



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 455**

51 Int. Cl.:

C07D 263/32 (2006.01)

C07D 277/30 (2006.01)

C07D 277/66 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/19 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07822118 .1**

96 Fecha de presentación : **31.10.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2091927**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.08.2009**

54 Título: **Arilamidas sustituidas por tiazol u oxazol.**

30 Prioridad: **09.11.2006 US 858283 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.11.2011

73 Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse, 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es: **Chen, Li;**
Dillon, Michael Patrick;
Feng, Lichun;
Hawley, Ronald Charles y
Yang, Minmin

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 367 455 T3

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

DESCRIPCIÓN

Arilamidas sustituidas por tiazol u oxazol

- 5 La presente invención se refiere a compuestos útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas con los receptores purinérgicos P2X y más en particular a antagonistas de P2X₃ y/o P2X_{2/3} que pueden utilizarse para el tratamiento del dolor, de las enfermedades, estados patológicos y trastornos genitourinarios, gastrointestinales y respiratorios.
- 10 La vejiga de la orina realiza dos funciones fisiológicas importantes: el almacenado y el vaciado de la orina. Estos procesos implican dos pasos importantes: (1) la vejiga se va llenando progresivamente, hasta que la tensión en sus paredes supera el valor umbral; y (2) surge un reflejo nervioso, llamado reflejo de micción, que vacía la vejiga o, si esto no se realiza, provoca por lo menos un deseo consciente de orinar. Aunque el reflejo de la micción es un reflejo autónomo de la médula espinal, puede también inhibirse o mediarse en centros del cerebro o de la corteza cerebral.
- 15 Las purinas, que actúan a través de receptores extracelulares de purina, intervienen en ello, dado que desempeñan un gran número de roles fisiológicos y patológicos (véase Burnstock, *Drug Dev. Res.* **28**, 195-206, 1993). El ATP y en menor grado la adenosina pueden estimular las terminaciones nerviosas sensoras, provocando un dolor intenso y un aumento acusado de las descargas nerviosas sensoras. En base a su estructura molecular, a sus mecanismos de transducción y a la caracterización farmacológica, los receptores del ATP se han clasificado dentro de dos grupos
- 20 principales, los receptores de purina P2Y y P2X. El grupo de purinorreceptores P2Y está formado por receptores asociados a la proteína G, mientras que los purinorreceptores de P2X son un grupo de canales catiónicos controlados por el ATP. Se sabe que los receptores purinérgicos, en particular los receptores de P2X, forman homomultímeros o heteromultímeros. Hasta el presente se han clonado los cDNA de varios subtipos de receptores de P2X, incluidos seis receptores homoméricos: P2X₁; P2X₂; P2X₃; P2X₄; P2X₅; y P2X₇; y tres receptores
- 25 heteroméricos: P2X_{2/3}, P2X_{4/6}, P2X_{1/5} (véase, p.ej. Chen y col., *Nature* **377**, 428-431, 1995; Lewis y col., *Nature* **377**, 432-435, 1995; y Burnstock, *Neuropharmacol.* **36**, 1127-1139, 1997). Se ha descrito también la estructura y el mapeo cromosómico de la subunidad de receptor de P2X₃ genómico de ratón (Souslova y col., *Gene* **195**, 101-111, 1997). Es necesaria la co-expresión "in vitro" de las subunidades de receptores de P2X₂ y P2X₃ para producir corrientes controladas por el ATP provistas de las propiedades observadas en algunas neuronas sensoras (Lewis y
- 30 col., *Nature* **377**, 432-435, 1995).

Se han encontrado subunidades de receptores de P2X en aferentes del urotelio de la vejiga de roedores y de humanos. Existen datos que sugieren que el ATP puede liberarse en las células epiteliales/endoteliales de la vejiga urinaria o de otros órganos huecos como resultado de la distensión (Burnstock, *J. Anatomy* **194**, 335-342, 1999; y Ferguson y col., *J. Physiol.* **505**, 503-511, 1997). El ATP liberado de esta manera puede desempeñar un papel en el acarreo de información hasta las neuronas sensoras ubicadas en los componentes subepiteliales, p.ej. la lámina suburotelial propia (Namasivayam y col., *BJU Intl.* **84**, 854-860, 1999). Se han estudiado los receptores de P2X en un gran número de neuronas, incluidas las neuronas sensoras, simpáticas, parasimpáticas, mesentéricas y centrales (Zhong y col., *Br. J. Pharmacol.* **125**, 771-781, 1998). La US 2005/0009900 describe derivados de benzamida para la inhibición de receptores de P2X₇. Estos estudios indican que los receptores purinérgicos desempeñan en la neurotransmisión aferente desde la vejiga y que los moduladores de los receptores de P2X son potencialmente útiles para el tratamiento de trastornos de la vejiga y otros trastornos y estados patológicos del tracto genitourinario.

Los conocimientos más recientes sugieren también que el ATP endógeno y los receptores purinérgicos desempeñan un papel en las respuestas nociceptivas en los ratones (Tsuda y col., *Br. J. Pharmacol.* **128**, 1497-1504, 1999). Se ha observado que la activación de los receptores de P2X inducida por el ATP en los terminales nerviosos de ganglios radicales dorsales de la médula espinal estimula la liberación de glutamato, un neurotransmisor clave que interviene en la señalización nociceptiva (Gu y MacDermott, *Nature* **389**, 749-753, 1997). Se han identificado receptores de P2X₃ en neuronas nociceptivas de la pulpa dental (Cook y col., *Nature* **387**, 505-508, 1997). El ATP liberado en células dañadas puede provocar, pues, dolor mediante la activación de los receptores que contienen P2X₃ y/o P2X_{2/3} en los terminales nerviosos sensores nociceptivos. Esto es consistente con la inducción de dolor mediante el ATP aplicado por vía intradérmica en el modelo base de ampolla humana (Bleehen, *Br. J. Pharmacol.* **62**, 573-577, 1978). Se ha observado en modelos animales que los antagonistas de P2X son analgésicos (Driessen y Starke, *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **350**, 618-625, 1994). Estos datos sugieren que la P2X₂ y la P2X₃ intervienen en la nocicepción y que los moduladores de los receptores de la P2X son potencialmente útiles como analgésicos.

Otros investigadores han demostrado que los receptores de P2X₃ se expresan en el colon humano y se expresan en niveles más elevados en un colon inflamado que en un colon normal (Yiangou y col., *Neurogastroenterol. Mot.* **13**, 365-69, 2001). Otros investigadores han observado la intervención del receptor de P2X₃ en la detección de la distensión o de la presión intraluminal del intestino y del inicio de las contracciones reflejas (Bian y col., *J. Physiol.* **551.1**, 309-22, 2003) y la han relacionado con la colitis (G. Wynn y col., *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* **287**, G647-57, 2004).

65 Inge Brouns y col. (*Am. J. Respir. Cell. Molec. Biol.* **23**, 52-61, 2000) han encontrado que los receptores de P2X₃ se expresan en cuerpos neuroepiteliales pulmonares (NEB), relacionando al receptor con la transmisión de dolor en el

pulmón. En fechas más recientes, otros investigadores han observado la intervención de receptores de P2X₂ y P2X₃ en la pO₂ de los NEB pulmonares (Rong y col., J. Neurosci. 23(36), 11315-21, 2003).

5 Existe, pues, demanda de compuestos que actúen como moduladores de receptores de P2X, incluidos los antagonistas de receptores de P2X₃ y P2X_{2/3}, así como demanda de métodos de tratamiento de enfermedades, estados patológicos y trastornos mediados por los receptores de P2X₃ y/o P2X_{2/3}. La presente invención satisface estas y otras demandas.

La invención proporciona compuestos de la fórmula I:



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

R¹ es un grupo de la fórmula A o fórmula B;



en las que:

X es -S- u -O-; y

20 R^a y R^b con independencia entre sí son hidrógeno; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; (alquil C₁₋₆)-sulfonil-alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; hetero-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆; aminocarbonilo; (alcoxi C₁₋₆)carbonilo; o ciano;

o R^a y R^b junto con el átomo, al que están unidos, pueden formar un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido; R² es fenilo opcionalmente sustituido; piridinilo opcionalmente sustituido; pirimidinilo opcionalmente sustituido; piridazinilo opcionalmente sustituido; o tiofenilo opcionalmente sustituido;

25 R³ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; hetero-alquilo C₁₋₆; o ciano;

R⁴ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; o hetero-alquilo C₁₋₆;

o R³ y R⁴ junto con el átomo al que están unidos pueden formar un anillo carbocíclico C₃₋₆;

30 R⁵ es alquilo C₁₋₆; hetero-alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; N-(alquil C₁₋₆)amino; N,N-di-(alquil C₁₋₆)-amino; cicloalquilo C₃₋₇; arilo; heteroarilo; heterociclilo; (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₆; aril-alquilo C₁₋₆; heteroaril-alquilo C₁₋₆; heterociclil-alquilo C₁₋₆; heterocicliloxi; ariloxi-alquilo C₁₋₆; -(CR^cR^d)_m-C(O)-R⁸ en el que:

m es 0 ó 1;

R^c y R^d con independencia entre sí son hidrógeno; o alquilo C₁₋₆; y

35 R⁸ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; hetero-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₇; arilo; heteroarilo; heterociclilo; (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₆; aril-alquilo C₁₋₆; heteroaril-alquilo C₁₋₆; heterociclil-alquilo C₁₋₆; cicloalquiloxi C₃₋₇; ariloxi; heteroariloxi; heterocicliloxi; cicloalquiloxi C₃₋₇-alquilo C₁₋₆; ariloxi-alquilo C₁₋₆; heteroariloxi-alquilo C₁₋₆; heterocicliloxi-alquilo C₁₋₆; o -NR⁹R¹⁰, en el que:

R⁹ es hidrógeno; o alquilo C₁₋₆; y

40 R¹⁰ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; hetero-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₇; arilo; heteroarilo; heterociclilo; (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₆; aril-alquilo C₁₋₆; heteroaril-alquilo C₁₋₆; o heterociclil-alquilo C₁₋₆;

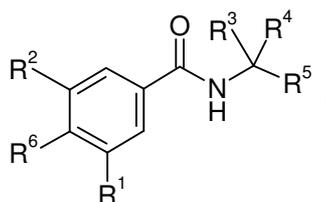
o R⁴ y R⁵ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo carbocíclico C₃₋₆, que está opcionalmente sustituido por hidroxilo;

o R⁴ y R⁵ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterocíclico C₄₋₆ que contienen uno o dos hetero-átomos elegidos con independencia entre sí entre O, N y S;

o R³, R⁴ y R⁵ junto con el átomo al que están unidos forman un heteroarilo de seis eslabones que tiene uno dos átomos de nitrógeno y que está opcionalmente sustituido por halógeno, amino o alquilo C₁₋₆; y

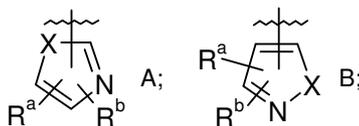
45 R⁶ es alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆; halógeno; haloalquilo C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; o ciano.

En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula I:



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

R¹ es un grupo de la fórmula A o fórmula B;



5 en las que:

X es -S- u -O-; y

R^a y R^b con independencia entre sí son hidrógeno; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; (alquil C₁₋₆)-sulfonil-alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; hetero-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆; aminocarbonilo; (alcoxi C₁₋₆)carbonilo; o ciano;

10 o R^a y R^b junto con el átomo, al que están unidos, pueden formar un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido;

R² es fenilo opcionalmente sustituido;

R³ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; o hetero-alquilo C₁₋₆;

R⁴ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; o hetero-alquilo C₁₋₆;

15 R⁵ es alquilo C₁₋₆; hetero-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₇; arilo; heteroarilo; heterociclilo; (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₆; aril-alquilo C₁₋₆; heteroaril-alquilo C₁₋₆; heterociclil-alquilo C₁₋₆; heterocicliloxi; ariloxi-alquilo C₁₋₆; -(CR^cR^d)_m-C(O)-R⁸, en el que:

m es 0 ó 1;

R^c y R^d con independencia entre sí son hidrógeno; o alquilo C₁₋₆; y

20 R⁸ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; hetero-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₇; arilo; heteroarilo; heterociclilo; (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₆; aril-alquilo C₁₋₆; heteroaril-alquilo C₁₋₆; heterociclil-alquilo C₁₋₆; cicloalquiloxi C₃₋₇; ariloxi; heteroariloxi; heterocicliloxi; cicloalquiloxi C₃₋₇-alquilo C₁₋₆; ariloxi-alquilo C₁₋₆; heteroariloxi-alquilo C₁₋₆; heterocicliloxi-alquilo C₁₋₆; o -NR⁹R¹⁰, en el que:

R⁹ es hidrógeno; o alquilo C₁₋₆; y

25 R¹⁰ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; hetero-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₇; arilo; heteroarilo; heterociclilo; (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₆; aril-alquilo C₁₋₆; heteroaril-alquilo C₁₋₆; o heterociclil-alquilo C₁₋₆; y

R⁶ es alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆; halógeno; haloalquilo C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; o ciano.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos, métodos de utilización de los compuestos y métodos para la obtención de los compuestos.

30 A menos que se indique lo contrario, los términos siguientes empleados en esta solicitud, incluyendo la descripción y las reivindicaciones, tienen los significados que se definen a continuación. Cabe señalar, como se indica en la descripción y reivindicaciones anexas, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen los referentes plurales, a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

"Agonista" significa un compuesto que amplía la actividad de otro compuesto o sitio receptor.

35 "Alquilo" significa un resto hidrocarburo saturado monovalente, lineal o ramificado, que consta únicamente de átomos de carbono y de hidrógeno, y tiene de uno a doce átomos de carbono. "Alquilo inferior" significa un resto alquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono, es decir, alquilo C₁₋₆. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, n-hexilo, octilo, dodecilo y similares.

40 "Alqueno" significa un resto hidrocarburo monovalente lineal, de dos a seis átomos de carbono, o un resto hidrocarburo monovalente ramificado de tres a seis átomos de carbono, que contiene por lo menos un doble enlace, p.ej. etenilo, propenilo y similares.

45 "Alquino" significa un resto hidrocarburo monovalente lineal, que tiene de dos a seis átomos de carbono o un resto hidrocarburo monovalente ramificado que tiene de tres a seis átomos de carbono, y están provistos por lo menos de un triple enlace, p.ej. etinilo, propinilo y similares.

"Alquileno" significa un resto hidrocarburo saturado divalente lineal, de uno a seis átomos de carbono, o un resto hidrocarburo saturado divalente ramificado de tres a seis átomos de carbono, p.ej. metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno y similares.

50 "Alcoxi" o "alquiloxi" significa un resto de la fórmula -OR, en la que R es un resto alquilo ya definido antes. Los ejemplos de restos alcoxi incluyen, pero no se limitan a: metoxi, etoxi, isopropoxi y similares.

“Alcoxialquilo” significa un resto de la fórmula R^a-O-R^b , en la que R^a es alquilo y R^b es alquileo, ya definidos. Los ejemplos de grupos alcoxialquilo incluyen a título ilustrativo al 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 1-metil-2-metoxietilo, 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo y 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo.

5 “Alquilcarbonilo” significa un resto de la fórmula $-R'-R$, en la que R' es oxo y R es alquilo, ya definido.

“Alquilsulfonilo” significa un resto de la fórmula $-R'-R$, en la que R' es $-SO_2-$ y R es alquilo ya definido.

10 “Alquilsulfonilalquilo” significa un resto de la fórmula $-R'-R-R''$, en la que R' es alquileo, R es $-SO_2-$ y R'' es alquilo ya definidos.

“Alquilamino” significa un resto de la fórmula $-NR-R'$, en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es alquilo, ya definido antes.

15 “Alcoxi-amino” significa un resto de la fórmula $-NR-OR'$, en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es alquilo ya definido antes.

“Alquilsulfanilo” significa un resto de la fórmula $-SR$, en la que R es alquilo ya definido antes.

20 “Aminoalquilo” significa un resto $-R-R'$, en el que R' es amino y R es alquileo, ya definido antes. “Aminoalquilo” incluye al aminometilo, aminoetilo, 1-aminopropilo, 2-aminopropilo y similares. El resto amino de “aminoalquilo” puede estar sustituido una o dos veces por alquilo para proporcionar un resto “alquilaminoalquilo” o “dialquilaminoalquilo”, respectivamente. “Alquilaminoalquilo” incluye al metilaminometilo, metilaminoetilo, metilaminopropilo, etilaminoetilo y similares. “Dialquilaminoalquilo” incluye al dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dimetilaminopropilo, N-metil-N-etilaminoetilo y similares.

“Aminoalcoxi” significa un resto $-OR-R'$, en el que R' es amino y R es alquileo ya definido antes.

30 “Alquilsulfonilamido” significa un resto de la fórmula $-NR'SO_2-R$, en la que R es alquilo y R' es hidrógeno o alquilo.

“Aminocarboniloxialquilo” o “carbamilalquilo” significa un resto de la fórmula $-R-O-C(O)-NR'R$, en la que R es alquileo y R' y R'' con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo ya definidos antes.

35 “Alquinilalcoxi” significa un resto de la fórmula $-O-R-R'$, en la que R es alquileo y R' es alquileo ya definidos.

“Antagonista” significa un compuesto que disminuye o impide la acción de otro compuesto o sitio receptor.

40 “Ariilo” significa un resto hidrocarburo aromático monovalente, que está formado por un anillo aromático mono-, bi- o tricíclico. El grupo ariilo puede estar opcionalmente sustituido del modo que se indica. Los ejemplos de restos ariilo incluyen, pero no se limitan a: fenilo, naftilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azuleno, oxidifenilo, bifenilo, metilenodifenilo, aminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo, difenilisopropilidenilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzodioxililo, benzopirano, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperadinilo, benzopiperazinilo, benzopirrolidinilo, benzomorfolinilo, metilenodioxifenilo, etilenodioxifenilo y similares, incluidos los derivados parcialmente hidrogenados de los mismos; cada uno de ellos está opcionalmente sustituido.

45 “Ariilalquilo” y “aralquilo”, que pueden utilizarse indistintamente, significa un resto $-R^aR^b$ en el que R^a es un grupo alquileo y R^b es un grupo ariilo ya definido; p.ej. los fenilalquilos tales como el bencilo, feniletilo, 3-(3-clorofenilo)-2-metilpentilo y similares son ejemplos de ariilalquilo.

50 “Ariilsulfonilo” significa un resto de la fórmula $-SO_2-R$, en la que R es ariilo ya definido antes.

“Ariiloxi” significa un resto de la fórmula $-O-R$, en la que R es ariilo ya definido antes.

55 “Ariilalquilo” significa un resto de la fórmula $-O-R-R'$, en la que R es alquileo y R' es ariilo ya definido antes.

“Cianoalquilo” significa un resto de la fórmula $-R'-R$, en la que R' es alquileo ya definido antes y R es ciano o nitrilo.

60 “Cicloalquilo” significa un resto carbocíclico saturado monovalente, que contiene anillos mono- o bicíclicos. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes, cada sustituyente puede significar hidroxilo, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino, a menos que se indique explícitamente lo contrario. Los ejemplos de restos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares, incluidos los derivados parcialmente insaturados de los mismos.

“Cicloalquilalquilo” significa un resto de la fórmula $-R'-R''$, en la que R' es alquileo y R'' es cicloalquilo ya definidos antes.

5 “Heteroalquilo” significa un resto alquilo ya definido antes, en el que uno, dos o tres átomos de hidrógeno se han reemplazado por un sustituyente, elegido con independencia de su aparición entre el grupo formado por $-OR^a$, $-NR^bR^c$ y $-S(O)_nR^d$ (en el que n es un número entero de 0 a 2), dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroalquilo es un átomo de carbono, en el que R^a es hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo; R^b y R^c con independencia entre sí son hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo; y cuando n es 0, R^d es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo y cuando n es 1 ó 2, R^d es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, acilamino, monoalquilamino o dialquilamino. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a: 2-hidroxietilo, 3-hidroxiopropilo, 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxiopropilo, 1-hidroximetiletilo, 3-hidroxi-butilo, 2,3-dihidroxi-butilo, 2-hidroxi-1-metilpropilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilsulfoniletilo, aminosulfonilmetilo, amino-sulfoniletilo, aminosulfonilpropilo, metilaminosulfonilmetilo, metilaminosulfoniletilo, metilaminosulfonilpropilo y similares.

15 “Heteroarilo” significa un resto monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos de carbono, que tiene por lo menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son C, dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroarilo se situará en el anillo aromático. El anillo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido del modo que se indica. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a: imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, tienilo, benzotienilo, tiofenilo, furanilo, piranilo, piridilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzotiofuranilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzopirranilo, indolilo, isoindolilo, triazolilo, triazinilo, quinoxalinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolizínilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepinilo, diazepinilo, acridinilo y similares, incluidos los derivados parcialmente hidrogenados de los mismos; cada uno de ellos está opcionalmente sustituido.

“Heteroarilalquilo” o “heteroalquilo” significa un resto de la fórmula $-R-R'$, en la que R es alquileo y R' es heteroarilo ya definidos antes.

30 “Heteroarilsulfonilo” significa un resto de la fórmula $-SO_2-R$, en la que R es heteroarilo ya definido antes.

“Heteroariloxi” significa un resto de la fórmula $-O-R$, en la que R es heteroarilo ya definido antes.

35 “Heteroalquiloxi” significa un resto de la fórmula $-O-R-R'$, en la que R es alquileo y R' es heteroarilo ya definido antes.

Los términos “halo”, “halógeno” y “haluro”, que pueden utilizarse indistintamente, significan un sustituyente tal como el flúor, cloro, bromo o yodo.

40 “Haloalquilo” significa un alquilo ya definido antes, en el que uno o varios átomos de hidrógeno se han reemplazado por halógenos iguales o diferentes. Los ejemplos de haloalquilos incluyen al $-CH_2Cl$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$, perfluoroalquilo (p.ej. $-CF_3$) y similares.

45 “Haloalcoxi” significa un resto de la fórmula $-OR$, en la que R es un resto haloalquilo ya definido antes. Un ejemplo de haloalcoxi es el difluorometoxi.

“Heterocicloamino” significa un anillo saturado, en el que por lo menos un átomo del anillo es N, NH o N-alquilo y los demás átomos de carbono forman un grupo alquileo.

50 “Heterociclilo” significa un resto saturado monovalente, formado por uno, dos o tres anillos, que incorporan uno, dos, tres o cuatro heteroátomos (elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre). El anillo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido del modo que se indica. Los ejemplos de restos heterociclilo incluyen, pero no se limitan a: piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, tiadiazolidinilo, benzotiazolidinilo, benzoazolidinilo, dihidrofurilo, tetrahydrofurilo, dihidropirranilo, tetrahydropirranilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfona, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo opcionalmente sustituidos y similares.

60 “Heterocicilalquilo” significa un resto de la fórmula $-R-R'$, en la que R es alquileo y R' es heterociclilo ya definidos antes.

“Heterociciloxi” significa un resto de la fórmula $-OR$, en la que R es heterociclilo ya definido antes.

65 “Heterocicilalcoxi” significa un resto de la fórmula $-OR-R'$, en la que R es alquileo y R' es heterociclilo ya definido antes.

“Hidroxicoxi” significa un resto de la fórmula -OR, en la que R es hidroxialquilo definido en esta descripción.

5 “Hidroxicquilamino” significa un resto de la fórmula -NR-R', en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es hidroxialquilo ya definido antes.

“Hidroxicquilaminoalquilo” significa un resto de la fórmula -R-NR'-R", en la que R es alquileo, R' es hidrógeno o alquilo y R" es hidroxialquilo ya definido antes.

10 “Hidroxicarbonilalquilo” o “carboxialquilo” significa un resto de la fórmula -R-(CO)-OH, en la que R es alquileo ya definido antes.

15 “Hidroxicquioxicarbonilalquilo” o “hidroxiccoxicarbonilalquilo” significa un resto de la fórmula -R-C(O)-O-R-OH, en la que cada R es alquileo y puede ser igual o diferente.

20 “Hidroxicquilo” significa un resto alquilo ya definido antes, sustituido por uno o varios grupos hidroxilo, con preferencia por uno, dos o tres, con la condición de que un mismo átomo de carbono no lleve más de un grupo hidroxilo. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a: hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-hidroxil-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo.

25 “Hidroxicicloalquilo” significa un resto cicloalquilo ya definido antes, en el que uno, dos o tres átomos de hidrógeno del resto cicloalquilo se han reemplazado por un sustituyente hidroxilo. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a: 2-, 3- o 4-hidroxiciclohexilo y similares.

“Urea” o “ureido” significa un resto de la fórmula -NR'-C(O)-NR"R"', en la que R', R" y R"' con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo.

30 “Carbamato” significa un resto de la fórmula -O-C(O)-NR'R", en la que R' y R" con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo.

“Carboxi” significa un resto de la fórmula -O-C(O)-OH.

