5(a)} en etanol (30 ml), en una atmósfera de argón, se trató con etóxido sódico (0,25 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se trató con acetato de etilo (30 ml) y la solución resultante se lavó dos veces con una solución saturada de cloruro de amonio (15 ml), después se secó sobre sulfato de magnesio y después se evaporó para dar el *compuesto del título* en forma de una goma de color amarillo. MS (ES) = 248 (M+H)⁺.

40 (b) Procediendo de una manera similar al Ejemplo de Referencia 4(a) pero usando éster metílico del ácido 3-(pirid-4-il)-3-(2-trifluoroacetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-propanoico {Ejemplo de Referencia 5(b)}, metanol y metóxido sódico, se preparó una mezcla de *éster metílico del ácido 3-(pirid-4-il)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-propanoico* y *éster etílico del ácido 3-(pirid-4-il)-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-propanoico* en forma de un aceite de color amarillo que se usó sin purificación adicional.

45 (c) Procediendo de una manera similar al Ejemplo de Referencia 4(a) pero usando éster etílico del ácido 3-fenil-3-(2-trifluoroacetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-propanoico {Ejemplo de Referencia 5(c)}, se preparó *éster etílico del ácido 3-fenil-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-propanoico* en forma de una goma de color pardo claro. LC-MS: T_R = 2,21 minutos; MS (ES) = 310 (M+H)⁺.

50 Ejemplo de referencia 5

(a) Éster etílico del ácido 3-(2-trifluoroacetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-butanoico

55 Una mezcla de éster etílico del ácido 3-(2-trifluoroacetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-acrílico {1,5 g, Ejemplo de Referencia 6(a)}, alcoholes metilados industriales (80 ml) y paladio sobre carbono (0,15 g, al 10%) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y la capa de filtro se lavó con alcoholes metilados industriales. El filtrado y los lavados combinados se evaporaron para dar el *compuesto del título* en forma de un aceite incoloro.

60 (b) Procediendo de una manera similar al Ejemplo de Referencia 5(a) pero usando éster metílico del ácido 3-(pirid-4-il)-3-(2-trifluoroacetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-prop-2-enoico {Ejemplo de Referencia 6(b)}, se preparó *éster metílico del ácido 3-(pirid-4-il)-3-(2-trifluoroacetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-propanoico*. LC-MS: T_R = 2,33 minutos; MS (ES) = 393 (M+H)⁺.

65 (c) Procediendo de una manera similar al Ejemplo de Referencia 5(a) pero usando éster etílico del ácido 3-fenil-3-(2-trifluoroacetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-prop-2-enoico {Ejemplo de Referencia 6(c)}, se preparó *éster etílico del ácido 3-fenil-3-(2-trifluoroacetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-propanoico* en forma de una goma de color amarillo. LC-MS: T_R = 4,20 minutos; MS (ES) = 406 (M+H)⁺, 428 (M+Na)⁺.

Ejemplo de referencia 6

(a) *Éster etílico del ácido 3-(2-trifluoroacetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-acrílico*

Una solución de 7-bromo-2-trifluoroacetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (2,6 g, Ejemplo de Referencia 7), tri-*o*-tolilfosfina (0,37 g), acetato de paladio (II), acrilato de etilo (1,6 ml) y tributilamina (8,01 ml) en dimetilformamida seca (25 ml), en una atmósfera de argón, se calentó a 155°C durante 3 horas y después se dejó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó y el aceite de color negro resultante se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y ácido clorhídrico (200 ml, 2 M). La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico (200 ml, 2 M), después con agua (100 ml) y después con salmuera (100 ml), después se secó sobre sulfato de magnesio y después se evaporó. El aceite de color amarillo residual se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre sílice en condiciones de elución con un gradiente de una mezcla de acetato de etilo y pentano (de 3:97 a 10:90, v/v) para dar el *compuesto del título*. LC-MS: $T_R = 4,05$ minutos; no se observó ningún ión molecular.

(b) Procediendo de una manera similar al Ejemplo de Referencia 6(a) pero usando éster metílico del ácido 3-(pirid-4-il)-prop-2-enoico y sometiendo al producto a cromatografía de fase inversa sobre una columna Hypersil Elite C18 (10 cm x 2,1 cm) en condiciones de elución con un gradiente de mezclas de acetonitrilo y agua que contenía ácido trifluoroacético al 0,1% (inicialmente 25:75, aumentando a una proporción de acetonitrilo al 1%/minuto), se preparó *éster metílico del ácido 3-(pirid-4-il)-3-(2-trifluoroacetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-prop-2-enoico*. LC-MS: $T_R = 2,63$ minutos; MS (ES) = 391 (M+H)⁺.

(c) Procediendo de una manera similar al Ejemplo de Referencia 6(a) pero usando *trans*-cinnamato de etilo y sometiendo al producto a cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo inicialmente con ciclohexano y después con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (9:1, v/v), se preparó *éster etílico del ácido 3-fenil-3-(2-trifluoroacetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)prop-2-enoico* en forma de un aceite de color ámbar que solidificó después de un periodo de reposo.

Ejemplo de referencia 7

7-Bromo-2-trifluoroacetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Se añadió ácido sulfúrico concentrado (35 ml) a ácido acético glacial (45 ml) con agitación y refrigeración con hielo. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se trató con N-2-(4-bromofenil)etil trifluoroacetamida (10,4 g, Ejemplo de Referencia 8) y después con paraformaldehído (1,75 g). Esta mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y después de agitar durante 24 horas más, la solución de color pardo pálido se trató con una alícuota adicional de paraformaldehído (0,8 g). Después de agitar durante 24 horas más, la mezcla de reacción se trató con agua enfriada con hielo (500 ml) y después se extrajo tres veces con acetato de etilo (200 ml). Los extractos combinados se lavaron dos veces con agua (200 ml), después cuatro con una solución acuosa de bicarbonato sódico (200 ml) y después dos veces con agua (200 ml), después se secaron sobre sulfato de magnesio y después se evaporaron. El aceite de color amarillo residual se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y pentano (3:97, v/v) para dar el *compuesto del título* en forma de un sólido cristalino blanco. LC-MS: $T_R = 4,76$ minutos; no se observó ningún ión molecular.

