

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 417 182**

(51) Int. Cl.:

C07D 213/12 (2006.01)
C07D 213/14 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2008 E 08863325 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2013 EP 2234976**

(54) Título: **Nuevas arilamidas sustituidas con pirazol**

(30) Prioridad:

17.12.2007 US 7960

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

06.08.2013

(73) Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
GRENZACHERSTRASSE, 124
4070 BASEL, CH**

(72) Inventor/es:

**CHEN, LI;
DILLON, MICHAEL PATRICK;
FENG, LICHUN;
HAWLEY, RONALD CHARLES y
YANG, MINMIN**

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 417 182 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

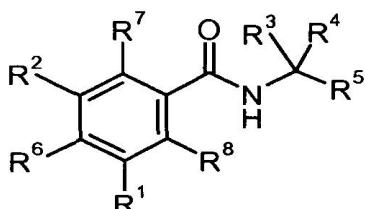
Nuevas arilamidas sustituidas con pirazol

- 5 La presente invención se refiere a compuestos que resultan útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas a receptores purinérgicos P2X, y más particularmente a antagonistas P2X₃ y/o P2X_{2/3} utilizables en el tratamiento de enfermedades, condiciones y trastornos genitourinarios, del dolor, inflamatorios, gastrointestinales y respiratorios.
- 10 La vejiga urinaria es responsable de dos importantes funciones fisiológicas: el almacenamiento de orina y el vaciado de la orina. Este proceso implica dos etapas principales: (1) la vejiga se llena progresivamente hasta que la tensión en sus paredes se incrementa hasta superar un nivel umbral, y (2) se produce un reflejo nervioso, denominado reflejo de micción, que vacía la vejiga o, en caso de que no se produzca, por lo menos provoca un deseo consciente de orinar. Aunque el reflejo de micción es un reflejo autonómico de la médula espinal, también puede ser inhibido o mediado por centros del córtex cerebral o cerebro.
- 15 Las purinas, que actúan mediante purinorreceptores extracelulares, se ha determinado que presentan diversas funciones fisiológicas y patológicas (ver Burnstock, Drug Dev. Res. 28:195-206, 1993). El ATP, y en menor grado la adenosina, pueden estimular las terminaciones de los nervios sensoriales, resultando en dolor intenso y en un incremento pronunciado de la descarga de nervios sensoriales. Los receptores de ATP se han clasificado en dos familias principales, los purinorreceptores P2Y y los purinorreceptores P2X, basándose en la estructura molecular, los mecanismos de transducción y las características farmacológicas. Los purinorreceptores P2Y son receptores acoplados a la proteína G, mientras que los purinorreceptores P2X son una familia de canales catiónicos activados por ATP. Los receptores purinérgicos, en particular los receptores P2X, es conocido que forman homomultímeros o heteromultímeros. Hasta el momento, se han clonado ADNc de varios subtipos de receptor P2X, entre ellos: seis receptores homoméricos: P2X₁, P2X₂, P2X₃, P2X₄, P2X₅ y P2X₇, y tres receptores heteroméricos: P2X_{2/3}, P2X_{4/6} y P2X_{1/5} (ver, por ejemplo, Chen *et al.*, Nature 377:428-431, 1995, y Lewis *et al.*, Nature 377:432-435, 1995, y Burnstock, Neuropharmacol. 36:1127-1139, 1997). La estructura y mapeado cromosómico de la subunidad del receptor P2X3 genómico de ratón también ha sido descrita (Souslova *et al.*, Gene 195:101-111, 1997). *In vitro*, resulta necesaria la coexpresión de las subunidades de receptor P2X₂ y P2X₃ para producir corrientes activadas por ATP con las propiedades observadas en algunas neuronas sensoriales (Lewis *et al.*, Nature 377:432-435, 1995).
- 30 Las subunidades de receptor P2X se encuentran en vías aferentes del urotelio de la vejiga de roedor y del ser humano. Existen datos que sugieren que podría liberarse ATP de 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; Ferguson *et al.*, J. Physiol. 505:503-511, 1997). El ATP liberado de esta manera podría presentar la función de transmitir información a neuronas sensoriales situadas en componentes subepiteliales, por ejemplo la lámina propia suburotelial (Namasivayam *et al.*, BJU Intl. 84:854-860, 1999). Los receptores P2X han sido estudiados en varios tipos de neurona, incluyendo las neuronas sensoriales, simpáticas, parasimpáticas, mesentéricas y centrales (Zhong *et al.*, Br. J. Pharmacol. 125:771-781, 1998). Estos estudios indican que los receptores purinérgicos desempeñan un papel en la neurotransmisión de las vías aferentes de la vejiga y que los moduladores de los receptores P2X potencialmente resultan útiles en el tratamiento de los trastornos de la vejiga y otras enfermedades o condiciones genitourinarias.
- 35 Existen datos recientes que también sugieren un papel para el ATP endógeno y los receptores purinérgicos en respuestas nociceptivas en ratones (Tsuda *et al.*, Br. J. Pharmacol. 128:1497-1504, 1999). La activación inducida por ATP de los receptores P2X en los terminales nerviosos ganglionares de la raíz dorsal en la médula espinal se ha demostrado que estimulan la liberación de glutamato, un neurotransmisor clave implicado en la señalización nociceptiva (Gu y MacDermott, Nature 389:749-753, 1997). Se han identificado receptores P2X₃ en neuronas nociceptivas de la pulpa dental (Cook *et al.*, Nature 387:505-508, 1997). El ATP liberado de las células dañadas puede conducir, de esta manera, a la producción de dolor mediante la activación de receptores que contienen P2X₃ y/o P2X_{2/3} en las terminaciones de nervios sensoriales nociceptivos. Esto es consistente con la inducción de dolor mediante ATP aplicado por vía intradérmica en el modelo humano de base ampolla (Bleehen, Br. J. Pharmacol. 62:573-577, 1978). Se ha demostrado que los antagonistas de P2X son analgésicos en modelos animales (Driessens y Starke, Naunyn Schmiedebergs, Arch. Pharmacol. 350:618-625, 1994). Estos datos sugieren que P2X₂ y P2X₃ participan en la nocicepción y que los moduladores de los receptores P2X potencialmente resultarían útiles como analgésicos.
- 40 Otros trabajos de investigación han demostrado que los receptores P2X₃ se expresan en el colon humano y que se expresan a niveles más altos en el colon inflamado que en el colon normal (Yiangou *et al.*, Neurogastroenterol. Mot. 13:365-69, 2001). Otros investigadores han implicado el receptor P2X₃ en la detección de la distensión o presión intraluminal en el intestino, y en el inicio de las contracciones reflejas (Bian *et al.*, J. Physiol. 551.1:309-22, 2003) y las han asociado a la colitis (Wynn *et al.*, Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 287:G647-57, 2004).

Brouns *et al.* (Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 23:52-61, 2000) han encontrado que los receptores P2X₃ se expresan en los cuerpos neuroepiteliales pulmonares (CNP), implicando el receptor en la transmisión del dolor en el pulmón. Más recientemente, otros han implicado los receptores P2X₂ y P2X₃ en la detección de pO₂ en los CNP pulmonares (Rong *et al.*, J. Neurosci. 23(36): 11315-21, 2003).

5 De acuerdo con lo anteriormente expuesto, existe una necesidad de compuestos que actúen como moduladores de los receptores P2X, incluyendo antagonistas de los receptores P2X₃ y P2X_{2/3}, así como una necesidad de métodos de tratamiento de enfermedades, condiciones y trastornos mediados por los receptores P2X₃ y/o P2X_{2/3}. La presente invención satisface dichas necesidades, así como otras. El documento WO n° 2004099146 da a conocer derivados de benzamida que resultan útiles como inhibidores del receptor P2X₇.

10 La invención proporciona compuestos de fórmula I:



(I)

- 15 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,
en la que:
- 20 R¹ es pirazolilo sustituido opcionalmente,
R² es fenilo sustituido opcionalmente, piridinilo sustituido opcionalmente, pirimidinilo sustituido
opcionalmente,
R³ piridazinilo sustituido opcionalmente o tiofenilo sustituido opcionalmente,
R⁴ es hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, hetero-C₁₋₆-alquilo o ciano,
25 o R³ y R⁴ conjuntamente con el átomo al que se encuentran unidos pueden formar un anillo carbocíclico C₃-
6,
R⁵ es alquilo-C₁₋₆, heteroalquilo-C₁₋₆, haloalquilo-C₁₋₆, N-alquil-C₁₋₆-amino, N,N-dialquil-C₁₋₆-amino,
cicloalquilo-C₃₋₇, arilo, heteroarilo, heterociclico, cicloalquil-C₃₋₇-alquilo-C₁₋₆, heteroarilalquilo-C₁₋₆,
heterociclolalquilo-C₁₋₆, arilalquilo-C₁₋₆, ariloxi-alquilo-C₁₋₆, (CR^aR^b)_m-C(O)-R⁸, en el que: m es 0 ó 1,
30 cada uno independientemente, es hidrógeno o alquilo-C₁₋₆, y
R^a y R^b, es hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, hetero-C₁₋₆-alquilo, cicloalquilo-C₃₋₇, arilo, heteroarilo, heterociclico,
cicloalquil-C₃₋₇-alquilo-C₁₋₆, aril-alquilo-C₁₋₆, heteroaril-alquilo-C₁₋₆, heterociclol-alquilo-C₁₋₆,
cicloalquiloni-C₃₋₇, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloloxi, cicloalquiloni-C₃₋₇-alquilo-C₁₋₆, ariloxialquilo-
C₁₋₆, heteroariloxi-alquilo-C₁₋₆, heterocicloloxi-alquilo-C₁₋₆, o -NR⁹R¹⁰, en el que:
35 R⁹ es hidrógeno o alquilo-C₁₋₆, y R¹⁰ es hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, hetero-alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇,
arilo, heteroarilo, heterociclico, cicloalquil-C₃₋₇-alquilo-C₁₋₆, arilalquilo-C₁₋₆, heteroaril-alquilo-C₁₋₆ o
heterociclol-alquilo-C₁₋₆,
o R⁴ y R⁵ conjuntamente con el átomo al que se encuentran unidos pueden formar un anillo carbocíclico C₃₋₆, el cual se encuentra sustituido opcionalmente con hidroxi,
40 o R⁴ y R⁵ conjuntamente con el átomo al que se encuentran unidos pueden formar un anillo heterocíclico C₄₋₆ que contiene uno
o dos heteroátomos, seleccionado cada uno independientemente de entre O, N y S,
o R³, R⁴ y R⁵, conjuntamente con el átomo al que se encuentran unidos, forman un heteroarilo de seis elementos
que contiene
45 R⁶, R⁷ y R⁸, uno o dos átomos de nitrógeno, y que se sustituye opcionalmente con halo, amino o alquilo-C₁₋₆, y
cada uno independientemente, es hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, alquiloxi-C₁₋₆, halo, haloalquilo-C₁₋₆ o
ciano.

50 La invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, métodos de utilización de los compuestos y métodos de preparación de los compuestos.

55 A menos que se indique lo contrario, las expresiones siguientes utilizadas en la presente solicitud, incluyendo la memoria y las reivindicaciones, presentan las definiciones proporcionadas posteriormente. Debe indicarse que, tal como se utiliza en la memoria y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el" y "la" incluyen los referentes plurales, a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

- El término "agonista" se refiere a un compuesto que incremental a actividad de otro compuesto o sitio de receptor.
- 5 El término "alquilo" se refiere a una fracción hidrocarburo saturada lineal o ramificada monovalente, que consiste únicamente de átomos de carbono y de hidrógeno, que presenta entre uno y doce átomos de carbono. La expresión "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo de uno a seis átomos de carbono, es decir, alquilo-C₁-C₆. Entre los ejemplos de grupos alquilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, n-hexilo, octilo, dodecilo y similares.
- 10 El término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal de dos a seis átomos de carbono o a un radical hidrocarburo monovalente ramificado de tres a seis átomos de carbono, que contiene por lo menos un doble enlace, por ejemplo etenilo, propenilo y similares.
- 15 El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal de dos a seis átomos de carbono o a un radical hidrocarburo monovalente ramificado de tres a seis átomos de carbono, que contiene por lo menos un triple enlace, por ejemplo etinilo, propinilo y similares.
- 20 El término "alquileno" se refiere a un radical hidrocarburo divalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o a un radical hidrocarburo divalente saturado ramificado con tres a seis átomos de carbono, por ejemplo metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno y similares.
- 25 Los términos "alcoxi" y "alquilogoxi", los cuales pueden utilizarse intercambiablemente, se refieren a una fracción de fórmula -OR, en la que R es una fracción alquilo tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de fracciones alcoxi se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, metoxi, etoxi, isopropoxi y similares.
- 30 El término "alcoxialquilo" se refiere a una fracción de fórmula -R^{a'}-O-R^{b'}, en la que R^{a'} es alquilo y R^{b'} es alquileno tal como se define en la presente memoria.
- 35 Entre los grupos de alcoxialquilo ejemplares se incluyen, a título de ejemplo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 1-metil-2-metoxietilo, 1-(2-metoxietilo)-3-metoxipropilo y 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo.
- 40 El término "alquilcarbonilo" se refiere a una fracción de fórmula -R'-R", en la que R' es oxo y R" es alquilo tal como se define en la presente memoria.
- 45 El término "alquilsulfonilo" se refiere a una fracción de fórmula -R'-R", en la que R' es -SO₂- y R" es alquilo tal como se define en la presente memoria.
- 50 El término "alquilsulfonilalquilo" se refiere a una fracción de fórmula -R'-R"-R"', en la que R' es alquileno, R" es -SO₂- y R''' es alquilo tal como se define en la presente memoria.
- 55 El término "alquilamino" se refiere a una fracción de fórmula -NR-R', en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es alquilo tal como se define en la presente memoria.
- 60 El término "alcoxiamino" se refiere a una fracción de fórmula -NR-OR', en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es alquilo tal como se define en la presente memoria.
- 65 El término "alquilsulfanilo" se refiere a una fracción de fórmula -SR, en la que R es alquilo tal como se define en la presente memoria.
- 70 El término "aminoalquilo" se refiere a un grupo -R-R', en el que R' es amino y R es alquileno tal como se define en la presente memoria. El término "aminoalquilo" incluye aminometilo, aminoetilo, 1-aminopropilo, 2-aminopropilo y similares. La fracción amino de "aminoalquilo" puede sustituirse una vez o dos veces con alquilo, proporcionando "alquilaminoalquilo" y "dialquilaminoalquilo", respectivamente. El término "alquilaminoalquilo" incluye metilaminometilo, metilaminoetilo, metilaminopropilo, etilaminoetilo y similares. El término "dialquilaminoalquilo" incluye dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dimetilaminopropilo, N-metil-N-etilaminoetilo, y similares.
- 75 El término "aminoalcoxi" se refiere a un grupo -OR-R', en el que R' es amino y R es alquileno tal como se define en la presente memoria.
- 80 El término "alquilsulfonilamido" se refiere a una fracción de fórmula -NR'SO₂-R, en la que R es alquilo y R' es hidrógeno o alquilo.
- 85 El término "aminocarboniloxialquilo" o "carbamilmalquilo" se refiere a un grupo de fórmula -R-O-C(O)-NR'R", en la que R es alquileno, y R' y R" son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo tal como se define en la presente memoria.

memoria.

El término "alquinilalcoxi" se refiere a un grupo de fórmula -O-R-R', en la que R es alquieno y R' es alquinilo tal como se define en la presente memoria.

5 El término "antagonista" se refiere a un compuesto que reduce o previene la acción de otro compuesto o sitio de receptor.

10 El término "arilo" se refiere a una fracción hidrocarburo aromático cíclico monovalente que consiste de un anillo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico. El grupo arilo puede sustituirse opcionalmente tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de fracciones arilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, fenilo, naftilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azulenilo, oxidifenilo, bifenilo, metilendifenilo, aminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo, difenilisopropilidenilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzodioxililo, benzopiranilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperidinilo, benzopiperazinilo, benzopirrolidinilo, benzomorfolinilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo y similares, incluyendo los derivados parcialmente hidrogenados de los mismos, estando cada uno sustituido opcionalmente.

15 Los términos "arilalquilo" y "aralquilo", los cuales pueden utilizarse intercambiablemente, se refieren a un radical -R^aR^b, en el que R^a es un grupo alquieno y R^b es un grupo arilo tal como se define en la presente memoria; por ejemplo, fenilalquilos tales como bencilo, feniletilo, 3-(3-clorofenil)-2-metilpentilo y similares son ejemplos de arilalquilo.

20 El término "arilsulfonilo" se refiere a un grupo de fórmula -SO₂-R, en la que R es arilo tal como se define en la presente memoria.

25 El término "ariloxi" se refiere a un grupo de fórmula -O-R, en la que R es arilo tal como se define en la presente memoria.

30 El término "aralquiloxi" se refiere a un grupo de fórmula -O-R-R", en la que R es alquieno y R' es arilo tal como se define en la presente memoria.

35 El término "cianoalquilo" se refiere a una fracción de fórmula -R'-R", en la que R' es alquieno tal como se define en la presente memoria y R" es ciano o nitrilo.

40 El término "cicloalquilo" se refiere a una fracción carbocíclica saturada monovalente que consiste de anillos monocíclicos o bicíclicos. El cicloalquilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes, en el que cada sustituyente es, independientemente, hidroxi, alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino, a menos que se indique específicamente lo contrario. Entre los ejemplos de fracciones cicloalquilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares, incluyendo los derivados parcialmente insaturados de los mismos.

45 El término "cicloalquilalquilo" se refiere a una fracción de fórmula -R'-R", en la que R' es alquieno y R" es cicloalquilo tal como se define en la presente memoria.

50 El término "heteroalquilo" se refiere a un radical alquilo tal como se define en la presente memoria, en el que se han sustituido uno, dos o tres átomos de hidrógeno con un sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste de -OR^a, -NR^bR^c y -S(O)_nR^d (en el que n es un número entero entre 0 y 2), aunque el punto de unión del radical heteroalquilo debe encontrarse en un átomo de carbono, en el que R^a es hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, R^b y R^c son, independientemente uno de otro, hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, y en el caso de que n sea 0, R^d es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, y en el caso de que n sea 1 ó 2, R^d es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, acilamino, monoalquilamino o dialquilamino. Entre los ejemplos representativos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxi-1-hidroximetil-etilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-hidroximetiletilo, 3-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-hidroxi-1-metilpropilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilsulfoniletilo, aminosulfonilmetilo, aminosulfoniletilo, aminosulfonilpropilo, metilaminosulfonilmetilo, metilaminosulfoniletilo, metilaminosulfonilpropilo y similares.