35 “Sulfonamido” significa un resto de la fórmula -SO₂-NR'R", en la que R', R" y R"' con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo.

40 “Opcionalmente sustituido”, cuando se emplea asociado con “arilo”, “fenilo”, “heteroarilo” “cicloalquilo” o “heterociclilo”, significa un resto arilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo que está opcionalmente sustituido, con independencia entre sí de una a cuatro veces por sustituyentes, con preferencia por uno o dos sustituyentes, elegidos entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, hidroxialquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, amino, acilamino, mono-alquilamino, di-alquilamino, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, -COR (en el que R es hidrógeno, alquilo, fenilo o fenilalquilo), -(CR'R")_n-COOR (en el que n es un número entero de 0 a 5, R' y R" con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo) o -(CR'R")_n-CONR^aR^b (en el que n es un número entero de 0 a 5, R' y R" con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y R^a y R^b con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo). Ciertos sustituyentes opcionales preferidos de “arilo”, “fenilo”, “heteroarilo”, “cicloalquilo” o “heterociclilo” incluyen al alquilo, halógeno, haloalquilo, alcoxi, ciano, amino y alquilsulfonilo. Los sustituyentes especialmente preferidos son el metilo, flúor, cloro, trifluormetilo, metoxi, amino y metanosulfonilo.

50 “Grupo saliente” tiene el significado convencionalmente asociado con este término en química orgánica sintética, es decir, un átomo o grupo desplazable en las condiciones de una reacción de sustitución. Los ejemplos de grupos salientes incluyen, pero no se limitan a: halógeno, alcano- o arilenosulfonilo, por ejemplo metanosulfonilo, etanosulfonilo, tiometilo, bencenosulfonilo, tosilo y tienilo, dihalofosfinoilo, bencilo opcionalmente sustituido, isopropilo, acilo y similares.

55 “Modulador” significa una molécula que interacciona con una diana. Las interacciones incluyen, pero no se limitan a: agonista, antagonista y similares, ya definidos antes.

60 “Opcional” u “opcionalmente” significa que el acontecimiento o circunstancia que se menciona a continuación puede ocurrir, pero no necesariamente y que la descripción incluye los casos en los que el acontecimiento o circunstancia ocurre y aquellos en los que no ocurre.

65 “Enfermedad” y “estado patológico” significa cualquier enfermedad, estado patológico, síntoma, trastorno o indicación.

“Disolvente orgánico inerte” o “disolvente inerte” significa que el disolvente es inerte en las condiciones en las que se realiza la reacción, e incluye p.ej. al benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno o diclorometano, dicloroetano, éter de dietilo, acetato de etilo, acetona, metil-etil-cetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, tert-butanol, dioxano, piridina y similares. A menos que se especifique lo contrario, los disolventes que se emplean en las reacciones de la presente invención son disolventes inertes.

“Farmacéuticamente aceptable” significa que es útil para la fabricación de una composición farmacéutica que en general es segura, no tóxica y no molesta en sentido biológico ni en cualquier otro sentido e incluye que es aceptable para el uso farmacéutico humano y para el uso veterinario.

“Sales farmacéuticamente aceptables” de un compuesto significa sales que son farmacéuticamente aceptables, ya definidas antes y que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales incluyen:

las sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos, tales como el ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido alcanforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trimetilacético y similares; o

las sales formadas cuando un protón ácido, presente en el compuesto original, se reemplaza por un ion metálico, p.ej. un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica o inorgánica. Las bases orgánicas aceptables incluyen a la dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina, trometamina y similares. Las bases inorgánicas aceptables incluyen al hidróxido de aluminio, hidróxido cálcico, hidróxido potásico, carbonato sódico e hidróxido sódico.

Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son las sales formadas con el ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, sodio, potasio, calcio, cinc y magnesio.

Se da por supuesto que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen las formas de adición de disolvente (solvatos) y las formas cristalinas (polimórfas), definidas en la presente, de la misma sal de adición de ácido.

“Grupo protector” significa el grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo de un compuesto multifuncional, de tal manera que pueda realizarse una reacción química selectivamente en otro sitio reactivo no protegido, en el sentido asociado de forma convencional con ello en la química sintética. Ciertos procesos de esta invención pueden basarse en que los grupos protectores bloquean un átomo de nitrógeno y/o oxígeno reactivos presentes en los reactivos. Por ejemplo, los términos “grupo protector de amino” y “grupo protector de nitrógeno” se utilizan en la presente descripción de modo indistinto e indican que estos grupos orgánicos tienen la función de proteger al átomo de nitrógeno de las reacciones molestas (indeseables) que puedan ocurrir durante los procedimientos de síntesis. Los ejemplos de grupos protectores del nitrógeno incluyen, pero no se limitan a: trifluoracetilo, acetamido, bencilo (Bn), benciloxicarbonilo (carbobenciloxi, CBZ), p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo (BOC) y similares. El experto en la materia sabrá elegir el grupo teniendo en cuenta que debe ser fácil de eliminar posteriormente y que debe resistir inalterado las reacciones del proceso.

“Solvatos” significa formas de adición de disolvente que contienen cantidades de disolvente estequiométricas o no estequiométricas. Algunos compuestos tienen tendencia a retener una proporción molar fija de moléculas de disolvente dentro de su estado sólido cristalino, formando de este modo un solvato. Si el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato, cuando el disolvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos pueden formarse por combinación de una o varias moléculas de aguas con una de las sustancias en las que el agua conserva su estado molecular de H₂O, tal combinación es capaz de formar uno o varios hidratos.

“Sujeto” significa mamíferos y no mamíferos. Mamíferos significa cualquier miembro del grupo de los mamíferos, incluidos, pero sin limitarse a ellos: los humanos, los primates no humanos, por ejemplo chimpancés y otras especies de simios y monos; animales de interés ganadero, por ejemplo vacas, caballos, ovejas, cabras y cerdos; animales domésticos, por ejemplo conejos, perros y gatos; y animales de laboratorio, incluidos los roedores, por ejemplo ratas, ratones y cobayas; y similares. Los ejemplos de no mamíferos incluyen, pero no se limitan a: aves y similares. El término “sujeto” no denota una edad ni un sexo concretos.

“Trastornos del tracto urinario” o “uropatía”, que se utiliza de forma indistinta con los “síntomas del tracto urinario”, significa cambios patológicos del tracto urinario. Los trastornos del tracto urinario incluyen, pero no se limitan a: la incontinencia, la hiperplasia benigna de próstata (BPH), prostatitis, hiperreflexia de detrusor, obstrucción de la salida,

frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad pélvica, incontinencia apremiante, uretritis, prostatodinia, cistitis, hipersensibilidad de vejiga idiopática y similares.

5 “Trastornos asociados con el tracto urinario” o “estados patológicos del tracto urinario” o “uropatía” que pueden utilizarse indistintamente con los “síntomas del tracto urinario” significan los cambios patológicos del tracto urinario o la disfunción del músculo liso de la vejiga urinaria o su inervación que provocan trastornos en el almacenado y el vaciado de la vejiga. Los síntomas del tracto urinario incluyen, pero no se limitan a: vejiga hiperactiva (también conocida como hiperactividad de detrusor), obstrucción de salida, insuficiencia de salida e hipersensibilidad pélvica.

10 “Vejiga hiperactiva” o “hiperactividad de detrusor” incluye pero no se limita a: cambios manifestados sintomáticamente por ejemplo como urgencia, frecuencia, capacidad alterada de la vejiga, incontinencia, umbral de micción, contracciones de vejiga inestable, espasmos del esfínter, hiperreflexia del detrusor (vejiga neurogénica), inestabilidad del detrusor y similares.

15 “Obstrucción de la salida” incluye pero no se limita a: hipertrofia benigna de próstata (BPH), enfermedad de estrechamiento uretral, tumores, chorro pequeño, dificultad en iniciar la micción, urgencia, dolor suprapúbico y similares.

20 “Insuficiencia de evacuación” incluye, pero no se limita a: hipermovilidad de uretra, deficiencia intrínseca de esfínter, incontinencia mixta, incontinencia de estrés y similares.

“Hipersensibilidad pélvica” incluye, pero no se limita a: dolor pélvico, cistitis (celular) intersticial, prostatodinia, prostatitis, vulvadinia, uretritis, orquialgia, vejiga hiperactiva y similares.

25 “Trastorno respiratorio” se refiere sin limitación a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma, broncoespasmos y similares.

30 “Trastorno gastrointestinal” (“trastorno GI”) se refiere sin limitación al síndrome del intestino irritable (IBS), a la enfermedad del intestino inflamatorio (IBD), al cólico biliar y otros trastornos biliares, al cólico renal, al IBS dominante-diarrea, al dolor asociado con la distensión GI y similares.

35 “Dolor” incluye, pero no se limita al dolor inflamatorio; dolor quirúrgico; dolor visceral; dolor dental; dolor premenstrual; dolor central; dolor debido a quemaduras; migraña o jaqueca; lesión nerviosa; neuritis; neuralgias; intoxicación; lesión isquémica; cistitis intersticial; dolor canceroso; infección vírica, parasitaria o bacteriana; lesión post-traumática; o dolor asociado con el síndrome del intestino irritable.

40 “Cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado patológico, es suficiente para producir tal tratamiento del estado patológico. La “cantidad terapéuticamente eficaz” variará en función del compuesto, del estado patológico que se está tratando, de la gravedad o de la enfermedad tratada, de la edad y de la salud relativa del sujeto, de la vía y forma de administración, del criterio del facultativo médico o veterinario que atienden al paciente y de otros factores.

45 Los términos “los definidos anteriormente” y “los definidos en la presente”, cuando se refieren a una variable incorporan por referencia la definición amplia de la variable así como las definiciones preferida, más preferida y especialmente preferida, si las hubiera.

“Tratar” o “tratamiento” de un estado patológico incluye:

50 (i) prevenir el estado patológico, es decir, provocar que los síntomas clínicos del estado patológico no se desarrollen en un sujeto que puede estar expuesto o predispuestos al estado patológico, pero que todavía no experimenta o manifiesta los síntomas del estado patológico.

(ii) inhibir el estado patológico, es decir, detener el desarrollo de dicho estado patológico o de sus síntomas clínicos, o

(iii) aliviar el estado patológico, es decir, provocar la regresión temporal o permanente del estado patológico o de sus síntomas clínicos.

55 Los términos “tratar”, “poner en contacto” y “hacer reaccionar”, cuando se refieren a una reacción química, significan añadir o mezclar dos o más reactivos en las condiciones adecuadas para producir el producto indicado y/o deseado. Se comprenderá fácilmente que la reacción que genera un producto indicado y/o deseado puede que no necesariamente ocurra de forma directa de la combinación de los dos reactivos que se cargan inicialmente, es decir, pueden generarse uno o varios compuestos intermedios dentro de la mezcla que finalmente conduce a la formación del producto indicado y/o deseado.

65 En general, la nomenclatura empleada es esta solicitud se basa en el AUTONOMTM v. 4.0, un sistema computerizado del Instituto Beilstein para la generación de la nomenclatura sistemática de la IUPAC. Las estructuras químicas presentadas en esta solicitud se generan empleando el programa ISIS[®] versión 2.2. Cualquier valencia abierta que aparezca en un átomo de carbono, oxígeno o nitrógeno de las estructuras representadas indica la

presencia de un átomo de hidrógeno. Cuando en una estructura existe un centro quiral, pero no se indica una estereoquímica específica para dicho centro quiral, entonces la estructura abarca a los dos enantiómeros asociados con el centro quiral.

5 Todas las patentes y publicaciones identificadas en esta descripción se incorporan a la misma en su totalidad como referencias.

En muchas formas de ejecución de la fórmula I, R² es fenilo opcionalmente sustituido una, dos o tres veces por cualquiera de alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, hetero-alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-sulfonilo o ciano.

10 En ciertas formas de ejecución R² es fenilo sustituido una o dos veces por halógeno o metilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R² es 4-metil-fenilo, 2-fluor-4-metil-fenilo, 2-cloro-4-fluor-fenilo, 4-cloro-2-fluor-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2,4-difluor-fenilo o 2-cloro-4-metil-fenilo.

15 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R² es 4-metil-fenilo o 4-cloro-fenilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R² es 4-metil-fenilo o 4-cloro-fenilo, que está opcionalmente sustituido en la posición 2 por halógeno o metilo.

20 En muchas formas de ejecución de la fórmula I, R² es fenilo sustituido en la posición 4 por metilo o halógeno y opcionalmente sustituido en las posiciones 2 y 6 por halógeno.

25 En muchas formas de ejecución de la fórmula I, R² es fenilo sustituido en la posición 4 por metilo o halógeno y opcionalmente sustituido en la posición 2 por halógeno.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R² es 4-metil-fenilo.

30 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R² es 2-fluor-4-metil-fenilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R² es 2-cloro-4-fluor-fenilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R² es 4-cloro-2-fluor-fenilo.

35 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R² es 2,4-dicloro-fenilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R² es 2,4-difluor-fenilo.

40 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R² es 2-cloro-4-metil-fenilo.

En muchas formas de ejecución de la fórmula I, R² es piridinilo opcionalmente sustituido. Los ejemplos de piridinilo incluyen al piridin-2-ilo y piridin-2-on-1-ilo, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces por cualquiera de alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, hetero-alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-sulfonilo o ciano. Los piridilos preferidos incluyen al 4-metil-piridin-2-ilo, 4-fluor-piridin-2-ilo y 4-metil-piridin-2-on-1-ilo.

45 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R² es piridin-2-ilo sustituido por metilo o halógeno en la posición 5.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R² es piridin-2-ilo sustituido por metilo o halógeno en la posición 5 y opcionalmente sustituido por halógeno en la posición 3.

50 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R² es 5-metil-piridin-2-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 5-fluor-piridin-2-ilo, 5-metil-3-fluor-piridin-2-ilo, 5-metil-3-cloro-piridin-2-ilo, 3,5-difluor-piridin-2-ilo o 3,5-dicloro-piridin-2-ilo.

55 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R² es 5-metil-piridin-2-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R² es 5-cloro-piridin-2-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R² es 5-fluor-piridin-2-ilo.

60 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R² es 5-metil-3-fluor-piridin-2-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R² es 5-metil-3-cloro-piridin-2-ilo.

65 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R² es 3,5-difluor-piridin-2-ilo.

- En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R² es 3,5-dicloro-piridin-2-ilo.
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R² es piridazinilo opcionalmente sustituido. en tales formas de ejecución, R² may be 6-cloro-piridazinilo o 6-metil-piridazinilo, con preferencia 6-cloro-piridazinilo.
- 5 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R² es tiofenilo opcionalmente sustituido. En tales formas de ejecución, R² puede ser tiofen-2-ilo opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆ o halógeno. Los tiofenilos preferidos incluyen al 3-metil-tiofen-2-ilo, 5-metil-tiofen-2-ilo y 5-cloro-tiofen-2-ilo.
- 10 En muchas formas de ejecución de la fórmula I, R⁶ es hidrógeno. En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R⁶ puede ser metilo.
- En muchas formas de ejecución de la fórmula I, R³ es hidrógeno.
- 15 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R³ es alquilo C₁₋₆. Un alquilo C₁₋₆ preferido en tales formas de ejecución es metilo.
- En muchas formas de ejecución de la fórmula I, R⁴ es hidrógeno.
- 20 En muchas formas de ejecución de la fórmula I, R⁴ es alquilo C₁₋₆. Un alquilo C₁₋₆ preferido en tales formas de ejecución es metilo.
- En muchas formas de ejecución de la fórmula I, R³ es hidrógeno y R⁴ es alquilo C₁₋₆, con preferencia metilo.
- 25 En muchas formas de ejecución de la fórmula I, R³ y R⁴ son hidrógeno.
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R¹ es un grupo de la fórmula A.
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R¹ es un grupo de la fórmula B.
- 30 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R¹ es un grupo de la fórmula A y X es S.
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R¹ es un grupo de la fórmula A y X es O.
- 35 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R¹ es un grupo de la fórmula B y X es S.
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R¹ es un grupo de la fórmula B y X es O.
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, uno de R^a y R^b es hidrógeno y el otro es alquilo C₁₋₆.
- 40 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, uno de R^a y R^b es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y el otro es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; (alquil C₁₋₆)-sulfonil-alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; hetero-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆; aminocarbonilo; (alcoxi C₁₋₆)carbonilo; o ciano.
- 45 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, uno de R^a y R^b es hidrógeno y el otro es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; (alquil C₁₋₆)-sulfonil-alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; hetero-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆; aminocarbonilo; (alcoxi C₁₋₆)carbonilo; o ciano.
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, uno de R^a y R^b es hidrógeno y el otro es alquilo C₁₋₆.
- 50 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, uno de R^a y R^b es hidrógeno y el otro es alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hetero-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆ o ciano.
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, uno de R^a y R^b es hidrógeno y el otro es halo-alquilo C₁₋₄.
- 55 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, uno de R^a y R^b es hidrógeno y el otro es trifluorometilo.
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, uno de R^a y R^b es hidrógeno y el otro es hetero-alquilo C₁₋₆ elegido entre hidroxil-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)amino-alquilo C₁₋₆ y N,N-di(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo C₁₋₆.
- 60 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, uno de R^a y R^b es hidrógeno y el otro es metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, isopropilo, isobutilo, tert-butilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, trifluorometilo, pentafluor-etilo, 1,1-difluor-etilo, 1-metoxi-etilo, 1-etoxi-etilo, 2-metoxi-1-metil-etilo, 1-hidroxil-etilo o dimetilamino-metilo.
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, uno de R^a y R^b es hidrógeno y el otro es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, ciclopropilo o ciclopropilmetilo.
- 65

- En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R¹ es de la fórmula A, X es S, R^a es hidrógeno y R^b es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; hetero-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆; aminocarbonilo; (alcoxi C₁₋₆)carbonilo; o ciano.
- 5 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R¹ es de la fórmula A, X es O, R^a es hidrógeno y R^b es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; hetero-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆; aminocarbonilo; (alcoxi C₁₋₆)carbonilo; o ciano.
- 10 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R¹ es de la fórmula B, X es S, R^a es hidrógeno y R^b es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; hetero-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆; aminocarbonilo; (alcoxi C₁₋₆)carbonilo; o ciano.
- 15 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R¹ es de la fórmula B, X es O, R^a es hidrógeno y R^b es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; hetero-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆; aminocarbonilo; (alcoxi C₁₋₆)carbonilo; o ciano.
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R³ y R⁴ junto con el átomo al que están unidos pueden formar un anillo carbocíclico C₃₋₆.
- 20 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R³ y R⁴ junto con el átomo al que están unidos pueden formar un grupo ciclopropilo.
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R⁴ y R⁵ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo carbocíclico C₃₋₆ que está opcionalmente sustituido por hidroxilo.
- 25 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R⁴ y R⁵ junto con el átomo al que están unidos forman un grupo ciclopropilo.
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R³ es hidrógeno y R⁴ y R⁵ junto con el átomo al que están unidos forman un grupo ciclopropilo.
- 30 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R³ es hidrógeno y R⁴ y R⁵ junto con el átomo al que están unidos forman un grupo ciclopentilo opcionalmente sustituido por hidroxilo.
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R⁴ y R⁵ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterocíclico C₄₋₆ que contienen uno o dos heteroátomos elegidos con independencia entre sí entre O, N y S.
- 35 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R⁴ y R⁵ junto con el átomo al que están unidos forman un grupo piperidinilo o un grupo cíclico oxetanilo.
- 40 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R⁴ y R⁵ junto con el átomo al que están unidos forman un grupo piperidin-3-ilo o un grupo oxetan-3-ilo.
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R³, R⁴ y R⁵ junto con el átomo al que están unidos forman un heteroarilo de seis eslabones que tiene uno dos átomos de nitrógeno y que está opcionalmente sustituido por halógeno, amino o alquilo C₁₋₆.
- 45 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R³, R⁴ y R⁵ junto con el átomo al que están unidos forman un heteroarilo elegido entre 2-oxo-1,2-dihidro-pirimidinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo o piridazinilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido por metilo o amino.
- 50 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R³, R⁴ y R⁵ junto con el átomo al que están unidos forman un heteroarilo elegido entre 2-oxo-1,2-dihidro-pirimidin-4-ilo, 2-oxo-1,2-dihidro-pirimidin-4-ilo, 1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-ilo, 6-metil-piridin-3-ilo, piridazin-4-ilo, 6-amino-piridin-2-ilo, 2-aminopirimidin-4-ilo y 2-amino-pirimidin-3-ilo.
- 55 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R⁵ es: alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; hidroxilo-alquilo C₁₋₆; (alquil C₁₋₆)-sulfanilo-alquilo C₁₋₆; (alquil C₁₋₆)-sulfonilo-alquilo C₁₋₆; amino-alquilo C₁₋₆; N-(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo C₁₋₆; N,N-di-(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₇; fenilo opcionalmente sustituido; heteroarilo o heterocicliil-alquilo C₁₋₆.
- 60 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R⁵ es N-(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo C₁₋₆ sustituido por halógeno.
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R⁵ es: (alquiloxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆; hidroxilo-alquilo C₁₋₆; heteroarilo o heterocicliil-alquilo C₁₋₆.
- 65 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R⁵ es (alquiloxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆. Un (alquiloxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆ preferido es metoximetilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R⁵ es hidroxi-alquilo C₁₋₆. Un hidroxi-alquilo C₁₋₆ preferido es hidroximetilo.

5 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R⁵ es heteroarilo.

En ciertas formas de ejecución, en las que R⁵ es heteroarilo, dicho heteroarilo puede ser piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, 3-oxo-2,3-dihidro-isoxazolilo, tetrazolilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[4,5-b]piridinilo o bencimidazolilo, cada uno de ellos puede estar opcionalmente sustituido una, dos o tres veces por un grupo o grupos elegidos con independencia entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, halógeno, amino, N-(alquil C₁₋₆)-amino y N,N-di(alquil C₁₋₆)-amino. Con mayor preferencia, dicho heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido una o dos veces por un grupo o grupos elegidos con independencia entre metilo, etilo, n-propilo, flúor, cloro, trifluorometilo, amino, metilamino y dimetilamino.

15 En ciertas formas de ejecución, en las que R⁵ es heteroarilo, dicho heteroarilo puede ser piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo o tiazolilo, cada uno de ellos puede estar opcionalmente sustituido una o dos veces por un grupo o grupos elegidos con independencia entre metilo, etilo, n-propilo, flúor, cloro, amino, metilamino y dimetilamino.

20 En ciertas formas de ejecución, en las que R⁵ es heteroarilo, dicho heteroarilo puede ser piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, cada uno de ellos puede estar opcionalmente sustituido una o dos veces por un grupo o grupos elegidos con independencia entre metilo, flúor, cloro, amino, metilamino y dimetilamino.

25 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, en las que R⁵ es heteroarilo, dicho heteroarilo puede ser tiofen-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, oxazol-2-ilo, pirimidin-2-ilo, piridazin-4-ilo, pirazin-2-ilo, 5-metil-pirazin-2-ilo, imidazol-1-ilo, pirazol-1-ilo, 3,5-dimetil-pirazol-1-ilo, 2-metil-tiazol-4-ilo, 3-(2-cloro-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, 3-(piridin-4-ilo)-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, piridazin-3-ilo, 2-metil-pirazol-3-ilo, tiazol-5-ilo, 1-metil-imidazol-2-ilo, 6-cloro-pirimidin-4-ilo, 4-etil-[1,2,4]-triazol-3-ilo, 1,3,5-trimetil-pirazol-4-ilo, 1,5-dimetil-pirazol-4-ilo, 1,3-dimetil-pirazol-4-ilo, 3-(2-metoxi-etil)-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, 3-(piridin-3-ilo)-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, tetrazol-5-ilo, pirazol-3-ilo, 4-amino-2-metil-pirimidin-5-ilo, 2-amino-pirimidin-4-ilo, 6-metoxi-piridazin-3-ilo, 3-oxo-2,3-dihidro-isoxazol-5-ilo, 3-metil-tiofen-2-ilo, 5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-ilo, 4-metil-isoxazol-3-ilo, 3-trifluorometil-pirazol-1-ilo, 1-metil-pirazol-3-ilo, 3-metil-pirazol-1-ilo, 5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-ilo, 5-ciclopropil-3-trifluorometil-pirazol-1-ilo, imidazo[2,1-b]-tiazol-6-ilo, tiazol-4-ilo, 2-propil-pirazol-3-ilo, 2-etil-pirazol-3-ilo, 5-amino-piridazin-2-ilo, 3-amino-piridazin-2-ilo, 3-cloro-piridazin-2-ilo, 2-aminopirimidin-5-ilo, 1-metil-imidazol-4-ilo, 6-amino-piridin-3-ilo, 6-amino-piridazin-2-ilo, 2-amino-piridin-4-ilo, 2-dimetilamino-pirimidin-5-ilo, 6-amino-piridin-2-ilo, 2-metilamino-piridin-4-ilo, 2-dimetilamino-piridin-4-ilo, 3-metil-2-dimetilamino-piridin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, 2-metil-piridin-4-ilo, 6-metilamino-piridin-3-ilo, 6-dimetilamino-piridin-3-ilo, 6-metilamino-pirimidin-4-ilo, 6-dimetilamino-piridin-3-ilo, 6-metilamino-piridin-3-ilo, 2-metilamino-pirimidin-5-ilo, 6-metil-piridin-3-ilo, 4-metil-tiazol-2-ilo, 2,6-dimetil-piridin-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 1-etil-pirazol-3-ilo, 3-metil-piridin-2-ilo, 4-metil-tiazol-5-ilo, 1-etil-imidazol-2-ilo, 1-metil-pirazol-4-ilo, imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 3,5-difluor-piridin-2-ilo, 6-fluor-piridin-2-ilo, 1,5-dimetil-pirazol-3-ilo, 5-metil-piridin-2-ilo, 6-trifluorometil-piridin-3-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 5-metil-imidazol-2-ilo, 5-metoxi-bencimidazol-2-ilo, [1,2,4]triazol-3-ilo o 8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo.