Ejemplo de referencia 8

N-2-(4-Bromofenil)etil trifluoroacetamida

Una solución agitada de 2-(4-bromofenil)etilamina (7,9 g, preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en J. Org. Chem., 1990, página 4530) y 2,6-lutidina (10,2 ml) en diclorometano seco (150 ml), enfriada en un baño de hielo, se trató gota a gota con anhídrido trifluoroacético (6,21 ml). Después de agitar durante 2 horas y de un periodo de reposo a temperatura ambiente durante 72 horas, la mezcla de reacción se trató con agua (100 ml) y después se agitó durante 20 minutos más. La fase orgánica se separó y después se lavó dos veces con ácido clorhídrico (150 ml), después con agua (100 ml), después con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y después con agua (100 ml), después se secó sobre sulfato de magnesio y después se evaporó para dar el *compuesto del título* en forma de un sólido de color amarillo. MS (ES) 294 y 296 (M-H)⁻.

Ejemplo de referencia 9

(a) *Éster metílico del ácido 2-(2,6-dicloro-benzoilamino)-3-[2-(2,6-dicloro-benzoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il]-propiónico*

Una solución agitada de éster metílico del ácido 2-amino-3-[2-(2,6-dicloro-benzoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il]-propiónico (1,18 g, Ejemplo de Referencia 10) en piridina seca (50 ml), en una atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente, se trató gota a gota con cloruro de 2,6-diclorobenzoílo (0,67 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos y después a 65°C durante 40 minutos. La solución de color rojo oscuro resultante se enfrió a temperatura ambiente y después se evaporó. El aceite de color rojo residual se disolvió en diclorometano y esta solución se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico (al 5%) y después con agua, después se secó sobre

sulfato de magnesio y después se evaporó. El residuo se cubrió sobre sílice (8,5 g) usando diclorometano y después se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y heptano (1:1, v/v) para dar el *compuesto del título*.

- 5 (b) Procediendo de una manera similar al Ejemplo de Referencia 9(a) pero usando éster metílico del ácido 2-*terc*-butiloxicarbonilamino-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il]-propiónico {Ejemplo de Referencia 11(a)}, se preparó *éster metílico del ácido 2-terc-butiloxicarbonilamino-3-[2-(2,6-dicloro-benzoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il]-propiónico* en forma de un sólido de color amarillo pálido.

10 Ejemplo de referencia 10

Éster metílico del ácido 2-amino-3-[2-(2,6-dicloro-benzoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il]-propiónico

- 15 Una solución de éster metílico del ácido 2-*terc*-butiloxicarbonilamino-3-[2-(2,6-dicloro-benzoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]-propiónico {1,7 g, Ejemplo de Referencia 9(b)} en una mezcla de ácido trifluoroacético (10 ml) y diclorometano (30 ml), en una atmósfera de nitrógeno, se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y después se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano y esta solución se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico y después con agua, después se secó sobre sulfato de magnesio y después se evaporó para dar el *compuesto del título* (1,18 g) que se usó sin purificación adicional.

20

Ejemplo de referencia 11

(a) *Éster metílico del ácido 2-terc-butiloxicarbonilamino-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il]-propiónico*

25

- Una solución de éster metílico del ácido 2-*terc*-butiloxicarbonilamino-3-[2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il]-propiónico (286 g, Ejemplo de Referencia 12) en metanol (120 ml) se trató con una solución de carbonato potásico (10 ml, al 1%) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1,5 horas, la mezcla de reacción se trató con una alícuota adicional de la solución de carbonato potásico (10 ml, al 1%), después con una alícuota adicional (10 ml) después de 2,5 horas y después con una alícuota adicional (30 ml) después de 5,5 horas. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se evaporó. El residuo se trató con diclorometano y agua y la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, después se secaron sobre sulfato de magnesio y después se evaporaron para dar el *compuesto del título* (2,14 g).

30

- 35 (b) Procediendo de una manera similar al Ejemplo de Referencia 11 (a) pero usando éster metílico del ácido 3-(pirid-4-il)-3-(2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]-propanoico {Ejemplo de Referencia 5(b)}, se preparó *éster metílico del ácido 3-(pirid-4-il)-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-propanoico* en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS: $T_R = 0,64$ minutos; MS (ES) = 297 (M+H)⁺.

40

Ejemplo de referencia 12

Éster metílico del ácido 2-terc-butiloxicarbonilamino-3-[2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il]-propiónico

45

- Una solución de éster metílico del ácido 2-*terc*-butiloxicarbonilamino-3-[2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il]-acrílico (2,8 g, Ejemplo de Referencia 13) en alcoholes metilados industriales (200 ml), en una atmósfera de nitrógeno, se trató con paladio sobre carbono (0,38 g, al 10%) y después con hidrógeno. Después de 2 horas, a la mezcla de reacción se le añadió una alícuota adicional de paladio sobre carbono (0,4 g, al 10%) y esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se filtró a través de Celite. El filtrado se evaporó para dar el *compuesto del título* (2,86 g) en forma de una goma incolora. LC-MS: 430 (M)⁺.