55 El término "heteroarilo" se refiere a un radical monocíclico o bicíclico con 5 a 12 átomos anulares que presenta por lo menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos anulares seleccionados de entre N, O o S, siendo C el resto de los átomos anulares, aunque el punto de unión del radical heteroarilo debe ser en un anillo aromático. El anillo heteroarilo puede sustituirse opcionalmente tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de fracciones heteroarilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, imidazolilo opcionalmente sustituido, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, tienilo, benzotienilo, tiofenilo, furanilo, piranilo, piridilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzotiopiranilo,

- 5 bencimidazolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzopiranilo, indolilo, isoindolilo, triazolilo, triazinilo, quinoxalinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolizinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepinilo, diazepinilo, acridinilo y similares, incluyendo los derivados parcialmente hidrogenados de los mismos, encontrándose cada uno sustituido opcionalmente.
- 10 El término "heteroarilalquilo" o "heteroarylalquilo" se refiere a un grupo de fórmula -R-R', en la que R es alquileno y R' es heteroarilo tal como se define en la presente memoria.
- 15 El término "heteroarilsulfonilo" se refiere a un grupo de fórmula -SO₂-R, en la que R es heteroarilo tal como se define en la presente memoria.
- 20 El término "heteroariloxi" se refiere a un grupo de fórmula -O-R, en la que R es heteroarilo tal como se define en la presente memoria.
- 25 Los términos "halo", "halógeno" y "haluro", que pueden utilizarse intercambiablemente, se refieren a un sustituyente flúor, cloro, bromo o yodo.
- 30 El término "haloalquilo" se refiere a alquilo tal como se define en la presente memoria en el que se ha sustituido uno o más hidrógenos con el mismo halógeno o halógenos diferentes. Entre los haloalquilos ejemplares se incluyen -CH₂Cl, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃, perfluoroalquilo (por ejemplo -CF₃) y similares.
- 35 El término "haloalcoxi" se refiere a una fracción de fórmula -OR, en la que R es una fracción haloalquilo tal como se define en la presente memoria. Un haloalcoxi ejemplar es difluorometoxi.
- 40 El término "heterocicloamino" se refiere a un anillo saturado en el que por lo menos un átomo anular es N, NH o N-alquilo y los átomos anulares restantes forman un grupo alquileno.
- 45 El término "heterociclico" se refiere a una fracción saturada monovalente, que consiste de uno a tres anillos, que incorpora uno, dos o tres o cuatro heteroátomos (seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno o azufre). El anillo heterocíclico puede sustituirse opcionalmente tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de fracciones heterocíclico se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, piperidinilo sustituido opcionalmente, piperazinilo, homopiperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, tiadiazolidinilo, benzotiazolidinilo, benzoazolilidinilo, dihidrofurilo, tetrahidrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinil-sulfóxido, tiamorfolinilosulfona, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahdroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, y similares.
- 50 El término "heterocicllalquilo" se refiere a un grupo de fórmula -R-R', en la que R es alquileno y R' es heterocíclico tal como se define en la presente memoria.
- 55 El término "heterociclico" se refiere a una fracción de fórmula -OR, en la que R es heterocíclico tal como se define en la presente memoria.
- 60 El término "heterocicliclalcoxi" se refiere a un grupo de fórmula -OR-R', en la que R es alquileno y R' es heterocíclico tal como se define en la presente memoria.
- 65 El término "hidroxialquilamino" se refiere a una fracción de fórmula -NR-R', en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es hidroxialquilo tal como se define en la presente memoria.
- 70 El término "hidroxialquilaminoalquilo" se refiere a una fracción de fórmula -R-NR'-R", en la que R' es alquileno, R" es hidrógeno o alquilo y R" es hidroxialquilo tal como se define en la presente memoria.
- 75 El término "hidroxicalbonilalquilo" o "carboxialquilo" se refiere a un grupo de fórmula -R-(CO)-OH, en la que R es alquileno tal como se define en la presente memoria.
- 80 El término "hidroxialquilocarbonilalquilo" o "hidroxialcoxycarbonilalquilo" se refiere a un grupo de fórmula -R-C(O)-O-R-OH, en la que R es alquileno, y pueden ser iguales o diferentes.

- 5 El término "hidroxialquilo" se refiere a una fracción alquilo tal como se define en la presente memoria, sustituida con uno o más, preferentemente uno, dos o tres grupos hidroxi, con la condición de que el mismo átomo de carbono no porte más de un grupo hidroxi. Entre los ejemplos representativos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilopropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo.
- 10 El término "hidroxicicloalquilo" se refiere a una fracción cicloalquilo tal como se define en la presente memoria, en el que uno, dos o tres átomos de hidrógeno en el radical cicloalquilo han sido sustituidos con un sustituyente hidroxi. Entre los ejemplos representativos se incluyen, aunque sin limitación, 2-hidroxiciclohexilo, 3-hidroxiciclohexilo ó 4-hidroxiciclohexilo, y similares.
- 15 El término "urea" o "ureido" se refiere a un grupo de fórmula $-NR'-C(O)-NR''R'''$, en el que R', R'' y R''' son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo.
- El término "carbamato" se refiere a un grupo de fórmula $-O-C(O)-NR'R''$, en la que R' y R'' son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo.
- 20 El término "carboxi" se refiere a un grupo de fórmula $-O-C(O)-OH$.
- El término "sulfonamido" se refiere a un grupo de fórmula $-SO_2-NR'R''$, en la que R', R'' y R''' son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo.
- 25 La expresión "sustituido opcionalmente", utilizada en asociación con "arilo", "fenilo", "heteroarilo", "cicloalquilo" o "heterociclico", se refiere a arilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclico que se sustituye opcionalmente de manera independiente con uno a cuatro sustituyentes, preferentemente uno o dos sustituyentes seleccionados de entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, hidroxialquilo, halo, nitro, ciano, hidroxi, alcoxi, amino, acilamino, monoalquilamino, dialquilamino, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, $-COR$, $-SO_2R$ (en el que R es hidrógeno, alquilo, fenilo o fenilalquilo), $-(CR'R'')_n-COOR$ (en el que n es un número entero entre 0 y 5; R' y R'' son, independientemente, 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 entre 0 y 5, R' y R'' son, independientemente, hidrógeno o alquilo, y R^a y R^b son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo). Entre determinados sustituyentes opcionales preferentes para "arilo", "fenilo", "heteroarilo", "cicloalquilo" o "heterociclico" se incluyen alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, ciano, amino y alquilsulfonilo. Son sustituyentes más preferentes, metilo, flúor, cloro, trifluorometilo, metoxi, amino y metanosulfonilo.
- 30 La expresión "grupo saliente" se refiere a un grupo con el significado asociado convencionalmente a la expresión en química orgánica sintética, es decir, un átomo o grupo desplazable bajo condiciones de reacción de sustitución.
- 35 Entre los ejemplos de grupos salientes se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, halógeno, alcanosulfoniloxi o arilensulfoniloxi, tal como metanosulfoniloxi, etanosulfoniloxi, tiometilo, bencenosulfoniloxi, tosiloxi y tieniloxi, dihalofosfinoiloxi, benciloxi opcionalmente sustituido, isopropiloxi, aciloxi y similares.
- 40 El término "modulador" se refiere a una molécula que interactúa con una diana. Entre las interacciones se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, agonista, antagonista y similares, tal como se define en la presente memoria.
- 45 El término "opcional" u "opcionalmente" se refiere a que un suceso o circunstancia descrito posteriormente puede producirse, aunque no necesariamente, y que la descripción incluye casos en los que se produce el suceso o la circunstancia y casos en los que no.
- 50 Los términos "enfermedad" y "estado de enfermedad" se refieren a cualquier enfermedad, condición, síntoma, trastorno o indicación.
- 55 La expresión "solvente orgánico inerte" o "solvente inerte" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a que el solvente es inerte bajo las condiciones de la reacción que se indican conjuntamente con la misma, incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno o diclorometano, dicloroetano, éter dietílico, acetato de etilo, acetona, metiletilcetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, *terc*-butanol, dioxano, piridina y similares. A menos que se indique lo contrario, los solventes utilizados en las reacciones de la presente invención son solventes inertes.
- 60 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a que resulta útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otro modo no deseable, e incluye aceptable para el uso farmacéutico veterinario, así como humano.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" referida a un compuesto se refiere a sales que son farmacéuticamente aceptables, tal como se define en la presente memoria, y que presenta la actividad farmacológica deseada del compuesto parental. Entre dichas sales se incluyen:

5 sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido canforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido mállico, 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 sales formadas al sustituir un protón ácido presente en el compuesto parental por un ión metálico, por ejemplo un ión de metal alcalino, un ión de metal alcalino-térreo, o un ión de aluminio, o al coordinarlo con una base orgánica o inorgánica. Entre las bases orgánicas aceptables se incluyen dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina, trometamina, y similares. Entre las bases inorgánicas aceptables se incluyen hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio e hidróxido de sodio.

10 Las sales farmacéuticamente aceptables son sales formadas a partir de ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, sodio, potasio, calcio, cinc y magnesio.

15 Debe entenderse que entre todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables se incluyen formas de adición de solvente (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) tal como se define en la presente memoria, de la misma sal de adición de ácido.

20 La expresión "grupo protector o "grupo de protección" se refiere al grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo en un compuesto multifuncional, de manera que puede llevarse a cabo una reacción química selectivamente en otro sitio reactivo no protegido en el sentido asociado convencionalmente al mismo en la química sintética.

25 Determinados procedimientos de la presente invención se basan en que los grupos protectores bloquean átomos reactivos de nitrógeno y/o oxígeno presentes en los reactivos. Por ejemplo, las expresiones "grupo protector de amino" y "grupo protector de nitrógeno" se utilizan intercambiablemente en la presente memoria y se refieren a aquellos grupos orgánicos destinados a proteger el átomo de nitrógeno frente a reacciones no deseables durante los procedimientos sintéticos. Entre los grupos protectores de nitrógeno ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, trifluoroacetilo, acetamido, bencilo (Bn), benciloxicarbonilo (carbobenciloxi, CBZ), p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo (BOC) y similares. El experto en la materia conocerá como seleccionar un grupo según su facilidad de eliminación y según la capacidad de resistir las reacciones siguientes.

30 El término "solvatos" se refiere a formas de adición de solvente que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de solvente. Algunos compuestos presentan una tendencia a atrapar una proporción molar fija de moléculas de solvente en el estado sólido cristalino, formando de esta manera un solvato. En el caso de que el solvente sea agua, el solvato formado es un hidrato; en el caso de que el solvente sea alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman mediante la combinación de una o más moléculas de agua con una o más sustancias en las que el agua conserva su estado molecular como H₂O, siendo capaz dicha combinación de formar uno o más hidratos.

35 El término "sujeto" se refiere a mamíferos y a no mamíferos. El término "mamífero" se refiere a cualquier miembro de la clase Mammalia, incluyendo, aunque sin limitación, el ser humano, primates no humanos tales como el chimpancé, y otras especies de simio y mono; animales de granja tales como vacas, caballos, ovejas, cabras y cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio, incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y cobayas, y similares. Entre los ejemplos de no mamíferos se incluyen, aunque sin limitación, aves y similares. El término "sujeto" no se refiere a una edad o sexo particular.

40 La expresión "trastornos del tracto urinario" o "uropatía" utilizada intercambiablemente con "síntomas del tracto urinario" se refiere a cambios patológicos del tracto urinario. Entre los ejemplos de trastornos del trato urinario se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, incontinencia, hipertrofia prostática benigna (HPB), prostatitis, hiperreflexia del detrusor, obstrucción del flujo de salida, micción frecuente, nocturia, urgencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad pélvica, incontinencia de urgencia, uretritis, prostatodinia, cistitis, hipersensibilidad idiopática de la vejiga y similares.

45 Las expresiones "estados de enfermedad asociados al tracto urinario" o "estados de enfermedad del tracto urinario" o "uropatía" utilizados intercambiablemente con "síntomas del tracto urinario" se refieren a cambios patológicos del tracto urinario, o a una disfunción del músculo liso de la vejiga urinaria o de su innervación que provocan trastornos

del almacenamiento o vaciado urinario. Entre los síntomas del tracto urinario se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, vejiga hiperactiva (también conocida como hiperactividad del detrusor), obstrucción del flujo de salida, insuficiencia del flujo de salida e hipersensibilidad pélvica.

- 5 Las expresiones "vejiga hiperactiva" o "hiperactividad del detrusor" incluyen, aunque sin limitarse a ellos, los cambios manifestados sintomáticamente como urgencia, frecuencia, capacidad alterada de la vejiga, incontinencia, umbral de micturición, contracciones inestables de la vejiga, espasticidad esfintérica, hiperreflexia del detrusor (vejiga neurogénica), inestabilidad del detrusor, y similares.
- 10 La expresión "obstrucción del flujo de salida" incluye, aunque sin limitación, hipertrofia prostática benigna (HPB), enfermedad de estenosis uretral, tumores, tasas de flujo reducidas, dificultad para iniciar la micción, urgencia, dolor suprapúbico y similares.
- 15 La expresión "insuficiencia del flujo de salida" incluye, aunque sin limitación, hipermovilidad uretral, deficiencia esfintérica intrínseca, incontinencia mixta, incontinencia por estrés y similares.
- La expresión "hipersensibilidad pélvica" incluye, aunque sin limitación, dolor pélvico, cistitis (celular) intersticial, prostatodinia, prostatitis, vulvadinia, uretritis, orquidalgia, vejiga hiperactiva y similares.
- 20 La expresión "trastorno respiratorio" se refiere, aunque sin limitación, a enfermedad pulmonar obstructiva crónica (TPOC), asma, broncoespasmo y similares.
- La expresión "trastorno gastrointestinal" ("trastorno GI") se refiere, aunque sin limitarse a ellos, a síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad intestinal inflamatoria (EII), trastornos cólicos biliares y otros trastornos biliares, cólicos renales, SII de diarrea dominante, dolor asociado a distensión GI y similares.
- 25 El término "dolor" incluye, aunque sin limitación, dolor inflamatorio, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemaduras, migraña o cefaleas en racimo, lesiones nerviosas, neuritis, neuralgias, envenenamiento, lesiones isquémicas, cistitis intersticial, dolor del cáncer, infección vírica, parasitaria o bacteriana, lesiones post-traumáticas o dolor asociado al síndrome del intestino irritable.
- 30 La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad de un compuesto que, administrada en un sujeto para el tratamiento de un estado de enfermedad, resulta suficiente para llevar a cabo dicho tratamiento para el estado de enfermedad. La "cantidad terapéuticamente efectiva" variará dependiendo del compuesto, estado de enfermedad bajo tratamiento, la severidad de la enfermedad bajo tratamiento, la edad y estado relativo de salud del sujeto, la vía y forma de administración, el criterio del médico responsable o veterinario, y otros factores.
- 35 Las expresiones "las definidas anteriormente" y "las definidas en la presente memoria" en referencia a una variable incorporan por referencia la definición amplia de la variable, así como las definiciones preferentes, más preferentes y todavía más preferentes, en caso de existir.
- 40 El término "tratar" o "tratamiento" de un estado de enfermedad incluye:
- 45 (i) prevenir el estado de enfermedad, es decir, provocar que los síntomas clínicos del estado de enfermedad no se desarrollen en un sujeto que podría estar expuesto o predisposto al estado de enfermedad, pero que todavía no experimenta o muestra síntomas del estado de enfermedad,
- (ii) inhibir el estado de enfermedad, es decir, detener el desarrollo del estado de enfermedad o sus síntomas clínicos, o
- 50 (iii) aliviar el estado de enfermedad, es decir, causar la regresión temporal o permanente del estado de enfermedad o de sus síntomas clínicos.
- 55 Los términos "tratar", "contactar" y "reaccionar" en referencia a una reacción química se refieren a añadir o mezclar dos o más reactivos bajo condiciones apropiadas para producir el producto indicado y/o deseado. Debe apreciarse que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado podría no resultar necesariamente de manera directa de la combinación de dos reactivos añadidos inicialmente, es decir, puede existir uno o más intermediarios producidos en la mezcla que finalmente conduzcan a la formación del producto indicado y/o deseado.
- 60 En general, la nomenclatura utilizada en la presente solicitud se basa en AutoNom™ v.4.0, un sistema computerizado del Beilstein Institute para la generación de nomenclatura sistemática de la IUPAC. Las estructuras químicas mostradas en la presente memoria se prepararon utilizando el programa ISIS® versión 2.2. Cualquier valencia abierta que aparezca en un átomo de carbono, oxígeno, azufre o nitrógeno en las estructuras de la presente invención indica la presencia de un átomo de hidrógeno, a menos que se indique lo contrario. En el caso de que se muestre un anillo heteroarilo nitrogenado con una valencia abierta en un átomo de nitrógeno y se muestren

- variables tales como R^a, R^b o R^c en el anillo heteroarilo, dichas variables pueden unirse o asociarse al nitrógeno de valencia abierta. En el caso de que se encuentre presente un centro quiral en una estructura pero no se muestre estereoquímica específica para el centro quiral, se considera que ambos enantiómeros asociados al centro quiral se encuentran comprendidos en la estructura. En el caso de que una estructura mostrada en la presente memoria exista en múltiples formas tautoméricas, la totalidad de dichos tautómeros se encontrará comprendida en la estructura.
- 5 En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es pirazol-1-ilo sustituido opcionalmente.
- 10 En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es pirazol-3-ilo sustituido opcionalmente.
- 15 En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es pirazol-4-ilo sustituido opcionalmente.
- En muchas realizaciones de fórmula I, R¹ es pirazolilo sustituido opcionalmente una, dos o tres veces, y más preferentemente una vez, con alquilo-C₁₋₆.
- 20 En muchas realizaciones de fórmula I, R¹ es pirazolilo sustituido opcionalmente con alquilo-C₁₋₆ o halo-alquilo-C₁₋₆.
- 25 En muchas realizaciones de fórmula I, R¹ es pirazolilo sustituido opcionalmente con alquilo-C₁₋₆ o halo-alquilo-C₁₋₆, preferentemente una vez, con alquilo-C₁₋₆, halo-alquilo-C₁₋₆, heteroalquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, heterocicliclalquilo-C₁₋₆, alcoxcarbonilo-C₁₋₆, alquilaminocarbonilo-C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo-C₁₋₆, fenilo, heterociclico, cicloalquilo-C₃₋₆, cicloalquil-C₃₋₆-alquilo-C₁₋₆ o ciano.
- 30 En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es pirazolilo sustituido opcionalmente una o dos veces, preferentemente una vez, con alquilo-C₁₋₆, halo-alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, heterociclicl-alquilo-C₁₋₆, alcoxcarbonilo-C₁₋₆, alquilaminocarbonilo-C₁₋₆, dialquil-C₁₋₆-aminocarbonilo, cicloalquilo-C₃₋₆ o cicloalquil-C₃₋₆-alquilo-C₁₋₆.
- 35 En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es pirazolilo sustituido opcionalmente una vez con haloalquilo-C₁₋₄.
- 40 En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es pirazolilo sustituido una vez con heteroalquilo-C₁₋₆ seleccionado de entre hidroxialquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, alquilamino-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆ ó N,N-dialquilamino-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆.
- 45 En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es pirazolilo sustituido opcionalmente una vez con metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, fenilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, etoxicarbonilo, metilamino-carbonilo, dimetil-aminocarbonilo, isopropilamino-carbonilo, 3-metil-oxitán-3-ilo, 1-metoxi-etilo, 1-etoxy-etilo, 2-metoxi-1-metil-etoilo, 1-hidroxietilo, isopropoxi, 1-metil-azetidín-2-ilo, 1-dimetilamino-etilo o dimetilamino-metilo.
- 50 En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es pirazolilo sustituido opcionalmente una vez con metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, etoxicarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo ó 3-metil-oxitán-3-ilo.
- 55 En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es pirazolilo sustituido opcionalmente una vez con haloalquilo-C₁₋₆ seleccionado de entre trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoroetilo ó 2,2-difluoroetilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es fenilo sustituido una o dos veces de manera independiente con halo o metilo.
- 60 En muchas realizaciones de fórmula I, R² es fenilo sustituido en la posición 4 con metilo o halo y opcionalmente sustituido en las posiciones 2 y 6 con halo.
- En muchas realizaciones de fórmula I, R² es fenilo sustituido en la posición 4 con metilo o halo y opcionalmente

sustituido en la posición 2 con halo.