45 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R⁵ es heterociclil-alquilo C₁₋₆.

En las formas de ejecución, en las que R⁵ es heterociclil-alquilo C₁₋₆, dicho heterociclil-alquilo C₁₋₆ puede ser heterociclil-metilo, por ejemplo morfolinometilo, piperidinil-metilo, piperazinil-metilo, tiomorfolinilmetilo, pirrolidinilmetilo o azetidilmetilo, la porción heterociclilo de cada uno de ellos puede estar opcionalmente sustituida una o dos veces por un grupo o grupos elegidos con independencia entre metilo, metoxi, halógeno, metanosulfonilo, oxo y acetilo.

55 En las formas de ejecución, en las que R⁵ es heterociclil-metilo, dicho heterociclilmetilo puede ser morfolin-4-il-metilo, 4-metanosulfonil-piperazin-1-il-metilo, 4-acetil-piperazin-1-il-metilo, piperidin-1-ilo, tiomorfolin-4-il-metilo, 4-metil-piperazin-1-il-metilo, 3-oxo-piperazin-1-il-metilo, 3-metoxi-piperidin-1-il-metilo, 4-metoxi-piperidin-1-il-metilo, 4-hidroxi-piperidin-1-il-metilo, 1-oxo-tiomorfolin-4-il-metilo, 3-hidroxi-pirrolidin-1-il-metilo, azetidin-3-il-metilo, 4-metanosulfonil-piperidin-1-il-metilo, 4-fluor-piperidin-1-il-metilo, 4-acetil-3-metil-piperazin-1-il-metilo, 4-acetil-3,5-dimetil-piperazin-1-il-metilo, 2,6-dimetil-morfolin-4-il-metilo, 4,4-difluor-piperidin-1-il-metilo, 3-fluor-piperidin-1-il-metilo, 4-metil-4-hidroxi-piperidin-1-il-metilo o 3-fluor-4-metoxi-piperidin-1-il-metilo.

60 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R⁵ es hidroximetilo, metoximetilo, pirazin-2-ilo o 5-metil-pirazin-2-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R⁵ es hidroximetilo.

65 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R⁵ es metoximetilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R⁵ es pirazin-2-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R⁵ es 5-metil-pirazin-2-ilo.

5 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R¹ es de la fórmula A, X es S y R² es fenilo opcionalmente sustituido.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R¹ es de la fórmula A, X es S, R² es fenilo opcionalmente sustituido y R⁶ es hidrógeno.

10 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R¹ es de la fórmula A, X es S, R² es fenilo opcionalmente sustituido, R⁶ es hidrógeno y R³ es hidrógeno.

15 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R¹ es de la fórmula A, X es S, R² es fenilo opcionalmente sustituido, R⁶ es hidrógeno, R³ es hidrógeno y R⁴ es metilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R¹ es de la fórmula A, X es S, R² es fenilo opcionalmente sustituido, R⁶ es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es metilo y R⁵ es:

20 alquilo C₁₋₆ elegido entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo e isopentilo;
hetero-alquilo C₁₋₆ elegido entre (alquiloxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-sulfanil-alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-sulfonil-alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-sulfonil-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)amino-alquilo C₁₋₆, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino-alquilo C₁₋₆ e hidroxialquilo C₁₋₆;

25 cicloalquilo C₃₋₇ elegido entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cada uno opcionalmente sustituido;
arilo elegido entre fenilo opcionalmente sustituido y naftilo opcionalmente sustituido;

heteroarilo elegido entre piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, furanilo, isoxazolilo e isotiazolilo, cada uno puede estar opcionalmente sustituido;

heterociclilo elegido entre piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, piranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, 2-oxa-8-aza-espiro[4.5]decan-8-ilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptan-5-ilo y 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-ilo, cada uno puede estar opcionalmente sustituido;

30 (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₆ elegido entre ciclopropil-alquilo C₁₋₆, ciclobutil-alquilo C₁₋₆, ciclopentil-alquilo C₁₋₆ y ciclohexil-alquilo C₁₋₆, la porción cicloalquilo de cada uno de ellos está opcionalmente sustituida;

aril-alquilo C₁₋₆ elegido entre fenil-alquilo C₁₋₆ y naftil-alquilo C₁₋₆, la porción arilo de cada uno de ellos está opcionalmente sustituida;

35 heteroaril-alquilo C₁₋₆ elegido entre piridinil-alquilo C₁₋₆, pirimidinil-alquilo C₁₋₆, piridazinil-alquilo C₁₋₆, pirazinil-alquilo C₁₋₆, furanil-alquilo C₁₋₆, tienil-alquilo C₁₋₆, pirrolil-alquilo C₁₋₆, oxazolil-alquilo C₁₋₆, tiazolil-alquilo C₁₋₆, imidazolil-alquilo C₁₋₆, isoxazolil-alquilo C₁₋₆ e isotiazolil-alquilo C₁₋₆, la porción heteroarilo de cada uno de ellos está opcionalmente sustituida;

40 heterociclil-alquilo C₁₋₆ elegido entre piperidinil-alquilo C₁₋₆, piperazinil-alquilo C₁₋₆, morfolinil-alquilo C₁₋₆, tiomorfolinil-alquilo C₁₋₆, 1-oxo-tiomorfolinil-alquilo C₁₋₆, 1,1-dioxo-tiomorfolinil-alquilo C₁₋₆, piranil-alquilo C₁₋₆, pirrolidinil-alquilo C₁₋₆, tetrahidrofuranil-alquilo C₁₋₆, 2-oxa-8-aza-espiro[4.5]decan-8-il-alquilo C₁₋₆, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptan-5-il-alquilo C₁₋₆, 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-il-alquilo C₁₋₆, la porción heterociclilo de cada uno de ellos está opcionalmente sustituida;

ariloxi-alquilo C₁₋₆ elegido entre fenoxi-alquilo C₁₋₆ y naftiloxi-alquilo C₁₋₆, la porción arilo de cada uno de ellos está opcionalmente sustituida; o

45 -C(O)-R⁸ o -CH₂-C(O)-R⁸, en los que R⁸ tiene el significado aquí definido.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R¹ es de la fórmula A, X es S, R² es fenilo opcionalmente sustituido, R⁶ es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es metilo y R⁵ es:

50 alquilo C₁₋₆ elegido entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo e isopentilo;
hetero-alquilo C₁₋₆ elegido entre alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino-alquilo C₁₋₆ e hidroxialquilo C₁₋₆;

fenilo opcionalmente sustituido;

heteroarilo elegido entre pirazinilo y furanilo, cada uno está opcionalmente sustituido; y

55 heterociclil-alquilo C₁₋₆ elegido entre piperidinil-alquilo C₁₋₆, piperazinil-alquilo C₁₋₆, morfolinil-alquilo C₁₋₆, tiomorfolinil-alquilo C₁₋₆ y 1,1-dioxo-tiomorfolinil-alquilo C₁₋₆, la porción heterociclilo de cada uno de ellos está opcionalmente sustituida.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R¹ es de la fórmula A, X es S, R² es fenilo opcionalmente sustituido, R⁶ es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es metilo, R^a es hidrógeno, R^b es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R⁵ es:

60 alquilo C₁₋₆ elegido entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo e isopentilo;

hetero-alquilo C₁₋₆ elegido entre hidroximetilo y metoximetilo;

fenilo opcionalmente sustituido;

heteroarilo elegido entre pirazinilo y furanilo, cada uno está opcionalmente sustituido; y

65 heterociclil-alquilo C₁₋₆ elegido entre piperidinil-metilo, piperazinil-metilo, morfolinil-metilo, tiomorfolinil-metilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinil-metilo, la porción heterociclilo de cada uno de ellos está opcionalmente sustituida.

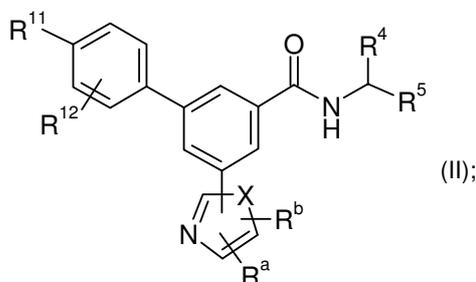
En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R¹ es de la fórmula A, X es S, R² es fenilo opcionalmente sustituido, R⁶ es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es metilo, R^a es hidrógeno, R^b es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R⁵ es alquilo C₁₋₆ elegido entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo e isopentilo.

5 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R¹ es de la fórmula A, X es S, R² es fenilo opcionalmente sustituido, R⁶ es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es metilo, R^a es hidrógeno, R^b es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R⁵ es heteroalquilo C₁₋₆ elegido entre alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ e hidroxialquilo C₁₋₆.

10 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R¹ es de la fórmula A, X es S, R² es fenilo opcionalmente sustituido, R⁶ es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es metilo, R^a es hidrógeno, R^b es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R⁵ es pirazinilo opcionalmente sustituido.

15 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R¹ es de la fórmula A, X es S, R² es fenilo opcionalmente sustituido, R⁶ es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es metilo, R^a es hidrógeno, R^b es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R⁵ es heterociclialquilo C₁₋₆ elegido entre piperidinilalquilo C₁₋₆, piperazinilalquilo C₁₋₆, morfolinilalquilo C₁₋₆, tiomorfolinilalquilo C₁₋₆ y 1,1-dioxo-tiomorfolinilalquilo C₁₋₆, la porción heterociclilo de cada uno de ellos está opcionalmente sustituida.

20 En ciertas formas de ejecución de la invención, en las que R² es fenilo opcionalmente sustituido y R³ es hidrógeno, los compuestos de interés pueden representarse mediante la fórmula II:

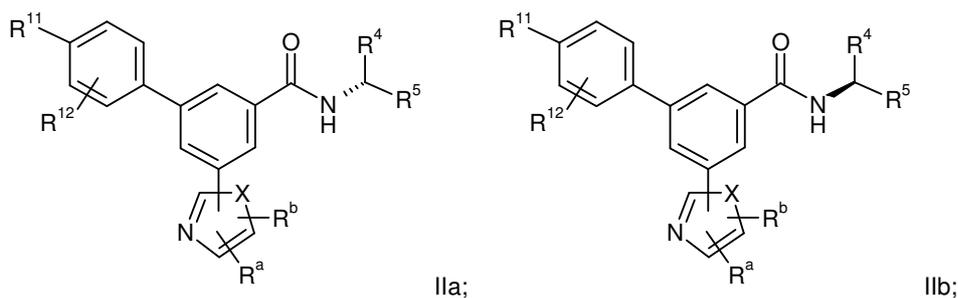


o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

R¹¹ y R¹² con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-sulfonilo o ciano; y

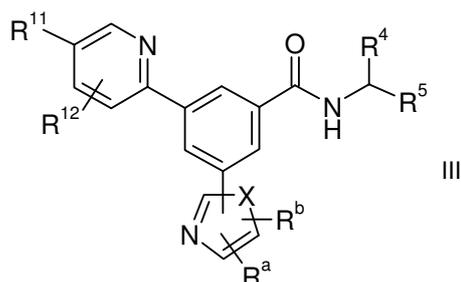
25 X, R⁴, R⁵, R^a y R^b tienen los significados aquí definidos.

En ciertas formas de ejecución de la invención, en las que R² es fenilo opcionalmente sustituido y R³ es hidrógeno, los compuestos de interés pueden representarse mediante la fórmula IIa o la fórmula IIb:

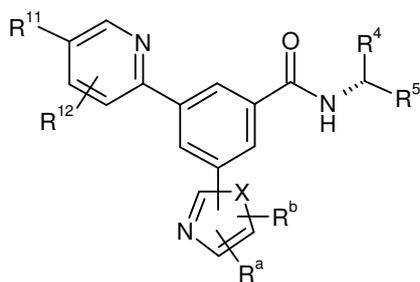


30 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que X, R⁴, R⁵, R¹¹, R¹², R^a y R^b tienen los significados aquí definidos.

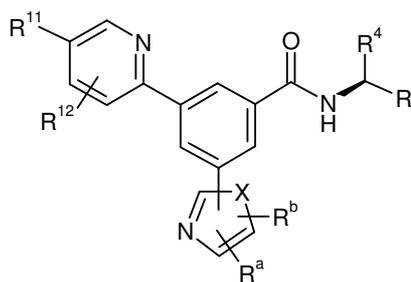
En ciertas formas de ejecución de la invención, en las que R² es piridinilo opcionalmente sustituido y R³ es hidrógeno, los compuestos de interés pueden representarse mediante la fórmula III:



En ciertas formas de ejecución de la invención, en las que R² es piridinilo opcionalmente sustituido y R³ es hidrógeno, los compuestos de interés pueden representarse mediante la fórmula IIIa o la fórmula IIIb:



IIIa;



IIIb;

5 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que X, R⁴, R⁵, R¹¹, R¹², R^a y R^b tienen los significados aquí definidos.

En ciertas formas de ejecución de cualquiera de las fórmulas II, IIa, IIb, III, IIIa o IIIb, R¹¹ es alquilo C₁₋₆ o halógeno y R¹² es hidrógeno o halógeno.

10

En ciertas formas de ejecución de cualquiera de las fórmulas II, IIa, IIb, III, IIIa o IIIb, X es S.

En ciertas formas de ejecución de cualquiera de las fórmulas II, IIa, IIb, III, IIIa o IIIb, X es O.

15

En ciertas formas de ejecución de cualquiera de las fórmulas II, IIa, IIb, III, IIIa o IIIb, R¹¹ es metilo, cloro o flúor.

En ciertas formas de ejecución de cualquiera de las fórmulas II, IIa, IIb, III, IIIa o IIIb, R¹² es cloro, flúor o hidrógeno.

20

En ciertas formas de ejecución de cualquiera de las fórmulas II, IIa, IIb, III, IIIa o IIIb, X es S.

En ciertas formas de ejecución de cualquiera de las fórmulas II, IIa, IIb, III, IIIa o IIIb, X es O.

En ciertas formas de ejecución de cualquiera de las fórmulas II, IIa, IIb, III, IIIa o IIIb, R⁴ es hidrógeno.

25

En ciertas formas de ejecución de cualquiera de las fórmulas II, IIa, IIb, III, IIIa o IIIb, R⁴ es metilo.

En ciertas formas de ejecución de cualquiera de las fórmulas II, IIa, IIb, III, IIIa o IIIb, X es S, R^a es hidrógeno y R^b es: hidrógeno; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; hetero-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆; aminocarbonilo; (alcoxi C₁₋₆)carbonilo; o ciano.

30

En ciertas formas de ejecución de cualquiera de las fórmulas II, IIa, IIb, III, IIIa o IIIb, X es O, R^a es hidrógeno y R^b es: hidrógeno; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; hetero-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆; aminocarbonilo; (alcoxi C₁₋₆)carbonilo; o ciano.

35

En ciertas formas de ejecución de cualquiera de las fórmulas II, IIa, IIb, III, IIIa o IIIb, uno de R^a y R^b es hidrógeno y el otro es alquilo C₁₋₆.

En ciertas formas de ejecución de cualquiera de las fórmulas II, IIa, IIb, III, IIIa o IIIb, R⁵ es: alquilo C₁₋₆ elegido entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo e isopentilo; hetero-alquilo C₁₋₆ elegido entre alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)sulfanil-alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-sulfonil-alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-sulfonil-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)amino-alquilo C₁₋₆, N,N-di-(alquil C₁₋₆)amino-alquilo C₁₋₆ e hidroxialquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₇ elegido entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cada uno está opcionalmente sustituido; arilo elegido entre fenilo opcionalmente sustituido y naftilo opcionalmente sustituido;

40

- heteroarilo elegido entre piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, furanilo, isoxazolilo e isotiazolilo, cada uno está opcionalmente sustituido;
- heterociclilo elegido entre piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, piranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, 2-oxa-8-aza-espiro[4.5]decan-8-ilo, 2-oxa-5-aza-biciclo-[2.2.1]heptan-5-ilo y 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-ilo, cada uno está opcionalmente sustituido;
- 5 (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₆ elegido entre ciclopropil-alquilo C₁₋₆, ciclobutil-alquilo C₁₋₆, ciclopentil-alquilo C₁₋₆ y ciclohexil-alquilo C₁₋₆, la porción cicloalquilo de cada uno de ellos está opcionalmente sustituida;
- aril-alquilo C₁₋₆ elegido entre fenil-alquilo C₁₋₆ y naftil-alquilo C₁₋₆, la porción arilo de cada uno de ellos está opcionalmente sustituida;
- 10 heteroaril-alquilo C₁₋₆ elegido entre piridinil-alquilo C₁₋₆, pirimidinil-alquilo C₁₋₆, piridazinil-alquilo C₁₋₆, pirazinil-alquilo C₁₋₆, furanil-alquilo C₁₋₆, tienil-alquilo C₁₋₆, pirrolil-alquilo C₁₋₆, oxazolil-alquilo C₁₋₆, tiazolil-alquilo C₁₋₆, imidazolil-alquilo C₁₋₆, isoxazolil-alquilo C₁₋₆ e isotiazolil-alquilo C₁₋₆, la porción heteroarilo de cada uno de ellos está opcionalmente sustituida;
- heterocicilil-alquilo C₁₋₆ elegido entre piperidinil-alquilo C₁₋₆, piperazinil-alquilo C₁₋₆, morfolinil-alquilo C₁₋₆, tiomorfolinil-alquilo C₁₋₆, 1-oxo-tiomorfolinil-alquilo C₁₋₆, 1,1-dioxo-tiomorfolinil-alquilo C₁₋₆, piranil-alquilo C₁₋₆, pirrolidinil-alquilo C₁₋₆, tetrahidrofuranil-alquilo C₁₋₆, 2-oxa-8-aza-espiro[4.5]decan-8-il-alquilo C₁₋₆, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptan-5-il-alquilo C₁₋₆, 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-il-alquilo C₁₋₆, la porción heterocicililo de cada uno de ellos está opcionalmente sustituida;
- 15 ariloxi-alquilo C₁₋₆ elegido entre fenoxi-alquilo C₁₋₆ y naftiloxi-alquilo C₁₋₆, la porción arilo de cada uno de ellos está opcionalmente sustituida; o
- 20 -C(O)-R⁸ o -CH₂-C(O)-R⁸, en los que R⁸ tiene el significado aquí definido.

- En ciertas formas de ejecución de cualquiera de las fórmulas II, IIa, IIb, III, IIIa o IIIb, R⁵ es:
- alquilo C₁₋₆ elegido entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo e isopentilo;
- 25 hetero-alquilo C₁₋₆ elegido entre alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, N,N-di-(alquil C₁₋₆)amino-alquilo C₁₋₆ e hidroxil-alquiloxi C₁₋₆;
- fenilo opcionalmente sustituido;
- heteroarilo elegido entre pirazinilo y furanilo, cada uno está opcionalmente sustituido; y
- heterocicilil-alquilo C₁₋₆ elegido entre piperidinil-alquilo C₁₋₆, piperazinil-alquilo C₁₋₆, morfolinil-alquilo C₁₋₆, tiomorfolinil-alquilo C₁₋₆ y 1,1-dioxo-tiomorfolinil-alquilo C₁₋₆, la porción heterocicililo de cada uno de ellos está opcionalmente sustituida.
- 30

- En ciertas formas de ejecución de cualquiera de las fórmulas II, IIa, IIb, III, IIIa o IIIb, R^a es hidrógeno, R^b es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R⁵ es:
- 35 alquilo C₁₋₆ elegido entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo e isopentilo;
- hetero-alquilo C₁₋₆ elegido entre hidroximetilo y metoximetilo;
- fenilo opcionalmente sustituido;
- heteroarilo elegido entre pirazinilo y furanilo, cada uno está opcionalmente sustituido; y
- heterocicilil-alquilo C₁₋₆ elegido entre piperidinil-metilo, piperazinil-metilo, morfolinil-metilo, tiomorfolinil-metilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinil-metilo, la porción heterocicililo de cada uno de ellos está opcionalmente sustituida.
- 40

- En ciertas formas de ejecución de cualquiera de las fórmulas II, IIa, IIb, III, IIIa o IIIb, R^a es hidrógeno, R^b es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R⁵ es alquilo C₁₋₆ elegido entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo e isopentilo.
- 45

- En ciertas formas de ejecución de cualquiera de las fórmulas II, IIa, IIb, III, IIIa o IIIb, R^a es hidrógeno, R^b es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R⁵ es hetero-alquilo C₁₋₆ elegido entre alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ e hidroxil-alquilo C₁₋₆.

- En ciertas formas de ejecución de cualquiera de las fórmulas II, IIa, IIb, III, IIIa o IIIb, R^a es hidrógeno, R^b es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R⁵ es pirazinilo opcionalmente sustituido.
- 50

- En ciertas formas de ejecución de cualquiera de las fórmulas II, IIa, IIb, III, IIIa o IIIb, R^a es hidrógeno, R^b es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R⁵ es heterocicilil-alquilo C₁₋₆ elegido entre piperidinil-alquilo C₁₋₆, piperazinil-alquilo C₁₋₆, morfolinil-alquilo C₁₋₆, tiomorfolinil-alquilo C₁₋₆ y 1,1-dioxo-tiomorfolinil-alquilo C₁₋₆, la porción heterocicililo de cada uno de ellos está opcionalmente sustituida.
- 55

- En ciertas formas de ejecución de cualquiera de las fórmulas II, IIa, IIb, III, IIIa o IIIb, X es S, R¹¹ es alquilo C₁₋₆ o halógeno, R¹² es hidrógeno o halógeno y R⁵ es:
- alquilo C₁₋₆ elegido entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo e isopentilo;
- 60 hetero-alquilo C₁₋₆ elegido entre alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, N,N-di-(alquil C₁₋₆)amino-alquilo C₁₋₆ e hidroxil-alquiloxi C₁₋₆;
- fenilo opcionalmente sustituido;
- heteroarilo elegido entre pirazinilo y furanilo, cada uno está opcionalmente sustituido; y

heterociclil-alquilo C₁₋₆ elegido entre piperidinil-alquilo C₁₋₆, piperazinil-alquilo C₁₋₆, morfolinil-alquilo C₁₋₆, tiomorfolinil-alquilo C₁₋₆ y 1,1-dioxo-tiomorfolinil-alquilo C₁₋₆, la porción heterociclilo de cada uno de ellos está opcionalmente sustituida.

5 En ciertas formas de ejecución de cualquiera de las fórmulas II, IIa, IIb, III, IIIa o IIIb, X es S, R¹¹ es alquilo C₁₋₆ o halógeno, R¹² es hidrógeno o halógeno, R^a es hidrógeno, R^b es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R⁵ es:
alquilo C₁₋₆ elegido entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo e isopentilo;
hetero-alquilo C₁₋₆ elegido entre alquilo C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, N,N-di-(alquil C₁₋₆)amino-alquilo C₁₋₆ e hidroxil-alquilo C₁₋₆;

10 fenilo opcionalmente sustituido;
heteroarilo elegido entre pirazinilo y furanilo, cada uno está opcionalmente sustituido; y
heterociclil-alquilo C₁₋₆ elegido entre piperidinil-alquilo C₁₋₆, piperazinil-alquilo C₁₋₆, morfolinil-alquilo C₁₋₆, tiomorfolinil-alquilo C₁₋₆ y 1,1-dioxo-tiomorfolinil-alquilo C₁₋₆, la porción heterociclilo de cada uno de ellos está opcionalmente sustituida.

15 En ciertas formas de ejecución de cualquiera de las fórmulas II, IIa, IIb, III, IIIa o IIIb, X es S, R¹¹ es alquilo C₁₋₆ o halógeno, R¹² es hidrógeno o halógeno, R^a es hidrógeno, R^b es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R⁵ es alquilo C₁₋₆ elegido entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo e isopentilo.