50

Ejemplo de referencia 13

- 55 *Éster metílico del ácido 2-terc-butiloxicarbonilamino-3-[2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il]-acrílico*

60

- Una mezcla de 7-bromo-[2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (4,29 g, Ejemplo de Referencia 7), éster metílico de N-(*terc*-butiloxicarbonil)-deshidroalanina (3,64 g, Ejemplo de Referencia 14), cloruro de bis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio (II) (0,109 g), tri-*o*-tolilfosfina (0,212 g), trietilamina (7,7 ml) y dimetilformamida (100 ml), en una atmósfera de nitrógeno, se calentó a 97°C durante 4 horas, después se dejó a temperatura ambiente durante 3 días y después se evaporó. El jarabe de color rojo-naranja residual se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y heptano (1:2, v/v) para dar el *compuesto del título* (2,9 g) en forma de un sólido de color amarillo.

65

Ejemplo de referencia 14

Éster metílico de N-(terc-butiloxicarbonil)-deshidroalanina

Una solución de éster metílico de N-(terc-butiloxicarbonil)-DL-serina {5,48 g, Ejemplo de Referencia 15(a)} en tetrahydrofurano (60 ml) se trató con trietilamina (3,48 ml) seguido de carbonildiimidazol (4,05 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se evaporó. El residuo se extrajo varias veces con terc-butil metil éter. Los extractos combinados se evaporaron para dar un aceite incoloro que se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con tolueno para dar el *compuesto del título* (3,64 g) en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo de referencia 15

(a) Éster metílico de N-(terc-butiloxicarbonil)-DL-serina

Una solución de hidrocloreto de éster metílico de DL-serina (10 g) en dimetilformamida seca (100 ml) se trató con trietilamina (18 ml) seguido de una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (14 g) en dimetilformamida seca (50 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo y esta solución se lavó dos veces con agua y después se evaporó. El aceite incoloro resultante (14 g) se disolvió en acetato de etilo y esta solución se secó sobre sulfato sódico y después se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y heptano (2:3, v/v) para dar el *compuesto del título* (6,55 g) en forma de un aceite incoloro.

(b) Procediendo de una manera similar al Ejemplo de Referencia 15(a) pero usando éster metílico del ácido 3-(pirid-4-il)-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-propiónico {Ejemplo de Referencia 11(b)} y realizando la reacción en tetrahydrofurano, se preparó *éster metílico del ácido 3-[2-(terc-butiloxicarbonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il]-3-(pirid-4-il)-propiónico* en forma de un aceite de color rojo. LC-MS: $T_R = 2,61$ minutos, MS (ES) = 397 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia 16

(a) Éster etílico del ácido 3-(pirid-4-il)-3-(((2-o-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-propanoico, enantiómero A

Una solución de ácido 2-o-tolilaminobenzoxazol-6-acético (0,124 g) y diisopropiletilamina (0,17 g) en dimetilformamida (2 ml) se trató con una solución de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0,183 g) en dimetilformamida. Después de 10 minutos a temperatura ambiente, esta solución de color amarillo se añadió gota a gota a una solución agitada rápidamente de éster etílico del ácido 3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-3-(pirid-4-il)-propiónico, enantiómero A {0,219 mmol, Ejemplo de Referencia 17(a)} en dimetilformamida. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2,5 horas, la mezcla de reacción se evaporó. El aceite residual se disolvió en una mezcla de acetonitrilo, agua y ácido trifluoroacético (25:75:0,1) y se trató con dimetilformamida y ácido trifluoroacético para llevarla a un valor de pH de 2. Esta mezcla se sometió a HPLC preparativa {columna Hypersil Elite C18, 10 cm x 2,1 cm, usando una mezcla de acetonitrilo, agua y ácido trifluoroacético (25:75:0,1) como fase móvil seguido de un gradiente de acetonitrilo al 1%/minuto} para dar el *compuesto del título*. LC-MS: MS (ES) = 575 (M+H)⁺, 573 (M-H)⁻.

(b) Procediendo de una manera similar al Ejemplo de Referencia 16(a) pero usando éster etílico del ácido 3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-(pirid-4-il)-propiónico, enantiómero B {Ejemplo de Referencia 17(b)}, se preparó *éster etílico del ácido 3-(pirid-4-il)-3-(((2-o-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-propanoico, enantiómero B*. LC-MS: MS (ES) = 575 (M+H)⁺, 573 (M-H)⁻.

Ejemplo de referencia 17

(a) Éster etílico del ácido 3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-3-(pirid-4-il)-propiónico, enantiómero A

Una solución de ácido 3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-3-(pirid-4-il)-propiónico, enantiómero A {Ejemplo de Referencia 18(a)} en etanol (50 ml) se trató con ácido clorhídrico concentrado (dos gotas) y después se calentó a la temperatura de reflujo, en una atmósfera de nitrógeno, durante 8 horas. El valor del pH de la mezcla de reacción se ajustó a ~5 mediante la adición gota a gota de una solución de bicarbonato sódico (al 5%) y después esta mezcla se evaporó para dar el *compuesto del título* que se usó sin purificación adicional.

(b) Procediendo de una manera similar al Ejemplo de Referencia 17(a) pero usando ácido 3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-(pirid-4-il)-propiónico, enantiómero B {Ejemplo de Referencia 18(b)}, se preparó *éster etílico del ácido 3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-3-(pirid-4-il)-propiónico, enantiómero B* que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo de referencia 18

Ácido 3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-3-(pirid-4-il)-propiónico, enantiómero A

Una solución de (S)-(-)- α -metilbencilamida del ácido 3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-3-(pirid-4-il)-propiónico, diastereoisómero A {0,092 g, Ejemplo de Referencia 19(a)} en ácido clorhídrico (10 ml, 6 N), en una atmósfera de nitrógeno, se calentó a la temperatura de reflujo durante 5 horas, después se dejó a temperatura ambiente durante 3 días, después se calentó a la temperatura de reflujo durante 6,5 horas, después se dejó a 100°C durante una noche y después se evaporó para dar el *compuesto del título* en forma de un sólido incoloro. Este material se usó sin purificación adicional.