- En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es 4-metilfenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo ó 2-cloro-4-metilfenilo.
- 5 En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es 4-metilfenilo ó 4-clorofenilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es 4-metilfenilo.
- 10 En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es 2-fluoro-4-metilfenilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es 2-cloro-4-fluorofenilo.
- 15 En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es 4-cloro-2-fluorofenilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es 2,4-diclorofenilo.
- 20 En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es 2,4-difluorofenilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es 2-cloro-4-metilfenilo.
- 25 En muchas realizaciones de fórmula I, R² es piridinilo sustituido opcionalmente. Entre los piridinilos ejemplares se incluyen piridín-2-ilo y piridín-2-oná-1-ilo, sustituido cada uno opcionalmente una, dos o tres veces con cualquiera de entre alquilo-C₁₋₆, alquiloxy-C₁₋₆, halo, haloalquilo-C₁₋₆, heteroalquilo-C₁₋₆, alquilsulfonilo-C₁₋₆ o ciano. Entre los piridilos preferentes se incluyen 4-metilpiridín-2-ilo, 4-fluoropiridín-2-ilo y 4-metilpiridín-2-oná-1-ilo.
- 30 En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es piridín-2-ilo sustituido con metilo o halo en la posición 5.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es piridín-2-ilo sustituido con metilo o halo en la posición 5 y sustituido opcionalmente con halo en la posición 3.
- 35 En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es 5-metilpiridín-2-ilo, 5-cloropiridín-2-ilo, 5-fluoropiridín-2-ilo, 5-metil-3-fluoropiridín-2-ilo, 5-metil-3-cloropiridín-2-ilo, 3,5-difluoropiridín-2-ilo ó 3,5-dicloropiridín-2-ilo.
- 40 En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es 5-metilpiridín-2-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es 5-cloropiridín-2-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es 5-fluoropiridín-2-ilo.
- 45 En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es 5-metil-3-fluoropiridín-2-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es 5-metil-3-cloropiridín-2-ilo.
- 50 En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es piridazinilo sustituido opcionalmente. En dichas realizaciones, R² puede ser 6-cloropiridazinilo ó 6-metilpiridazinilo, preferentemente 6-cloropiridazinilo.
- 55 En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es tiofenilo sustituido opcionalmente. En dichas realizaciones, R² puede ser tiofén-2-ilo sustituido opcionalmente con alquilo-C₁₋₆ o halo. Entre los tiofenilos preferentes se incluyen 3-metiltiofén-2-ilo, 5-metiltiofén-2-ilo y 5-clorotiofén-2-ilo.
- 60 En muchas realizaciones de fórmula I, R⁶ es hidrógeno. En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁶ puede ser metilo.
- En muchas realizaciones de fórmula I, R³ es hidrógeno.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁴ es hidrógeno.
- En muchas realizaciones de fórmula I, R³ es alquilo-C₁₋₆. Un alquilo-C₁₋₆ preferente en dichas realizaciones es metilo.

- En muchas realizaciones de fórmula I, R⁴ es alquilo-C₁₋₆. Un alquilo-C₁₋₆ preferente en dichas realizaciones es metilo.
- 5 En muchas realizaciones de fórmula I, R³ es hidrógeno y R⁴ es alquilo-C₁₋₆, preferentemente metilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R³ y R⁴ son hidrógenos.
- 10 En determinadas realizaciones de fórmula I, R³ y R⁴ conjuntamente con el átomo al que se encuentran unidos pueden formar un anillo carbocíclico-C₃₋₆.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R³ y R⁴ conjuntamente con el átomo al que se encuentran unidos pueden formar un grupo ciclopropilo.
- 15 En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁴ y R⁵ conjuntamente con el átomo al que se encuentran unidos pueden formar un anillo carbocíclico-C₃₋₆ que se encuentra sustituido opcionalmente con hidroxi.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁴ y R⁵ conjuntamente con el átomo al que se encuentran unidos pueden formar un grupo ciclopropilo.
- 20 En determinadas realizaciones de fórmula I, R³ es hidrógeno y R⁴ y R⁵ conjuntamente con el átomo al que se encuentran unidos pueden formar un grupo ciclopropilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R³ es hidrógeno y R⁴ y R⁵ conjuntamente con el átomo al que se encuentran unidos pueden formar un grupo ciclopentilo sustituido opcionalmente con hidroxi.
- 25 En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁴ y R⁵ conjuntamente con el átomo al que se encuentran unidos pueden formar un anillo heterocíclico-C₄₋₆ que contiene uno o dos heteroátomos, seleccionado cada uno independientemente, de entre O, N y S.
- 30 En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁴ y R⁵ conjuntamente con el átomo al que se encuentran unidos forman un grupo anular piperidinilo u oxetanilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁴ y R⁵ conjuntamente con el átomo al que se encuentran unidos forman un grupo piperidín-3-ilo o un grupo oxetán-3-ilo.
- 35 En determinadas realizaciones de fórmula I, R³, R⁴ y R⁵ conjuntamente con el átomo al que se encuentran unidos forman un heteroarilo de seis elementos que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, y que se encuentra sustituido opcionalmente con halo, amino o alquilo-C₁₋₆.
- 40 En determinadas realizaciones de fórmula I, R³, R⁴ y R⁵ conjuntamente con el átomo al que se encuentran unidos forman un heteroarilo seleccionado de entre 2-oxo-1,2-dihidropirimidinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo o piridazinilo, cada uno sustituido opcionalmente con metilo o amino.
- 45 En determinadas realizaciones de fórmula I, R³, R⁴ y R⁵ conjuntamente con el átomo al que se encuentran unidos forman un heteroarilo seleccionado de entre 2-oxo-1,2-dihidropirimidín-4-ilo, 2-oxo-1,2-dihidropirimidín-4-ilo, 1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimidín-4-ilo, 6-metilpiridín-3-ilo, piridazín-4-ilo, 6-aminopiridín-2-ilo, 2-aminopirimidín-4-ilo ó 2-aminopirimidín-3-ilo.
- 50 En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁵ es alquilo-C₁₋₆, alquilogi-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, hidroxialquilo-C₁₋₆, alquilsulfanil-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, alquilsulfonil-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, aminoalquilo-C₁₋₆, N-alquilamino-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, N,N-dialquilamino-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, fenilo sustituido opcionalmente, heteroarilo o heterociclicl-alquilo-C₁₋₆.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁵ es N-alquilamino-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆ sustituido con halo.
- 55 En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁵ es alquilogi-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, hidroxialquilo-C₁₋₆, heteroarilo o heterociclicl-alquilo-C₁₋₆.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁵ es alquilogi-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆. Un alquilogi-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆ preferente es metoximetilo.
- 60 En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁵ es hidroxialquilo-C₁₋₆. Un hidroxialquilo-C₁₋₆ preferente es hidroximetilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁵ es heteroarilo.

En determinadas realizaciones 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 y bencimidazolilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente una, dos o tres veces con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, haloalquilo-C₁₋₆, halo, amino, N-alquilamino-C₁₋₆ ó N,N-dialquilamino-C₁₋₆. Más preferentemente, dicho heteroarilo puede sustituirse opcionalmente una o dos veces con un grupo o grupos seleccionados independientemente de entre metilo, etilo, n-propilo, fluoro, cloro, trifluorometilo, amino, metilamino o dimetilamino.

En determinadas realizaciones en las que R⁵ es heteroarilo, dicho heteroarilo puede ser piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo o tiazolilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente una o dos veces con un grupo o grupos seleccionados independientemente de entre metilo, etilo, n-propilo, fluoro, cloro, amino, metilamino o dimetilamino.

En determinadas realizaciones en las que R⁵ es heteroarilo, dicho heteroarilo puede ser piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente una o dos veces con un grupo o grupos seleccionados independientemente de entre metilo, fluoro, cloro, amino, metilamino o dimetilamino.

En determinadas realizaciones de fórmula I, en las que R⁵ es heteroarilo, dicho heteroarilo puede ser tiofen-2-ilo, piridín-2-ilo, piridín-3-ilo, piridín-4-ilo, oxazol-2-ilo, pirimidín-2-ilo, piridazín-4-ilo, pirazín-2-ilo, 5-metilo-pirazín-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-(piridín-4-ilo)-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, piridazín-3-ilo, 2-metil-pirazol-3-ilo, tiazol-5-ilo, 1-metil-imidazol-2-ilo, 6-cloro-pirimidín-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-(piridín-3-il-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, tetrazol-5-ilo, pirazol-3-ilo, 4-amino-2-metil-pirimidín-5-ilo, 2-amino-pirimidín-4-ilo, 6-metoxi-piridazín-3-ilo, 3-oxo-2,3-dihidro-isoxazol-5-ilo, 3-metilo-tiofen-2-ilo, 5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-ilo, 4-metilo-isoxazol-3-ilo, 3-trifluorometilo-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-etyl-pirazol-3-ilo, 5-amino-piridazín-2-ilo, 3-amino-piridazín-2-ilo, 3-cloro-piridazín-2-ilo, 2-amino-pirimidín-5-ilo, 1-metil-imidazol-4-ilo, 6-amino-pirimidín-3-ilo, 6-amino-pirimidín-2-ilo, 2-amino-pirimidín-4-ilo, 2-dimetil-amino-pirimidín-5-ilo, 6-amino-pirimidín-2-ilo, 2-metilamino-pirimidín-4-ilo, 2-dimetilamino-pirimidín-4-ilo, 3-metil-2-dimetilamino-pirimidín-4-ilo, pirimidín-5-ilo, 2-metil-pirimidín-4-ilo, 6-metilamino-pirimidín-3-ilo, 6-dimetilamino-pirimidín-3-ilo, 6-metilamino-pirimidín-4-ilo, 6-dimetilamino-pirimidín-3-ilo, 6-metilamin-pirimidín-3-ilo, 2-metilamino-pirimidín-5-ilo, 6-metil-pirimidín-3-ilo, 4-metil-tiazol-2-ilo, 2,6-dimetil-pirimidín-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridín-2-ilo, 6-metil-pirimidín-2-ilo, 1-etyl-pirazol-3-ilo, 3-metil-pirimidín-2-ilo, 4-metil-tiazol-5-ilo, 1-etyl-imidazol-2-ilo, 1-metil-pirazol-4-ilo, imidazo[4,5-b]piridín-2-ilo, 3,5-difluoro-pirimidín-2-ilo, 6-fluoro-pirimidín-2-ilo, 1,5-dimetilpirazol-3-ilo, 5-metil-pirimidín-2-ilo, 6-trifluorometil-pirimidín-3-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 5-metil-imidazol-2-ilo, 5-metoxi-bencimidazol-2-ilo, [1,2,4]triazol-3-ilo y 8-metil-imidazo[1,2-a]piridín-2-ilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁵ es hidroxiciclil-alquilo-C₁₋₆.

En realizaciones en las que R⁵ es heterociclil-alquilo-C₁₋₆, dicho heterociclil-alquilo-C₁₋₆ puede ser heterociclil-metilo, tal como morfolinometilo, piperidinilmelito, piperazinilmelito, tiomorfolinilmelito, pirrolidinilmelito o azetidinilmelito, la parte heterociclico de cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente una o dos veces con un grupo o grupos seleccionados independientemente de entre metilo, metoxi, halo, metanosulfonilo, oxo o acetilo.

En realizaciones en las que R⁵ es heterociclilmelito, dicho heterociclilmelito puede ser morfolín-4-ilmetilo, 4-metanosulfonil-piperazín-1-ilmetilo, 4-acetil-piperazín-1-ilmetilo, piperidín-1-ilo, tiomorfolin-4-il-metilo, 4-metil-piperazín-1-il-metilo, 3-oxo-piperazín-1-il-metilo, 3-metoxi-piperidín-1-il-metilo, 4-metoxi-piperidín-1-il-metilo, 4-hidroxi-piperidín-1-il-metilo, 1-oxo-tiomorfolin-4-il-metilo, 3-hidroxi-pirrolidín-1-il-metilo, azetidín-3-il-metilo, 4-metanosulfonil-piperidín-1-il-metilo, 4-fluoro-piperidín-1-il-metilo, 4-acetil-3-metil-piperazín-1-il-metilo, 4-acetil-3,5-dimetil-piperazín-1-il-metilo, 2,6-dimetil-morfolin-4-il-metilo, 4,4-difluoro-piperidín-1-il-metilo, 3-fluoro-piperidín-1-il-metilo, 4-metil-4-hidroxi-piperidín-1-il-metilo ó 3-fluoro-4-metoxi-piperidín-1-il-metilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁵ es hidroximetilo, metoximetilo, pirazín-2-ilo ó 5-metil-pirazín-2-ilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁵ es hidroximetilo, metoximetilo, pirazín-2-ilo, 5-metil-pirazín-2-ilo, 6-metil-piridazín-3-ilo ó 1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidín-3-ilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁵ es hidroximetilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁵ es metoximetilo.

- En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁵ es pirazín-2-ilo.
- 5 En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁵ es 5-metilpirazín-2-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁵ es 1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁵ es 6-metilpiridazín-3-ilo.
- 10 En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógenos.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁷ y R⁸ son hidrógenos.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, uno de entre R⁷ y R⁸ es halo o alcoxi-C₁₋₄ y el otro es hidrógeno.
- 15 En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁷ y R⁸ son, cada uno independientemente, halo o alcoxi-C₁₋₄.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, uno de entre R⁷ y R⁸ es fluoro, cloro o metoxi y el otro es hidrógeno.
- 20 En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁷ y R⁸ son, cada uno independientemente, fluoro, cloro o metoxi.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, uno de entre R⁷ y R⁸ es fluoro y el otro es hidrógeno.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, uno de entre R⁷ y R⁸ es cloro y el otro es hidrógeno.
- 25 En determinadas realizaciones de fórmula I, uno de entre R⁷ y R⁸ es metoxi y el otro es hidrógeno.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁷ y R⁸ son fluoro.
- 30 En determinadas realizaciones de fórmula I:
- R¹ es pirazol-3-ilo sustituido en la posición 2 con alquilo-C₁₋₆, haloalquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, hidroxialquilo-C₁₋₆, alquiloamino-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, N,N-dialquiloamino-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₆ ó cicloalquil-C₃₋₆-alquilo-C₁₋₆,
- 35 R² es 4-metilfenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo ó 2-cloro-4-metilfenilo.
- R³ es hidrógeno,
- R⁴ es hidrógeno o metilo, y
- 40 R⁵ es alquilo-C₁₋₆, alquiloxy-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, hidroxialquilo-C₁₋₆, alquilsulfanil-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, alquilsulfonil-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, aminoalquilo-C₁₋₆, N-alquilamino-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, N,N-dialquilamino-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, fenilo sustituido opcionalmente, heteroarilo o heterocicil-alquilo-C₁₋₆.
- En determinadas realizaciones de fórmula I:
- 45 R¹ es pirazol-3-ilo sustituido en la posición 2 con alquilo-C₁₋₆, haloalquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, hidroxialquilo-C₁₋₆, alquiloamino-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, N,N-dialquiloamino-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₆ ó cicloalquil-C₃₋₆-alquilo-C₁₋₆,
- R² es 5-metilpiridín-2-ilo, 5-cloropiridín-2-ilo, 5-fluoropiridín-2-ilo, 5-metil-3-fluoropiridín-2-ilo, 5-metil-3-cloropiridín-2-ilo, 3,5-difluoropiridín-2-ilo ó 3,5-dicloropiridín-2-ilo,
- 50 R³ es hidrógeno,
- R⁴ es hidrógeno o metilo, y
- R⁵ es alquilo-C₁₋₆, alquiloxy-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, hidroxialquilo-C₁₋₆, alquilsulfanil-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, alquilsulfonil-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, aminoalquilo-C₁₋₆, N-alquilamino-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, N,N-dialquilamino-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, fenilo sustituido opcionalmente, heteroarilo o heterocicil-alquilo-C₁₋₆.
- 55 En determinadas realizaciones de fórmula I:
- R¹ es pirazol-3-ilo sustituido en la posición 2 con alquilo-C₁₋₆, haloalquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, hidroxialquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₆ ó cicloalquil-C₃₋₆-alquilo-C₁₋₆,
- 60 R² es 4-metilfenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo ó 2-cloro-4-metilfenilo.
- R³ es hidrógeno,
- R⁴ es hidrógeno o metilo, y

5 R⁵ es hidroximetilo, metoximetilo, morfolín-4-ilmetilo, piperidín-1-ilmetilo sustituido opcionalmente en la posición 4 con metilo, metanosulfonilo o acetilo, 1,1-dioxo-tiomorfólin-1-ilo, piperidín-1-ilmetilo sustituido opcionalmente una o dos veces con un grupo o grupos seleccionados independientemente de entre metilo, metoxi o halo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo o tiazolilo, en el que cada uno de piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo y tiazolilo puede sustituirse opcionalmente una o dos veces con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre metilo, metilamino, dimetilamino y halo.

10 En determinadas realizaciones de fórmula I:

10 R¹ es pirazol-3-ilo sustituido en la posición 2 con alquilo-C₁₋₆, haloalquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, hidroxialquilo-C₁₋₆, alquilamino-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₆ ó cicloalquil-C₃₋₆-alquilo-C₁₋₆,

15 R² es 5-metilpiridín-2-ilo, 5-cloropiridín-2-ilo, 5-fluoropiridín-2-ilo, 5-metil-3-fluoropiridín-2-ilo, 5-metil-3-cloropiridín-2-ilo, 3,5-difluoropiridín-2-ilo ó 3,5-dicloropiridín-2-ilo,

15 R³ es hidrógeno,

15 R⁴ es hidrógeno o metilo, y

20 R⁵ es hidroximetilo, metoximetilo, morfolín-4-ilmetilo, piperidín-1-ilmetilo sustituido opcionalmente en la posición 4 con metilo, metanosulfonilo o acetilo, 1,1-dioxo-tiomorfólin-1-ilo, piperidín-1-ilo sustituido opcionalmente una o dos veces con un grupo o grupos seleccionados independientemente de entre metilo, metoxi o halo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo o tiazolilo, en el que cada uno de piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo y tiazolilo puede sustituirse opcionalmente una o dos veces con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre metilo, metilamino, dimetilamino y halo.