20 En ciertas formas de ejecución de cualquiera de las fórmulas II, IIa, IIb, III, IIIa o IIIb, X es S, R¹¹ es alquilo C₁₋₆ o halógeno, R¹² es hidrógeno o halógeno, R^a es hidrógeno, R^b es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R⁵ es hetero-alquilo C₁₋₆ elegido entre alquilo C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, N,N-di-(alquil C₁₋₆)amino-alquilo C₁₋₆ e hidroxil-alquilo C₁₋₆.

25 En ciertas formas de ejecución de cualquiera de las fórmulas II, IIa, IIb, III, IIIa o IIIb, X es S, R¹¹ es alquilo C₁₋₆ o halógeno, R¹² es hidrógeno o halógeno, R^a es hidrógeno, R^b es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R⁵ es heteroarilo elegido entre pirazinilo y furanilo, cada uno está opcionalmente sustituido.

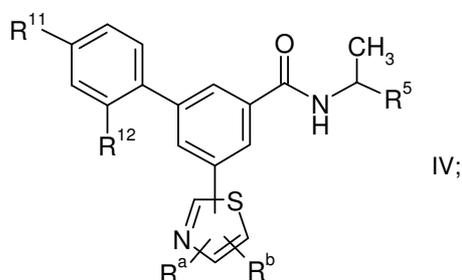
30 En ciertas formas de ejecución de cualquiera de las fórmulas II, IIa, IIb, III, IIIa o IIIb, X es S, R¹¹ es alquilo C₁₋₆ o halógeno, R¹² es hidrógeno o halógeno, R^a es hidrógeno, R^b es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R⁵ es heterociclil-alquilo C₁₋₆ elegido entre piperidinil-alquilo C₁₋₆, piperazinil-alquilo C₁₋₆, morfolinil-alquilo C₁₋₆, tiomorfolinil-alquilo C₁₋₆ y 1,1-dioxo-tiomorfolinil-alquilo C₁₋₆.

35 En ciertas formas de ejecución de cualquiera de las fórmulas II, IIa, IIb, III, IIIa o IIIb, X es S, R¹¹ es alquilo C₁₋₆ o halógeno, R¹² es hidrógeno o halógeno, R^a es hidrógeno, R^b es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R⁵ es hidroximetilo o metoximetilo.

En ciertas formas de ejecución de cualquiera de las fórmulas II, IIa, IIb, III, IIIa o IIIb, X es S, R¹¹ es alquilo C₁₋₆ o halógeno, R¹² es hidrógeno o halógeno, R^a es hidrógeno, R^b es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R⁵ es pirazinilo opcionalmente sustituido.

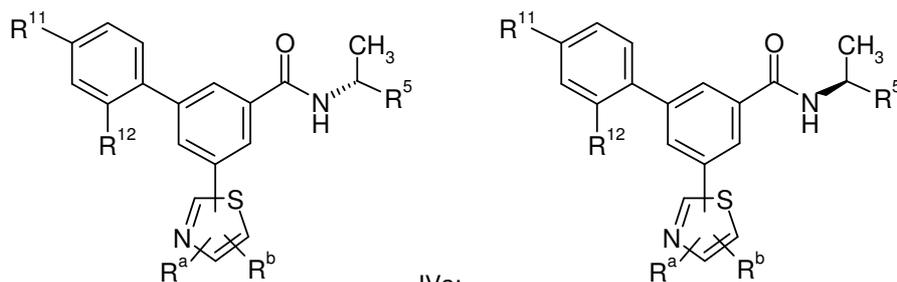
40 En ciertas formas de ejecución de cualquiera de las fórmulas II, IIa, IIb, III, IIIa o IIIb, X es S, R¹¹ es alquilo C₁₋₆ o halógeno, R¹² es hidrógeno o halógeno, R^a es hidrógeno, R^b es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R⁵ es piperidinil-metilo, piperazinil-metilo, morfolinil-metilo, tiomorfolinil-metilo o 1,1-dioxo-tiomorfolinil-metilo, la porción heterociclilo de cada uno de ellos está opcionalmente sustituida.

45 En ciertas formas de ejecución de la invención, los compuestos de interés son de la fórmula IV:



en la que R⁵, R¹¹, R¹², R^a y R^b tienen los significados aquí definidos.

50 En ciertas formas de ejecución de la invención, los compuestos de interés son de las fórmulas IVa o IVb:



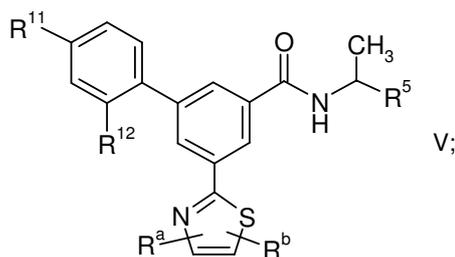
IVa;

IVb;

en las que R^5 , R^{11} , R^{12} , R^a y R^b tienen los significados aquí definidos.

En ciertas formas de ejecución de la invención, los compuestos de interés son de la fórmula V:

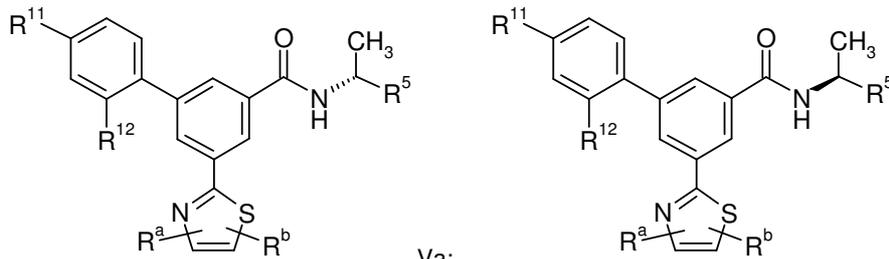
5



V;

en la que R^5 , R^{11} , R^{12} , R^a y R^b tienen los significados aquí definidos.

En ciertas formas de ejecución de la invención, los compuestos de interés son de la fórmula Va o fórmula Vb:



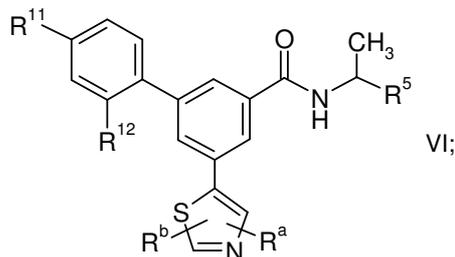
Va;

Vb;

10

en las que R^5 , R^{11} , R^{12} , R^a y R^b tienen los significados aquí definidos.

En ciertas formas de ejecución de la invención, los compuestos de interés son de la fórmula VI:

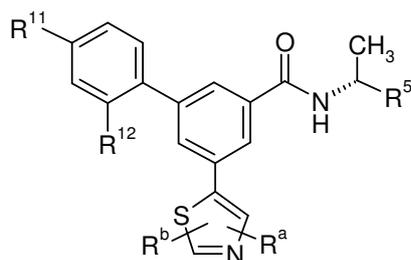


VI;

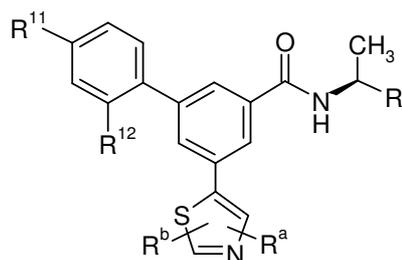
15

en la que R^5 , R^{11} , R^{12} , R^a y R^b tienen los significados aquí definidos.

En ciertas formas de ejecución de la invención, los compuestos de interés son de la fórmula VIa o fórmula VIb:



VIa;



VIb;

en la que R⁵, R¹¹, R¹², R^a y R^b tienen los significados aquí definidos.

5 En ciertas formas de ejecución de cualquiera de las fórmulas IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa o VIb, R¹¹ es alquilo C₁₋₆ o halógeno y R¹² es hidrógeno o halógeno.

10 En ciertas formas de ejecución de cualquiera de las fórmulas IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa o VIb, R^a es hidrógeno y R^b es: hidrógeno; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; hetero-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆; aminocarbonilo; (alcoxi C₁₋₆)carbonilo; o ciano.

15 En ciertas formas de ejecución de cualquiera de las fórmulas IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa o VIb, R^a es hidrógeno y R^b es: hidrógeno; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; hetero-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆; aminocarbonilo; (alcoxi C₁₋₆)carbonilo; o ciano.

20 En ciertas formas de ejecución de cualquiera de las fórmulas IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa o VIb, uno de R^a y R^b es hidrógeno y el otro es alquilo C₁₋₆.

25 En ciertas formas de ejecución de cualquiera de las fórmulas IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa o VIb, R⁵ es:
alquilo C₁₋₆ elegido entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo e isopentilo;
hetero-alquilo C₁₋₆ elegido entre alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)sulfanil-alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-sulfinil-alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-sulfonil-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)amino-alquilo C₁₋₆, N,N-di-(alquil C₁₋₆)amino-alquilo C₁₋₆ e hidroxialquiloxi C₁₋₆;
cicloalquilo C₃₋₇ elegido entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cada uno está opcionalmente sustituido;

30 arilo elegido entre fenilo opcionalmente sustituido y naftilo opcionalmente sustituido;
heteroarilo elegido entre piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, furanilo, isoxazolilo e isotiazolilo, cada uno está opcionalmente sustituido;

35 heterociclilo elegido entre piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, piranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, 2-oxa-8-aza-espiro[4.5]decan-8-ilo, 2-oxa-5-aza-biciclo-[2.2.1]heptan-5-ilo y 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-ilo, cada uno está opcionalmente sustituido;
(cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₆ elegido entre ciclopropil-alquilo C₁₋₆, ciclobutil-alquilo C₁₋₆, ciclopentil-alquilo C₁₋₆ y ciclohexil-alquilo C₁₋₆, la porción cicloalquilo de cada uno de ellos está opcionalmente sustituida;

40 aril-alquilo C₁₋₆ elegido entre fenil-alquilo C₁₋₆ y naftil-alquilo C₁₋₆, la porción arilo de cada uno de ellos está opcionalmente sustituida;

45 heteroaril-alquilo C₁₋₆ elegido entre piridinil-alquilo C₁₋₆, pirimidinil-alquilo C₁₋₆, piridazinil-alquilo C₁₋₆, pirazinil-alquilo C₁₋₆, furanil-alquilo C₁₋₆, tienil-alquilo C₁₋₆, pirrolil-alquilo C₁₋₆, oxazolil-alquilo C₁₋₆, tiazolil-alquilo C₁₋₆, imidazolil-alquilo C₁₋₆, isoxazolil-alquilo C₁₋₆ e isotiazolil-alquilo C₁₋₆, la porción heteroarilo de cada uno de ellos está opcionalmente sustituida;

50 heterociclil-alquilo C₁₋₆ elegido entre piperidinil-alquilo C₁₋₆, piperazinil-alquilo C₁₋₆, morfolinil-alquilo C₁₋₆, tiomorfolinil-alquilo C₁₋₆, 1-oxo-tiomorfolinil-alquilo C₁₋₆, 1,1-dioxo-tiomorfolinil-alquilo C₁₋₆, piranil-alquilo C₁₋₆, pirrolidinil-alquilo C₁₋₆, tetrahidrofuranil-alquilo C₁₋₆, 2-oxa-8-aza-espiro[4.5]decan-8-il-alquilo C₁₋₆, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptan-5-il-alquilo C₁₋₆, 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-il-alquilo C₁₋₆, la porción heterociclilo de cada uno de ellos está opcionalmente sustituida;

55 ariloxi-alquilo C₁₋₆ elegido entre fenoxi-alquilo C₁₋₆ y naftiloxi-alquilo C₁₋₆, la porción arilo de cada uno de ellos está opcionalmente sustituida; o

-C(O)-R⁸ o -CH₂-C(O)-R⁸, en los que R⁸ tiene el significado aquí definido.

En ciertas formas de ejecución de cualquiera de las fórmulas IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa o VIb, R⁵ es:

50 alquilo C₁₋₆ elegido entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo e isopentilo;
hetero-alquilo C₁₋₆ elegido entre alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, N,N-di-(alquil C₁₋₆)amino-alquilo C₁₋₆ e hidroxialquiloxi C₁₋₆;

fenilo opcionalmente sustituido;

heteroarilo elegido entre pirazinilo y furanilo, cada uno está opcionalmente sustituido; y

55 heterociclil-alquilo C₁₋₆ elegido entre piperidinil-alquilo C₁₋₆, piperazinil-alquilo C₁₋₆, morfolinil-alquilo C₁₋₆, tiomorfolinil-alquilo C₁₋₆ y 1,1-dioxo-tiomorfolinil-alquilo C₁₋₆, la porción heterociclilo de cada uno de ellos está opcionalmente sustituida.

- En ciertas formas de ejecución de cualquiera de las fórmulas IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa o VIb, R^a es hidrógeno, R^b es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R⁵ es:
- 5 alquilo C₁₋₆ elegido entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo e isopentilo;
hetero-alquilo C₁₋₆ elegido entre hidroximetilo y metoximetilo;
fenilo opcionalmente sustituido;
heteroarilo elegido entre pirazinilo y furanilo, cada uno está opcionalmente sustituido; y
heterocicliil-alquilo C₁₋₆ elegido entre piperidinil-metilo, piperazinil-metilo, morfolinil-metilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinil-metilo, la porción heterocicliilo de cada uno de ellos está opcionalmente sustituida.
- 10 En ciertas formas de ejecución de cualquiera de las fórmulas IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa o VIb, R^a es hidrógeno, R^b es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R⁵ es alquilo C₁₋₆ elegido entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo e isopentilo.
- 15 En ciertas formas de ejecución de cualquiera de las fórmulas IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa o VIb, R^a es hidrógeno, R^b es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R⁵ es hetero-alquilo C₁₋₆ elegido entre alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ e hidroxi-alquilo C₁₋₆.
En ciertas formas de ejecución de cualquiera de las fórmulas IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa o VIb, R^a es hidrógeno, R^b es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R⁵ es pirazinilo opcionalmente sustituido.
- 20 En ciertas formas de ejecución de cualquiera de las fórmulas IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa o VIb, R^a es hidrógeno, R^b es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R⁵ es heterocicliil-alquilo C₁₋₆ elegido entre piperidinil-alquilo C₁₋₆, piperazinil-alquilo C₁₋₆, morfolinil-alquilo C₁₋₆, tiomorfolinil-alquilo C₁₋₆ y 1,1-dioxo-tiomorfolinil-alquilo C₁₋₆, la porción heterocicliilo de cada uno de ellos está opcionalmente sustituida.
- 25 En ciertas formas de ejecución de cualquiera de las fórmulas IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa o VIb, R¹¹ es alquilo C₁₋₆ o halógeno, R¹² es hidrógeno o halógeno y R⁵ es:
alquilo C₁₋₆ elegido entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo e isopentilo;
hetero-alquilo C₁₋₆ elegido entre alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₆, N,N-di-(alquil C₁₋₆)amino-alquilo C₁₋₆ e hidroxi-alquiloxi C₁₋₆;
- 30 fenilo opcionalmente sustituido;
heteroarilo elegido entre pirazinilo y furanilo, cada uno está opcionalmente sustituido; y
heterocicliil-alquilo C₁₋₆ elegido entre piperidinil-alquilo C₁₋₆, piperazinil-alquilo C₁₋₆, morfolinil-alquilo C₁₋₆, tiomorfolinil-alquilo C₁₋₆ y 1,1-dioxo-tiomorfolinil-alquilo C₁₋₆, la porción heterocicliilo de cada uno de ellos está opcionalmente sustituida.
- 35 En ciertas formas de ejecución de cualquiera de las fórmulas IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa o VIb, R¹¹ es alquilo C₁₋₆ o halógeno, R¹² es hidrógeno o halógeno, R^a es hidrógeno, R^b es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R⁵ es:
alquilo C₁₋₆ elegido entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo e isopentilo;
hetero-alquilo C₁₋₆ elegido entre alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₆, N,N-di-(alquil C₁₋₆)amino-alquilo C₁₋₆ e hidroxi-alquiloxi C₁₋₆;
- 40 fenilo opcionalmente sustituido;
heteroarilo elegido entre pirazinilo y furanilo, cada uno está opcionalmente sustituido; y
heterocicliil-alquilo C₁₋₆ elegido entre piperidinil-alquilo C₁₋₆, piperazinil-alquilo C₁₋₆, morfolinil-alquilo C₁₋₆, tiomorfolinil-alquilo C₁₋₆ y 1,1-dioxo-tiomorfolinil-alquilo C₁₋₆, la porción heterocicliilo de cada uno de ellos está opcionalmente sustituida.
- 45 En ciertas formas de ejecución de cualquiera de las fórmulas IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa o VIb, R¹¹ es alquilo C₁₋₆ o halógeno, R¹² es hidrógeno o halógeno, R^a es hidrógeno, R^b es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R⁵ es alquilo C₁₋₆ elegido entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo e isopentilo.
- 50 En ciertas formas de ejecución de cualquiera de las fórmulas IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa o VIb, R¹¹ es alquilo C₁₋₆ o halógeno, R¹² es hidrógeno o halógeno, R^a es hidrógeno, R^b es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R⁵ es hetero-alquilo C₁₋₆ elegido entre alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₆, N,N-di-(alquil C₁₋₆)amino-alquilo C₁₋₆ e hidroxi-alquiloxi C₁₋₆.
- 55 En ciertas formas de ejecución de cualquiera de las fórmulas IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa o VIb, R¹¹ es alquilo C₁₋₆ o halógeno, R¹² es hidrógeno o halógeno, R^a es hidrógeno, R^b es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R⁵ es heteroarilo elegido entre pirazinilo y furanilo, cada uno está opcionalmente sustituido.
- 60 En ciertas formas de ejecución de cualquiera de las fórmulas IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa o VIb, R¹¹ es alquilo C₁₋₆ o halógeno, R¹² es hidrógeno o halógeno, R^a es hidrógeno, R^b es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R⁵ es heterocicliil-alquilo C₁₋₆ elegido entre piperidinil-alquilo C₁₋₆, piperazinil-alquilo C₁₋₆, morfolinil-alquilo C₁₋₆, tiomorfolinil-alquilo C₁₋₆ y 1,1-dioxo-tiomorfolinil-alquilo C₁₋₆.

En ciertas formas de ejecución de cualquiera de las fórmulas IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa o VIb, X es S, R¹¹ es alquilo C₁₋₆ o halógeno, R¹² es hidrógeno o halógeno, R^a es hidrógeno, R^b es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R⁵ es hidroximetilo o metoximetilo.

5 En ciertas formas de ejecución de cualquiera de las fórmulas IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa o VIb, X es S, R¹¹ es alquilo C₁₋₆ o halógeno, R¹² es hidrógeno o halógeno, R^a es hidrógeno, R^b es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R⁵ es pirazinilo opcionalmente sustituido.

10 En ciertas formas de ejecución de cualquiera de las fórmulas IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa o VIb, X es S, R¹¹ es alquilo C₁₋₆ o halógeno, R¹² es hidrógeno o halógeno, R^a es hidrógeno, R^b es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R⁵ es piperidinil-metilo, piperazinil-metilo, morfolinil-metilo, tiomorfolinil-metilo o 1,1-dioxo-tiomorfolinil-metilo, la porción heterociclilo de cada uno de ellos está opcionalmente sustituida.

15 Cuando uno cualquiera de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R^a, R^b, R^c y R^d es alquilo o contiene un resto alquilo, dicho alquilo será con preferencia un alquilo inferior, es decir, alquilo C_{1-C₆} y con mayor preferencia alquilo C_{1-C₄}.

20 La invención proporciona también métodos para tratar una enfermedad mediada por un antagonista de receptor de P2X₃, un antagonista de receptor de P2X_{2/3} o ambos, el método consiste en administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

25 La enfermedad puede ser enfermedad genitourinaria o enfermedad del tracto urinario. En otros casos, la enfermedad puede ser una enfermedad asociada con el dolor. La enfermedad del tracto urinario puede ser: una reducción de la capacidad de la vejiga; micción frecuente; incontinencia apremiante; incontinencia por estrés; hiperreactividad de la vejiga; hipertrofia benigna de próstata; prostatitis; hiperreflexia de detrusor; frecuencia urinaria; nocturia; urgencia urinaria; vejiga hiperactiva; hipersensibilidad pélvica; uretritis; prostatitis; síndrome de dolor pélvico; prostatodinia; cistitis; o hipersensibilidad de vejiga idiopática.

30 La enfermedad asociada con el dolor puede ser: dolor inflamatorio; dolor quirúrgico; dolor visceral; dolor dental; dolor premenstrual; dolor central; dolor debido a quemaduras; migraña o neuralgia migrañosa periódica; lesiones nerviosas; neuritis; neuralgias; intoxicaciones; lesiones isquémicas; cistitis intersticial; dolor canceroso; infección vírica, parasitaria o bacteriana; lesión postraumática; o dolor asociado con el síndrome del intestino irritable.

35 La enfermedad puede ser también un trastorno respiratorio, por ejemplo un trastorno pulmonar obstructivo crónico (COPD), asma o broncoespasmo o un trastorno gastrointestinal (GI), por ejemplo el síndrome del intestino irritable (IBS), la enfermedad del intestino inflamatorio (IBD), el cólico biliar y otros trastornos biliares, el cólico renal, el IBS dominante-diarrea, el dolor asociado con la distensión GI.