(b) Procediendo de una manera similar al Ejemplo de Referencia 16(a) pero usando (S)-(-)- α -metilbencilamida del ácido 3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-(pirid-4-il)-propiónico, diastereoisómero B {Ejemplo de Referencia 19 (b)}, se preparó *éster etílico del ácido 3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-3-(pirid-4-il)-propiónico, enantiómero B*.

Ejemplo de referencia 19

(a) (S)-(-)- α -Metilbencilamida del ácido 3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-3-(pirid-4-il)-propiónico, diastereoisómero A, y

(b) (S)-(-)- α -Metilbencilamida del ácido 3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-3-(pirid-4-il)-propiónico, diastereoisómero B

Una solución de ácido 3-[2-(*terc*-butiloxycarbonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il]-3-(pirid-4-il)-propiónico (0,6 g, Ejemplo de Referencia 20) en dimetilformamida seca (15 ml), en una atmósfera de argón, se trató con di-isopropiletilamina (0,61 g) y después con hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0,66 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante unos minutos, la mezcla se trató con (S)-(-)- α -metilbencilamina (0,19 g) y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre diclorometano y una solución acuosa de carbonato sódico (al 2%). La fase orgánica se lavó con agua y después se evaporó. El residuo (0,952 g) se sometió a HPLC preparativa de fase inversa {columna Hypersil Elite C18, elución con un gradiente usando una mezcla de acetonitrilo al 20% y agua al 80% que contenía ácido trifluoroacético al 0,1% como fase móvil con un gradiente de acetonitrilo al 1%/minuto} seguido de HPLC preparativa {columna de sílice Dynamax (30 cm x 1,14 cm), 60 Å/8 μ m, usando una mezcla de metanol, 1,2-dicloroetano, n-heptano y trietilamina (1:650:350:0,25) con un caudal de 15 ml/minuto} para dar *éster etílico del ácido 3-(pirid-4-il)-3-(((2-*o*-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-propanoico, diastereoisómero A* {106 mg, Ejemplo de Referencia 19(a)} como primer compuesto en eluir y *éster etílico del ácido 3-(pirid-4-il)-3-(((2-*o*-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-propanoico, diastereoisómero B* {92 mg, Ejemplo de Referencia 19(b)} como segundo compuesto en eluir.

Ejemplo de referencia 20

Ácido 3-[2-(terc-butiloxycarbonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il]-3-(pirid-4-il)-propiónico

Una solución de éster metílico del ácido 3-[2-(*terc*-butiloxycarbonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il]-3-(pirid-4-il)-propiónico {1,46 g, Ejemplo de Referencia 15(b)} en etanol (100 ml) se trató con una solución de hidróxido sódico (6 ml, 1 N). Esta mezcla se calentó a 80°C durante 9 horas y después se evaporó. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua, que se había ajustado a un valor de pH de 6, mediante la adición de ácido clorhídrico diluido. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y después se evaporaron para dar el *compuesto del título* (0,6 g) que se usó sin purificación adicional.

Procedimientos de análisis in vitro e in vivo

1. Efectos inhibidores de compuestos sobre la adhesión de células dependiente de VLA4 a fibronectina y VCAM

1.1 Marcaje metabólico de células RAMOS

Se cultivan células RAMOS (una línea de células pre-B de ECACC, Porton Down, Reino Unido) en medio de cultivo RPMI (Gibco, Reino Unido) suplementado con suero bovino fetal al 5% (FCS, Gibco, Reino Unido). Antes del ensayo, las células se suspenden a una concentración de $0,5 \times 10^6$ células/ml de RPMI y se marcan con 400 μ Ci/100 ml de [3 H]-metionina (Amersham, Reino Unido) durante 18 horas a 37°C.

1.2 Preparación de placa de 96 pocillos para el ensayo de adhesión

Se recubrieron placas Cytostar (Amersham, Reino Unido) con 50 μ l/pocillo de 3 μ g/ml de VCAM-1 soluble humana (R&D Systems Ltd, Reino Unido) o 28,8 μ g/ml de fibronectina tisular humana (Sigma, Reino Unido). En los pocillos de control de unión no específica se añadieron 50 μ l de disolución salina tamponada con fosfato. Después, las

placas se dejaron secar en un incubador a 25°C, durante una noche. Al día siguiente, las placas se bloquearon con 200 µl/pocillo de tampón de Puck (Gibco, Reino Unido) suplementado con BSA al 1% (Sigma, Reino Unido). Las placas se dejaron estar a temperatura ambiente en la oscuridad durante 2 horas. El tampón de bloqueo se desechó después y las placas se secaron invirtiendo la placa y dándole ligeros golpecitos en un pañuelo de papel. A los pocillos de ensayo de unión de control y de unión no específica de la placa se les añadieron 50 µl/pocillo de dimetilsulfóxido al 3,6% en tampón de Puck suplementado con cloruro de manganeso 5 mM (para activar el receptor de integrina Sigma, Reino Unido) y BSA al 0,2% (Sigma, Reino Unido). A los pocillos de ensayo se les añadieron 50 µl/pocillo de los compuestos de ensayo a las concentraciones apropiadas diluidos en dimetilsulfóxido al 3,6% en tampón de Puck suplementado con cloruro de manganeso 5 mM y BSA al 0,2%.

Se suspendieron células marcadas metabólicamente a 4×10^6 células/ml en tampón de Puck que estaba suplementado con cloruro de manganeso y BSA como anteriormente. A todos los pocillos de las placas se añadieron 50 µl/pocillo de células en dimetilsulfóxido al 3,6% en tampón de Puck y suplementos.