25 En determinadas realizaciones de fórmula I:

25 R¹ es pirazol-3-ilo sustituido en la posición 2 con alquilo-C₁₋₆, haloalquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, hidroxialquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₆ ó cicloalquil-C₃₋₆-alquilo-C₁₋₆,

30 R² es 4-metilfenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo ó 2-cloro-4-metilfenilo.

30 R³ es hidrógeno, y

30 R⁴ y R⁵ conjuntamente forman un grupo ciclopropilo.

35 En determinadas realizaciones de fórmula I:

35 R¹ es pirazol-3-ilo sustituido en la posición 2 con alquilo-C₁₋₆, haloalquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, hidroxialquilo-C₁₋₆, alquilamino-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₆ ó cicloalquil-C₃₋₆-alquilo-C₁₋₆,

40 R² es 5-metilpiridín-2-ilo, 5-cloropiridín-2-ilo, 5-fluoropiridín-2-ilo, 5-metil-3-fluoropiridín-2-ilo, 5-metil-3-cloropiridín-2-ilo, 3,5-difluoropiridín-2-ilo ó 3,5-dicloropiridín-2-ilo,

40 R³ es hidrógeno, y

40 R⁴ y R⁵ conjuntamente forman un grupo ciclopropilo.

45 En determinadas realizaciones de fórmula I:

45 R¹ es pirazol-3-ilo sustituido en la posición 2 con alquilo-C₁₋₆, haloalquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, hidroxialquilo-C₁₋₆, alquilamino-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, N,N-dialquilamino-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₆ ó cicloalquil-C₃₋₆-alquilo-C₁₋₆,

50 R² es 4-metilfenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo ó 2-cloro-4-metilfenilo.

50 R³ es hidrógeno,

50 R⁴ es metilo, y

50 R⁵ es metoximetilo, hidroximetilo, 5-metilpirazin-2-ilo o pirazin-2-ilo.

55 En determinadas realizaciones de fórmula I:

55 R¹ es pirazol-3-ilo sustituido en la posición 2 con alquilo-C₁₋₆, haloalquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, hidroxialquilo-C₁₋₆, alquilamino-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, N,N-dialquilamino-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₆ ó cicloalquil-C₃₋₆-alquilo-C₁₋₆,

60 R² es 5-metilpiridín-2-ilo, 5-cloropiridín-2-ilo, 5-fluoropiridín-2-ilo, 5-metil-3-fluoropiridín-2-ilo, 5-metil-3-cloropiridín-2-ilo, 3,5-difluoropiridín-2-ilo ó 3,5-dicloropiridín-2-ilo,

60 R³ es hidrógeno,

60 R⁴ es metilo, y

60 R⁵ es metoximetilo, hidroximetilo, 5-metilpirazin-2-ilo o pirazin-2-ilo.

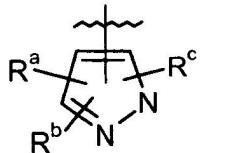
En determinadas realizaciones de fórmula I:

- 5 R¹ es pirazol-3-ilo sustituido en la posición 2 con alquilo-C₁₋₆, haloalquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, hidroxialquilo-C₁₋₆, alquilamino-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, N,N-dialquilamino-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₆ ó cicloalquil-C₃₋₆-alquilo-C₁₋₆,
- 10 R² es 4-metilfenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo ó 2-cloro-4-metilfenilo.
- 10 R³ y R⁴ son hidrógenos, y
- 10 R⁵ es 5-metilpirazin-2-ilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I:

- 15 R¹ es pirazol-3-ilo sustituido en la posición 2 con alquilo-C₁₋₆, haloalquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, hidroxialquilo-C₁₋₆, alquilamino-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, N,N-dialquilamino-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₆ ó cicloalquil-C₃₋₆-alquilo-C₁₋₆,
- 20 R² es 5-metilpiridín-2-ilo, 5-cloropiridín-2-ilo, 5-fluoropiridín-2-ilo, 5-metil-3-fluoropiridín-2-ilo, 5-metil-3-cloropiridín-2-ilo, 3,5-difluoropiridín-2-ilo ó 3,5-dicloropiridín-2-ilo,
- 20 R³ y R⁴ son hidrógenos, y
- 20 R⁵ es 5-metilpiridazin-2-ilo.

En la fórmula I, R¹ puede representarse con un grupo de fórmula A:

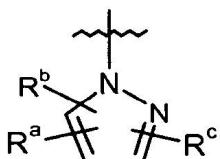


(A);

- 25 en la que:

- 30 R^a y R^b son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, alquilsulfonilo-C₁₋₆, fenilo, amino, N-alquilamino-C₁₋₆, N,N-dialquilamino, haloalquilo-C₁₋₆, haloalcoxi-C₁₋₆, heteroalquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₆, cicloalquil-C₃₋₆-alquilo-C₁₋₆, aminocarbonilo, heterocicliccarbonilo, alcoxycarbonilo-C₁₋₆ o ciano.
- 35 o R^a y R^b conjuntamente con los átomos a los que se encuentran unidos pueden formar un grupo fenilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno sustituido opcionalmente, y
- 35 R^c es hidrógeno, alquilo-C₁₋₆ o haloalquilo-C₁₋₆.

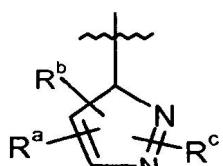
En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es un grupo de fórmula A1:



A1

- 40 en la que R^a, R^b y R^c son tal como se define en la presente memoria.

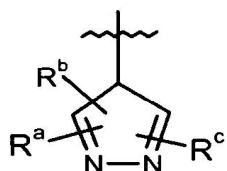
En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es un grupo de fórmula A2:



A2

- 45 en la que R^a, R^b y R^c son tal como se define en la presente memoria.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es un grupo de fórmula A3:



A3

- 5 en la que R^a, R^b y R^c son tal como se define en la presente memoria.
- 10 En determinadas realizaciones de fórmula I, R^a y R^c son hidrógenos y R^b es hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, alquilsulfonilo-C₁₋₆, amino, N-alquilamino-C₁₋₆, N,N-dialquilamino, haloalquilo-C₁₋₆, haloalcoxi-C₁₋₆, heteroalquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₆, cicloalquil-C₃₋₆-alquilo-C₁₋₆, aminocarbonilo, heterociclicarbonilo, alcoxcarbonilo-C₁₋₆ o ciano.
- 15 En realizaciones de fórmula I, en la que R^a o R^b es heteroalquilo-C₁₋₆, dicho heteroalquilo-C₁₋₆ puede seleccionarse de entre hidroxialquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, alquilamino-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆ y N,N-dialquil-C₁₋₆-aminoalquilo-C₁₋₆.
- 20 En determinadas realizaciones de fórmula I, R^a y R^c son hidrógenos y R^b es metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, fenilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 1-metoxietilo, 1-etoxyetilo, 2-metoxi-1-metiletilo, 1-hidroxietilo, isopropoxi, 1-metil-azetidín-2-ilo, 1-dimetilamino-etilo o dimetilamino-metilo.
- 25 En muchas realizaciones de fórmula I, R^a, R^b y R^c son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo-C₁₋₆ o haloalquilo-C₁₋₆.
- 30 En muchas realizaciones de fórmula I, R^a, R^b y R^c son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo-C₁₋₆.
- 35 En determinadas realizaciones de fórmula I, R^a y R^c son hidrógenos y R^b es alquilo-C₁₋₆ o haloalquilo-C₁₋₆.
- 40 En determinadas realizaciones de fórmula I, R^a y R^c son hidrógenos y R^b es N-alquilamino-C₁₋₆.
- 45 En determinadas realizaciones de fórmula I, R^a y R^c son hidrógenos y R^b es N,N-dialquilamino-C₁₋₆.
- 50 En determinadas realizaciones de fórmula I, R^a y R^c son hidrógenos y R^b es haloalquilo-C₁₋₆.
- 55 En determinadas realizaciones de fórmula I, R^a y R^c son hidrógenos y R^b es haloalcoxi-C₁₋₆.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R^a y R^c son hidrógenos y R^b es heteroalquilo-C₁₋₆.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R^a y R^c son hidrógenos y R^b es cicloalquilo-C₃₋₆.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R^a y R^c son hidrógenos y R^b es cicloalquil-C₃₋₆-alquilo-C₁₋₆.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R^a y R^c son hidrógenos y R^b es aminocarbonilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R^a y R^c son hidrógenos y R^b es heterociclicarbonilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R^a y R^c son hidrógenos y R^b es alcoxcarbonilo-C₁₋₆.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R^a y R^c son hidrógenos y R^b es ciano.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R^a y R^c son hidrógenos y R^b es metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1-metoxietilo, 1-etoxielilo, 2-metoxi-1-metiletilo, 1-hidroxietilo o dimetilamino-metilo.

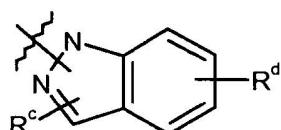
- 5 En determinadas realizaciones de fórmula I, R^a y R^c son hidrógenos y R^b es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, ciclopropilo o ciclopropilmetilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R^a y R^b conjuntamente con los átomos a los que se encuentran unidos forman fenilo sustituido opcionalmente.

- 10 En determinadas realizaciones de fórmula I, R^a y R^b conjuntamente con los átomos a los que se encuentran unidos forman piridinilo sustituido opcionalmente.

- 15 En determinadas realizaciones de fórmula I, R^a y R^b conjuntamente con los átomos a los que se encuentran unidos forman pirimidinilo sustituido opcionalmente.

La expresión "pirazolilo sustituido opcionalmente" tal como se utiliza en la presente memoria incluye pirazolilo que opcionalmente presenta en el mismo un anillo heteroarilo de 6 elementos aromático o nitrogenado. De esta manera, la expresión "pirazol sustituido opcionalmente" incluye indazolilo y pirazolo[1,5-a]piridinilo, así como derivados aza-sustituidos de los mismos. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, en determinadas realizaciones de fórmula I en las que R^a y R^b conjuntamente con los átomos a los que se encuentran unidos forman fenilo sustituido opcionalmente, R¹ puede ser un grupo de fórmula A4:



A4

- 25 en la que R^c y R^d son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, ciano, amino o alquilsulfonilo.

- 30 En muchas realizaciones de fórmula I, R³ es hidrógeno y R⁴ es alquilo-C₁₋₆, preferentemente metilo.

35 En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es 4-metilfenilo ó 4-clorofenilo ó 2-fluoro-4-metilfenilo y R³ es hidrógeno.

- 40 En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es 4-metilfenilo, 4-clorofenilo ó 2-fluoro-4-metilfenilo, R³ es hidrógeno y R⁴ es metilo.

45 En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es 4-metilfenilo, 4-clorofenilo ó 2-fluoro-4-metilfenilo, R³ es hidrógeno, R⁴ es metilo y R⁶ es hidrógeno.

- 50 En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es 4-metilfenilo, R³ es hidrógeno, R⁴ es metilo, R⁶ es hidrógeno y R⁵ es:

55 alquilo-C₁₋₆ seleccionado de entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, n-pentilo e isopentilo,

- 45 heteroalquilo-C₁₋₆ seleccionado de entre alquilo-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, hidroxialquilo-C₁₋₆, alquilsulfanil-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, alquilsulfonil-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, alquilsulfonil-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, aminoalquilo-C₁₋₆, N-alquilamino-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, N,N-dialquilamino-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆ e hidroxialquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇ seleccionado de entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cada uno arilo sustituido opcionalmente,

50 seleccionado de entre fenilo sustituido opcionalmente y naftilo sustituido opcionalmente, heteroarilo seleccionado de entre piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, furanilo, isoxazolilo e isotiazolilo, cada uno sustituido opcionalmente; heterociclico seleccionado de entre piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, piranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, 2-oxa-8-aza-spiro[4.5]decán-8-ilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptán-5-ilo y 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]octán-8-ilo, cada uno sustituido opcionalmente,

- 55 cicloalquil-C₃₋₇-alquilo-C₁₋₇ seleccionado de entre ciclopropil-alquilo-C₁₋₆, ciclobutil-alquilo-C₁₋₆, ciclopentil-alquilo-C₁₋₆ y ciclohexil-alquilo-C₁₋₆, estando la parte cicloalquilo de cada uno sustituida opcionalmente, aril-alquilo-C₁₋₆ seleccionado de entre fenil-alquilo-C₁₋₆ y naftil-alquilo-C₁₋₆, estando la parte arilo de cada uno sustituida opcionalmente,

heteroaralquil-C₁₋₆ seleccionado de entre piridinil-alquilo-C₁₋₆, pirimidinil-alquilo-C₁₋₆, piridazinil-alquilo-C₁₋₆,

- pirazinilalquilo-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 isotiazolilalquilo-C₁₋₆, estando la parte heteroarilo de cada uno sustituida opcionalmente,
- 5 heterociclilalquilo-C₁₋₆ seleccionado de 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-dioxotiomorfolinil-alquilo-C₁₋₆, piranil-alquilo-C₁₋₆, pirrolidinil-alquilo-C₁₋₆, tetrahidrofuranil-alquilo-C₁₋₆, 2-oxa-8-aza-spiro[4.5]decán-8-il-alquilo-C₁₋₆, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptán-5-il-alquilo-C₁₋₆, 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]octán-8-il-alquilo-C₁₋₆, estando la parte heterociclico de cada uno sustituida opcionalmente; ariloxi-alquilo-C₁₋₆ seleccionado de entre fenoxi-alquilo-C₁₋₆ naftiloxi-alquilo-C₁₋₆, estando la parte arilo de cada uno sustituida opcionalmente, o
- 10 -C(O)-R⁸ ó -CH₂-C(O)-R⁸ en la que R⁸ es tal como se define en la presente memoria.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es 4-metilfenilo, 4-clorofenilo ó 2-fluoro-4-metilfenilo, R³ es hidrógeno, R⁴ es metilo, R⁶ es hidrógeno y R⁵ es alcoxi-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, hidroxialquilo-C₁₋₆, morfolín-4-il-alquilo-C₁₋₆, pirazinilo o piperazín-1-il-alquilo-C₁₋₆, en el que la fracción piperazinilo se sustituye opcionalmente en la posición 4 con alquilo-C₁₋₆, alquilcarbonilo-C₁₋₆ o alquilsulfonilo-C₁₋₆.
- 15 En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es 4-metilfenilo, 4-clorofenilo ó 2-fluoro-4-metilfenilo, R³ es hidrógeno, R⁴ es metilo, R⁶ es hidrógeno y R⁵ es metoximetilo, hidroximetilo, morfolín-4-il-metilo, pirazín-2-ilo ó 4-metanosulfonil-piperazín-1-ilo.
- 20 En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es un grupo de fórmula A, R² es 4-metilfenilo, 4-clorofenilo ó 2-fluoro-4-metilfenilo, R³ es hidrógeno, R⁴ es metilo, R⁶ es hidrógeno y R⁵ es alcoxi-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, hidroxialquilo-C₁₋₆, morfolín-4-il-alquilo-C₁₋₆, pirazinilo o piperazín-1-il-alquilo-C₁₋₆, en el que la fracción piperazinilo se sustituye opcionalmente en la posición 4 con alquilo-C₁₋₆, alquilcarbonilo-C₁₋₆ o alquilsulfonilo-C₁₋₆.
- 25 En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es un grupo de fórmula A, R² es 4-metilfenilo, 4-clorofenilo ó 2-fluoro-4-metilfenilo, R³ es hidrógeno, R⁴ es metilo, R⁶ es hidrógeno y R⁵ es metoximetilo, hidroximetilo, morfolín-4-il-metilo, pirazín-2-ilo ó 4-metanosulfonil-piperazín-1-ilo.
- 30 En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es piridín-2-ilo sustituido en la posición 5 con metilo o halo y R³ es hidrógeno.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es piridín-2-ilo sustituido en la posición 5 con metilo o halo y R³ es hidrógeno y R⁴ es metilo.
- 35 En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es piridín-2-ilo sustituido en la posición 5 con metilo o halo y R³ es hidrógeno, R⁴ es metilo y R⁶ es hidrógeno.
- 40 En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es piridín-2-ilo sustituido en la posición 5 con metilo o halo, R³ es hidrógeno, R⁴ es metilo, R⁶ es hidrógeno y R⁵ es alquilo-C₁₋₆ seleccionado de entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo e isopentilo; heteroalquilo-C₁₋₆ seleccionado de entre alquilogli-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, hidroxi-alquilo-C₁₋₆, alquilo-C₁₋₆-sulfanil-alquilo-C₁₋₆, alquilsulfonil-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, aminoalquilo-C₁₋₆, N-alquilamino-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, N,N-dialquilamino-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆ e hidroxialquilogli-C₁₋₆; cicloalquilo-C₃₋₇ seleccionado de entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cada uno sustituido opcionalmente; arilo seleccionado de entre fenilo sustituido opcionalmente y naftilo sustituido opcionalmente; heteroarilo seleccionado de entre piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, furanilo, isoxazolilo y isotiazolilo, estando cada uno sustituido opcionalmente; heterociclico seleccionado de entre piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, piranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, 2-oxa-8-aza-spiro[4.5]decán-8-ilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptán-5-ilo y 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]octán-8-ilo, estando cada uno sustituido opcionalmente; cicloalquil-C₃₋₇-alquilo-C₁₋₆ seleccionado de entre ciclopropil-alquilo-C₁₋₆, ciclobutil-alquilo-C₁₋₆, ciclopentil-alquilo-C₁₋₆ y ciclohexil-alquilo-C₁₋₆, estando la parte cicloalquilo de cada uno sustituida opcionalmente; aril-alquilo-C₁₋₆ seleccionado de entre fenil-alquilo-C₁₋₆ y naftil-alquilo-C₁₋₆, estando la parte arilo de cada uno sustituida opcionalmente; heteroaril-alquilo-C₁₋₆ seleccionado de entre piridinil-alquilo-C₁₋₆, pirimidinil-alquilo-C₁₋₆, piridazinil-alquilo-C₁₋₆, pirazinil-alquilo, furanil-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, tienil-alquilo-C₁₋₆, pirrolil-alquilo-C₁₋₆, oxazolil-alquilo-C₁₋₆, tiazolil-alquilo-C₁₋₆, itnidazolil-alquilo-C₁₋₆, isoxazolil-alquilo-C₁₋₆ e isotiazolil-alquilo-C₁₋₆, estando la parte heteroarilo de cada uno sustituida opcionalmente; heterociclik-alquilo-C₁₋₆ seleccionado de 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-spiro[4.5]decán-8-il-alquilo-C₁₋₆, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptán-5-il-alquilo-C₁₋₆, 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]octán-8-il-alquilo-C₁₋₆, estando la parte heterociclico de cada uno sustituida opcionalmente; ariloxi-alquilo-C₁₋₆ seleccionado de entre fenoxi-alquilo-C₁₋₆ y naftiloxi-alquilo-C₁₋₆, estando la parte arilo de cada uno sustituida opcionalmente; ó -C(O)-R⁸ ó -CH₂-C(O)-R⁸, en la que R⁸ es tal como se define en la presente memoria.