40 Los compuestos representativos según los métodos de la invención se recogen en la tabla 1.

Tabla 1

nº	Nombre (Autonom™)	M+H
1	[2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-1-metil-etil]-amida del ácido 2'-fluor-4'-metil-5-tiazol-5-il-bifenil-3-carboxílico	517
2	[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-1-metil-etil]-amida del ácido 4'-metil-5-tiazol-5-il-bifenil-3-carboxílico	463
3	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 4'-metil-5-tiazol-2-il-bifenil-3-carboxílico	367
4	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 4'-metil-5-oxazol-5-il-bifenil-3-carboxílico	351
5	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 4'-metil-5-oxazol-2-il-bifenil-3-carboxílico	351
6	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 4'-metil-5-tiazol-5-il-bifenil-3-carboxílico	367
7	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 4'-metil-5-tiazol-4-il-bifenil-3-carboxílico	367
8	[2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-1-metil-etil]-amida del ácido 4'-metil-5-tiazol-5-il-bifenil-3-carboxílico	499
9	[2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-1-metil-etil]-amida del ácido 4'-metil-5-tiazol-2-il-bifenil-3-carboxílico	499
10	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-isotiazol-5-il-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	367
11	[2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-1-metil-etil]-amida del ácido 2'-fluor-4'-metil-5-tiazol-5-il-bifenil-3-carboxílico	517
12	[2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-1-metil-etil]-amida del ácido 2'-fluor-4'-metil-5-tiazol-2-il-bifenil-3-carboxílico	517
13	(1-metil-2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 2'-fluor-4'-metil-5-tiazol-2-il-bifenil-3-carboxílico	440
14	(1-metil-2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 4'-metil-5-tiazol-5-il-bifenil-3-carboxílico	422

nº	Nombre (Autonom TM)	M+H
15	4'-metil-5-tiazol-2-il-bifenil-3-carboxílico (1-metil-2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido	422
16	(1-metil-2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 2'-cloro-4'-fluor-5-tiazol-5-il-bifenil-3-carboxílico	460
17	[2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-1-metil-etil]-amida del ácido 2'-cloro-4'-fluor-5-tiazol-5-il-bifenil-3-carboxílico	537
18	[2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-1-metil-etil]-amida del ácido 2'-cloro-4'-fluor-5-tiazol-2-il-bifenil-3-carboxílico	537
19	4'-metil-5-tiazol-5-il-bifenil-3-carboxílico [2-(4-acetil-piperazin-1-il)-1-metil-etil]-amida del ácido	463
20	(1-metil-2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 2'-cloro-4'-fluor-5-tiazol-2-il-bifenil-3-carboxílico	460
21	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-benzotiazol-2-il-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	417
22	(1-pirazin-2-il-etil)-amida del ácido 4'-metil-5-tiazol-2-il-bifenil-3-carboxílico	401
23	2'-fluor-4'-metil-5-tiazol-2-il-bifenil-3-carboxílico (1-pirazin-2-il-etil)-amida del ácido	419
24	[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-1-metil-etil]-amida del ácido 2'-fluor-4'-metil-5-tiazol-2-il-bifenil-3-carboxílico	481
25	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 4'-metil-5-(4-metil-tiazol-5-il)-bifenil-3-carboxílico	381
26	(2-dimetilamino-1-metil-etil)-amida del ácido 4'-metil-5-tiazol-2-il-bifenil-3-carboxílico	380
27	sec-butilamida del ácido 4'-metil-5-tiazol-2-il-bifenil-3-carboxílico	351
28	[1-(4-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 4'-metil-5-tiazol-2-il-bifenil-3-carboxílico	429
29	(1-metil-1-fenil-etil)-amida del ácido 4'-metil-5-tiazol-2-il-bifenil-3-carboxílico	413
30	(1,1-dimetil-propil)-amida del ácido 4'-metil-5-tiazol-2-il-bifenil-3-carboxílico	365
31	(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 2'-fluor-4'-metil-5-tiazol-2-il-bifenil-3-carboxílico	371
32	(1-pirazin-2-il-etil)-amida del ácido 4'-metil-5-(4-metil-tiazol-5-il)-bifenil-3-carboxílico	415
33	[(R)-2-(4-acetil-piperazin-1-il)-1-metil-etil]-amida del ácido 4'-metil-5-(4-metil-tiazol-5-il)-bifenil-3-carboxílico	477
34	2-[5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-tiazol-5-carboxilato de etilo	439
35	metilamida del ácido 2-[5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-tiazol-5-carboxílico	424
36	dimetilamida del ácido 2-[5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-tiazol-5-carboxílico	438
37	isopropilamida del ácido 2-[5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-tiazol-5-carboxílico	452
38	(1-pirazin-2-il-etil)-amida del ácido 4'-metil-5-tiazol-5-il-bifenil-3-carboxílico	401
39	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 2',4'-difluor-5-tiazol-5-il-bifenil-3-carboxílico	389
40	4'-metil-5-tiazol-4-il-bifenil-3-carboxílico (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido	367
41	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-isoxazol-5-il-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	351
42	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 4'-metil-5-(4-metil-isoxazol-5-il)-bifenil-3-carboxílico	365
43	(1-metil-2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido (R)-4'-metil-5-(4-metil-tiazol-5-il)-bifenil-3-carboxílico	436
44	[2-(1,1-dioxo-1λ ⁶ -tiomorfolin-4-il)-1-metil-etil]-amida del ácido (R)-4'-metil-5-(4-metil-tiazol-5-il)-bifenil-3-carboxílico	484
45	(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido (S)-4'-metil-5-(4-metil-tiazol-5-il)-bifenil-3-carboxílico	367
46	(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 4'-metil-5-(4-metil-tiazol-5-il)-bifenil-3-carboxílico	367
47	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido (S)-4'-metil-5-(4-metil-tiazol-5-il)-bifenil-3-carboxílico	381
48	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido (R)-4'-metil-5-(4-metil-tiazol-5-il)-bifenil-3-carboxílico	381
49	[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-1-metil-etil]-amida del ácido (R)-4'-metil-5-tiazol-2-il-bifenil-3-carboxílico	463
50	(R)-4'-metil-5-tiazol-2-il-bifenil-3-carboxílico (2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido	353
51	[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-amida del ácido 4'-metil-5-tiazol-2-il-bifenil-3-carboxílico	383
52	(1-furan-2-il-etil)-amida del ácido 4'-metil-5-tiazol-2-il-bifenil-3-carboxílico	389
53	N-(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-3-(5-metil-piridin-2-il)-5-(4-propil-oxazol-5-il)-benzamida	428
54	(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-etil-tiazol-5-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	429
55	3-(4-isopropil-tiazol-5-il)-N-(6-metil-piridazin-3-ilmetil)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida	444
56	N-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-3-(4-isopropil-tiazol-5-il)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida	396

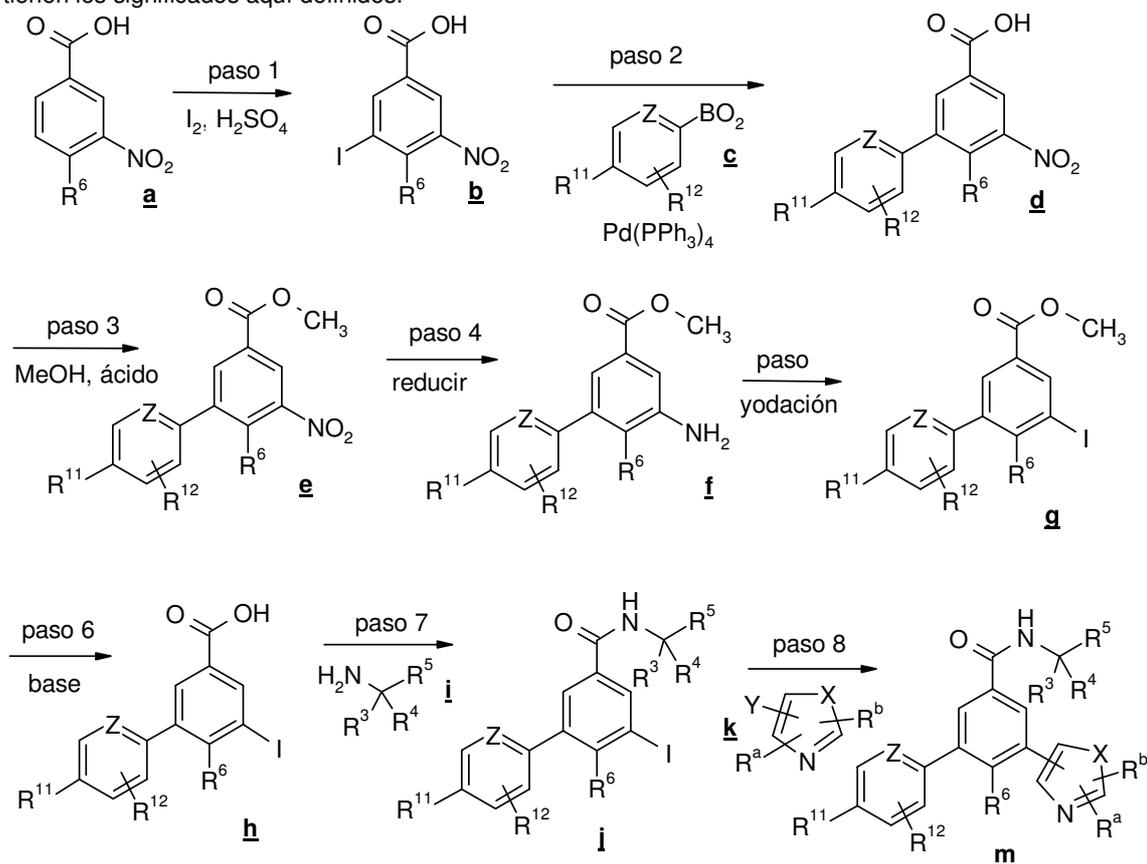
Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse por una gran variedad de métodos, que se representan y describen en los siguientes esquemas ilustrativos de síntesis.

Los materiales de partida y los reactivos empleados para la síntesis de estos compuestos son en general productos comerciales suministrados p.ej. por la empresa Aldrich Chemical Co. o bien pueden obtenerse por métodos que los expertos en la materia ya conocen y se describen en las referencias siguientes: Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons, Nueva York, 1991, volúmenes 1-15; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, volúmenes 1-5 y suplementos; y Organic Reactions, Wiley & Sons, Nueva York, 1991, volúmenes 1-40. Los siguientes esquemas de reacciones de síntesis son meramente ilustrativos de algunos métodos que permiten sintetizar los compuestos de la presente invención y se pueden introducir diversas modificaciones en estos esquemas de reacciones de síntesis que el experto en la materia intuirá rápidamente a la vista de la descripción contenida en esta solicitud.

Los materiales de partida y los compuestos intermedios de los esquemas de reacciones de síntesis pueden aislarse y purificarse, si se desea, aplicando técnicas convencionales, que incluyen pero no se limitan a la filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse mediante métodos convencionales, que incluyen la determinación de las constantes físicas y de los datos espectrales.

A menos que se indique lo contrario, las reacciones descritas en la presente se llevan a cabo con preferencia en una atmósfera de gas inerte, a presión atmosférica y en un intervalo de temperaturas de reacción comprendido entre -78°C y 150°C, con mayor preferencia entre 0°C y 125°C y con preferencia especial y convenientemente en torno a la temperatura ambiente (t.amb.), p.ej. en torno a 20°C.

En el siguiente esquema A se ilustra un procedimiento de síntesis que puede aplicarse para la obtención de compuestos específicos de la fórmula I, en la que Y es un grupo saliente, Z es N o C y X, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹¹, R¹², R^a y R^b tienen los significados aquí definidos.



Esquema A

En el paso 1 del esquema A, se somete el ácido nitrobenzoico **a** a yodación en presencia de ácido sulfúrico, obteniéndose el ácido yodo-nitrobenzoico **b**. Se hace reaccionar el compuesto ácido benzoico **b** con el compuesto arilborónico **c** en presencia de un catalizador de tetrakis-(trifenilfosfina)paladio para obtener el compuesto bifenílico **d**. Se protege el grupo ácido del bifenílico **d** por esterificación en el paso 3 para formar el éster metílico del bifenílico **e**. Después se somete el bifenílico **e** a una reducción para formar la bifenílica **f** en el paso 4. Se efectúa una reacción de yodación en el paso 5 tratando la bifenílica **f** con yoduro de metileno u otro reactivo yodante similar para obtener el compuesto yodado **g**. En el paso 6 se hidroliza el grupo éster del compuesto **g** para obtener el compuesto ácido **h**. En el paso 7 se realiza la formación de por reacción del compuesto bifenílico-yodo **h** con una amina **i** en presencia de carbodiimida, obteniéndose el compuesto **j**. Después se hace reaccionar el

compuesto j con un reactivo tiazol u oxazol k, para obtener el compuesto m, que es un compuesto de la fórmula I de la invención.

5 Son posibles muchas variaciones del esquema A y los expertos en síntesis orgánica las encontrarán con facilidad. Por ejemplo, el éster metílico formado en el paso 3 puede reemplazarse por otro éster de alquilo inferior empleando el alcohol apropiado en el paso 3. En ciertas formas de ejecución del paso 8, el reactivo k puede ser un bromotiazol o un bromooxazol (por ejemplo Y = bromo), realizando la reacción en presencia de un catalizador de cinc. En otras formas de ejecución Y may be hidrógeno y efectuarse la reacción del reactivo k en presencia de un catalizador de paladio. En muchas formas de ejecución, el compuesto amina j puede ser una amina secundaria de estereoquímica específica, que se preserva en la adición del paso 7.

10 En muchas formas de ejecución se efectúa el paso 8 antes que los pasos 6 y 7, de modo que se hace reaccionar el compuesto yodobifenilo g con el reactivo tiazol u oxazol k. El compuesto tiazolilo u oxazolilo resultante (no representado) se somete a continuación a una hidrólisis del grupo éster en el paso 6 y después a la formación de amida en el paso 7, para obtener el compuesto m.

15 Los detalles específicos para obtener los compuestos de la invención se describen en la siguiente sección de los ejemplos.

20 Los compuestos de la invención pueden utilizarse para el tratamiento de un amplio abanico de enfermedades, estados patológicos y trastornos genitourinarios, incluidos los estados patológicos del tracto urinario asociados con la obstrucción de la salida de la vejiga y los estados de incontinencia urinaria, como una reducción de la capacidad de la vejiga, micción frecuente, incontinencia apremiante incontinencia por estrés, hiperreactividad de la vejiga, hipertrofia benigna de próstata (BPH), prostatitis, detrusor hiperreflexia, frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad pélvica, uretritis, prostatitis, síndrome de dolor pélvico, prostatodinia, cistitis, o hipersensibilidad de vejiga idiopática así como otros síntomas relacionados con la vejiga hiperactiva.

25 Se espera que los compuestos de la invención puedan ser útiles como analgésicos para el tratamiento de enfermedades y estados patológicos asociados al dolor debido a un amplio abanico de causas, que incluyen, pero no se limitan a: dolor inflamatorio, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemaduras, migraña o neuralgia migrañosa periódica, lesiones nerviosas, neuritis, neuralgias, intoxicaciones, lesiones isquémicas, cistitis intersticial, dolor canceroso, infección vírica, parasitaria o bacteriana, lesiones postraumáticas (incluidas las fracturas y las lesiones durante la práctica del deporte), o dolor asociado con el síndrome del intestino irritable.

30 Además, los compuestos de la invención son útiles para tratar trastornos respiratorios, incluidos el trastorno pulmonar obstructivo crónico (COPD), el asma, el broncoespasmo y similares.

35 Los compuestos de la invención son útiles además para tratar trastornos gastrointestinales, incluidos el síndrome del intestino irritable (IBS), la enfermedad del intestino inflamatorio (IBD), el cólico biliar y otros trastornos biliares, el cólico renal, el IBS dominante-diarrea, el dolor asociado con la distensión GI y similares.

40 La invención incluye las composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos un compuesto de la presente invención o un isómero individual o una mezcla racémica o no racémica de isómeros o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

45 En general, los compuestos de la invención se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz por cualquiera de los modos de administración aceptables para los agentes destinados a finalidades similares. Los intervalos idóneos de dosificación se sitúan por ejemplo en 1-500 mg al día, con preferencia 1-100 mg al día y con preferencia especial 1-30 mg al día, en función de muchos factores, por ejemplo la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, la vía y la forma de administración, la indicación a la que va dirigida la administración y las preferencias y la experiencia del facultativo que atiende al paciente. Una persona experta en tratar estas enfermedades será capaz de evaluar la cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad determinada, sin necesidad de experimentar de modo innecesario y en base a sus conocimientos personales y a la descripción de esta solicitud.

50 Los compuestos de la presente invención se administrarán en forma de formulaciones farmacéuticas que los contienen y son idóneas para la administración oral (incluida la bucal y la sublingual), rectal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal o parenteral (incluida la intramuscular, intraarterial, intratecal, subcutánea e intravenosa) o en una forma idónea para la administración por inhalación o insuflación. El modo preferido de administración es en general el oral utilizando un régimen conveniente de dosis diarias que se puede ajustar a la gravedad de la dolencia.

55 Un compuesto o compuestos de la presente invención, junto con uno o más adyuvantes, excipientes o diluyentes convencionales, puede incorporar a la forma de las composiciones farmacéuticas y dosis unitarias. Las

composiciones farmacéuticas y las formas de dosis unitarias pueden contener ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y las formas unitarias de dosificación pueden contener cualquier cantidad eficaz idónea del principio activo, acorde con el intervalo de dosificación diaria deseado que se vaya a aplicar. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de sólidos, por ejemplo tabletas o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones para la liberación persistente o líquidos, por ejemplo soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas para uso oral; o en forma de supositorios para uso rectal o vaginal; o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral. Las formulaciones que contienen un (1) miligramo de principio activo o, con mayor amplitud, de 0,01 a cien (100) miligramos por tableta, son por lo tanto formas de dosificación unitaria representativas e idóneas.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una gran variedad de formas de dosificación para la administración oral. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación pueden contener un compuesto o compuestos de la presente invención o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo en calidad de principio activo. Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones sólidas incluyen los polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, sellos (obleas huecas), supositorios y gránulos dispersables. Un excipiente sólido puede contener además una o más sustancias que actúen además como diluyentes, aromas, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de tabletas o un material de encapsulado. En los polvos, el excipiente es en general un sólido finamente dividido, mezclado con el principio activo finamente dividido. En las tabletas, el principio activo se mezcla por lo general con el excipiente que tiene una capacidad aglutinante suficiente en proporciones idóneas y se compacta para adquirir la forma y tamaño deseados. Los polvos y las tabletas contienen con preferencia del uno (1) al setenta (70) por cien de principio activo. Los excipientes idóneos incluyen pero no se limitan a: carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. El término "preparación" designa la formulación del compuesto activo junto con el material de encapsulado en calidad de excipiente, dando lugar a una cápsula en la que el principio activo, con o sin excipiente, está envuelto por el excipiente, que está asociado con él. De igual manera se incluyen los sellos y las pastillas. Las tabletas, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas pueden tener formas sólidas idóneas para la administración oral.

Otras formas idóneas para la administración oral incluyen preparaciones en forma líquida, entre las que se cuentan las emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas o preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse en preparaciones de forma líquida inmediatamente antes del uso. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, p.ej. en soluciones de propilenglicol acuoso o pueden contener agentes emulsionantes, p.ej. lecitina, monooleato de sorbita o acacia. Las soluciones acuosas pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo los colorantes, aromas, estabilizantes y espesantes idóneos. Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso, por ejemplo gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión ya conocidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones y, además del componente activo, pueden contener colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, solubilizantes y similares.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración parenteral (p.ej. por inyección, por ejemplo inyección de bolo o infusión continua) y pueden presentarse en formas de dosificación unitarias en ampollas, jeringuillas pre-ensadas, recipientes de infusión de pequeño volumen o recipientes multidosis, que contienen además un conservante. Las composiciones pueden adoptar también la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Los ejemplos de excipientes aceitosos o no acuosos, diluyentes, disolventes o vehículos incluyen el propilenglicol, el polietilenglicol, los aceites vegetales (p.ej. aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (p.ej. oleato de etilo) y pueden contener agentes de formulación, por ejemplo agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede presentarse en forma pulverulenta, obtenida por aislamiento aséptico de sólido estéril o por liofilización de la solución para la reconstitución antes del uso en un vehículo idóneo, p.ej. agua estéril, libre de pirógenos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse también para la administración tópica sobre la epidermis en forma de ungüentos, cremas o lociones o en forma de emplasto (parche) transdérmico. Los ungüentos y las cremas pueden formularse por ejemplo con una base acuosa o aceitosa añadiendo agentes espesantes y/o gelificantes idóneos. Las lociones pueden formularse sobre una base acuosa o aceitosa y llevarán en general uno o más agentes emulsionantes, estabilizantes, dispersantes, agentes de suspensión, espesantes o colorantes. Las formulaciones idóneas para la administración tópica en la boca incluyen las pastillas en forma de rombos que contienen un principio activo en una base aromatizada, normalmente sucrosa y acacia o tragacanto; las pastillas que contienen el ingrediente activo en una base inerte, por ejemplo gelatina y glicerina o sucrosa y acacia; y las lociones bucales que contiene el principio activo en un excipiente líquido idóneo.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración en forma de supositorios. En primer lugar se funde una cera de bajo punto de fusión, por ejemplo una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o

manteca de cacao y después se dispersa en ella de modo homogéneo el principio activo, p.ej. por agitación. A continuación se vierte la mezcla homogénea fundida en moldes del volumen adecuado, se deja enfriar y solidificar.

5 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración vaginal. Se conocen como adecuados en la técnica los pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que, además del principio activo, contienen excipientes idóneos.

10 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, p.ej. con un cuentagotas, una pipeta o un nebulizador. Las formulaciones pueden suministrar en forma de dosis individual o multidosis. En el último caso de un cuentagotas o pipeta, el uso puede efectuarse por parte del mismo paciente que se administra un volumen predeterminado adecuado de la solución o suspensión. En el caso del nebulizador, el uso puede realizarse p.ej. mediante una bomba pulverizadora que atomice una cantidad fija, calibrada.

15 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración de tipo aerosol, en especial para el tracto respiratorio, incluida la administración intranasal. En general, el compuesto deberá tener un tamaño de partícula pequeño, p.ej. del orden de cinco (5) micras o menos. Semejante tamaño de partícula puede obtenerse por medios ya conocidos de la técnica, por ejemplo por micronización. Se suministra el principio activo en un envase presurizado que contiene un propelente idóneo, por ejemplo un hidrocarburo clorofluorado (CFC), por ejemplo, el
20 diclorodifluorometano, el triclorofluorometano o el diclorotetrafluoretano o dióxido de carbono u otro gas apropiado. De modo conveniente, el aerosol puede contener además un tensioactivo, por ejemplo la lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante una válvula calibrada. Como alternativa, los principios activos pueden suministrarse en forma de polvo seco, por ejemplo una mezcla pulverulenta que contiene el compuesto en una base polvo idónea, por ejemplo lactosa, almidón, derivados de almidón, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). El
25 excipiente pulverulento formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria, p.ej. en cápsulas o cartuchos p.ej. de gelatina o en envases tipo blíster, a partir de los que puede administrarse el polvo mediante un inhalador.

30 Si se desea, las formulaciones pueden fabricarse con un recubrimiento entérico, adaptado a la liberación continuada o controlada del principio activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos de entrega de fármaco transdérmicos o subcutáneos. Estos sistemas de entrega son ventajosos en el caso de que sea necesaria una entrega continuada y cuando es crucial la sumisión o cumplimiento de un régimen de tratamiento por parte del paciente. Los compuestos de sistemas de entrega transdérmicos se incorporan a menudo a un soporte sólido, adhesivo sobre la piel. El compuesto de interés puede combinarse además con un mejorador de
35 penetración, p.ej. la azona (1-dodecilazacilo-heptan-2-ona). Los sistemas de entrega con liberación continua se insertan de modo subcutáneo en la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos llevan encapsulado el compuesto en una membrana lipídica soluble, p.ej. caucho de silicona o un polímero biodegradable, p.ej. ácido poliláctico.

40 Las preparaciones farmacéuticas se presentan con preferencia en formas de dosificación unitaria. En dichas formas se subdivide la preparación en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del principio activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, el envase contiene cantidades discretas de la preparación, por ejemplo tabletas envasadas, cápsulas y polvos en viales o ampollas. La forma de dosificación unitaria puede ser también una cápsula, una tableta, un sello o incluso una pastilla, o bien puede ser un número
45 apropiado de cualquiera de ellas en forma envasada.

Otros excipientes farmacéuticamente idóneos y sus formulaciones se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, coordinado por Martin, editorial Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pennsylvania, 1995. En los ejemplos siguientes se describen formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un
50 compuesto de la presente invención.

Ejemplos

55 Las siguientes preparaciones y ejemplos se facilitan para permitir que los expertos en la materia comprendan con claridad y pongan en práctica la presente invención. No deben tomarse como limitadores del alcance de la invención, sino como ejemplos meramente ilustrativos y representativos de la misma.

60 A menos que se indique lo contrario, todas temperaturas incluidos los puntos de fusión (es decir, p.f.) se expresan en grados centígrados (°C). Se deberá tener en cuenta que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado puede que no sea necesariamente el resultado directo de la combinación de los dos reactivos, que se cargan inicialmente, es decir, puede haber uno o varios productos intermedios que se produzcan en el seno de la mezcla, que en último término da lugar a la formación del producto indicado y/o deseado.

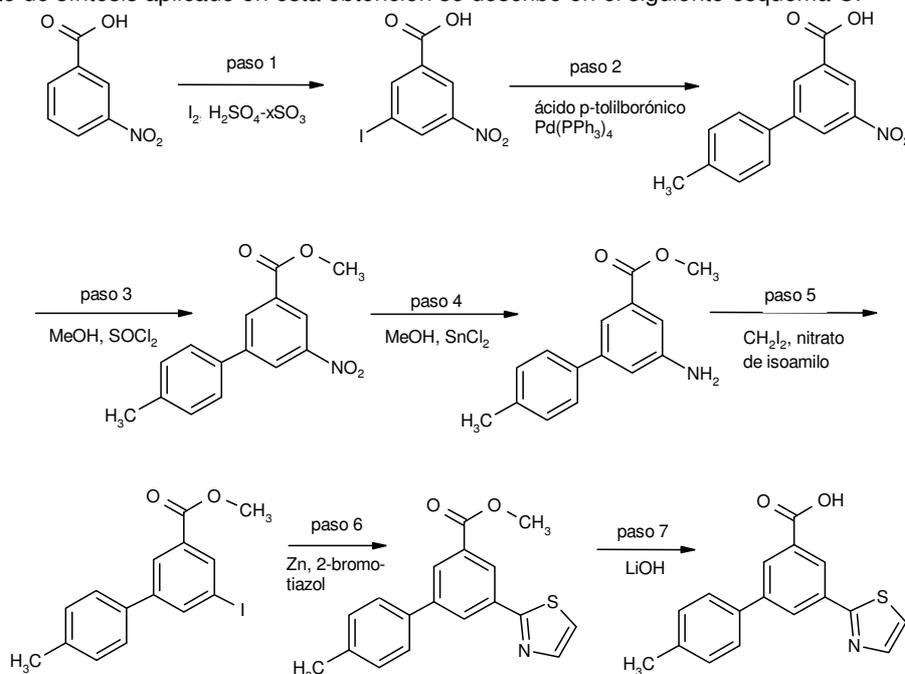
65 En los ejemplos se emplearán las abreviaturas siguientes. DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DCM: diclorometano/cloruro de metileno; DIPEA: diisopropil-amina; DMF: N,N-dimetilformamida; DMAP: 4-dimetilaminopi-

ridina; ECDI: 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida; EtOAc: acetato de etilo; EtOH: etanol; CG: cromatografía de gases; HMPA: hexametilfosforamida; HOBt: N-hidroxibenzotriazol; HPLC: cromatografía de líquidos de alta eficacia; mCPBA: ácido m-cloroperbenzoico; MeCN: acetonitrilo; NMP: N-metil-pirrolidona; TEA: trietilamina; THF: tetrahydrofurano; LDA: diisopropilamina de litio; CCF: cromatografía de capa fina.