Existe el mismo procedimiento para placas recubiertas con VCAM-1 o fibronectina y los datos se determinan para la inhibición de un compuesto de la unión celular para ambos sustratos.

1.3 Rendimiento del ensayo y el análisis de los datos

Las placas que contenían células en pocillos de ensayo de control o de compuesto se incubaron en la oscuridad a temperatura ambiente durante 1 hora.

Las placas se contaron después en un contador de centelleo Wallac Microbeta (Wallac, Reino Unido) y los datos recogidos se procesaron en Microsoft Excel (Microsoft, Estados Unidos). Los datos se expresaron como un valor de CI_{50} , concretamente como la concentración de inhibidor a la que se da 50% de unión de control. El porcentaje de unión se determina a partir de la ecuación:

$$\frac{[(C_{TB}-C_{NS})-(C_I-C_{NS})]}{(C_{TB}-C_{NS})} \times 100 = \% \text{ de unión}$$

en la que C_{TB} son las cuentas unidas a los pocillos revestidos con fibronectina (o VCAM-1) sin inhibidor presente, C_{NS} son las cuentas presentes en los pocillos sin sustrato, y C_I son las cuentas presentes en los pocillos que contienen un inhibidor de la adhesión celular.

Los datos de compuestos de esta invención se expresan como valores de CI_{50} para inhibición de la adhesión celular tanto a fibronectina como VCAM-1. Algunos compuestos particulares de la invención inhiben la adhesión celular a la fibronectina y VCAM-1 con valores de CI_{50} en el intervalo de 100 micromolar a 77 nanomolar. Los compuestos preferidos de la invención inhiben la adhesión celular a fibronectina con valores de CI_{50} por debajo de 100 nanomolar.

2. Inhibición de la inflamación de las vías respiratorias inducida por antígeno en ratón y rata

2.1 Sensibilización de los animales

Se sensibilizaron ratas (Brown Norway, Harland Olac, Reino Unido) en los días 0, 12 y 21 con ovoalbúmina (100 µg, por vía intraperitoneal [i.p], Sigma, Reino Unido) administrada con un adyuvante de hidróxido de aluminio (100 mg, i.p., Sigma, Reino Unido) en solución salina (1 ml, i.p.).

Además, se sensibilizaron ratones (C57) en los días 0 y 12 con ovoalbúmina (10 µg, i.p.) administrada con un adyuvante de hidróxido de aluminio (20 mg, i.p.) en solución salina (0,2 ml, i.p.).

2.2 Exposición al antígeno

Las ratas se exponen en un día cualquiera entre los días 28-38, mientras que los ratones se exponen en un día cualquiera entre los días 20-30.

Los animales se exponen durante 30 minutos (ratas) o 1 hora (ratones) a un aerosol de ovalbúmina (10 g/l) generado por un nebulizador ultrasónico (de Vilbiss Ultraneb, Estados Unidos) y se introducen en una cámara de exposición.

2.3 Protocolos de tratamiento

Los animales se trataron como fue necesario antes o después de la exposición al antígeno. Los compuestos hidrosolubles de esta invención se pueden preparar en agua (para dosificación por vía oral, p.o.) o solución salina (para dosificación por vía intratraqueal, i.t.). Los compuestos no solubles se prepararon como suspensiones mediante molienda y sonicación del sólido en metilcelulosa al 0,5%/polisorbato 80 al 0,2% en agua (para la dosificación p.o., ambos Merck UK Ltd., Reino Unido) o solución salina (para la dosificación i.t.). Los volúmenes de las dosis fueron: para ratas 1 ml/kg, p.o. o 0,5 ml/kg, i.t.; para ratones, 10 ml/kg, p.o. o 1 ml/kg, i.t.

2.4 Evaluación de inflamación de las vías respiratorias

La acumulación de células en el pulmón se valora 24 horas después de la exposición (ratas) o 48-72 horas después de la exposición (ratones). Los animales se sacrifican con pentobarbitona de sodio (200 mg/kg, i.p., Pasteur Merieux, Francia) y la tráquea se canula inmediatamente. Las células se recuperan de la luz de las vías respiratorias por lavado broncoalveolar (BAL) y del tejido pulmonar por disgregación enzimática (colagenasa, Sigma, Reino Unido) como sigue.

El BAL se realiza lavando las vías respiratorias con 2 alícuotas (cada una de 10 ml/kg) de medio RPMI 1640 (Gibco, Reino Unido) que contiene suero bovino fetal al 10% (FCS, Serotec Ltd., Reino Unido). Las alícuotas recuperadas del BAL se mezclan y los recuentos de células se realizan como se describe a continuación.

Inmediatamente después del BAL, la vasculatura pulmonar se enjuaga con RPMI 1640/FCS para eliminar el encharcamiento sanguíneo de células. Se retiran los lóbulos pulmonares y se cortan en piezas de 0,5 mm. Las muestras (ratas: 400 mg; ratones: 150 mg) de tejido pulmonar homogéneo se incuban en RPMI 1640/FCS con colagenasa (20 U/ml durante 2 horas, después 60 U/ml durante 1 hora, 37°C) para disgregar las células del tejido. Las células recuperadas se lavan en RPMI 1640/FCS.