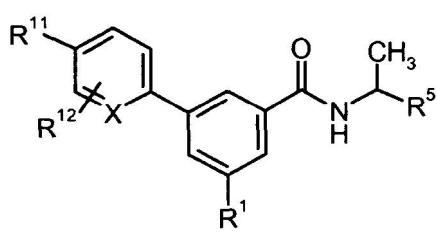
5 En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es piridín-2-ilo sustituido en la posición 5 con metilo o halo, R³ es hidrógeno, R⁴ es metilo, R⁶ es hidrógeno y R⁵ es alcoxi-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, hidroxialquilo-C₁₋₆, morfolín-4-il-alquilo-C₁₋₆, pirazinilo o piperazín-1-il-alquilo-C₁₋₆, en el que la fracción piperazinilo se sustituye opcionalmente en la posición 4 con alquilo-C₁₋₆, alquilcarbonilo-C₁₋₆ o alquilsulfonilo-C₁₋₆.

10 En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es piridín-2-ilo sustituido en la posición 5 con metilo o halo, R³ es hidrógeno, R⁴ es metilo, R⁶ es hidrógeno y R⁵ es 5-metoximetilo, hidroximetilo, morfolín-4-il-metilo, pirazín-2-ilo ó 4-metanosulfonil-piperazín-1-ilo.

15 En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es piridín-2-ilo sustituido en la posición 5 con metilo o halo, R³ es hidrógeno, R⁴ es metilo, R⁶ es hidrógeno y R⁵ es alcoxi-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, hidroxialquilo-C₁₋₆, morfolín-4-il-alquilo-C₁₋₆, pirazinilo o piperazín-1-il-alquilo-C₁₋₆, en el que la fracción piperazinilo se sustituye opcionalmente en la posición 4 con alquilo-C₁₋₆, alquilcarbonilo-C₁₋₆ o alquilsulfonilo-C₁₋₆.

20 En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es un grupo de fórmula A, R² es piridín-2-ilo sustituido en la posición 5 con metilo o halo, R³ es hidrógeno, R⁴ es metilo, R⁶ es hidrógeno y R⁵ es metoximetilo, hidroximetilo, morfolín-4-il-metilo, pirazín-2-ilo ó 4-metanosulfonil-piperazín-1-ilo.

25 En determinadas realizaciones de fórmula I, los compuestos de la invención son más específicamente de fórmula II:



II;

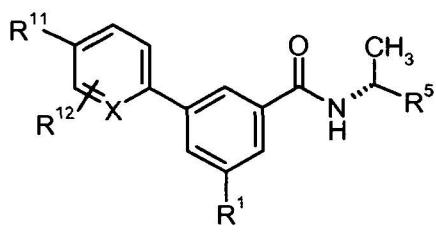
25 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,
en la que:

X es C o N,

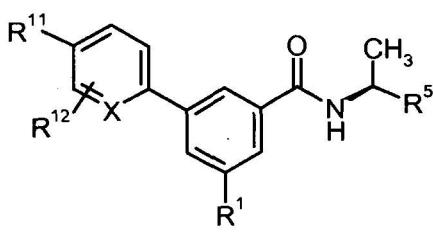
R¹¹ y R¹² son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, alquiloxy-C₁₋₆, halo, haloalquilo-C₁₋₆, haloalcoxi-C₁₋₆, heteroalquilo-C₁₋₆, alquilsulfonilo-C₁₋₆, o ciano, y

30 R¹ y R⁵ son tal como se define en la presente memoria.

En determinadas realizaciones de fórmula II, los compuestos de la invención son de fórmula IIIa ó IIIb:



IIIa;

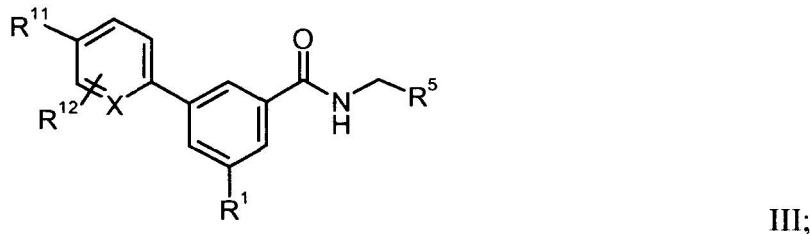


IIIb;

35 en las que X, R¹, R⁵, R¹¹ y R¹² son tal como se define en la presente memoria.

En determinadas realizaciones de fórmula I, los compuestos de la invención son más específicamente de fórmula III:

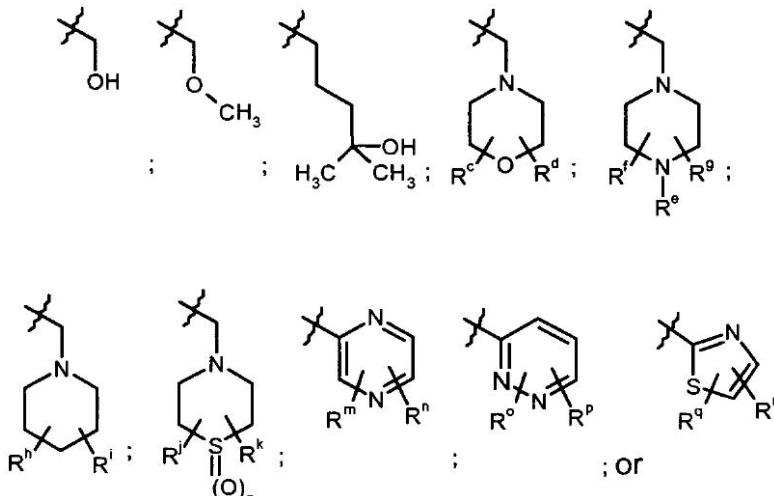
40



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que Q, R¹, R⁵, R¹¹ y R¹² son tal como se define en la presente memoria.

5

En determinadas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, IIa, IIb ó III, R^5 es:

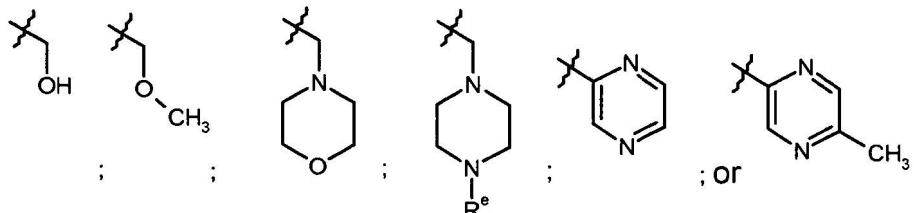


10

en la que:

15 n es 0, 1 ó 2, R^c y R^d son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo-C₁₋₆, R^e es hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, acetilo o alquilsulfonilo-C₁₋₆, R^f y R^g son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo-C₁₋₆, R^h y Rⁱ son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, fluoro, hidroxi o alquiloxi-C₁₋₆, R^j y R^k son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo-C₁₋₆, y R^m, Rⁿ, R^o, R^p, R^q y R^r, cada uno independientemente, es hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, halo, alcoxi-C₁₋₆, alquilsulfonil-C₁₋₆-haloalquilo-C₁₋₆, o ciano.

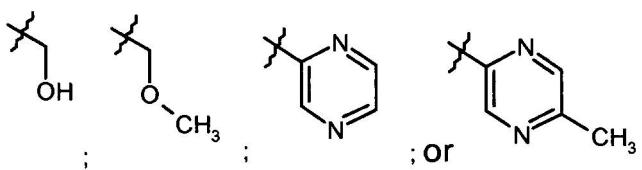
20 En determinadas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, IIa, IIb ó III, R^5 es:



en las que R^e es tal como se define en la presente memoria.

25

En determinadas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, IIa, IIb ó III, R^5 es:



en las que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R^a, R^b, R^c, R^d y R^e son alquilos o contienen una fracción alquilo, siendo dicho alquilo preferentemente alquilo inferior, es decir, alquilo-C₁₋₆, y más preferentemente, alquilo-C₁₋₄.

La invención proporciona además compuestos para la utilización en métodos de tratamiento de una enfermedad o condición mediada, o de otra manera asociada, a un antagonista del receptor P2X₃, un antagonista del receptor P2X_{2/3}, o ambos, comprendiendo el método administrar en un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de la invención.

La enfermedad puede ser una enfermedad genitourinaria o una enfermedad del tracto urinario. En otros casos, la enfermedad puede ser una enfermedad asociada a dolor. La enfermedad del tracto urinario puede ser: capacidad reducida de la vejiga, micción frecuente, incontinencia de urgencia, incontinencia por estrés, hipersensibilidad de la vejiga, hipertrrofia prostática benigna, prostatitis, hiperreflexia del detrusor, freumbral de micturición, contracciones inestables de la vejiga, espasticidad esfintérica, hiperreflexia del detrusor (vejiga neurogénica), inestabilidad del detrusor, micción frecuente, nocturia, urgencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad pélvica, uretritis, prostatitis, síndrome del dolor pélvico, prostatodinia, cistitis o hipersensibilidad idiopática de la vejiga.

La enfermedad asociada a dolor puede ser: dolor inflamatorio, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemaduras, migraña o cefaleas en racimo, lesiones nerviosas, neuritis, neuralgias, envenenamiento, lesiones isquémicas, cistitis intersticial, dolor del cáncer, infección vírica, parasitaria o bacteriana, lesiones post-traumáticas o dolor asociado al síndrome del intestino irritable.

La enfermedad puede ser un trastorno respiratorio, tal como el trastorno pulmonar obstructivo crónico (TPOC), el asma o el broncoespasmo, o un trastorno gastrointestinal (GI) tal como el síndrome del intestino irritable (SII), la enfermedad intestinal inflamatoria (EI), los cólicos biliares y otros trastornos biliares, los cólicos renales, SII de diarrea dominante y dolor asociado a distensión GI.

En la Tabla 1 se muestran compuestos representativos según los métodos de la invención.

TABLA 1

nº	Nombre (Autonomy™)	MP/M+H
1	(2-Metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bifenil-3-carboxílico	364
2	(2-Metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-(1H-pirazol-4-il)-bifenil-3-carboxílico	350
3	(2-Metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-indazol-1-il-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	400
4	Etil-éster de ácido 5-isopropil-1-[5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-1H-pirazol-3-carboxílico	464
5	Dimetilamida de ácido 5-isopropil-1-[5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-1H-pirazol-3-carboxílico	463
6	Metilamida de ácido 5-isopropil-1-[5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-1H-pirazol-3-carboxílico	449
7	isopropilamida de ácido 5-isopropil-1-[5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-1H-pirazol-3-carboxílico	477
8	Etil-éster de ácido 1[5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	436
9	Isopropilamida de ácido 1[5-(2-Metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	449
10	Dimetilamida de ácido 1[5-(2-Metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	435
11	Metilamida de ácido 1[5-(2-Metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	421
12	(2-Metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-(3-metil-pirazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	364
13	(2-Metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	378
14	(2-Metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-bifenil-3-carboxílico	364
15	(2-Metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-bifenil-3-	392

	carboxílico	
16	(1-Pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-bifenil-3-carboxílico	426
17	(1-Pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico acid	426
18	(2-Metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	392
19	(2-Hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	378
20	((S)-2-Hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	378
21	((S)-2-Metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	392
22	((R)-1-Metil-2-morfolín-4-il-etil)-amida de ácido 5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	447
23	[(R)-2-(1,1-Dioxo-1λ6-tiomorfolín-4-il)-1-metil-etil]-amida de ácido 5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	495
24	(2-Hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-fluoro-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	396
25	3-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-5-(5-metil-piridín-2-il)-N-(1-pirazín-2-il-etil)-benzamida	427
26	3-(3-Cloro-5-metil-piridín-2-il)-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-N-(1-pirazín-2-il-etil)-benzamida	461
27	3-(5-isopropil-pirazol-1-il)-5-(5-metil-piridín-2-il)-N-(1-pirazín-2-il-etil)-benzamida	
28	N-(2-Hidroxi-1-metil-etil)-3-(5-isopropil-pirazol-1-il)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida	379
29	3-(2-Etil-2H-pirazol-3-il)-5-(5-metil-piridín-2-il)-N-(1-pirazín-2-il-etil)-benzamida	413
30	3-(2-Etil-2H-pirazol-3-il)-N-(2-hidroxi-1-metil-etil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida	365
31	N-Ciclopropil-3-(2-isobutil-2H-pirazol-3-il)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida	375
32	3-(3-Fluoro-5-metil-piridín-2-il)-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-N-(1-pirazín-2-il-etil)-benzamida	445
33	3-(3-Fluoro-5-metil-piridín-2-il)-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-N-(5-metil-pirazín-2-ilmetil)-benzamida	445
34	3-(3-Fluoro-5-metil-piridín-2-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-benzamida	397
35	N-Ciclopropil-3-(3-fluoro-5-metil-piridín-2-il)-5-(2-isopropil-2H-pyrazolo-1-3-il)-benzamida	379
36	3-(5-Cloropiridín-2-il)-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-N-(1-pirazín-2-il-etil)-benzamida	447
37	3-(5-Cloropiridín-2-il)-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-N-(5-metil-pirazín-2-ilmetil)-benzamida	447
38	N-(5-Metil-pirazín-2-ilmetil)-3-(5-metil-piridín-2-il)-5-(2-propil-2H-pirazol-3-il)-benzamida	427
39	3-(5-Metil-piridín-2-il)-5-(2-propil-2H-pyrazolo-1-3-il)-N-(1-pirazín-2-il-etil)-benzamida	427
40	N-((S)-2-Hidroxi-1-metil-etil)-3-(5-metil-piridín-2-il)-5-(2-propil-2H-pirazol-3-il)-benzamida	379
41	N-Ciclopropil-3-(5-metil-piridín-2-il)-5-(2-propil-2H-pirazol-3-il)-benzamida	361
42	3-(5-Cloropiridín-2-il)-5-(2-ethyl-2H-pirazol-3-il)-N-(5-metil-pirazín-2-ilmetil)-benzamida	433
43	3-(5-Cloropiridín-2-il)-5-(2-ethyl-2H-pirazol-3-il)-N-(1-pirazín-2-il-etil)-benzamida	433
44	3-(5-Cloropiridín-2-il)-5-(2-ethyl-2H-pirazol-3-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-benzamida	385
45	3-(5-Cloropiridín-2-il)-N-ciclopropil-5-(2-ethyl-2H-pirazol-3-il)-benzamida	367
46	N-((S)-2-Hidroxi-1-metil-etil)-3-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida	379
47	N-(5-Amino-pirazín-2-ilmetil)-3-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida	428
48	4'-Metil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-bifenil-3-carboxílico acid (5-metil-pirazín-2-ilmetil)-amida	398
49	(1-Pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-bifenil-3-carboxílico	398
50	((S)-2-Hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-bifenil-3-carboxílico	350
51	N-(5-Metil-pirazín-2-ilmetil)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida	399
52	3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-5-(5-metil-piridín-2-il)-N-(1-pirazín-2-il-etil)-benzamida	399
53	N-((S)-2-Hidroxi-1-metil-etil)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida	351
54	N-Ciclopropil-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida	333
55	3-(5-Cloropiridín-2-il)-N-(5-metil-pirazín-2-ilmetil)-5-(2-propil-2H-pirazol-3-il)-benzamida	447
56	3-(5-Cloropiridín-2-il)-5-(2-propil-2H-pirazol-3-il)-N-(1-pirazín-2-il-etil)-benzamida	447
57	3-(5-Cloropiridín-2-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-5-(2-propil-2H-pirazol-3-il)-benzamida	399
58	3-(5-Cloropiridín-2-il)-N-ciclopropil-5-(2-propil-2H-pirazol-3-il)-benzamida	381
59	N[(R)-2-(4-Acetyl-piperazin-1-il)-1-metil-etil]-3-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida	489
60	3-(5-Cloropiridín-2-il)-5-(2-isobutil-2H-pirazol-3-il)-N-(1-pirazín-2-il-etil)-benzamida	461
61	3-(5-Cloropiridín-2-il)-5-(2-isobutil-2H-pirazol-3-il)-N-(5-metil-pirazín-2-ilmetil)-benzamida	461
62	N[(R)-2-(4-Acetyl-piperazin-1-il)-1-metil-etil]-3-(5-cloro-piridín-2-il)-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-	509

	benzamida	
63	3-(5-Cloropiridín-2-il)-N-ciclopropil-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-benzamida	381
64	3-(5-Cloropiridín-2-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-benzamida	399
65	3-(2-Ciclopropilmetil-2H-pirazol-3-il)-N-(5-metil-pirazín-2-ilmetil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida	439
66	3-(2-Ciclopropilmetil-2H-pirazol-3-il)-5-(5-metil-piridín-2-il)-N-(1-pirazín-2-il-etil)-benzamida	439
67	3-(2-Ciclopropilmetil-2H-pirazol-3-il)-N-((S)-2-hidroxi-1metil-etil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida	391
68	N-Ciclopropil-3-(2-ciclopropilmetil-2H-pirazol-3-il)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida	373
69	3-(2-Ciclobutil-2H-pirazol-3-il)-N-(5-metil-pirazín-2-ilmetil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida	439
70	3-(2-Ciclobutil-2H-pirazol-3-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida	391
71	3-(2-Ciclobutil-2H-pirazol-3-il)-N-ciclopropil-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida	373
72	3-(2-Isobutil-2H-pirazol-3-il)-N-(5-metil-pirazín-2-ilmetil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida	441
73	3-(2-Isobutil-2H-pirazol-3-il)-5-(5-metil-piridín-2-il)-N-(1-pirazín-2-il-etil)-benzamida	441
74	N-Ciclopropil-3-(2-isobutil-2H-pirazol-3-il)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida	375
75	3-(3-Fluoro-5-metil-piridín-2-il)-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-N-(5-metil-pirazín-2-ilmetil)-benzamida	445
76	3-(2-Isopropil-2H-pirazol-3-il)-N-(5-metil-pirazín-2-ilmetil)-5-(5-metil-pyrid in-2-il)-benzamida	427
77	3-(3-Cloro-5-metil-piridín-2-il)-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-N-(5-metil-pirazín-2-ilmetil)-benzamida	461
78	3-(5-Isopropil-pirazol-1-il)-N-(5-metil-pirazín-2-ilmetil)-5(5-metil-piridín-2-il)-benzamida	427
79	N-(5-Metil-pirazín-2-ilmetil)-3(5-metil-piridín-2-il)-5-(5-trifluorometil-pirazol-1-il)-benzamida	453
80	N-(5-Metil-pirazín-2-ilmetil)-3(5-metil-piridín-2-il)-5-(3-trifluorometil-pirazol-1-il)-benzamida	453
81	3-(5-Metil-piridín-2-il)-N-(1-pirazín-2-il-etil)-5-(5-trifluorometil-pirazol-1-il)-benzamida	453
82	N-Ciclopropil-3-(5-metil-piridín-2-il)-5-(5-trifluorometil-pirazol-1-il)-benzamida	
83	3-(5-Isobutil-pirazol-1-il)-N-(5-metil-pirazín-2-ilmetil)-5(5-metil-piridín-2-il)-benzamida	441
84	3-(5-Isobutil-pirazol-1-il)-5-(5-metil-piridín-2-il)-N-(1-pirazín-2-il-etil)-benzamida	441
85	N-((S)-2-Hidroxi-1-metil-etil)-3-(5-isobutil-pirazol-1-il)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida	393
86	N-Ciclopropil-3-(5-isobutil-pirazol-1-il)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida	375
87	3-(5-Metil-piridín-2-il)-5-(3-pentafluoroetyl-pirazol-1-il)-N-(1-pirazín-2-il-etil)-benzamida	503
88	N-(5-Metil-pirazín-2-ilmetil)-3-(5-metil-piridín-2-il)-5-(3-pentafluoroetyl-pirazol-1-il)-benzamida	503
89	N-Ciclopropil-3-(5-metil-piridín-2-il)-5-(3-pentafluoroetyl-pirazol-1-il)-benzamida	437
90	3-(5-Cloropiridín-2-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-5-(2-isobutil-2H-pirazol-3-il)-benzamida	
91	3-(5-Cloropiridín-2-il)-N-ciclopropil-5-(2-isobutil-2H-pirazol-3-il)-benzamida	
92	3-(2-terc-Butil-2H-pirazol-3-il)-N-(5-metil-pirazín-2-ilmetil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida	
93	3(2-terc-Butil-2H-pirazol-3-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida	
94	3-(2-Isopropil-2H-pirazol-3-il)-N-(6-metil-piridazín-3-ilmetil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida	
95	3-(2-Isobutil-2H-pirazol-3-il)-N-(6-metil-piridazín-3-ilmetil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida	
96	3[2-(3-Metil-oxetán-3-ilmetil)-2H-pirazol-3-il]-N-(5-metil-pirazín-2-ilmetil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida	
97	N-((S)-2-Hidroxi-1-metil-etil)-3[2-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-2H-pirazol-3-il]-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida	
98	3-(5-Cloro-piridín-2-il)-N-(6-metil-piridazín-3-ilmetil)-5(2-propil-2H-pirazol-3-il)-benzamida	
99	3-(2-Ciclopropilmetil-2H-pirazol-3-il)-N-(6-metil-piridazín-3-ilmetil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida	
100	3-(2-Isopropoxi-2H-pirazol-3-il)-N-(5-metil-pirazín-2-ilmetil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida	
101	3-(5-Isobutil-pirazol-1-il)-N-(6-metil-piridazín-3-ilmetil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida	441

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante una diversidad de métodos ilustrados en los esquemas de reacción sintética mostrados y descritos posteriormente.