5

Obtención 1 ácido 4'-metil-5-tiazol-2-il-bifenil-3-carboxílico

El procedimiento de síntesis aplicado en esta obtención se describe en el siguiente esquema C.



10

Esquema C

Paso 1 ácido 3-yodo-5-nitro-benzoico

A una solución agitada de yodo (137,95 g, 0,5436 mmoles) en ácido sulfúrico fumante (250 ml) se le añade a t.amb. el ácido m-nitrobenzoico (64,6 g, 0,3866 mmoles). Se calienta lentamente la mezcla reaccionante a 85°C durante 2 h y se agita a esta misma temperatura durante 12 h más. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se vierte sobre hielo y se extrae la solución acuosa con diclorometano. Se separa la fase orgánica y se lava con agua, una solución 2,0 M de Na₂S₂O₃ y salmuera y después se seca con Na₂SO₄. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el ácido 3-yodo-5-nitrobenzoico en forma de sólido ligeramente amarillo, 111 g, rendimiento = 98%. EM (M+H) = 294.

20

Paso 2 ácido 4'-metil-5-nitro-bifenil-3-carboxílico

A una solución agitada del ácido 3-yodo-5-nitrobenzoico (15,48 g, 52,83 mmoles) y Pd(Ph₃P)₄ (1,84 g, 1,69 mmoles) en 300 ml de tolueno y 50 ml de etanol se le añade a t.amb. el ácido p-tolilborónico (7,87 g, 58,11 mmoles) y una solución de Cs₂CO₃ (18,89 g, 58,11 mmoles) en 20 ml agua. Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 18 h y después se enfría a t.amb. A esta solución se le añade NaOH 2N y se agita la mezcla reaccionante durante 30 min. Se separa la fase orgánica y se ajusta la fase acuosa a pH <4 con HCl 12N. Se filtra el precipitado sólido resultante y se lava con tolueno, obteniéndose 13,2 g del ácido 4'-metil-5-nitro-bifenil-3-carboxílico en forma de sólido ligeramente amarillo (97,2 %). EM (M+H) = 258.

30

Paso 3 4'-metil-5-nitro-bifenil-3-carboxilato de metilo

A una solución del ácido 4'-metil-5-nitro-bifenil-3-carboxílico (10,00 g, 0,039 moles) en metanol se le añade a 0°C el SOCl₂ (5,09 g, 0,043 moles). Se deja calentar la mezcla reaccionante a t.amb. y se calienta a reflujo durante 2 h. Se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose el 4'-metil-5-nitro-bifenil-3-carboxilato de metilo (9,72 g, 92%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (M+H) = 273.

35

Paso 4 5-amino-4'-metil-bifenil-3-carboxilato de metilo

A una solución del 4'-metil-5-nitro-bifenil-3-carboxilato de metilo (10,00 g, 36,9 mmoles) en metanol se le añade a t.amb. el SnCl₂ (27,98 g, 147,6 mmoles). Se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo durante 3 h, después se enfría. Se elimina el disolvente con vacío y se disuelve el residuo en H₂O, después se basicifica por adición de Na₂CO₃ a pH = 9. Se extrae el residuo con CH₂Cl₂, se lava la fase orgánica con agua y después con

40

salmuera y se seca con Na_2SO_4 . Se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose el 5-amino-4'-metil-bifenil-3-carboxilato de metilo (8,48 g, 95%) en forma de aceite amarillo. EM (M+H) = 242.

Paso 5 5-yodo-4'-metil-bifenil-3-carboxilato de metilo

5 Se agita a t.amb. durante 1 hora una mezcla de 5-amino-4'-metil-bifenil-3-carboxilato de metilo (10,9 g, 45,2 mmoles), nitrito de isoamilo (36,5 ml, 271,4 mmoles) y diyodometano (23 ml, 271,4 mmoles). Después se calienta la mezcla a 65°C con agitación durante 8 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se vierte sobre una solución agitada de piperidina/acetonitrilo (180 ml, 1/1). Tiene lugar una reacción vigorosamente exotérmica, después de la cual se eliminan los componentes volátiles en el evaporador rotatorio a 80°C. Se diluye el residuo con acetato de etilo, se lava con ácido clorhídrico del 10 %, agua, salmuera, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash, eluyendo con hexanos y después con una mezcla 20:1 de hexanos/EtOAc, obteniéndose el 5-yodo-4'-metil-bifenil-3-carboxilato de metilo en forma de sólido amarillo-blanco (10,5 g, 66 %). EM (M+H) = 353.

15 Paso 6 4'-metil-5-tiazol-2-il-bifenil-3-carboxilato de metilo

A una suspensión agitada de cinc en polvo (3,06 g, 46,86 mmoles) en THF (15 ml) se le añade el 1,2-dibromoetano (0,327 ml, 3,83 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante hasta que finaliza el desprendimiento de etileno. Se añaden el cloruro de trimetilsililo (0,013 ml), THF (5 ml) y 2-bromotiazol (1,39 ml, 15,62 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 20 min. Se añaden el 5-yodo-4'-metil-bifenil-3-carboxilato de metilo (5,0 g, 14,2 mmoles) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (492,3 mg, 0,462 mmoles) y se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 14 h. Se enfría la mezcla reaccionante en un baño de hielo y se extrae con EtOAc, se lava con una solución acuosa saturada de NH_4Cl , salmuera, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice, eluyendo con hexanos – acetato de etilo (1:6), de este modo se obtiene el 4'-metil-5-tiazol-2-il-bifenil-3-carboxilato de metilo en forma de sólido ligeramente amarillo (0,42 g, 80%). EM (M+H) = 310.

Paso 7 ácido 4'-metil-5-tiazol-2-il-bifenil-3-carboxílico

A una solución del 4'-metil-5-tiazol-2-il-bifenil-3-carboxilato de metilo (0,310 g, 1 mmoles) en THF (10 ml) se le añade a 0°C una solución de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1,2 mmoles) en H_2O (15 ml). Se deja calentar la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita hasta que se confirma por CCF que el éster ha desaparecido. Se elimina el disolvente a presión reducida y se acidifica la solución acuosa a pH = 2 mediante la adición por goteo de HCl acuoso del 10%. Se recoge el sólido resultante por filtración y se seca, obteniéndose el ácido 4'-metil-5-tiazol-2-il-bifenil-3-carboxílico (0,22 g, 75%). EM (M+H) = 296.

Se obtienen de modo similar empleando un ácido borónico apropiado en el paso 2, los compuestos siguientes:

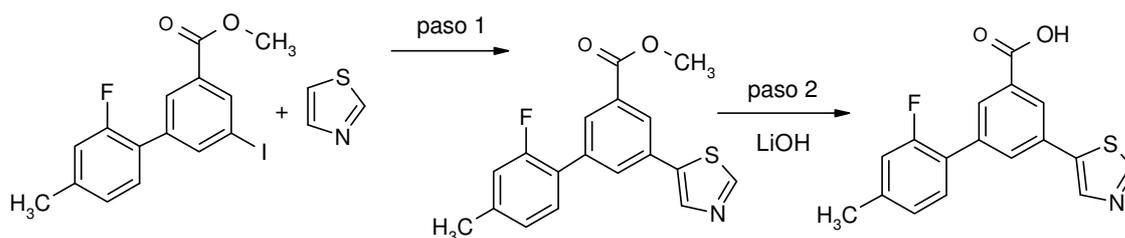
35 ácido 2'-flor-4'-metil-5-tiazol-2-il-bifenil-3-carboxílico, EM (M+H) = 314; y

ácido 2'-cloro-4'-flor-5-tiazol-2-il-bifenil-3-carboxílico, EM (M+H) = 334.

Obtención 2

ácido 2'-flor-4'-metil-5-tiazol-5-il-bifenil-3-carboxílico

40 El procedimiento de síntesis aplicado en esta obtención se describe en el siguiente esquema D.



Esquema D

Paso 1 2'-flor-4'-metil-5-tiazol-5-il-bifenil-3-carboxilato de metilo

45 A una solución agitada del 2'-flor-5-yodo-4'-metil-bifenil-3-carboxilato de metilo (50 mg, 0,135 mmoles) y 4-metiltiazol (57,4 mg, 0,675 mmoles) en 10 ml de dimetilacetamida se le añaden el $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (8 mg, 0,00675 mmoles) y CH_3COOK (20 mg, 0,2 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C y se agita durante una noche. Después de enfriar a t.amb., se filtra la mezcla a través de Celite y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (hexanos/EtOAc = 1:5), obteniéndose 30 mg (68 %) del 2'-flor-4'-metil-5-tiazol-5-il-bifenil-3-carboxilato de metilo, EM (M+H) = 328.

Paso 2 ácido 2'-flor-4'-metil-5-tiazol-5-il-bifenil-3-carboxílico

55 A una solución de 2'-flor-4'-metil-5-tiazol-5-il-bifenil-3-carboxilato de metilo (0,327 g, 1 mmoles) en THF (10 ml) se le añade a 0°C una solución de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1,2 mmoles) en H_2O (15 ml). Se deja calentar la mezcla reaccionante a t.amb. y se elimina el THF a presión reducida. Se acidifica la solución acuosa a pH = 2, se recoge el sólido por

filtración y se seca, obteniéndose el ácido 2'-fluor-4'-metil-5-tiazol-5-il-bifenil-3-carboxílico en forma de sólido blanco (75%), EM (M+H) = 314.

De manera similar se obtienen:

el ácido 4'-metil-5-tiazol-5-il-bifenil-3-carboxílico, EM (M+H) = 296;

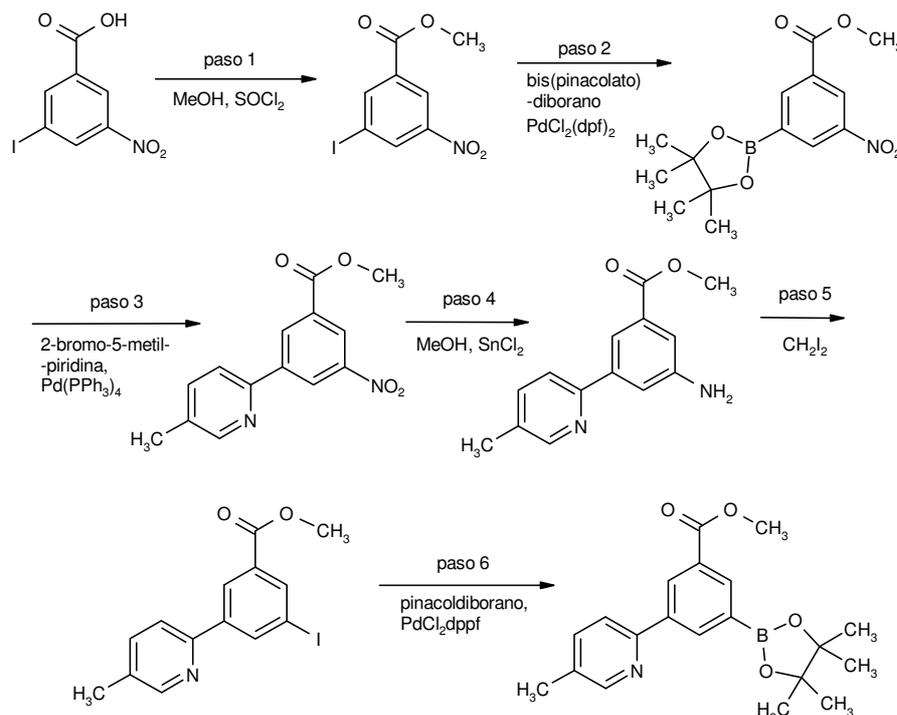
5 el ácido 2'-cloro-4'-fluor-5-tiazol-5-il-bifenil-3-carboxílico, EM (M+H) = 334; y

el ácido 2',4'-difluor-5-tiazol-5-il-bifenil-3-carboxílico, EM (M+H) = 318.

Obtención 3

3-(5-metil-piridin-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoato de metilo

10 El procedimiento de síntesis aplicado en esta obtención se describe en el siguiente esquema E.



Esquema E

15 Paso 1 3-yodo-5-nitro-benzoato de metilo

A una solución del ácido 3-yodo-5-nitrobenzoico (20,00 g, 0,068 moles) en metanol (50 ml) se le añade a 0°C el SOCl_2 (5,45 ml, 0,075 moles). Se deja calentar la mezcla reaccionante a t.amb. y se calienta a reflujo durante 2 h. Se enfría la mezcla reaccionante y se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose el 3-yodo-5-nitro-benzoato de metilo en forma de sólido ligeramente amarillo (20,67 g, 99%). EM (M+H) = 309.

20

Paso 2 3-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoato de metilo

En atmósfera de N_2 se calienta a 80°C durante 4 h una solución de 3-yodo-5-nitro-benzoato de metilo (10 g, 0,0326 moles), bis(pinacolato)diboro (9,1 g, 0,0358 moles), KOAc (9,59 g, 0,098 moles) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (798 mg, 0,98 mmoles) en DMSO (40 ml). Se enfría la mezcla a t.amb. y se extrae con Et_2O . Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera y se secan con Na_2SO_4 . Se evapora el disolvente a presión reducida y se utiliza el 3-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoato de metilo en bruto sin purificación para el paso siguiente.

25

Paso 3 3-(5-metil-piridin-2-il)-5-nitro-benzoato de metilo

En atmósfera de N_2 , a una solución de 2-bromo-5-metilpiridina (1,24 g, 7 mmoles), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (226 mg, 0,2 mmoles) y K_3PO_4 (2,76 g, 13 mmoles) en DME/ H_2O (5 ml/1 ml) se le añade el 3-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoato de metilo (2,00 g, 6,5 mmoles). Se calienta la mezcla a 130°C durante 0,5 h por radiación de microondas. Se enfría la mezcla reaccionante y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$), obteniéndose el 3-(5-metil-piridin-2-il)-5-nitro-benzoato de metilo en forma de sólido blanco (700 mg, 40%).

35

Paso 4 3-amino-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzoato de metilo

A una solución de 3-(5-metil-piridin-2-il)-5-nitro-benzoato de metilo (4 g, 14,7 mmoles) en metanol/acetato de etilo se le añade a t.amb. el SnCl_2 (11,15 g, 58,8 mmoles). Se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo durante 3 h y después se enfría. Se elimina el disolvente a presión reducida, se disuelve el residuo en H_2O y se basicifica por adición de Na_2CO_3 hasta pH = 9. Se extrae la mezcla con CH_2Cl_2 , se lava la fase orgánica con agua,

40

salmuera y se seca con Na_2SO_4 . Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 3-amino-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzoato de metilo (3,2 g, 90%) en forma de sólido blanco.

Paso 5 3-yodo-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzoato de metilo

- 5 Se trata el 5-(5-metil-piridin-2-il)-benzoato de metilo con yoduro de metileno y nitrato de isoamilo aplicando el procedimiento del paso 5 de la obtención 6, obteniéndose el 3-yodo-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzoato de metilo, EM (M+H) = 353.

Paso 6 3-(5-metil-piridin-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoato de metilo

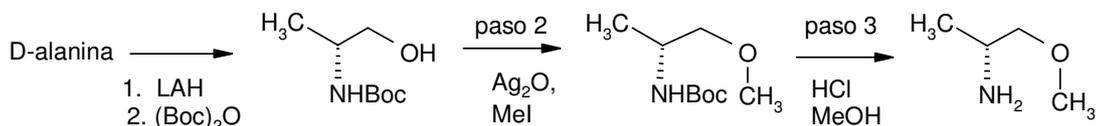
- 10 Se disuelve el 3-yodo-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzoato de metilo (1,76 g, 5 mmoles) en 15 ml de sulfóxido de dimetilo y se añade acetato potásico anhidro (1,443 g, 15 mmoles) y después bis(pinacol)diborano (1,617 g, 6 mmoles). Se purga la mezcla reaccionante con nitrógeno y se le añade el PdCl_2dppf (0,14 g). Se agita la mezcla reaccionante a 80°C durante 2,5 h, después se enfría, se diluye con éter de dietilo y se vierte sobre agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa restante con éter de dietilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose el 3-(5-metil-piridin-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoato de metilo, que se utiliza directamente sin purificación adicional.

Obtención 4

(S)-2-metoxi-1-metil-etilamina

20

El procedimiento de síntesis aplicado en esta obtención se describe en el siguiente esquema F.



Esquema F

25 Paso 1 (S)-Boc-2-amino-propanol

Se añade la D-alanina (3,5 g, 39,3 mmoles) en pequeñas porciones a una suspensión de LiAlH_4 (2,89g, 76,26 mmoles) en THF a reflujo. Se continúa el reflujo durante 12 h, se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se elimina el exceso de reactivo por adición cuidadosa de una solución acuosa de NaOH al 15 % (3 ml) y agua (9 ml). Después de agitar a t.amb. durante 10 min se añade una solución de $(\text{Boc})_2\text{O}$ (8,31 g, 38,13 mmoles) en CH_2Cl_2 (40 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 60°C durante 6 h, se enfría a t.amb., se filtra a través de un lecho de Na_2SO_4 anhidro y se concentra el líquido filtrado con vacío. Por purificación del residuo mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice se obtiene el (S)-Boc-2-amino-propanol en forma de sólido blanco, rendimiento: 63%. EM (M+H) = 176.

35 Paso 2 (S)-Boc-2-metoxi-1-metil-etilamina

A una solución de (S)-Boc-2-amino-propanol (2,00 g, 11,4 mmoles) se le añaden sucesivamente a t.amb. el Ag_2O (5,89 g, 25,4 mmoles) y yoduro de metilo (16,00 g, 112,7 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 2 días. Se separa el sólido por filtración y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose la (S)-Boc-2-metoxi-1-metil-etilamina en forma de aceite incoloro, que se emplea sin más purificación.

40

Paso 3 (S)-2-metoxi-1-metil-etilamina

Se disuelve la (S)-Boc-2-metoxi-1-metil-etilamina en MeOH (40 ml) y se le añade HCl 3 M (10 ml). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche, después se elimina el disolvente a presión reducida y después de añadir EtOH (20 ml) se concentra el residuo anterior, obteniéndose la (S)-2-metoxi-1-metil-etilamina en forma de aceite ligeramente marrón en forma de clorhidrato (1,42 g, 100%). EM (M+H) = 90.

45

De modo similar se obtiene la (S)-2-etoxi-1-metil-etilamina.

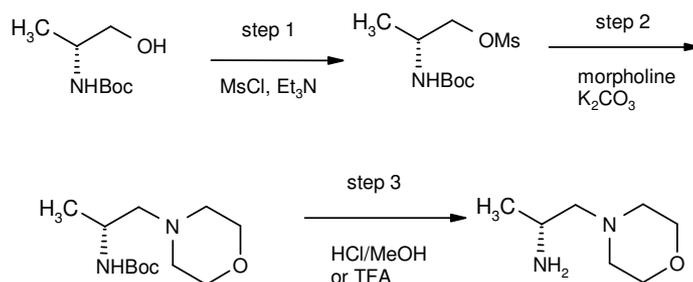
50

A partir de la L-alanina se obtienen de modo similar la (R)-2-metoxi-1-metil-etilamina y la (R)-2-etoxi-1-metil-etilamina.

Obtención 5

(S)-1-metil-2-morfolin-4-il-etilamina

- 55 El procedimiento de síntesis aplicado en esta obtención se describe en el siguiente esquema G.



Esquema G

Paso 1 metanosulfonato de 2-tert-butoxicarbonilamino-propilo

5 A una solución de (S)-Boc-2-amino-propanol (4,91g, 0,028 moles), Et₃N (1,5 equiv.) en CH₂Cl₂ se le añade a 0°C el cloruro de metanosulfonilo (1,1-1,2 equiv). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 30 min. Se añade agua (5 ml), se separa la fase orgánica, se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera y se seca con MgSO₄. Se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose el metanosulfonato de 2-tert-butoxicarbonilamino-propilo en forma de sólido blanco, rendimiento: 98%. EM (M+H) = 254.

Paso 2 (1-metil-2-morfolin-4-il-etil)-carbamato de tert-butilo

10 A una solución de metanosulfonato de 2-tert-butoxicarbonilamino-propilo (23 mmoles) en CH₃CN (20 ml) se le añade a t.amb. la morfolina (28 mmoles) y K₂CO₃ (23 mmoles). Se calienta la mezcla a 50°C y se mantiene a esta temperatura durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante, se elimina el disolvente a presión reducida y se trata el residuo con CH₂Cl₂ (50 ml) y H₂O (50 ml). Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con CH₂Cl₂. Se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na₂SO₄. Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía de columna (acetato de etilo), obteniéndose el (1-metil-2-morfolin-4-il-etil)-carbamato de tert-butilo en forma de líquido viscoso, rendimiento: 62%. EM (M+H) = 245.

Paso 3 (S)-1-metil-2-morfolin-4-il-etilamina

20 A una solución de (1-metil-2-morfolin-4-il-etil)-carbamato de tert-butilo (0,30 g, 1,22 mmoles) en metanol (10 ml) se le añade a 0°C HCl 2N (5 ml). Se deja calentar la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita durante una noche. Se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose la (S)-1-metil-2-morfolin-4-il-etilamina en forma de sólido ligeramente amarillo (250 mg, 96%). EM (M+H) = 145.

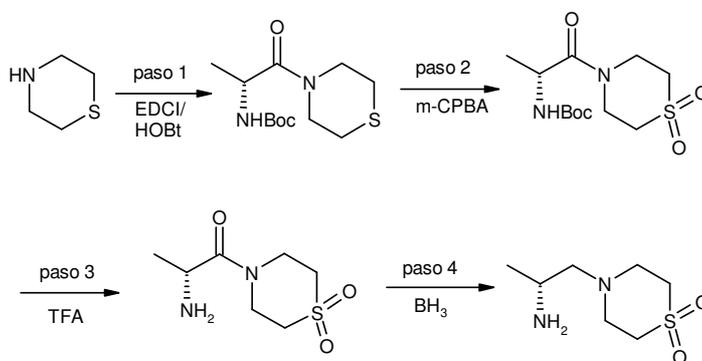
25 De manera similar se obtienen la (S)-1-metil-2-tiomorfolin-4-il-etilamina, (S)-1-[4-(2-amino-propil)-piperazin-1-il]-etanona, (S)-1-(2-amino-propil)-piperidin-4-ol, (S)-1-(2-amino-propil)-piperidin-3-ol, (S)-1-metil-2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilamina, (S)-1-metil-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-etilamina, (S)-4-(2-amino-propil)-piperazin-2-ona, 1-metil-2-piperidin-1-il-etilamina, 1-(2-amino-propil)-pirrolidin-3-ol, (S)-2-(4-metoxi-piperidin-1-il)-1-metil-etilamina, (S)-2-(3-metoxi-piperidin-1-il)-1-metil-etilamina, (S)-2-(4-metanosulfonil-piperidin-1-il)-1-metil-etilamina y otros 2-amino-1-heterocicli-propanos.

Obtención 6

(S)-2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-1-metil-etilamina

35

El procedimiento de síntesis aplicado en esta obtención se describe en el siguiente esquema H.



Esquema H

Paso 1 (1-metil-2-oxo-2-tiomorfolin-4-il-etil)-carbamato de tert-butilo

40 A una solución de ácido 2-tert-butoxicarbonilamino-propiónico (3,5 g, 18,5 mmoles), HOBt (22,2 mmoles), NMP (22,2 mmoles) y EDCI (22,2 mmoles) en CH₂Cl₂ se le añade a 0°C la tiomorfolina (2,29 g, 22,2 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante una noche, después se lava con una solución acuosa de NaOH al 2%, agua,

salmuera y se seca con Na₂SO₄. Se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose el (1-metil-2-oxo-2-tiomorfolin-4-il-etil)-carbamato de tert-butilo (5,0 g), rendimiento = 98%. EM (M+H) = 275.

Paso 2 [2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-1-metil-2-oxo-etil]-carbamato de tert-butilo

5 A una solución de (1-metil-2-oxo-2-tiomorfolin-4-il-etil)-carbamato de tert-butilo (5,0 g, 18,2 mmoles) en CH₂Cl₂ se le añade a 0°C el m-CPBA (11,4 g, 46,25 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche. Se separan los sólidos por filtración y se lava el líquido filtrado con Na₂S₂O₃ y se seca con Na₂SO₄. Se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose el [2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-1-metil-2-oxo-etil]-carbamato de tert-butilo (5,6 g), rendimiento = 100%. EM (M+H) = 307.

10

Paso 3 -amino-1-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-propan-1-ona

15 A una solución de [2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-1-metil-2-oxo-etil]-carbamato de tert-butilo (5,6 g, 18,2 mmoles) en CH₂Cl₂ (70 ml) se le añade a 0°C el ácido trifluoroacético (5 ml). Se deja calentar la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita durante 3 h. Después de eliminar el CH₂Cl₂ y el exceso de ácido trifluoroacético a presión reducida se obtiene la 2-amino-1-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-propan-1-ona (6,0 g, rendimiento = 100%) en forma de sólido blanco. EM (M+H) = 207.