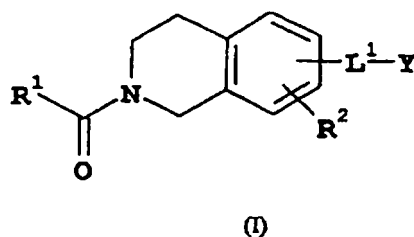
Los recuentos de leucocitos totales recuperados de la luz de las vías respiratorias y del tejido pulmonar se hacen con un contador de células automático (Cobas Argos, Estados Unidos). Los recuentos diferenciales de eosinófilos, neutrófilos y células mononucleares se realizan por microscopía óptica de preparaciones de citocentrífuga teñidas con la tinción de Wright-Giemza (Sigma, Reino Unido). Las células T se cuentan mediante citometría de flujo (EPICS XL, Coulter Electronics, Estados Unidos) utilizando anticuerpos marcados con fluoróforo contra CD2 (un panmarcador de células T utilizado para cuantificar las células T totales), CD4, CD8 y CD25 (un marcador de células T activadas). Todos los anticuerpos fueron suministrados por Serotec Ltd., Reino Unido).

2.5 Análisis de datos

Los datos de las células se expresaron como números medios de células en grupos sin exponer, expuestos y tratados con vehículo y expuestos y tratados con compuestos, que incluían el error estándar de las medias. El análisis estadístico de la diferencia entre los grupos de tratamiento se evaluó utilizando el análisis de la varianza de una vía a través del ensayo de Mann-Whitney. Cuando $p < 0,05$, no existía significado estadístico.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que:

R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido, R³NH-Ar¹-L²- o R³-NH-C(=O)-NH-Ar²-L²-;

R² representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;

R³ representa arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R⁴ es alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, o alquilo sustituido con arilo, un grupo funcional ácido, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, -S(O)_mR⁵, -C(=O)-NY³Y⁴ o -NY³Y⁴;

R⁵ representa alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, arilalqueno, arilalquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalqueno, cicloalquilalquino, cicloalqueno, cicloalquenilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalqueno, heteroarilalquino, heterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo;

R⁶ es hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo;

R⁷ es hidrógeno, R⁵ o alquilo sustituido con alcoxi, cicloalquilo, hidroxilo, mercapto, alquiltio o -NY³Y⁴;

R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁹ se selecciona entre hidrógeno o un grupo que consiste en cadenas laterales de aminoácidos, un grupo funcional ácido, R⁵, -C(=O)-R⁵, o -C(=O)-NY³Y⁴, o alquilo sustituido con un grupo funcional ácido o con R⁵, -NY³Y⁴, NH-C(=O)-R⁵, -C(=O)-R¹²-NH₂, -C(=O)-Ar²-NH₂, -C(=O)-R¹²-CO₂H, o -C(=O)-NY³Y⁴;

R¹² es una cadena alqueno, una cadena alqueno o una cadena alquino;

R¹³ es alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo;

Ar¹ representa un sistema de anillos bicíclicos, de 8 a 10 miembros, saturados, parcialmente saturados o totalmente insaturados, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, S o N, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes del grupo arilo;

Ar² representa arildiilo o heteroarildiilo;

L¹ representa un enlace etileno, vinileno o etileno, cada uno opcionalmente sustituido con (a) carboxi, hidroxilo, mercapto, ciano, oxo, -S(O)_mR⁴, R⁵, -C(=O)-R⁵, -C(=O)-OR⁵, -N(R⁶)-C(=O)-R⁴, -N(R⁶)-C(=O)-OR⁴, -N(R⁶)-SO₂-R⁴, -NY³Y⁴ o -[C(=O)-N(R⁷)-C(R⁸)(R⁹)]_p-C(=O)-NY³Y⁴; o con (b) alquilo sustituido con carboxi, hidroxilo, mercapto, imidazolilo, S(O)_mR⁴, -C(=O)-NY³Y⁴ o -NY³Y⁴;

L² representa una cadena alqueno;

Y¹ e Y² son, independientemente, hidrógeno, alqueno, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

Y³ e Y⁴ son independientemente hidrógeno, alqueno, alquilo, alquino, arilo, cicloalqueno, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o alquilo sustituido con alcoxi, arilo, ciano, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, oxo, -NY¹Y², o uno o más grupos -CO₂R⁶ o -C(=O)-NY¹Y²;

Y⁵ es hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, -C(=O)-R¹³, -C(=O)-OR¹³ o -SO₂R¹³;

m es un número entero 1 ó 2; y

donde


10 carbocíclico, opcionalmente sustituido, de 6 a 14 átomos de carbono o un resto carbocíclico, aromático, multicíclico, parcialmente saturado, opcionalmente sustituido, en el que un arilo y un grupo cicloarilo o cicloalquenilo están condensados juntos para formar una estructura cíclica;


15 multicíclico, aromático, opcionalmente sustituido, de 5 a 10 miembros del anillo, en el que uno o más de los miembros del anillo es/son elemento(s) distintos de carbono o un resto heterocarbocíclico, multicíclico, parcialmente saturado, opcionalmente sustituido, en el que un heteroarilo y un grupo cicloalquilo o cicloalqueno están condensados juntos para formar una estructura cíclica; y

entre el grupo que consiste en acilo, acilamino, alcoxi, alcocixarbonilo, alquilenodioxo, alquilulfinito, alquilulfonilo, alquiltio, aroilo, aroilamino, arilo, arilalquilo, arilalquilocarbonilo, arilalquiltio, ariloxi, ariloxicarbonilo, arilsulfinito, arilsulfonilo, ariltio, carboxi, ciano, halo, heteroarilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilamino, heteroariloxi, hidroxi, nitro, trifluorometilo, Y¹Y²N-, Y¹Y²NCO-, Y¹Y²NSO₂-, Y¹Y²N-alquileo C₂₋₆-Z²- {donde Z² es O, NR⁸ o S(O)_n y n es 0, 1 ó 2}, alquil-C(=O)-Y¹N-, alquil-SO₂-Y¹N- o alquilo opcionalmente sustituido con arilo, heteroarilo, hidroxi o Y¹Y²N-



y los N-óxidos correspondientes y profármacos de éster de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de tales compuestos, y los N-óxidos y profármacos de éster de los mismos.