- 5 Las materias primas y reactivos utilizados en la preparación de estos compuestos generalmente se encuentran disponibles de proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., o se preparan mediante métodos conocidos por el experto en la materia siguiendo procedimientos indicados en referencias estándares. Los esquemas de reacción sintética siguientes son meramente ilustrativos de algunos métodos mediante los que pueden sintetizarse los compuestos de la invención y el experto en la materia podrá concebir y llevar a cabo diversas modificaciones de estos esquemas de reacción sintética tras hacer referencia a la exposición contenida en la presente solicitud.
- 10

Las materias primas y los intermediarios de los esquemas de reacción sintética pueden aislarse y purificarse si se desea utilizando técnicas convencionales, incluyendo, aunque sin limitarse a ellas, la filtración, la destilación, la cristalización, la cromatografía, y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse por medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

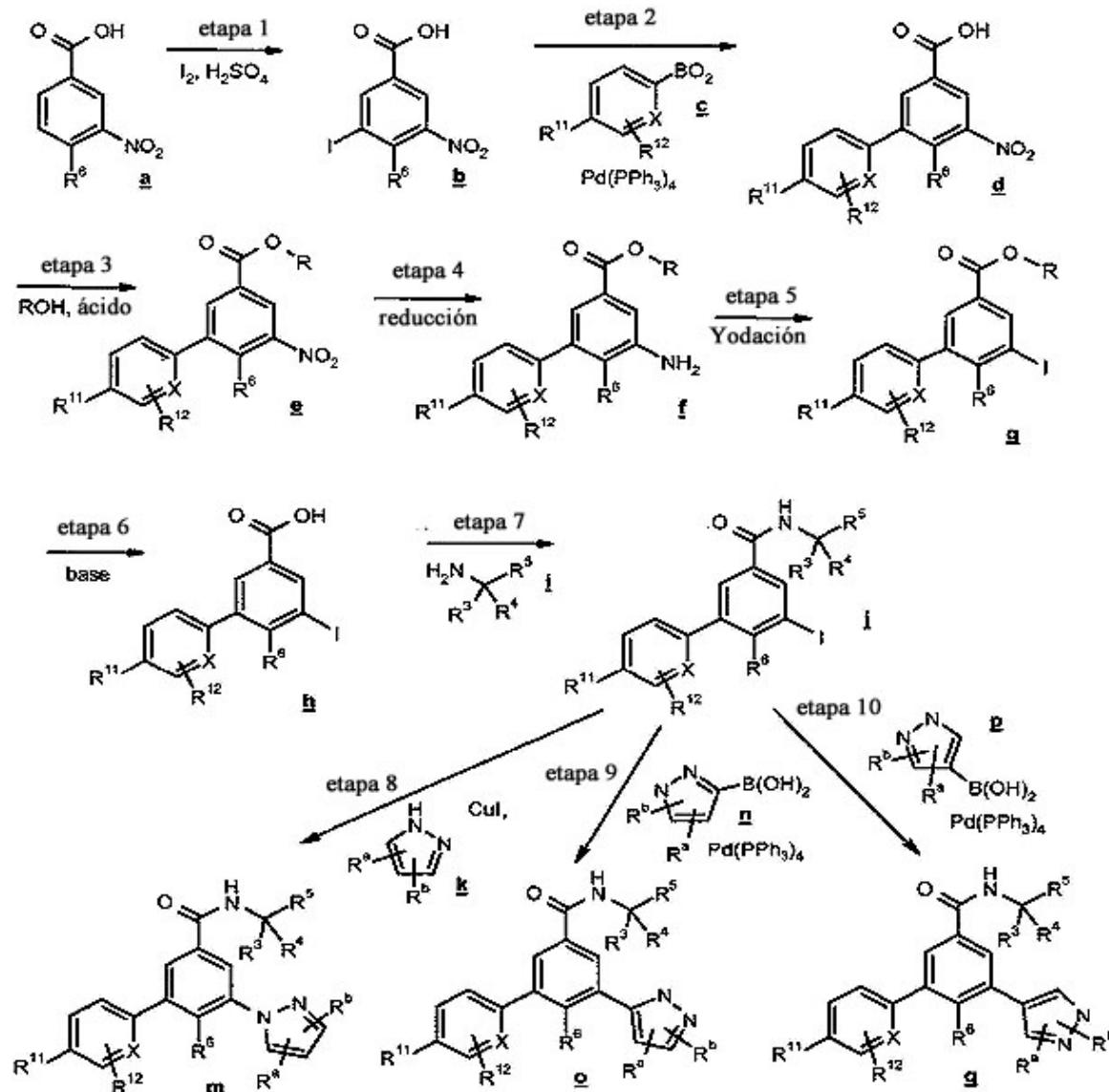
5

A menos que se indique lo contrario, las reacciones descritas en la presente memoria preferentemente se llevan a cabo bajo una atmósfera inerte a presión atmosférica en un intervalo de temperaturas de entre aproximadamente -78°C y aproximadamente 150°C, más preferentemente de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 125°C, y todavía más preferente y convenientemente a aproximadamente la temperatura ambiente (TA), por ejemplo aproximadamente 20°C.

El Esquema A a continuación ilustra un procedimiento sintético utilizable para preparar compuestos específicos de fórmula I, en la que Y es un grupo saliente opcional, R es alquilo inferior, y X, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹¹, R¹², R^a y R^b son tal como se define en la presente memoria.

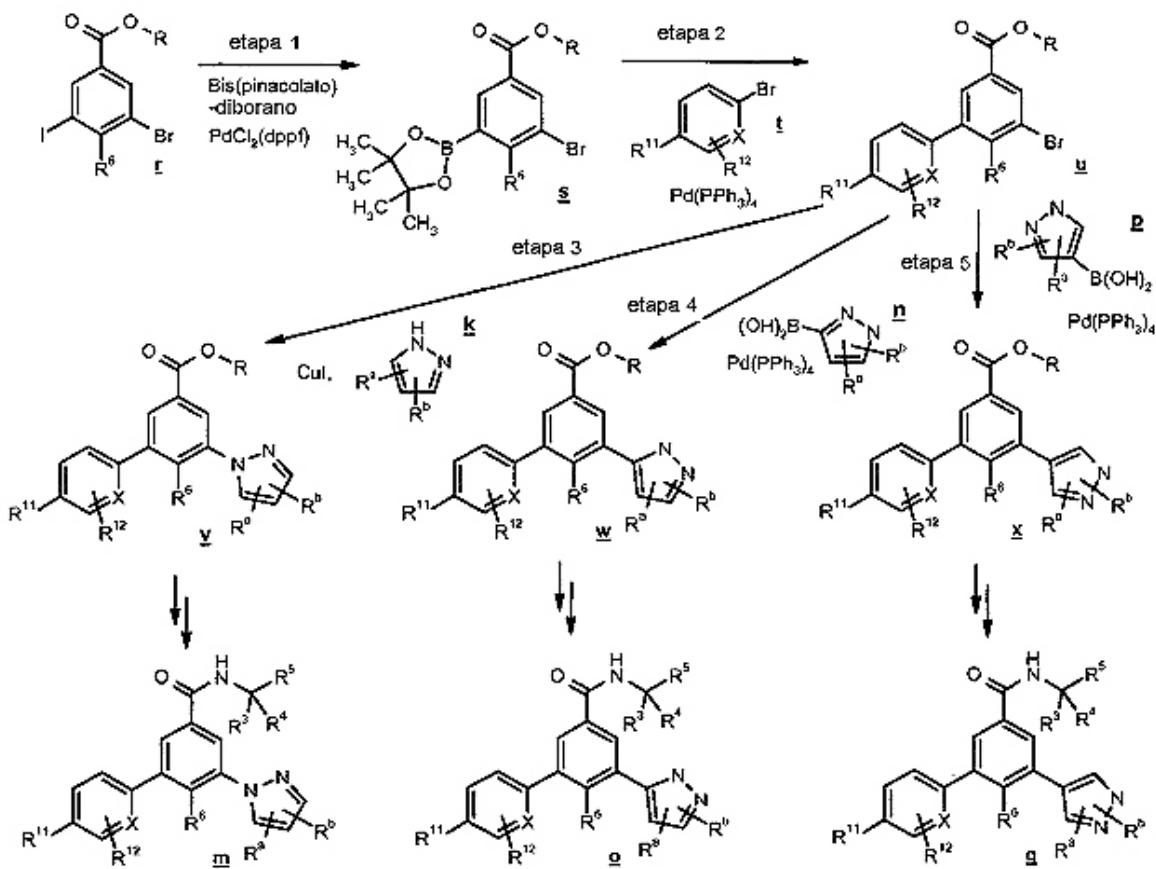
10

ESQUEMA A



En la etapa 1 del Esquema A, el ácido nitrobenzoico a se somete a yodación bajo condiciones de ácido sulfúrico, proporcionando ácido yodonitrobenzoico b. En la etapa 2, el compuesto de ácido benzoico b se hace reaccionar con

- el compuesto de ácido arilborónico c en presencia de catalizador de tetracis-(trifenilfosfina)paladio, proporcionando el compuesto ácido nitrobifenílico d. El grupo ácido del ácido nitrobifenílico d se protege mediante esterificación en la etapa 3, formando el éster de ácido nitrobifenílico e. A continuación, el éster nitrobifenílico e se sometió a reducción, formando bifenilamina f, en la etapa 4. Se llevó a cabo una reacción de yodación en la etapa 5 mediante tratamiento de la bifenilamina f con yoduro de metileno o reactivo similar de yodación, proporcionando el compuesto de yodo g. En la etapa 6, el grupo éster del compuesto g se hidrolizó, proporcionando el compuesto ácido h. En la etapa 7, se consiguió la formación de amida mediante reacción del compuesto bifenil-yodo h con amina i en presencia de carbodiimida, proporcionando el compuesto j.
- 10 En la etapa 8, el compuesto j se hizo reaccionar con pirazol k en presencia de yoduro de cobre, proporcionando el compuesto m sustituido con pirazol-1-ilo, que es un compuesto de fórmula l según la invención.
- 15 Alternativamente, en lugar de la etapa 8, puede llevarse a cabo la etapa 9, en la que el compuesto j se trata con compuesto ácido pirazol-3-borónico n en presencia de un catalizador de paladio, tal como tetracis-(trifenilfosfina)paladio, proporcionando el compuesto o sustituido con pirazol-3-ilo, que es un compuesto de fórmula l según la invención.
- 20 En todavía otro compuesto alternativo j puede hacerse reaccionar con compuesto ácido pirazol-4-borónico en presencia de un catalizador de paladio, tal como tetracis-(trifenilfosfina)paladio en la etapa 10, proporcionando el compuesto q sustituido con pirazol-4-ilo, que es un compuesto de fórmula l según la invención.
- 25 Resultan posibles muchas variaciones del Esquema A que podrá concebir el experto en la materia. Por ejemplo, en muchas realizaciones, las etapas 8 a 10 pueden llevarse a cabo antes de las etapas 6 y 7. El compuesto sustituido con pirazol resultante (no mostrado) seguidamente se sometería a hidrólisis de éster tal como en la etapa 6, seguido de la formación de amida, tal como en la etapa 7, proporcionando los compuestos m, o ó q.
- 30 El Esquema B a continuación se refiere a otra vía sintética a compuestos de la invención, en la que Y es un grupo saliente opcional, R es alquilo inferior, y X, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹¹, R¹², R^a y R^b son tal como se define en la presente memoria.

ESQUEMA B

En la etapa 1 del Esquema B, el éster de ácido yodobromo-benzoico L se hace reaccionar con bis(pinacolato)-diborano en presencia de un catalizador de paladio, rindiendo el compuesto éster de ácido pinacolato-borano benzoico S. A continuación, el compuesto S se somete a un acoplamiento de Buchwald en la etapa 2 mediante reacción con bromuro de arilo T, proporcionando el compuesto éster de ácido arilbenzoico U. El compuesto U seguidamente en la etapa 3 puede hacerse reaccionar con pirazol K en presencia de yoduro de cobre, proporcionando el compuesto éster sustituido con pirazol-1-il V. Alternativamente, la etapa 4 puede llevarse a cabo haciendo reaccionar el compuesto P con el compuesto ácido pirazol-3-borónico n en presencia de un catalizador de paladio, tal como tetracis-(trifenilfosfina)paladio, proporcionando el compuesto con sustitución de pirazol-3-ilo W. A modo de todavía otra alternativa, el compuesto U puede hacerse reaccionar con el compuesto ácido pirazol-4-borónico p en presencia de un catalizador de paladio, tal como tetracis-(trifenilfosfina)paladio en la etapa 5, proporcionando el compuesto con sustitución de pirazol-4-ilo X. A continuación, los compuestos V, W y X se someten a hidrólisis de éster y reacción con amina J, tal como se muestra en las etapas 6 y 7 del Esquema A, proporcionando los compuestos con sustitución pirazol M, O y Q, los cuales son compuestos de fórmula I según la invención.

Se describen detalles específicos para producir los compuestos de la invención en la sección de Ejemplos, posteriormente.

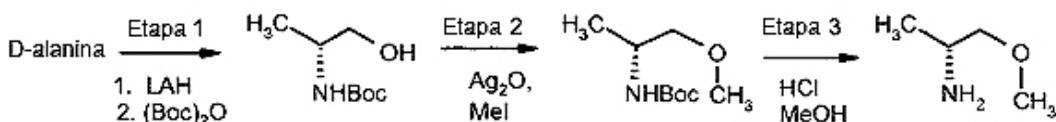
- Los compuestos de la invención son utilizables para el tratamiento de un amplio abanico de enfermedades genitourinarias, condiciones y trastornos, incluyendo estados de enfermedad del tracto urinario asociados a la obstrucción del flujo de salida de la vejiga y condiciones de incontinencia urinaria, tales como una capacidad reducida de la vejiga, la frecuencia de micción, incontinencia de urgencia, incontinencia por estrés, hipersensibilidad de la vejiga, hipertrofia prostática benigna (HPB), prostatitis, hiperreflexia del detrusor, frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria, vejiga uretritis, prostatodinia, cistitis, hipersensibilidad idiopática de la vejiga, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad pélvica, uretritis, prostatitis, síndrome del dolor pélvico, prostatodinia, cistitis e hipersensibilidad idiopática de la vejiga, y otros síntomas asociados a la vejiga hiperactiva.