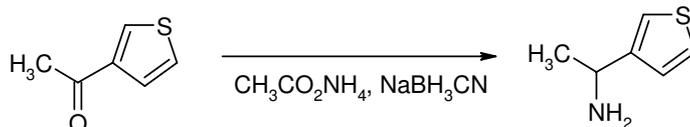
Paso 4 (S)-2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-1-metil-etilamina

20 Se calienta a reflujo durante 48 h una mezcla de 2-amino-1-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-propan-1-ona (6,0 g, 18,2 mmoles) y BH₃ (1 M en THF, 110 ml), después se enfría a t.amb. y se neutraliza con MeOH. Se eliminan los componentes volátiles con vacío. Al residuo se le añade HCl 2 N (100 ml) y se calienta a reflujo durante 18 h. Se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose la (S)-2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-1-metil-etilamina (4,5 g), en forma de sólido blanco, rendimiento = 90%. EM (M+H) = 193.

25 Obtención 7

1-tiofen-3-il-etilamina

El procedimiento de síntesis aplicado en esta obtención se describe en el siguiente esquema I.



30

Esquema I

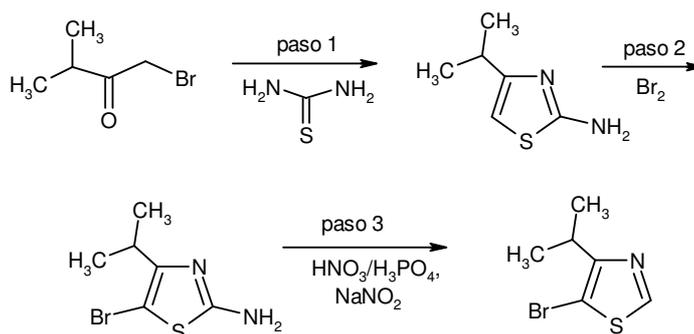
35 A una solución de 3-acetiltiofeno (2,0 g, 15,85 mmoles) y acetato amónico (12,2 g, 158,5 mmoles) en metanol (50 ml) se le añade en una porción el cianoborhidruro sódico (0,7 g, 11,1 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche. Después de eliminar el metanol se añade agua (20 ml) al residuo y se basicifica la solución resultante por adición de hidróxido sódico hasta pH = 13. Se extrae la solución acuosa con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato sódico. Por eliminación del disolvente a presión reducida se obtienen 1,5 g de la 1-tiofen-3-il-etilamina, rendimiento = 75%. EM (M+H) = 128.

40 A partir de las heteroaril-metil-cetonas o fenil-metil-cetonas apropiadas se obtienen de modo similar: la 1-piridin-2-il-etilamina, 1-piridin-3-il-etilamina, 1-piridin-4-il-etilamina, 1-(2-fluor-fenil)-etilamina, 1-(3-fluor-fenil)-etilamina, 1-(4-metanosulfonil-fenil)-etilamina, 1-furan-2-il-etilamina, 1-(5-metil-furan)-2-il-etilamina, 1-tiazol-2-il-etilamina, 1-tien-2-il-etilamina, 1-pirazin-2-il-etilamina, 1-pirimidin-2-il-etilamina, 1-piridazin-4-il-etilamina y otras 1-heteroaril-etilaminas y 1-aril-etilaminas.

45 Obtención 8

5-bromo-4-isopropil-tiazol

El procedimiento de síntesis aplicado en esta obtención se describe en el siguiente esquema J



Esquema J

Paso 1 4-isopropil-tiazol-2-ilamina

- 5 Se añade la 1-bromo-3-metil-butan-2-ona (10,5 g, 64 mmoles, obtenida del modo descrito en Org. Syn. Coll. 6, 193, 1988) a una suspensión agitada de tiourea (4,601 g, 60 mmoles) en 20 ml de EtOH. Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 90 min, después se enfría y se concentra a presión reducida. Se disuelve el residuo en agua y se diluye la solución resultante con una solución acuosa concentrada de NaOH hasta ajustar el pH a 12. Se extrae la mezcla con éter de dietilo, se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose la 4-isopropil-tiazol-2-ilamina (7,8 g) en forma de aceite.

Paso 2 5-bromo-4-isopropil-tiazol-2-ilamina

- 15 Se añade por goteo una solución de 4-isopropil-tiazol-2-ilamina (2,0 g, 14 mmoles) en 30 ml CHCl₃ a una solución agitada de bromo (2,697 g, 17 mmoles) en 15 ml de CHCl₃. Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 60 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrae con cloruro de metileno. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose 2,05 g de la 5-bromo-4-isopropil-tiazol-2-ilamina en forma de aceite.

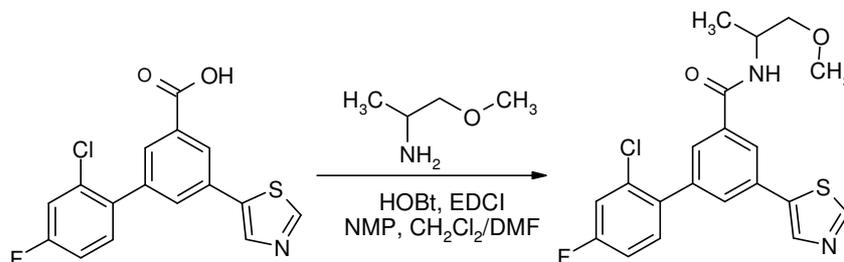
Paso 3 5-bromo-4-isopropil-tiazol

- 20 Se añade lentamente ácido nítrico concentrado (4 ml) a la 5-bromo-4-isopropil-tiazol-2-ilamina (2,05 g, 9 mmoles) y durante 5 min se añade por goteo ácido fosfórico concentrado (14 ml). Se enfría la mezcla a -5°C y durante un período de 15 min se añade por goteo una solución de nitrito sódico (0,768 g, 11 mmoles) en 5 ml agua. Se agita la mezcla reaccionante a -5°C durante 30 min y se le añade lentamente una solución acuosa de H₃PO₂ (6 ml, al 50% en peso en agua). Se agita la mezcla reaccionante a -5°C durante 2,5 h, después se agita a t.amb. durante 18 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se interrumpe la reacción por adición de una solución acuosa de NaOH (solución al 30% en peso). Se extrae la mezcla con cloruro de metileno, se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran a presión reducida. Se cromatografía el aceite resultante (EtOAc al 10% en hexanos), obteniéndose 236 mg del 5-bromo-4-isopropil-tiazol en forma de aceite, EM (M+H) = 207.

Ejemplo 1

(2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 2'-cloro-4'-flour-5-tiazol-5-il-bifenil-3-carboxílico

- 35 El procedimiento de síntesis aplicado en este ejemplo se representa en el siguiente esquema K.



Esquema K

- 40 Se añade a 0°C en una porción la EDCI (293 mg, 1,53 mmoles) a una solución agitada del ácido 2'-cloro-4'-flour-5-tiazol-5-il-bifenil-3-carboxílico (300 mg, 1,02 mmoles), HOBt (207 mg, 1,53 mmoles), 2-amino-1-metoxi-1-propano (1,53 mmoles) y NMP (0,5 ml, 4,08 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml) y DMF (1 ml). Se deja calentar la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita durante una noche. Se extrae la mezcla reaccionante con EtOAc, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con NaOH acuoso 2N, una solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice,

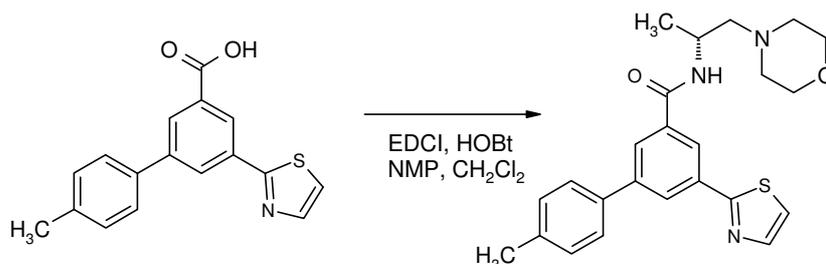
obteniéndose la (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 2'-cloro-4'-fluor-5-tiazol-5-il-bifenil-3-carboxílico (0,347 g, 86 %). EM (M+H) = 405.

5 Aplicando el procedimiento del ejemplo 1 se obtienen compuestos adicionales, empleando aminas y ácidos tetrazol-bifenil-carboxílicos apropiados, que se indican en la tabla 1.

Ejemplo 2

(1-metil-2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido (R)-4'-metil-5-tiazol-2-il-bifenil-3-carboxílico

El procedimiento de síntesis aplicado en este ejemplo se representa en el siguiente esquema L.



10

Esquema L

Se añade a 0°C en una porción la EDCI (54,0 mg, 0,282 mmoles) a una solución del ácido 4'-metil-5-tiazol-2-il-bifenil-3-carboxílico (63 mg, 0,214 mmoles), HOBT (40,0 mg, 0,296 mmoles) y NMP (101,5 mg, 1,0 mmoles) en CH₂Cl₂ (3 ml). Después se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 h y se le añade la (S)-1-metil-2-morfolin-4-il-etilamina (50,0 mg, 0,230 mmoles). Se deja calentar la mezcla reaccionante a t. amb. y se agita durante una noche. Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía de columna (EtOAc), obteniéndose la (1-metil-2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido (R)-4'-metil-5-tiazol-2-il-bifenil-3-carboxílico en forma de sólido blanco (72 mg, 81%). EM (M+H) = 422.

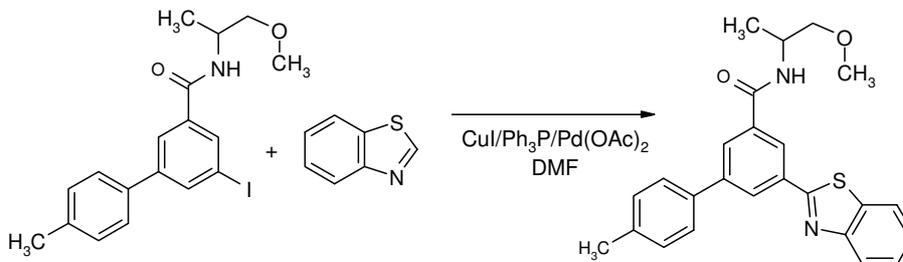
15

20 Se obtienen compuestos adicionales aplicando el procedimiento del ejemplo 2, utilizando las aminas y ácidos tetrazol-bifenil-carboxílicos apropiados, que se recogen en la tabla 1.

Ejemplo 3

(2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-benzotiazol-2-il-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

25 El procedimiento de síntesis aplicado en este ejemplo se representa en el siguiente esquema M.



Esquema M

30 A una solución agitada de la (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-yodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (150 mg, 0,37 mmoles) en 1 ml de DMF seca se le añaden a t.amb. el CuI (15,24 mg, 20% eq.), Pd(OAc)₂ (4,2 mg, 5% eq.), PPh₃ (19,5 mg, 20% eq.) y benzotiazol (63,5 mg, 1,5 eq.). Se calienta la mezcla reaccionante a 150°C por irradiación en microondas durante 45 min. Se enfría la mezcla reaccionante y se extrae con EtOAc, se lava con salmuera, se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose la (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-benzotiazol-2-il-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (150 mg, 60 %). EM (M+H) = 417.

35

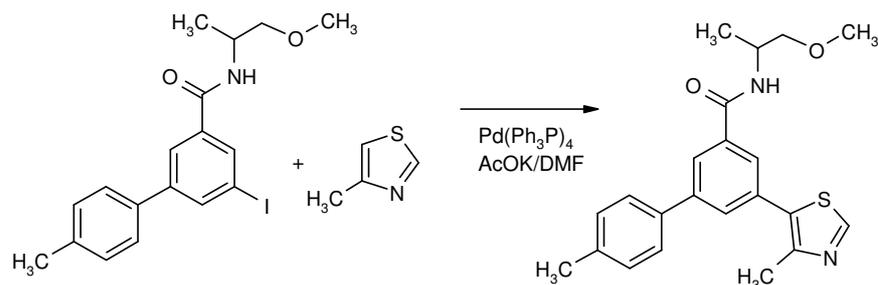
Se obtienen compuestos adicionales aplicando el procedimiento del ejemplo 3, utilizando las aminas y ácidos tetrazol-bifenil-carboxílicos apropiados, que se indican en la tabla 1.

Ejemplo 4

(2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 4'-metil-5-(4-metil-tiazol-5-il)-bifenil-3-carboxílico

El procedimiento de síntesis aplicado en este ejemplo se representa en el siguiente esquema N.

40

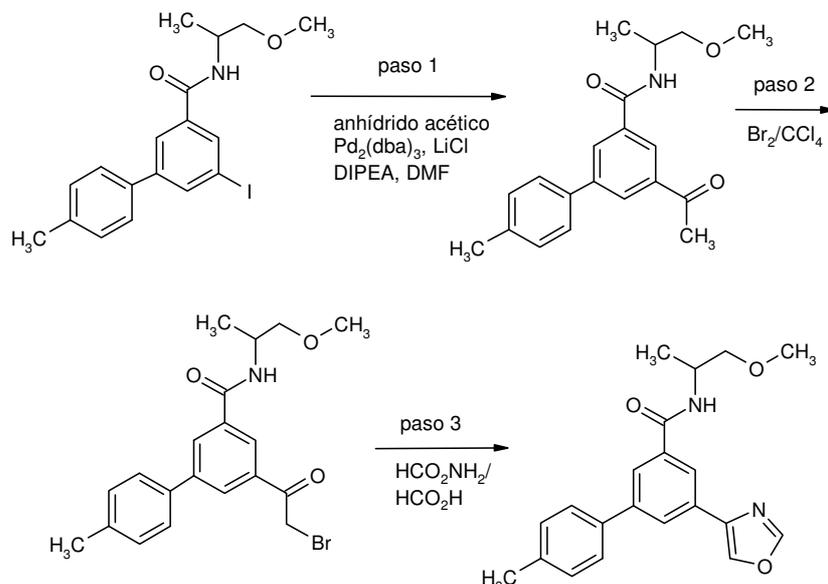
**Esquema N**

A una solución agitada de la (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-yodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (0,41 g, 1 mmol) y 4-metiltiazol (5 mmoles) en 4 ml de DMF se le añaden el Pd(PPh₃)₄ (0,03 mmoles) y el CH₃COOK (0,198 g, 2 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 100 °C y se agita durante 14 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se extrae con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice, eluyendo con una mezcla 1:6 de n-hexanos/acetato de etilo, de este modo se obtiene la (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 4'-metil-5-(4-metil-tiazol-5-il)-bifenil-3-carboxílico (30 mg, 80%) en forma de sólido ligeramente amarillo, EM (M+H) = 381.

Se obtienen compuestos adicionales aplicando el procedimiento del ejemplo 4, utilizando las aminas y ácidos tetrazol-bifenil-carboxílicos apropiados, que se indican en la tabla 1.

Ejemplo 5**(2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 4'-metil-5-oxazol-4-il-bifenil-3-carboxílico**

El procedimiento de síntesis aplicado en este ejemplo se representa en el siguiente esquema O.

**Esquema O****Paso 1 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-acetil-4'-metil-bifenil-3-carboxílico**

A una solución agitada a t.amb. de la (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-yodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (1,0 g, 2,4 mmoles) en 3 ml de DMF anhidra se le añaden el LiCl (520 mg, 5 eq.), Pd₂(dba)₃ (18,34 mg, 1,3% eq.), DIPEA (0,8545 ml, 2 eq.) y anhídrido acético (1,1636 ml, 5 eq.). Se calienta la mezcla reaccionante a 150 °C por irradiación de microondas durante 1 h, después se enfría y se diluye con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice con hexanos – acetato de etilo (mezcla de 8:1 a 2:1), obteniéndose la (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-acetil-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (538 mg, 75 %). EM (M+H) = 326.

Paso 2 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-(2-bromo-acetil)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

Se añade lentamente a t.amb. una solución de bromo (0,074 ml, 1,5 mmoles) disuelta en CCl₄ (2,0 ml) a una solución agitada de la (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-acetil-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (325 mg, 1 mmoles) en

3,0 ml de CCl_4 . Después se calienta la mezcla a 45°C durante 14 h. Se enfría la solución, se extrae con EtOAc, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío. Se utiliza la (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-(2-bromo-acetil)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico en bruto resultante para el paso siguiente sin más purificación.

5

Paso 3 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 4'-metil-5-oxazol-4-il-bifenil-3-carboxílico

Se disuelve el residuo del paso 2 en 5 ml de ácido fórmico y se le añade en una porción el formiato amónico (221 mg, 3,5 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 2 h, después se enfría y se extrae con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 , salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 262 mg de la (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 4'-metil-5-oxazol-4-il-bifenil-3-carboxílico, EM (M+H) = 351.

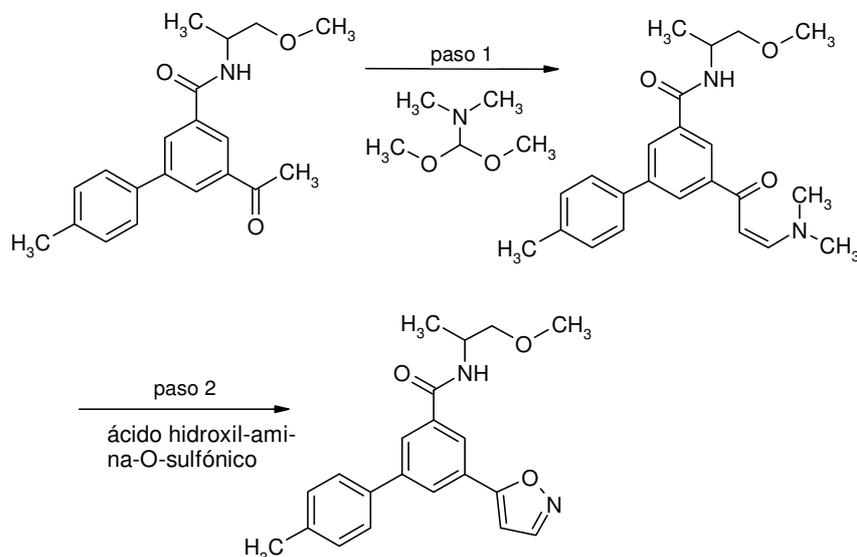
10

Ejemplo 6

(2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-isoxazol-5-il-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

15

El procedimiento de síntesis de este ejemplo se representa en el siguiente esquema P.



Esquema P

Paso 1 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-(3-dimetilamino-acriiloil)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

Se calienta a reflujo durante 18 h una solución de la (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-acetil-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (648 mg, 2 mmoles) en el dimetil-acetal de la N,N-dimetilacetamida (0,8 ml). Se enfría la mezcla reaccionante y se eliminan los componentes volátiles con vacío. Se utilizan los 188 mg resultantes de la (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-(3-dimetilamino-acriiloil)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico en bruto directamente para el paso siguiente sin más purificación.

25

Paso 2 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-isoxazol-5-il-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

A una solución enfriada a 0°C de la (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-(3-dimetilamino-acriiloil)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (180 mg, 0,4737 mmoles) en MeOH (3 ml) se le añade en una porción el ácido hidroxil-amina-O-sulfónico (3 eq.). Se agita la mezcla reaccionante durante 40 min, durante este tiempo se deja subir la temperatura hasta t.amb. Se filtra la mezcla y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Se somete el residuo a HPLC preparativa, obteniéndose 83 mg (50%) de la (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-isoxazol-5-il-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, EM (M+H) = 351.

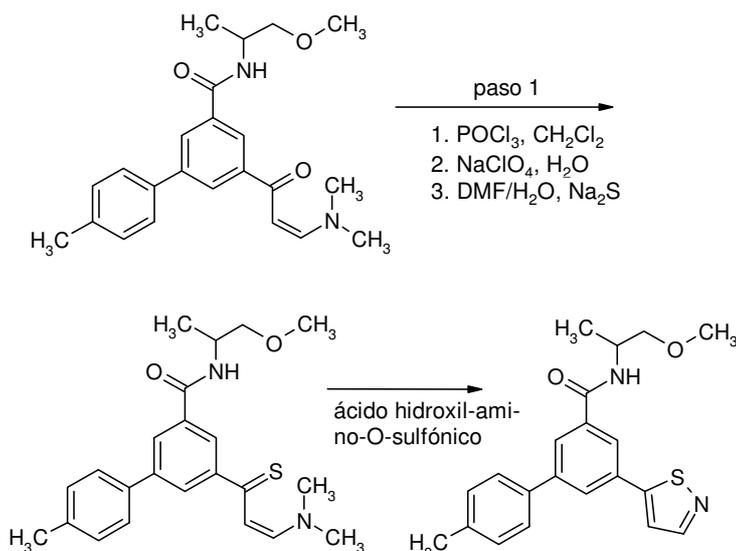
30

Ejemplo 7

(2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-isotiazol-5-il-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

35

El procedimiento de síntesis aplicado en este ejemplo se representa en el siguiente esquema Q.



Esquema Q

Paso 1 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-(3-dimetilamino-tioacrililoil)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

- 5 A una solución enfriada a 0°C de la (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-(3-dimetilamino-acrililoil)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (500 mg, 1,32 mmoles) en cloruro de metileno (3 ml) se le añade por goteo una solución de POCl₃ (1,58 mmoles, 150 µl) en cloruro de metileno (1 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita durante 20 min. Se elimina el disolvente a presión reducida y se enfría la mezcla concentrada a 0°C. Se añade una solución acuosa de NaClO₄·H₂O (3,95 mmoles, 554,5 mg) en 1,5 ml de agua enfriada con hielo y se agita vigorosamente la mezcla a 0°C durante 20 min. Se decanta la fase acuosa superior y se lava de nuevo la fase orgánica con una solución enfriada con hielo de NaClO₄·H₂O en agua (100 mg/ml, 5 ml). Se decanta la fase acuosa, se le añade DMF (2 ml) y se enfría la mezcla reaccionante a 0°C. Se añade una solución de Na₂S·9H₂O (1,6 mmoles, 384,5 mg) en 1,5 ml de agua. Se agita la mezcla reaccionante durante 2 h, durante este tiempo se deja calentar la mezcla a t.amb. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (150 ml), se lava con agua, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose 200 mg de la (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-(3-dimetilamino-tioacrililoil)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico en bruto.

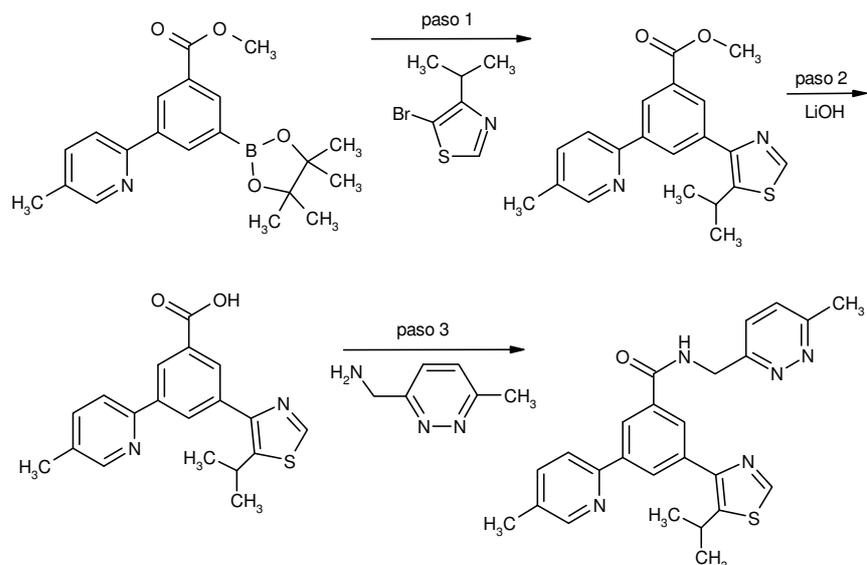
Paso 2 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-isotiazol-5-il-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

- 20 A una solución enfriada a 0°C de la (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-(3-dimetilamino-tioacrililoil)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (200 mg, 0,505 mmoles) en una mezcla de piridina (80 µl), etanol (3 ml) y MeOH (1 ml) se le añade en una porción el ácido hidroxil-amino-O-sulfónico (0,76 mmoles, 85,7 mg). Se agita la mezcla reaccionante durante 2 h, durante este tiempo se deja calentar la mezcla a t.amb. Se elimina el disolvente con vacío y se somete el residuo a HPLC preparativa para separar sus componentes, obteniéndose 92 mg (50%) de (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-isotiazol-5-il-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, EM (M+H) = 367.

Ejemplo 8

3-(5-isopropil-tiazol-4-il)-N-(6-metil-piridazin-3-ilmetil)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida

El procedimiento de síntesis aplicado en este ejemplo se representa en el siguiente esquema R.