L² es una cadena alquileo C₁₋₆ lineal o ramificada;

40 Ar¹ es un sistema bicíclico de 8 a 10 miembros en el que (i) el anillo  es un heterociclo

45 de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, (ii) el anillo  es un heterociclo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido o un anillo de benceno opcionalmente sustituido, y (iii) los dos anillos se unen mediante un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-nitrógeno; y

R³ es un arilo opcionalmente sustituido.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que  es un heterociclo de 5 miembros opcionalmente sustituido, el anillo  es un anillo de benceno opcionalmente sustituido, y los dos anillos se unen mediante un enlace carbono-carbono.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que  es un benzoxazolilo opcional-
65 mente sustituido o un benzoimidazolilo opcionalmente sustituido, en cada uno de los cuales el anillo de benceno
contiene los sustituyentes opcionales.



5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el anillo es un anillo de benceno opcionalmente sustituido con uno de alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , amino, halógeno, hidroxilo, alquiltio C_{1-4} , alquilsulfinilo C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , nitro o trifluorometilo.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en el que R^3 representa un fenilo 2-sustituido.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R^3 representa 2-metilfenilo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 representa un grupo $R^3-NH-C(=O)-NH-Ar^2-L^2$ en el que:

L^2 es una cadena alquilenos C_{1-6} lineal o ramificada;

Ar^2 es un fenileno opcionalmente sustituido o un heteroarildio opcionalmente sustituido; y

R^3 es un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que Ar^2 es un m- o p-fenileno opcionalmente sustituido.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que Ar^2 es un p-fenileno 3-sustituido, donde el sustituyente es orto con respecto al grupo $R^3-NH-C(=O)-NH-$.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que Ar^2 es un azaheteroarildio opcionalmente sustituido.

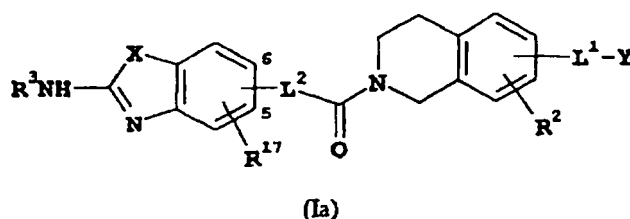
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que Ar^2 es piridina-2,5-diilo, donde el grupo $R^3-NH-C(=O)-NH-$ es adyacente al átomo de nitrógeno del piridilo, y que está sustituido en la posición 4 ó 6 con un grupo metilo o metoxi.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en el que R^3 es 2- o 3-metil(o metoxi)fenilo.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en el que R^3 es un piridilo opcionalmente sustituido.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en el que R^3 es 3-metil-2-piridilo.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (Ia):



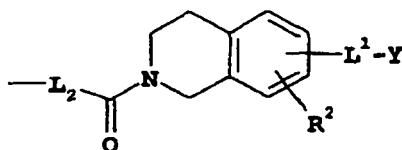
en la que R^2 , R^3 , L^1 , L^2 e Y son como se han definido en cualquier reivindicación anterior pertinente, X es O o NR^{18} , donde R^{18} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} , y R^{17} es hidrógeno o un sustituyente del grupo arilo, y los N-óxidos correspondientes y profármacos de éster del mismo, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de tal compuesto, y los N-óxidos y profármacos de éster del mismo.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, en el que R^3 representa un arilo opcionalmente sustituido.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16 ó 17, en el que R^{17} representa hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} .

19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, en el que L^2 representa una cadena alquilenos C_{1-6} lineal o ramificada.

20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, en el que el grupo

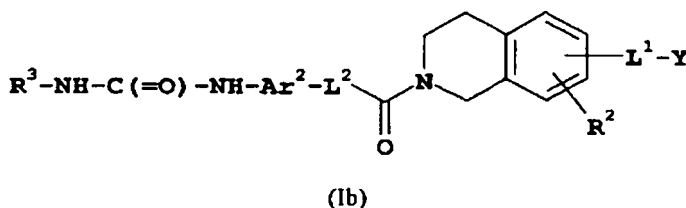


5

10 está unido en la posición 6 del anillo o en la posición 5 ó 6 del anillo cuando X es NR¹ y R¹⁸ es alquilo C₁₋₄.

21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 20, en el que el grupo -L¹-Y está unido en la posición 6 ó 7 del anillo de tetrahydroisoquinolina.

15 22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (Ib):



25

en la que R², R³, Ar², L¹, L² e Y son como se han definido en cualquier reivindicación anterior pertinente, y los N-óxidos correspondientes y profármacos de éster del mismo, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de tal compuesto, y los N-óxidos y profármacos de éster del mismo.

30 23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, en el que R³ representa 2-metilfenilo o 3-metil-2-piridilo.

24. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 23, en el que Ar² representa un fenileno opcionalmente sustituido o heteroarildiilo opcionalmente sustituido.

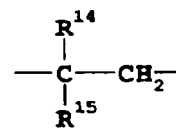
35 25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, en el que Ar² es p-fenileno o p-fenileno sustituido en la posición 3 con halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄ o alquilsulfonilo C₁₋₄.

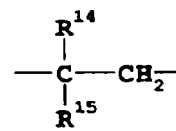
40 26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, en el que Ar² es piridina-2,5-diilo, donde el grupo R³-NH-C(=O)-NH- está adyacente al átomo de nitrógeno del piridilo, y que está sustituido en la posición 4 ó 6 con un grupo metilo o metoxi.

27. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 26, en el que L² representa una cadena alquileo C₁₋₆ lineal o ramificada.