- Se espera que los compuestos de la invención resulten de utilidad como analgésicos en el tratamiento de enfermedades y condiciones asociadas al dolor de una amplia diversidad de causas, incluyendo, aunque sin limitación, dolor inflamatorio, tal como dolor asociado a artritis (incluyendo dolor de artritis reumatoide y dolor de osteoartritis), dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemadura, migraña o cefaleas en racimo, lesiones nerviosas, neuritis, neuralgias, envenenamiento, lesiones isquémicas, cistitis intersticial, dolor del cáncer, infección vírica, parasitaria o bacteriana, lesiones post-traumáticas (incluyendo fracturas y lesiones deportivas) y dolor asociado a trastornos intestinales funcionales, tales como el síndrome del intestino irritable.
- 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60
- Además, los compuestos de la invención resultan útiles para tratar trastornos respiratorios, incluyendo el trastorno pulmonar obstructivo crónico (TPOC), asma, broncoespasmo y similares.
- Además, los compuestos de la invención resultan útiles para tratar trastornos gastrointestinales, incluyendo el síndrome del intestino irritable (SII), la enfermedad intestinal inflamatoria (EII), los trastornos cólicos biliares y otros trastornos biliares, los cólicos renales, el SII de diarrea dominante, el dolor asociado a distensión GI y similares.
- La invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto de la presente invención o un isómero individual, mezcla racémica o no racémica de isómeros o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, conjuntamente con por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.
- En general, los compuestos de la invención se administran en una cantidad terapéuticamente efectiva mediante cualquiera de los modos aceptados de administración para agentes que sirven a utilidades similares. Los intervalos de dosis adecuados típicamente son de entre 1 y 500 mg diarios, preferentemente de entre 1 y 100 mg diarios, y más preferentemente de entre 1 y 30 mg diarios, dependiendo de numerosos factores, tales como la severidad de la enfermedad que debe tratarse, la edad y salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, la vía y forma de administración, la indicación a la que está destinada la administración, y las preferencias y experiencia del médico responsable. El experto ordinario en la técnica de tratamiento de dichas enfermedades podrá, sin necesidad de experimentación indebida y basándose en conocimientos personales y la exposición de la presente solicitud, determinar una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de la presente invención para una enfermedad dada.
- Los compuestos de la invención pueden administrarse como formulaciones farmacéuticas, incluyendo las adecuadas para la administración oral (incluyendo bucal y sublingual), rectal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal o parenteral (incluyendo intramuscular, intraarterial, intratecal, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para la administración mediante inhalación o insuflación. El modo de administración preferente generalmente es oral utilizando un régimen de dosificación oral conveniente que puede ajustarse según el grado de la afección.
- Un compuesto o compuestos de la invención, conjuntamente con uno o más adyuvantes, portadores o diluyentes convencionales puede presentarse en forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitaria pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y las formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad efectiva adecuada del ingrediente activo proporcional al intervalo de dosis diarias que se pretende utilizar. Las composiciones farmacéuticas pueden utilizarse en forma de sólidos, tales como tabletas o cápsulas llenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas llenas para la utilización oral, o en forma de supositorios para la administración rectal o vaginal, o en forma de soluciones inyectables estériles para la utilización parenteral. Las formulaciones que contienen aproximadamente un (1) miligramo de ingrediente activo o, más ampliamente, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente cien (100) miligramos en cada tableta, por consiguiente son formas de dosificación unitaria representativas adecuadas.
- Los compuestos de la invención pueden formularse en una amplia diversidad de formas de dosificación de administración oral. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación pueden comprender un compuesto o compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos a modo del componente activo. Los portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Entre las preparaciones en forma sólida se incluyen polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispersables. Un portador sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizadores, lubricantes, agentes de suspensión, ligantes, conservantes, agentes desintegrantes de tabletas o un material de encapsulado. En los polvos, el portador generalmente es un sólido finamente dividido que es una mezcla con el componente activo finamente dividido. En las tabletas, el componente activo generalmente se mezcla con un portador que presenta la capacidad ligante necesaria, en proporciones adecuadas, y se compacta en la forma y tamaño deseados. Los polvos y tabletas preferentemente contienen entre aproximadamente uno (1) y aproximadamente setenta (70) por ciento del compuesto activo. Entre los portadores adecuados se incluyen, aunque

- sin limitarse a ellos, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, 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" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material de encapsulado como portador, proporcionando una cápsula en la que el componente activo, con o sin portadores, se encuentra circundado por un portador, con el que se encuentra asociado. De manera similar, se encuentran incluidos los sellos y pastillas. Las tabletas, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas pueden ser formas sólidas adecuadas para la administración oral.
- Entre otras formas adecuadas para la administración oral se incluyen preparaciones en forma líquida, incluyendo emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas o preparaciones en forma sólida para la conversión poco antes de la utilización en preparaciones en forma líquida. Pueden prepararse emulsiones en soluciones, por ejemplo en soluciones acuosas de propilenglicol o pueden contener agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitán o acacia. Pueden prepararse soluciones acuosas mediante la disolución del componente activo en agua y la adición de agentes colorantes, saborizantes, estabilizadores y espesantes adecuados. Pueden prepararse soluciones acuosas mediante la dispersión del componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión bien conocidos. Entre las preparaciones en forma sólida se incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, y pueden contener, además del componente activo, colorantes, saborizantes, estabilizadores, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizadores y similares.
- Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración parenteral (por ejemplo mediante inyección, por ejemplo la inyección de bolo o la infusión continua) y pueden presentarse en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas pre-rellenas, infusión de volúmenes pequeños o en recipientes multidosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden presentarse en formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Entre los ejemplos de portadores, diluyentes, solventes o vehículos aceitosos o no acuosos se incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (por ejemplo aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (por ejemplo oleato de etilo), y pueden contener agentes de formulación, tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizadores y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede encontrarse en forma de polvos, obtenerse mediante aislamiento aséptico de sólido estéril o mediante liofilización a partir de solución para la reconstitución antes de la utilización con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril sin pirógenos.
- Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración tópica en la epidermis en forma de pomadas, cremas o lociones, o en forma de parche transdérmico. Pueden formularse pomadas y cremas, por ejemplo con una base acuosa o aceitosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Pueden formularse lociones con una base acuosa o aceitosa y en general también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizadores, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes. Entre las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca se incluyen pastillas que comprenden agentes activos en una base saborizada, habitualmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia, y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un portador líquido adecuado.
- Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración en forma de supositorios. En primer lugar se funde una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicerídos de ácidos grasos o manteca de cacao y el componente activo se dispersa homogéneamente, por ejemplo mediante agitación. La mezcla homogénea fundida seguidamente se vierte en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y que se solidifique.
- Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración vaginal. Los pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o sprays contienen además del ingrediente activo portadores tales como los que es conocido de la técnica que resultan apropiados.
- Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente en la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo con un cuentagotas, pipeta o spray. Las formulaciones pueden proporcionarse en forma de dosis única o multidosis. En el último caso, de un cuentagotas o pipeta, lo anterior puede llevarse a cabo al administrar el paciente un volumen predeterminado apropiado de la solución o suspensión. En el caso de un spray, lo anterior puede llevarse a cabo mediante, por ejemplo, una bomba de spray atomizador-dosificador.
- Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración de aerosol, particularmente en el tracto respiratorio, e incluyendo la administración intranasal. El compuesto generalmente presenta un tamaño de partícula reducido, por ejemplo del orden de cinco (5) micrómetros o menos. Dicho tamaño de partícula puede obtenerse por medios conocidos de la técnica, por ejemplo mediante micronización. El ingrediente activo se proporciona en un

- paquete presurizado con un propelente adecuado, tal como un clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo diclorofluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano, o dióxido de carbono u otro gas adecuado. El aerosol convenientemente puede contener además un surfactante tal como lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante una válvula dosificadora. Alternativamente, los ingredientes activos pueden proporcionarse en forma de unos polvos secos, por ejemplo una mezcla de polvos del compuesto en una base de polvos adecuada, tal como lactosa, almidón, derivados de almidón tales como hidroxipropilmetylcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). El portador de polvos formará un gel en la cavidad nasal. La composición de polvos puede presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o paquetes de blísters de los que pueden administrarse los polvos mediante un inhalador.
- Cuando se desee, las formulaciones pueden prepararse con recubrimientos entéricos adaptados para la administración mediante liberación sostenida o controlada del ingrediente activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos de administración transdérmica o subcutánea de fármacos. Estos sistemas de administración resultan ventajosos en el caso de que la liberación sostenida del compuesto resulte necesaria y en el caso de que el cumplimiento del régimen de tratamiento por parte del paciente resulte crucial. Los compuestos en los sistemas de administración transdérmica frecuentemente se enganchan a un soporte sólido adhesivo a la piel. El compuesto de interés también puede combinarse con un intensificador de penetración, por ejemplo azona (1-dodecyl-azacicloheptán-2-ona). Los sistemas de administración de liberación sostenida se insertan subcutáneamente en la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos encapsulan el compuesto en una membrana liposoluble, por ejemplo goma de silicona, o un polímero biodegradable, por ejemplo ácido poliláctico.
- Las preparaciones farmacéuticas preferentemente son formas de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación empaquetada, conteniendo el paquete cantidades discretas de preparación, tales como tabletas en paquetes, cápsulas y polvos en viales o ampollas. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, tableta, sello o pastilla, o puede ser el número apropiado de cualquiera de ellos en forma empaquetada.
- Otros portadores farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, editado por Martin, Mack Publishing Company, 19a edición, Easton, Pennsylvania. Las formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la presente invención se describen a continuación.
- Ejemplos**
- Las preparaciones y ejemplos siguientes se proporcionan para una comprensión más clara y para la puesta en práctica de la presente invención por parte del experto en la materia. No deben considerarse limitativos del alcance de la invención, sino meramente representativos de la misma.
- A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas, incluyendo los puntos de fusión (es decir, PF) se expresan en grados Celsius (°C). Debe apreciarse que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado podría no resultar necesariamente de manera directa de la combinación de dos reactivos añadidos inicialmente, es decir, puede existir uno o más intermediarios producidos en la mezcla que finalmente conduzcan a la formación del producto indicado y/o deseado. Pueden utilizarse las abreviaturas siguientes en las preparaciones y ejemplos.
- Abreviaturas: DBU: 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno; DCM: diclorometano/cloruro de metileno; DIPEA: diisopropiletilamina; DME: 1,2-dimetoxietano (glima); DMF: N,N-dimetilformamida; DMAP: 4-dimetilaminopiridina; dppf: 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; ECDI: 1-etyl-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida; EtOAc: acetato de etilo; EtOH: etanol; cg: cromatografía de gases; HMPA: hexametilfosforamida; HOEt: N-hidroxibenzotriazol; hplc: cromatografía líquida de alto rendimiento; mCPBA: ácido *m*-cloroperbenzoico; MeCN: acetonitrilo; NMM: N-metilmorfolina; NMP: N-metilpirrolidinona; TEA: trietilamina; THF: tetrahidrofurano; LDA: diisopropilamina de litio; TLC: cromatografía de capa fina.
- Preparación 1: (S)-2-metoxi-1-metil-etilamina**

El procedimiento sintético utilizado en la presente preparación se describe de manera general en el Esquema C.

ESQUEMA CEtapa 1 (S)-Boc-2-aminopropanol

- 5 Se añadió D-alanina (3,5 g, 39,3 mmoles) en pequeñas porciones a una suspensión de LiAlH_4 (2,89 g, 76,26 mmoles) en THF bajo reflujo. Se continuó el reflujo durante 12 horas, y después se enfrió a 0°C la mezcla de reacción y el exceso de reactivo se apagó mediante adición cuidadosa de una solución acuosa al 15% de NaOH (3 ml) y agua (9 ml). Tras agitar a la TA durante 10 minutos, se añadió una solución de $(\text{Boc})_2\text{O}$ (8,31 g, 38,13 mmoles) en CH_2Cl_2 (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 6 horas, se enfrió hasta la TA, se filtró a través de una almohadilla de Na_2SO_4 anhidro y el filtrado se concentró bajo vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice proporcionó (S)-Boc-2-aminopropanol en forma de un sólido blanco; rendimiento: 63%. EM ($M+H$)=176.

Etapa 2 (S)-Boc-2-Metoxi-1-metil-etilamina

- 15 A una solución de (S)-Boc-2-aminopropanol (2,00 g, 11,4 mmoles) se añadió sucesivamente Ag_2O (5,89 g, 25,4 mmoles) y yoduro de metilo (16,00 g, 112,7 mmoles) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 días. Se separó el sólido mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando (S)-Boc-2-metoxi-1-metiletilamina en forma de un aceite incoloro que se utilizó sin purificación adicional.

Etapa 3 (S)-2-Metoxi-1-metil-etilamina

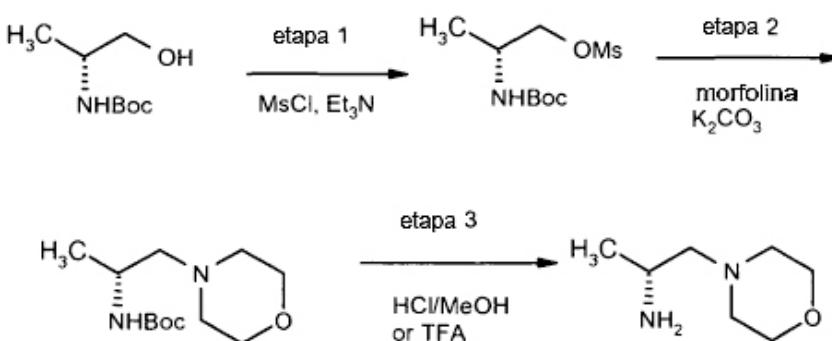
- 20 Se disolvió (S)-Boc-2-metoxi-1-metiletilamina en MeOH (40 ml) y se añadió HCl 3 M (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA, después se eliminó el solvente bajo presión reducida y el residuo se coevaporó con EtOH adicional (20 ml), proporcionando (S)-2-metoxi-1-metiletilamina en forma de aceite marrón pálido en forma de hidrocloruro (1,42 g, 100%). EM ($M+H$)=90.

Se preparó de manera similar (S)-2-etoxy-1-metil-etilamina.

- 30 Se preparó de manera similar a partir de L-alanina, (R)-2-metoxi-1-metil-etilamina y (R)-2-etoxy-1-metil-etilamina.

Preparación 2: (S)-1-metil-2-morfolín-4-il-etilamina

El procedimiento sintético utilizado en la presente preparación se describe de manera general en el Esquema D.

ESQUEMA D

35

Etapa 1 2-terc-butoxicarbonilamino-propil-éster de ácido metanosulfónico

A una solución de (S)-Boc-2-aminopropanol (4,91g, 0,028 moles), y Et_3N (1,5 equiv.) en CH_2Cl_2 a 0°C se añadió

cloruro de metanosulfonilo (1,1 a 1,2 equiv.). La reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió agua (5 ml) y se separó la capa orgánica, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y solución hipersalina y se secó con MgSO₄. Se eliminó el solvente bajo vacío, proporcionando 2-terc-butoxicarbonilamino-propil-éster de ácido metanosulfónico en forma de un sólido blanco; rendimiento: 98%. EM (M+H)=254.

5

Etapa 1 terc-butil-éster de ácido (1-metil-2-morfolín-4-il-etyl)-carbámico

A una solución de 2-terc-butoxicarbonilamino-propil-éster de ácido metanosulfónico (23 mmoles) en CH₃CN (20 ml) se añadió morfolina (28 mmoles) y K₂CO₃ (23 mmoles) a TA. La mezcla de reacción se llevó a 50°C y se mantuvo a la misma temperatura durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción y se eliminó el solvente bajo presión reducida, y el residuo se trató con CH₂Cl₂ (50 ml) y H₂O (50 ml). Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂. La capa orgánica agrupada se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (acetato de etilo), proporcionando terc-butil-éster de ácido (1-metil-2-morfolín-4-il-etyl)-carbámico en forma de líquido viscoso; rendimiento: 62%. EM (M+H)=245.

15

Etapa 3 (S)-1-metil-2-morfolín-4-il-etylamina

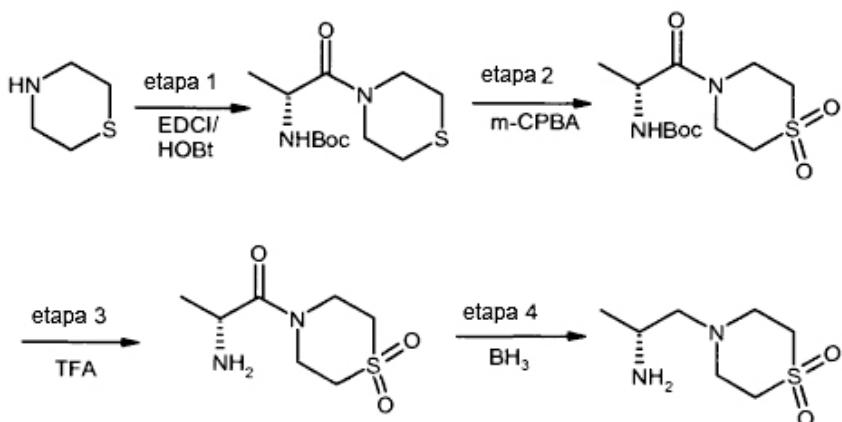
A una solución de terc-butil-éster de ácido (1-metil-2-morfolín-4-iletil)-carbámico (0,30 g, 1,22 mmoles) en metanol (10 ml) se añadió HCl 2 N (5 ml) a 0°C. Se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la TA y se agitó durante la noche. Se eliminó el solvente bajo vacío, proporcionando (S)-1-metil-2-morfolín-4-il-etylamina en forma de un sólido amarillo pálido (250 mg, 96%). EM (M+H)=145.

De manera similar se preparó (S)-1-metil-2-tiomorfolin-4-il-etylamina, (S)-1-[4-(2-aminopropil)-piperazín-1-il]-etanona, (S)-1-(2-amino-propil)-piperidín-4-ol, (S)-1-(2-aminopropil)-piperidín-3-ol, (S)-1-metil-2-(4-metil-piperazín-1-il)-etylamina, (S)-1-metil-2-(4-metanosulfonil-piperazín-1-il)-etylamina, (S)-4-(2-amino-propil)-piperazín-2-ona, 1-metil-2-piperidín-1-il-etylamina, 1-(2-amino-propil)-pirrolidín-3-ol, (S)-2-(4-metoxi-piperidín-1-il)-1-metil-etylamina, (S)-2-(3-metoxi-piperidín-1-il)-1-metil-etylamina, (S)-2-(4-metanosulfonil-piperidín-1-il)-1-metil-ethylamina y otros 2-amino-1-heterociclic-propanos.

Preparación 3: (S)-2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolín-4-il)-1-metil-ethylamina

El procedimiento sintético utilizado en la presente preparación se describe de manera general en el Esquema E.

ESQUEMA E



Etapa 1 terc-butil-éster de ácido (1-metil-2-oxo-2-tiomorfolín-4-il-etyl)-carbámico

A una solución de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (3,5 g, 18,5 mmoles), HOBr (22,2 mmoles), NMP (22,2 mmole) y EDCI (22,2 mmoles) en CH₂Cl₂ se añadió tiomorfolina (2,29 g, 22,2 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante la noche, después se lavó con solución acuosa al 2% de NaOH, agua y solución hipersalina, y se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el solvente bajo vacío, proporcionando terc-butil-éster de ácido (1-metil-2-oxo-2-tiomorfolín-4-il-etyl)-carbámico (5,0 g, rendimiento: 98%. EM (M+H)=275).

Etapa 2 terc-butil-éster de ácido 2-[2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolín-4-il)-1-metil-2-oxo-etyl]-carbámico

5 A una solución de *terc*-butil-éster de ácido (1-metil-2-oxo-2-tiomorfolín-4-ilétil)-carbámico (5,0 g, 18,2 mmoles) en CH₂Cl₂ se añadió m-CPBA (11,4 g, 46,25 mmoles) a 0°C. Se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la TA y se agitó durante la noche. Se eliminaron los sólidos mediante filtración y el filtrado se lavó con Na₂S₂O₃ y se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el solvente bajo vacío, proporcionando *terc*-butil-éster de ácido [2-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-tiomorfolín-4-il)-1-metil-2-oxo-etil]-carbámico (5,6 g), rendimiento: 100%. EM (M+H)=307.

Etapa 3 2-amino-1-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-tiomorfolín-4-il)-propán-1-ona

10 A una solución de *terc*-butil-éster de ácido [2-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-tiomorfolín-4-ilétil)-1-metil-2-oxo-etil]-carbámico (5,6 g, 18,2 mmoles) en CH₂Cl₂ (70 ml) se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a 0°C. Se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la TA y se agitó durante 3 horas. Tras eliminar el CH₂Cl₂ y el exceso de ácido trifluoroacético bajo presión reducida, se obtuvo 2-amino-1-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-tiomorfolín-4-il)-propán-1-ona (6,0 g, rendimiento: 100%) en forma de un sólido blanco. EM (M+H)=207.