Esquema R

Paso 1 3-(5-isopropil-tiazol-4-il)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzoato de metilo

5 A una solución de 5-bromo-4-isopropil-tiazol (0,131 g, 1 mmol), Pd(PPh₃)₄(56 mg, 0,05 mmoles) y carbonato potásico (0,196 g, 1 mmol) en DME/H₂O (5 ml/2 ml) se le añade el 3-(5-metil-piridin-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoato de metilo (0,250 g, 1 mmol) en atmósfera de N₂. Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 3 h, después se enfría y se agita a t.amb. durante 18 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre EtOAc, se separa la fase orgánica, se lava con agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a presión reducida. Se enfría la mezcla reaccionante y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía flash (EtOAc 15% en hexanos), obteniéndose 85 mg del 3-(5-isopropil-tiazol-4-il)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzoato de metilo.

Paso 2 ácido 3-(5-isopropil-tiazol-4-il)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzoico

15 Se añade por goteo a 0°C una solución de LiOH hidratado (20 mg) en H₂O (5 ml) a una suspensión del 3-yodo-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzoato de metilo (85 mg, 0,2 mmoles) en THF (1 ml). Se deja calentar la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita hasta que se convierte en una solución transparente. Se elimina el disolvente con vacío y se acidifica la solución acuosa resultante por adición de HCl del 10% hasta pH = 6~7. Se recoge el precipitado resultante y se seca, obteniéndose el ácido 3-yodo-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzoico (68 mg, 95%), EM (M+H) = 339.

Paso 3 3-(5-isopropil-tiazol-4-il)-N-(6-metil-piridazin-3-ilmetil)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida

20 Se hace reaccionar el ácido 3-(5-isopropil-tiazol-4-il)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzoico con la C-(6-metil-piridazin-3-il)-metilamina aplicando el procedimiento descrito en el ejemplo 2, de este modo se obtiene la 3-(5-isopropil-tiazol-4-il)-N-(6-metil-piridazin-3-ilmetil)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida, EM (M+H) = 444.

Ejemplo 9

Formulaciones

30 Los preparados farmacéuticos para la administración por diversas vías se formulan del modo indicado en las tablas siguientes. El término "ingrediente activo" o "principio activo" utilizado en las tablas significa uno o varios compuestos de la fórmula I.

Composición para la administración oral

Ingrediente	% p./p.
principio activo	20,0%
lactosa	79,5%
estearato magnésico	0,5%

Se mezclan los ingredientes y se envasan en cápsulas que contienen 100 mg cada una; el contenido de una cápsula equivale aproximadamente a la dosis diaria total.

Composición para la administración oral

Ingrediente	% p./p.
principio activo	20,0%
estearato magnésico	0,5%
croscarmelosa sódica	2,0%
lactosa	76,5%

PVP (polivinilpirrolidona) 1,0%

Se combinan los ingredientes y se granulan empleando un disolvente, por ejemplo el metanol. Después se seca la formulación y se prensa en forma de tabletas (que contiene aprox. 20 mg del principio activo) con una máquina apropiada para la fabricación de tabletas.

5 Composición la administración oral

Ingrediente	cantidad
principio activo	1,0 g
ácido fumárico	0,5 g
cloruro sódico	2,0 g
metil-paraben	0,15 g
propil-paraben	0,05 g
azúcar granulado	25,5 g
sorbita (solución al 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
aroma	0,035 ml
colorante	0,5 mg
agua destilada, cantidad suficiente	hasta 100 ml

Se mezclan los ingredientes para formar una suspensión destinada a la administración oral.

Formulación parenteral

Ingrediente	cantidad
principio activo	0,25 g
cloruro sódico, cantidad suficiente	hasta isotónico
agua para inyectables	100 ml

10 Se disuelve el principio activo en una porción del agua para inyectables. A continuación se añade una cantidad suficiente de cloruro sódico con agitación para hacer la solución isotónica. Se completa la solución hasta el peso deseado con el resto de agua para inyectables, se filtra a través de un filtro de membrana de 0,2 micras y se envasa en condiciones estériles.

Formulación de supositorio

Ingrediente	% p./p.
principio activo	1,0%
polietilenglicol 1000	74,5%
polietilenglicol 4000	24,5%

Se funden los ingredientes a la vez, se mezclan sobre un baño de vapor y se vierten en moldes, cuya capacidad total es de 2,5 g.

15 Formulación tópica

Ingredientes	gramos
principio activo	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2
aceite mineral	5
vaselina	10
metil-paraben	0,15
propil-paraben	0,05
BHA (hidroxi-anisol butilado)	0,01
agua, cantidad suficiente	hasta 100

Se combinan todos los ingredientes, excepto el agua, y se calientan con agitación a 60°C. Se añade a 60°C una cantidad suficiente de agua con agitación vigorosa para emulsionar los ingredientes y después se añade una cantidad suficiente de agua para completar los 100 g.

20 Formulaciones de nebulizador nasal

Se preparan como formulaciones de nebulización nasal diversas suspensiones acuosas que contienen del 0,025 al 0,5 por ciento de principio activo. Las formulaciones contienen opcionalmente ingredientes inactivos, p.ej. celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, dextrosa, etcétera. Puede añadirse ácido clorhídrico para ajustar el pH.

25 Las formulaciones de nebulización nasal pueden administrarse mediante una bomba calibrada que entrega de 50 a 100 microlitros de formulación en cada actuación. Un programa típico de dosificación sería de 2 a 4 nebulizaciones cada 4-12 horas.

Ejemplo 10

Ensayo FLIPR (lector fluorimétrico de placa por la imagen = Fluometric Imaging Plate Reader) de P2X₃/P2X_{2/3}

Se transfectan células CHO-K1 con subunidades de receptor de P2X₃ de rata o de P2X_{2/3} humano, clonados y sometidos a pasadas (passaged) en frascos. 18-24 horas antes del ensayo FLIPR se sacan las células de sus
5 frascos, se centrifugan y se suspenden de nuevo en un medio nutriente a razón de $2,5 \times 10^5$ células/ml. Se divide el material celular en partes alícuotas en placas de 96 hoyos de paredes negras en una densidad de 50.000 células/hoyo y se incuban a 37°C durante una noche con un 5% CO₂. En el día del ensayo se lavan las células con un tampón FLIPR (solución salina equilibrada de Hank, libre de calcio y de magnesio, 10 mM HEPES, 2 mM CaCl₂, 2,5 mM probenecida; FB). Se introducen en cada hoyo 100 µl de FB y 100 µl del colorante fluorescente Fluo-3 AM
10 [concentración final = 2 µM]. Después de 1 hora de incubación a 37°C con el colorante cargado se lavan las células 4 veces con FB y se dejan finalmente en cada hoyo 75 µl de FB.

Se añaden a cada hoyo los compuestos a ensayar (solución 10 mM en DMSO y diluidos en series con FB) o los vehículos (25 µl de una solución 4X) y se dejan equilibrar a t.amb. durante 20 min. Después se introducen las placas en el lector FLIPR y se obtiene una medición de fluorescencia de base (excitación a 488 nm y emisión a 510-570 nm) durante 10 segundos antes de añadir 100 µl de agonista o de vehículo a cada hoyo. El agonista es una solución 2X de α,β-meATP llegando a una concentración final de 1 µM (P2X₃) o 5 µM (P2X_{2/3}). Se mide la fluorescencia durante 2 min más en intervalos de 1 segundo después de la adición del agonista. Se realiza una adición final de ionomicina (concentración final = 5 µM) a cada hoyo de la placa de ensayo FLIPR para determinar la viabilidad celular y la fluorescencia máxima del cálcico citosólico fijado sobre el colorante. Se mide el pico de fluorescencia como respuesta a la adición del α,β-meATP (en ausencia y en presencia de los compuestos de ensayo) y las curvas de inhibición generada aplicando una regresión no lineal. Como control positivo se emplea el PPADS, un antagonista estándar del P2X.
15

Aplicando el procedimiento anterior, los compuestos de de la invención presentan actividad sobre el receptor de P2X₃. El compuesto (2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido (S)-4'-metil-5-(4-metil-tiazol-5-il)-bifenil-3-carboxílico posee, p.ej., una pIC₅₀ de aproximadamente 8,24 para el receptor P2X₃ y el compuesto (1-metil-2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido (R)-4'-metil-5-(4-metil-tiazol-5-il)-bifenil-3-carboxílico presenta un valor de pKi aproximadamente de 7,30 para el receptor de P2X_{2/3}, cuando se aplica el ensayo recién descrito.
20

30

Ejemplo 11

Ensayo "in vivo" del asma y función pulmonar

Se inmunizan ratones BALb/cJ con un protocolo de inmunización estándar. Resumiendo, se inmunizan los ratones (N = 8/grupo) por vía i.p. con ovalbúmina (OVA; 10 µg) en alumbre en los días 0 y 14. Después se tratan los ratones con aerosol de OVA (al 5%) en los días 21 y 22. Los animales reciben el vehículo (p.o.) o un compuesto de la invención (100 mg/kg, p.o.) a partir del día 20.
35

Se evalúa la función pulmonar en el día 23 utilizando el sistema Buxco para medir el PenH en respuesta al tratamiento del aerosol de metacolina. Después se eutanizan los ratones y se recogen muestras de plasma al término del estudio.
40

Ejemplo 12

Ensayo de contracción inducida del volumen de vejiga

Se anestesian con uretano (1,5 g/kg, vía s.c.) ratas Sprague-Dawley hembras (200-300 g). Se traqueotomizan estos animales y se les encanula una arteria carótida y una vena femoral para efectuar la medición de la presión sanguínea y para la administración del fármaco, respectivamente. Se realiza una laparotomía y una ligación de los uréteres, que se transectan en zona próxima a la ligación. Se liga el meato uretral externo con hilo de sutura de seda y se encanula la vejiga urinaria por su bóveda para efectuar la infusión salina y medir la presión en la vejiga.
45

Después de un período de estabilización de 15-30 minutos se infunde en la vejiga una solución salina a t.amb. a razón de 100 µl/min hasta que se observan contracciones continuas de vejiga inducidas por el volumen (VIBC). Se disminuye la velocidad de infusión a 3-5 µl/min durante 30 min antes de drenar la vejiga y se deja en reposo durante 30 min. Todas las infusiones posteriores se realizan del modo indicado, excepto que se mantiene la velocidad menor de infusión únicamente durante 15 min, en lugar de 30 min. Se repiten los ciclos de llenado y drenaje de la vejiga hasta que los volúmenes umbral (TV = el volumen necesario para desencadenar la contracción de la vejiga de la primera micción) varíen en menos del 10% para dos líneas de fondo consecutivas y la frecuencia de contracción se sitúe en 2 contracciones durante un período de 10 minutos después de aplicar la velocidad de infusión más lenta.
50

Una vez se han obtenido valores reproducibles de los TV y las VIBC se drena la vejiga y se administran a los animales el fármaco o el vehículo (0,5 ml/kg, i.v.) 3 min antes de iniciar la siguiente infusión programada.
55

Ejemplo 13

Ensayo de dolor provocado con formalina
65

Se introducen ratas Sprague Dawley machos (180-220 g) en tubos cilíndricos de Plexiglas individuales y se dejan aclimatar al entorno del ensayo durante 30 min. Se les administra por vía subcutánea el vehículo, el fármaco o un control positivo (morfina: 2 mg/kg) a razón de 5 ml/kg. 15 min después de la administración se les inyecta formalina (al 5% en 50 µl) en la superficie plantar de la pata posterior derecha empleando para ello una jeringuilla de calibre 26. Inmediatamente después se colocan las ratas sobre su dorso dentro de la cámara de observación. Se colocan espejos en torno a dicha cámara, con el fin de poder observar sin impedimentos la pata en la que se ha inyectado la formalina. Se registra la duración del comportamiento nocifensivo de cada animal mediante un observador ciego empleando un temporizador de comportamiento automatizado. Se anotan por separado las lamidas de la pata posterior así como la sacudida / levantamiento de la misma en recuadros de 5 min, durante un total de 60 min. La suma del tiempo pasado lamiendo o sacudiendo en segundos desde el tiempo de 0 a 5 min se considera como fase inicial, mientras que para la fase final se toma la suma de segundos dedicados a lamer o sacudir la pata entre los 15 y los 40 min. Se extrae una muestra de plasma.

15 Ejemplo 14
Ensayo de dolor de colon

Se alojan 1-2 ratas Sprague-Dawley machos adultos (350-425 g; Harlan, Indianapolis, IN) en cajas en una sección de cría de animales. Se anestesian profundamente las ratas con pentobarbital sódico (45 mg/kg) administrado por vía intraperitoneal. Se colocan electrodos y se sujetan en la musculatura oblicua externa para efectuar el registro de la electromiografía (EMG). Los cables de los electrodos se introducen en galerías subcutáneas, cuyo extremo exterior se sitúa en el cogote del cuello para el futuro acceso. Después de la cirugía se alojan las ratas por separado y se deja que se recuperen durante 4-5 días antes de iniciar el ensayo.

25 Se distienden el colon descendente y el recto mediante el inflado a presión controlada de un globo flexible de látex de 7-8 cm de longitud, situado alrededor de un tubo flexible. Se lubrica el globo, se inserta en el colon a través del ano y se ancla encintando el catéter del globo en la base de la cola. Se efectúa la distensión colorrectal (CRD) abriendo una puerta de solenoide que conduce a un recipiente de aire de presión constante. Se controla la presión en el interior del colon y se hace un seguimiento continuo de la misma con un dispositivo de control de presión. Se cuantifica la respuesta en forma de respuesta visceromotora (VMR), una contracción de la musculatura abdominal y de las extremidades posteriores. Se cuantifica la actividad EMG producida por contracción de la musculatura oblicua externa utilizando un programa informático Spike2 (Cambridge Electronic Design). Cada esfuerzo de distensión dura 60 s y se cuantifica la actividad EMG durante 20 s antes de la distensión (línea de base), durante 20 s de distensión y 20 s después de la distensión. Se anota el aumento del número total de cuentas durante la distensión por encima de la línea base y este aumento se define como respuesta. Las respuestas de línea de base estable a la CRD (10, 20, 40 y 80 mm de Hg, 20 segundos, 4 min aparte) se obtienen en ratas conscientes, no sedadas, antes de efectuar tratamiento alguno.

40 Se evalúan los compuestos tomando en consideración sus efectos en las respuestas a la distensión de colon inicialmente en un modelo de nocicepción visceral aguda y en un modelo de hipersensibilidad de colon por tratamiento con zymosan en el interior del colon (1 ml, 25 mg/ml), instilado en el colon mediante una jeringuilla dosificadora insertada en un profundidad de unos 6 cm. Cada uno de los grupos experimentales está formado por 8 ratas.

45 Nocicepción visceral aguda: para evaluar los efectos del fármaco en la nocicepción visceral aguda se administran de 1 de 3 dosis de fármaco, vehículo o control positivo (morfina, 2,5 mg/kg) después de que se hayan estabilizado las respuestas de línea base; el seguimiento de las respuestas a la distensión se efectúa a lo largo de los siguientes 60–90 min.

50 Hipersensibilidad visceral: para evaluar los efectos del fármaco o del vehículo después del tratamiento intracolónico con zymosan, se efectúa dicho tratamiento intracolónico después de que se hayan estabilizado las respuestas de línea base. Antes de ensayar el fármaco en las 4 horas, se evalúan las respuestas a la distensión con el fin de determinar si existe hipersensibilidad. En las ratas tratadas con zymosan se realiza la administración de 1 a 3 dosis de fármaco, vehículo o control positivo (morfina, 2,5 mg/kg) 4 horas después del tratamiento con zymosan y se hace el seguimiento de las respuestas a la distensión durante los siguientes 60–90 min.

Ejemplo 15

60 Alodinia fría en ratas con lesión de constricción crónica del nervio ciático

Se determinan los efectos de los compuestos de esta invención en la alodinia fría aplicando el modelo de lesión de constricción crónica (CCI) de dolor neuropático en ratas, en el que se mide la alodinia fría en un baño de agua fría con un pavimento de placa metálica y una altura de agua de 1,5-2,0 cm de una temperatura de 3-4 °C (Gogas y col., Analgesia 3, 1-8, 1997).

En concreto se anestesian las ratas para la CCI; se localiza la trifurcación del nervio ciático y se colocan 4 ligaduras (4-0 ó 5-0 hilo cromado) en circunferencia alrededor del nervio ciático, cerca de la trifurcación. Después de la cirugía se deja que las ratas se recuperen. En los días 4-7 después de la cirugía se evalúa inicialmente si las ratas sufren alodinia inducida por el frío, para ello se colocan los animales individualmente en el baño de agua fría y se anota el total de levantamientos de la pata lesionada efectuados durante un período de tiempo de 1 min: se levanta la pata lesionada y se saca fuera del agua. No se anotan los levantamientos de pata asociados con la locomoción ni con la reacomodación corporal. Las ratas que efectúan más de 5 levantamientos por min o más en los días 4-7 posteriores a la cirugía se considera que sufren la alodinia fría y se utilizan para los estudios posteriores. En los estudios agudos se administran por vía subcutánea (s.c.) el vehículo, el compuesto de referencia o los compuestos de esta invención 30 min antes del ensayo. Se determinan los efectos de la administración repetida de los compuestos de esta invención en la alodinia fría al cabo de 14, 20 o 38 h de la última dosis administrada oralmente del régimen siguiente: administración oral (p.o.) del vehículo, compuesto de referencia o un compuesto de esta invención en intervalos de ~12 h (BID) durante 7 días.

Ejemplo 16

Dolor óseo por cáncer en ratones C3H/HeJ

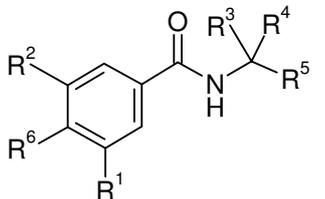
Se determinan los efectos de los compuestos de esta invención en el dolor óseo entre el día 7 y el día 18 después de la inyección intramedular de células de sarcoma 2472 en el fémur distal de ratones C3H/HeJ.

En concreto se cultivan células tumorales NCTC 2472 (American Type Culture Collection, ATCC), de las que previamente se había observado que forman lesiones líticas en el hueso después de la inyección intramedular y se conservan con arreglo a las recomendaciones de la ATCC. Se inyectan directamente unas 10^5 células en la cavidad medular del fémur distal de ratones C3H/HeJ anestesiados. Empezando aproximadamente el día 7, se evalúan los comportamientos nocifensivos espontáneos de los ratones (retrocesos & posturas defensivas), comportamientos nocifensivos evocados por palpaciones (retrocesos & posturas defensivas), posturas defensivas ambulatorias forzadas y uso de las extremidades. Se determinan los efectos de los compuestos de esta invención después de una administración aguda individual (s.c.) en el día 7 – día 15. Se determinan además los efectos de la administración repetida (BID) de los compuestos de esta invención del día 7 al día 15 dentro de la hora 1 después de la primera dosis en los días 7, 9, 11, 13 y 15.

La presente invención se ha descrito con referencia a las formas específicas de ejecución de la misma, pero se da por supuesto para los expertos en la materia que pueden realizarse diversos cambios y pueden sustituirse materiales por otros equivalentes sin apartarse del verdadero espíritu y alcance de la invención. Además, se pueden introducir muchas modificaciones para adaptarla a una situación, material, composición material, proceso, paso o pasos de proceso particulares, al espíritu y alcance objeto de la presente invención. Todas las modificaciones se consideran comprendidas dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

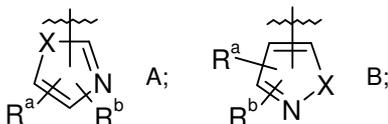
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



5 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

R^1 es un grupo de la fórmula A o fórmula B;



en las que:

10 X es -S- u -O-; y

R^a y R^b con independencia entre sí son hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; (alquil C_{1-6})-sulfonil-alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; halo-alcoxi C_{1-6} ; hetero-alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} ; aminocarbonilo; (alcoxi C_{1-6})carbonilo; o ciano;

15 o R^a y R^b junto con el átomo, al que están unidos, pueden formar un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido; R^2 es fenilo opcionalmente sustituido; piridinilo opcionalmente sustituido; pirimidinilo opcionalmente sustituido; piridazinilo opcionalmente sustituido; o tioenilo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; hetero-alquilo C_{1-6} ; o ciano;

R^4 es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; o hetero-alquilo C_{1-6} ;

o R^3 y R^4 junto con el átomo al que están unidos pueden formar un anillo carbocíclico C_{3-6} ;

20 R^5 es alquilo C_{1-6} ; hetero-alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; N-(alquil C_{1-6})amino; N,N-di-(alquil C_{1-6})-amino; cicloalquilo C_{3-7} ; arilo; heteroarilo; heterociclilo; (cicloalquil C_{3-7})-alquilo C_{1-6} ; aril-alquilo C_{1-6} ; heteroaril-alquilo C_{1-6} ; heterociclil-alquilo C_{1-6} ; heterocicliloxi; ariloxi-alquilo C_{1-6} ; $-(CR^cR^d)_m-C(O)-R^8$ en el que:

m es 0 ó 1;

R^c y R^d con independencia entre sí son hidrógeno; o alquilo C_{1-6} ; y

25 R^8 es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; hetero-alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-7} ; arilo; heteroarilo; heterociclilo; (cicloalquil C_{3-7})-alquilo C_{1-6} ; aril-alquilo C_{1-6} ; heteroaril-alquilo C_{1-6} ; heterociclil-alquilo C_{1-6} ; cicloalquiloxi C_{3-7} ; ariloxi; heteroariloxi; heterocicliloxi; cicloalquiloxi C_{3-7} -alquilo C_{1-6} ; ariloxi-alquilo C_{1-6} ; heteroariloxi-alquilo C_{1-6} ; heterocicliloxi-alquilo C_{1-6} ; o $-NR^9R^{10}$, en el que:

R^9 es hidrógeno; o alquilo C_{1-6} ; y

30 R^{10} es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; hetero-alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-7} ; arilo; heteroarilo; heterociclilo; (cicloalquil C_{3-7})-alquilo C_{1-6} ; aril-alquilo C_{1-6} ; heteroaril-alquilo C_{1-6} ; o heterociclil-alquilo C_{1-6} ;

o R^4 y R^5 junto con el átomo al que están unidos forman un anillo carbocíclico C_{3-6} , que está opcionalmente sustituido por hidroxilo;

o R^4 y R^5 junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterocíclico C_{4-6} que contienen uno o dos

35 heteroátomos elegidos con independencia entre sí entre O, N y S;

o R^3 , R^4 y R^5 junto con el átomo al que están unidos forman un heteroarilo de seis eslabones que tiene uno dos

átomos de nitrógeno y que está opcionalmente sustituido por halógeno, amino o alquilo C_{1-6} ; y

R^6 es alquilo C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} ; halógeno; haloalquilo C_{1-6} ; halo-alcoxi C_{1-6} ; o ciano.

40 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^2 es fenilo sustituido en la posición 4 por metilo o halógeno y opcionalmente sustituido en la posición 2 por halógeno o R^2 es piridin-2-ilo sustituido por metilo o halógeno en la posición 5.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^6 es hidrógeno.

45

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^3 es hidrógeno.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^4 es hidrógeno o metilo.

50 6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 es un grupo de la fórmula A.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es S.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que uno de R^a y R^b es hidrógeno y el otro es alquilo C₁₋₆.
9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁵ es alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; hidroxi-alquilo C₁₋₆; heteroarilo o heterocíclico-alquilo C₁₋₆.
- 5 10. Una composición farmacéutica que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la reivindicación 1.
- 10 11. Un compuesto según la reivindicación 1 para uso en un método para tratar una enfermedad del tracto urinario, elegida entre: una reducción de la capacidad de la vejiga; micción frecuente; incontinencia apremiante; incontinencia por estrés; hiperreactividad de la vejiga; hipertrofia benigna de próstata; prostatitis; hiperreflexia de detrusor; frecuencia urinaria; nocturia; urgencia urinaria; vejiga hiperactiva; hipersensibilidad pélvica; uretritis; prostatitis; síndrome de dolor pélvico; prostatodinia; cistitis; o hipersensibilidad de vejiga idiopática; o una enfermedad asociada con el dolor elegida entre: dolor inflamatorio; dolor quirúrgico; dolor visceral; dolor dental; dolor premenstrual; dolor central; dolor debido a quemaduras; migraña o neuralgia migrañosa periódica; lesiones nerviosas; neuritis; neuralgias; intoxicaciones; lesiones isquémicas; cistitis intersticial; dolor canceroso; infección vírica, parasitaria o bacteriana; lesión postraumática; o dolor asociado con el síndrome del intestino irritable; o un trastorno respiratorio, elegido entre: un trastorno pulmonar obstructivo crónico (COPD), asma o broncoespasmo, dicho método consiste en administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de reivindicación 1.
- 15
- 20 12. El uso de un compuesto definido en la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad del tracto urinario, un estado patológico doloroso o un trastorno respiratorio.