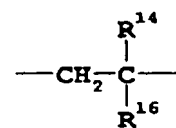
45 28. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que L¹ representa un enlace etileno opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, arilo, heteroarilo, -N(R⁶)-C(=O)-R⁴, -N(R⁶)-C(=O)-OR⁴, -N(R⁶)-SO₂-R⁴, -NY³Y⁴ o -[C(=O)-N(R⁷)-C(R⁸)(R⁹)]_p-C(=O)-NY³Y⁴, o alquilo sustituido con carboxi, hidroxí, mercapto, imidazolilo, -C(=O)-NY³Y⁴ o -NY³Y⁴.

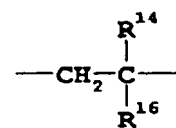
50



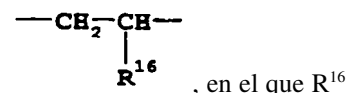
55 29. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 28, en el que L¹ representa un grupo , en el que R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y R¹⁵ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄; o en el que R¹⁴ es hidrógeno y R¹⁵ representa arilo, heteroarilo, -N(R⁶)-C(=O)-R⁴, -N(R⁶)-C(=O)-OR⁴, -N(R⁶)-SO₂-R⁴, -NY³Y⁴ o -[C(=O)-N(R⁷)-C(R⁸)(R⁹)]_p-C(=O)-NY³Y⁴, o alquilo sustituido con carboxi, hidroxí, mercapto, imidazolilo, -C(=O)-NY³Y⁴ o -NY³Y⁴.

60

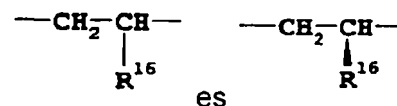


65 30. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 28, en el que L¹ representa un grupo  en el que R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y R¹⁶ representa alquilo C₁₋₄; o en el que R¹⁴ es hidrógeno y R¹⁶ representa arilo, heteroarilo, -N(R⁶)-C(=O)-R⁴, -N(R⁶)-C(=O)-OR⁴, -N(R⁶)-SO₂-R⁴, -NY³Y⁴ o -[C(=O)-N(R⁷)-C(R⁸)(R⁹)]_p-C(=O)-NY³Y⁴, o alquilo sustituido con carboxi, hidroxí, mercapto, imidazolilo, -C(=O)-NY³Y⁴ o -NY³Y⁴.

31. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en el que L^1 es un grupo representa- $N(R^6)-C(=O)-R^4$, o $-N(R^6)SO_2-R^4$.



32. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 31, en el que el grupo es



33. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre:

ácido 3-(((4-metil-2-*o*-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-butanoico;

ácido 3-(((2-*o*-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-butanoico;

ácido 3-fenil-3-(((2-*o*-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-propanoico;

ácido 3-ciclohexil-3-(((2-*o*-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-propanoico;

ácido 3-(pirid-4-il)-3-(((2-*o*-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-propanoico;

ácido 3-(((2-*o*-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-but-2-enoico;

ácido 3-(((2-*o*-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-butanoico;

ácido 3-(2-{2-[3-metoxi-4-(3-*o*-tolil-ureido)-fenil]-acetil}-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-butírico;

ácido 2-(2,6-dicloro-benzoilamino)-3-[2-(2,6-dicloro-benzoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il]-propiónico;

ácido 3-fenil-3-(((2-*o*-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-propanoico;

ácido 3-((2-*o*-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-butanoico;

ácido 3-(pirid-4-il)-3-(((2-*o*-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-propanoico, enantiómero A;

ácido 3-(pirid-4-il)-3-(((2-*o*-tolilamino-benzoxazol-6-il)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-propanoico, enantiómero B;

y los N-óxidos correspondientes y profármacos de éster de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de tales compuestos, y los N-óxidos y profármacos de éster de los mismos.

34. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un N-óxido o profármaco de éster correspondiente del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de dicho compuesto, o un N-óxido o profármaco de éster del mismo, junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

35. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un N-óxido o profármaco de éster correspondiente del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de dicho compuesto, o un N-óxido o profármaco de éster del mismo, para uso en terapia.

36. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un N-óxido o profármaco de éster correspondiente del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de dicho compuesto, o un N-óxido o profármaco de éster del mismo, para uso en el tratamiento de un paciente que padece, o es propenso a, afecciones que pueden mejorar por la administración de un inhibidor de la adhesión celular mediada por $\alpha 4\beta 1$.

37. Una composición según la reivindicación 35, para uso en el tratamiento de un paciente que padece, o es propenso a, afecciones que se pueden mejorar por la administración de un inhibidor de la adhesión celular mediada por $\alpha 4\beta 1$.

38. Un compuesto o composición de acuerdo con la reivindicación 1 ó 34, respectivamente, para uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

39. Un compuesto o composición de acuerdo con la reivindicación 1 ó 34, respectivamente, para uso en el tratamiento de asma.

ES 2 296 926 T3

40. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un N-óxido o profármaco de éster correspondiente del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de dicho compuesto, o un N-óxido o profármaco de éster del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un paciente que padece, o es propenso a, afecciones que pueden mejorar por la administración de un inhibidor de la adhesión celular mediada por $\alpha4\beta1$.

5

41. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un N-óxido o profármaco de éster correspondiente del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de dicho compuesto, o un N-óxido o profármaco de éster del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de asma.

10

42. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un N-óxido o profármaco de éster correspondiente del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de dicho compuesto, o un N-óxido o profármaco de éster del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria.

15

43. Uso de una composición de acuerdo con la reivindicación 34, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección que puede mejorar por la administración de un inhibidor de la adhesión celular mediada por $\alpha4\beta1$.

20

44. Uso de una composición de acuerdo con la reivindicación 34 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de asma.

45. Uso de una composición de acuerdo con la reivindicación 34 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria.

25

30

35

40

45

50

55

60

65