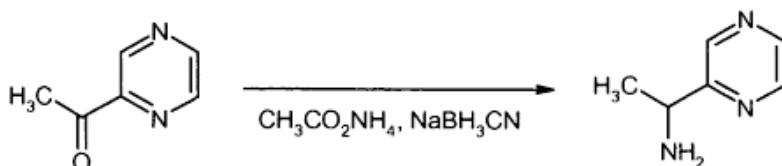
15 Etapa 4 (S)-2-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-tiomorfolín-4-il)-1-metil-etilamina

20 Una mezcla de 2-amino-1-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-tiomorfolín-4-il)-propán-1-ona (6,0 g, 18,2 mmoles) y BH₃ (1 M en THF, 110 ml) se calentó bajo refljo durante 48 horas, después se enfrió hasta la TA y se apagó con MeOH. Se eliminaron los volátiles bajo vacío. Se añadió HCl 2 N (100 ml) al residuo y se calentó bajo refljo durante 18 horas. Se eliminó el solvente bajo vacío, proporcionando (S)-2-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-tiomorfolín-4-il)-1-metil-etilamina (4,5 g) en forma de sólido blanco; rendimiento: 90%. EM (M+H)=193.

Preparación 4: 1-pirazín-2-il-etilamina

25 El procedimiento sintético utilizado en la presente preparación se describe de manera general en el Esquema F.

ESQUEMA F

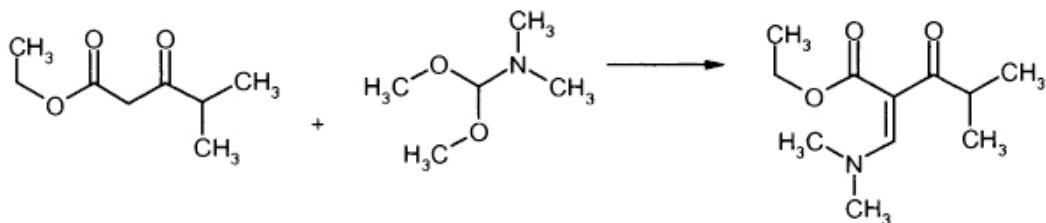


30 A una solución de 1-pirazín-2-il-etañona (2,0 g, 15,85 mmoles) y acetato amónico (19,337 g, 158,5 mmoles) en metanol (50 ml) se añadió cianoborohidruro sódico (0,7 g, 11,1 mmoles) en una porción. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Tras la eliminación del metanol, se añadió agua (20 ml) al residuo y la solución resultante se basificó mediante la adición de hidróxido sódico hasta pH=13. La solución acuosa se extrajo con diclorometano y la fase orgánica agrupada se secó sobre sulfato sódico. La eliminación del solvente bajo presión reducida proporcionó 14,62 g de 1-pirazín-2-il-etilamina; rendimiento: 75%. EM (M+H)=124.

35 De manera similar se preparó a partir de las heteroaril-metil-cetonas o fenil-metil-cetonas apropiadas: 1-piridín-2-il-etilamina, 1-piridín-3-il-etilamina, 1-piridín-4-il-etilamina, 1-(2-fluoro-fenil)-etilamina, 1-(3-fluoro-fenil)-etilamina, 1-(4-metanosulfonil-fenil)-etilamina, 1-tien-3-il-etilamina, 1-furán-2-il-etilamina, 1-(5-metil-furán)-2-il-etilamina, 1-tiazol-2-il-etilamina, 1-tien-2-il-etilamina, 1-pirimidín-2-il-etilamina, C-(6-metil-piridazín-3-il)-metilamina, C-(5-metil-pirazín-2-il)-metilamina y 1-piridazín-4-il-etilamina.

40 Preparación 5: etil-éster de ácido 2-dimetilaminometilén-4-metil-3-oxo-pentanoico

El procedimiento sintético utilizado en la presente preparación se describe de manera general en el Esquema G.

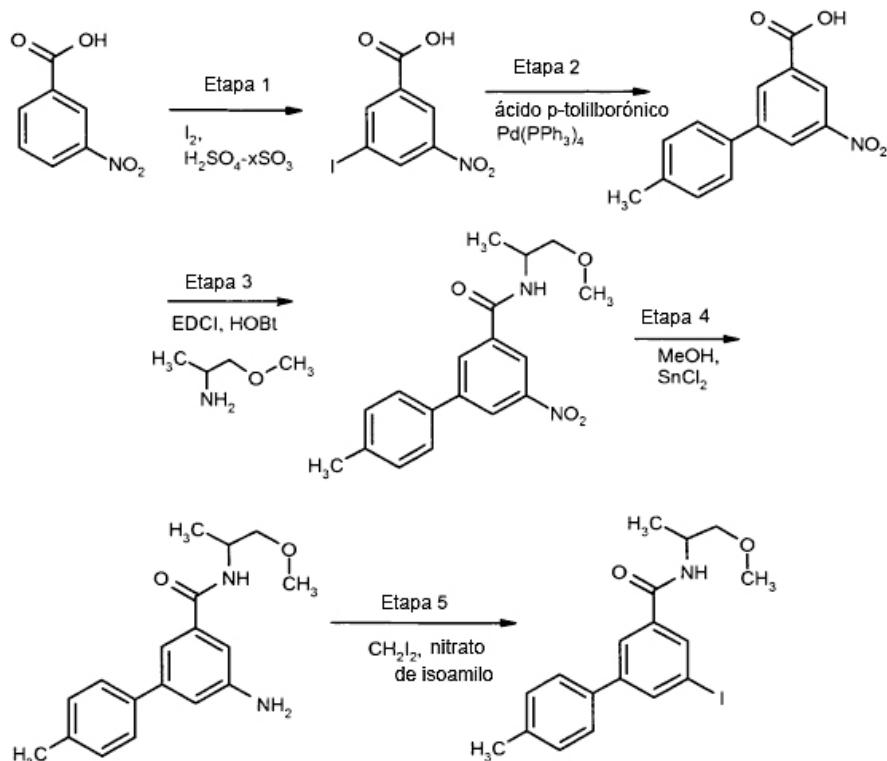
ESQUEMA G

Una mezcla de isobutirilacetato de etilo (15 mmoles, 0,42 ml) y N,N-dimetilformamida dimetilacetal (37,5 mmoles, 5 ml) se calentó bajo reflujo durante 16 horas y después se enfrió. Se eliminaron los volátiles al vacío, proporcionando 1,60 g de etil-éster de ácido 2-dimetilaminometilén-4-metil-3-oxo-pentanoico.

5

Preparación 6: (2-metoxi-1-metil-ethyl)-amida de ácido 5-yodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

El procedimiento sintético utilizado en la presente preparación se describe de manera general en el Esquema H.

ESQUEMA H

10

Etapa 1 ácido 3-yodo-5-nitro-benzoico

A una solución bajo agitación de yodo (137,95 g, 0,5436 mmoles) en ácido sulfúrico fumante (250 ml) se añadió ácido m-nitrobenzoico (64,6 g, 0,3866 mmoles) a TA. La mezcla de reacción se calentó lentamente a 85°C durante 2 horas y se agitó a la misma temperatura durante 12 horas adicionales. La mezcla de reacción se enfrió a la TA y se vertió en hielo, y la solución acuosa se extrajo con diclorometano. Se separó la fase orgánica y se lavó con agua, solución 2,0 M de Na₂S₂O₃ y solución hipersalina y después se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el solvente bajo presión reducida, rindiendo ácido 3-yodo-5-nitrobenzoico en forma de sólido ligeramente amarillo (111 g); rendimiento: 98%. EM (M+H)=294.

15

Etapa 2 ácido 4'-metil-5-nitrobifenil-3-carboxílico

5 A una solución bajo agitación de ácido 3-yodo-5-nitrobenzoico (15,48 g, 52,83 mmoles) y Pd(Ph_3P)₄ (1,84 g, 1,69 mmoles) en 300 ml de tolueno y 50 ml de etanol se añadió ácido p-tolilborónico (7,87 g, 58,11 mmoles) y una solución de Cs₂CO₃ (18,89 g, 58,11 mmoles) en 20 ml de agua a TA. La reacción se sometió a refluo durante 18 horas y después se enfrió hasta la TA. A la solución se añadió NaOH 2 N, y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se ajustó a pH<4 utilizando HCl 12 N. El precipitado sólido resultante se filtró y se lavó con tolueno, proporcionando 13,2 g de ácido 4'-metil-5-nitro-bifenil-3-carboxílico en forma de sólido amarillo pálido (97,2%). EM (M+H)=258.

10 Etapa 3 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-nitro-bifenil-3-carboxílico

15 Se añadió EDCI (16,17 g, 84,38 mmoles) en partes a una solución bajo agitación de ácido 4'-metil-5-nitrobifenil-3-carboxílico (15,49 g, 60,27 mmoles), HOBr (11,44 g, 84,38 mmoles) y 2-amino-1-metoxi-1-propano (7 ml, 66,31 mmols) en NMP (9,29 ml, 84,38 mmoles), CH₂Cl₂ (180 ml) y DMF (20 ml) a 0°C. Se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante 14 horas. La mezcla de reacción se lavó con HCl 2 N, NaOH 2 N, solución acuosa saturada de NaHCO₃, solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío, proporcionando (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-nitro-bifenil-3-carboxílico en forma de un aceite amarillo (16,5 g, 83,5%). EM (M+H)=329.

20 Etapa 4 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-amino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

25 A una solución bajo agitación de (2-metoxi-1-metiletil)-amida de ácido 4'-metil-5-nitrobifenil-3-carboxílico (39 mmoles) en 250 ml de metanol se añadió SnCl₂ (117 mmoles) en una porción a TA. La mezcla de reacción se agitó bajo refluo durante 3 horas. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo y se trató con solución saturada de NaHCO₃. Se separaron los sólidos mediante filtración y el filtrado se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío, proporcionando (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-amino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico en forma de un aceite amarillo (10,5g, 90,3%). EM (M+H)=299.

30 Etapa 5 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-yodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

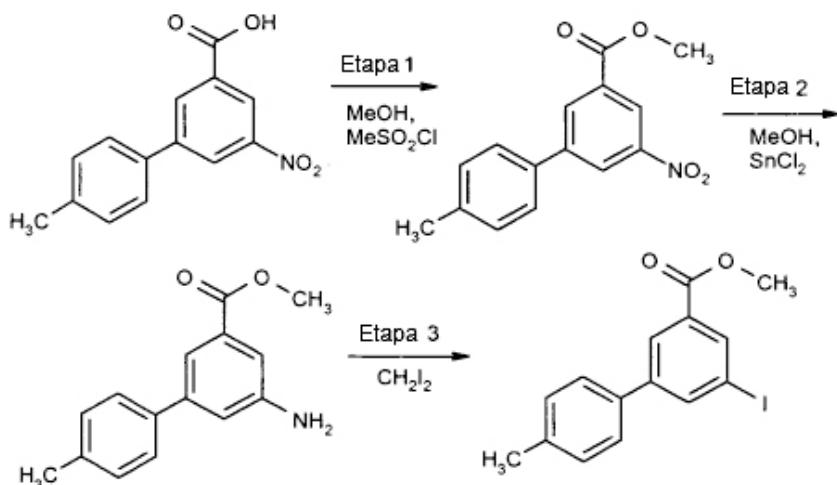
35 Una mezcla de (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-amino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (5,3 g, 17,8 mmoles), nitrito de isoamilo (13,5 ml, 88,9 mmoles) y diyodometano (8 ml, 106,7 mmoles) se agitó a la TA durante 1 hora. A continuación, la mezcla se calentó a 65°C y se mantuvo durante 8 horas; la CL/EM indicó que se había completado la reacción. La mezcla de reacción se enfrió hasta la TA y la separación del yodobenceno del exceso de diyodometano se llevó a cabo mediante la adición de la mezcla de reacción a TA a una solución bajo agitación de piperidín-CH₃CN (v/v=90 ml/90 ml). Se produjo una vigorosa reacción exotérmica. El exceso de reactivos volátiles se eliminaron mediante evaporación rotatoria a 80°C. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico al 10%, agua y solución hipersalina. Se separó la capa orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna flash (acetato de etilo/hexanos=10:1), rindiendo (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-yodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico en forma de un sólido amarillo (5,2 g, 83,8%). EM (M+H)=410.

40 Se prepararon de manera similar, utilizando el compuesto amina apropiado de la etapa 3:

45 (1-pirazin-2-il-ethyl)-amida de ácido 5-yodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico , EM (M+H)=444,
 (2-hidroxi-1-metil-ethyl)-amida de ácido 5-yodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico , EM (M+H)=396,
 (1-metil-2-morfolin-4-il-ethyl)-amida de ácido 5-yodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico , EM (M+H)=465,
 [2-(1,1-dioxo-1λ*6*-tiomorfolin-4-il)-1-metil-ethyl]-amida de ácido 5-yodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, EM
 50 (M+H)=513, y
 (pirazin-2-ilmetil)-amida de ácido 5-yodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=430.

Preparación 7: ácido 5-yodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

55 El procedimiento sintético utilizado en la presente preparación se describe de manera general en el Esquema I.

ESQUEMA IEtapa 1 metil-éster de ácido 4'-metil-5-nitrobifenil-3-carboxílico

5 A una solución de ácido 4'-metil-5-nitro-bifenil-3-carboxílico (10,00 g, 0,039 moles) en metanol se añadió SOCl₂ (5,09 g, 0,043 moles) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó que se calentase hasta la TA y después se calentó bajo refluxo durante 2 horas. Se eliminó el solvente al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 4'-metil-5-nitro-bifenil-3-carboxílico (9,72 g, 92%) en forma de sólido amarillo pálido. EM (M+H)=273.

10 Etapa 2 metil-éster de ácido 5-amino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

Se redujo el metil-éster de ácido 4'-metil-5-nitro-bifenil-3-carboxílico utilizando SnCl₂ con el procedimiento de la etapa 4 de la preparación 6, proporcionando metil-éster de ácido 5-amino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=242.

15 Etapa 3 metil-éster de ácido 5-yodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

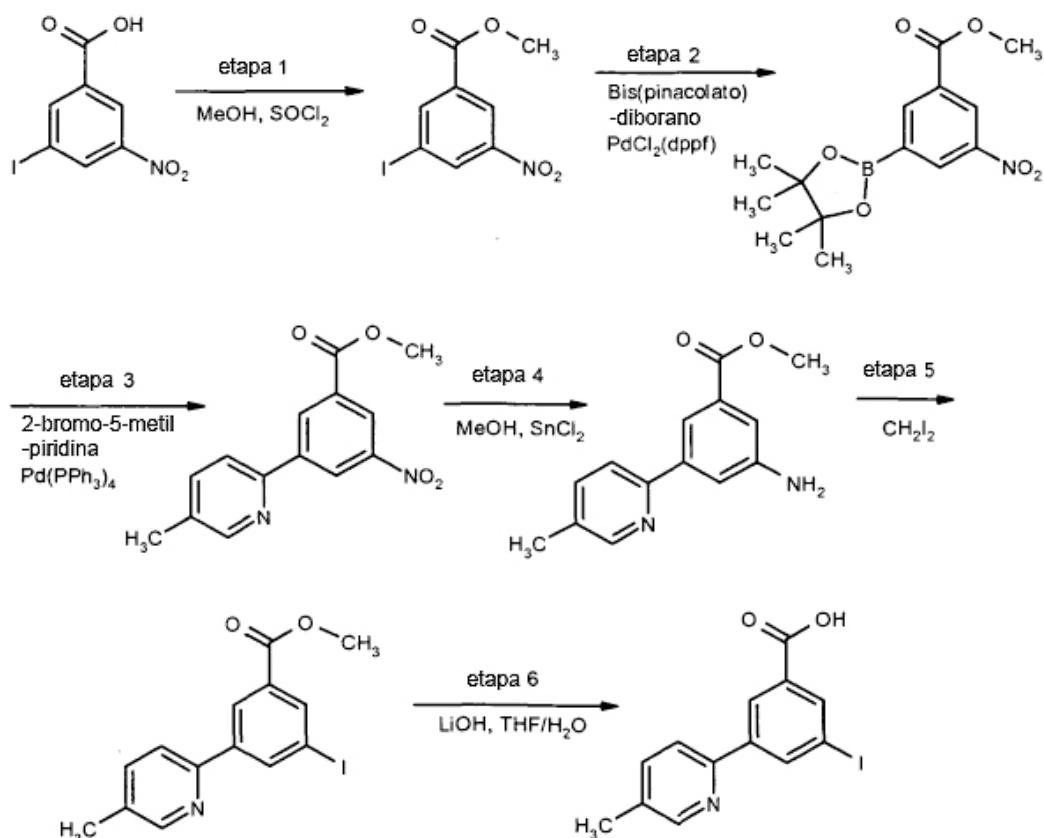
Se trató el metil-éster de ácido 5-amino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico con yoduro de metileno y nitrato de isoamilo mediante la aplicación del procedimiento de la etapa 5 de la preparación 6, proporcionando ácido 5-yodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=353.

Se preparó de manera similar metil-éster de ácido 2'-fluoro-5-yodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=371.

Preparación 8: ácido 3-yodo-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico

25 El procedimiento sintético utilizado en la presente preparación se describe de manera general en el Esquema J.

ESQUEMA J



Etapa 1 metil-éster de ácido 3-yodo-5-nitro-benzoico

- 5 A una solución de ácido 3-yodo-5-nitrobenzoico (20,00 g, 0,068 moles) en metanol (50 ml) se añadió SOCl_2 (5,45 ml, 0,075 moles) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó que se calentase hasta la TA y después se calentó bajo reflujo durante 2 horas. Se enfrió la reacción y se eliminó el solvente al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 3-yodo-5-nitrobenzocío en forma de sólido amarillo pálido (20,67 g, 99%). EM ($\text{M}+\text{H}$)=309.

10 Etapa 2 metil-éster de ácido 3-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-benzoico

Una solución de metil-éster de ácido 3-yodo-5-nitrobenzoico (10 g, 0,0326 moles), bis(pinacolato)diboro (9,1 g, 0,0358 moles), KOAc (9,59 g, 0,098 moles) y PdCl₂ (dppf) (798 mg, 0,98 mmoles) en DMSO (40 ml) se calentó a 80°C durante 4 horas bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se enfrió hasta la TA y se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina y se secaron sobre Na₂SO₄. Se evaporó el solvente bajo presión reducida y el metil-éster de ácido 3-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxoborolán-2-il)-benzoico crudo resultante se utilizó sin purificación en la etapa siguiente.

Etapa 3 metil-éster de ácido 3-(5-metil-piridín-2-il)-5-nitrobenzoico

- A una solución de 2-bromo-5-metilpiridina (1,24 g, 7 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (226 mg, 0,2 mmoles) y K₃PO₄ (2,76 g, 13 mmoles) en DME/H₂O (5 ml/1 ml) se añadió metil-éster de ácido 3-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-benzoico (2,00 g, 6,5 mmoles) bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se sometió a radiación de microondas a 130°C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH), proporcionando metil-éster de ácido 3-(5-metilpiridín-2-il)-5-nitrobenzoico en forma de un sólido blanco (700 mg, 40%).

Etapa 4 metil-éster de ácido 3-amino-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico

5 A una solución de metil-éster de ácido 3-(5-metilpiridín-2-il)-5-nitrobenzoico (4 g, 14,7 mmoles) en metanol/acetato de etilo se añadió SnCl_2 (11,15 g, 58,8 mmoles) a TA. La mezcla de reacción se sometió a refluo durante 3 horas y se después se enfrió. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y el residuo se disolvió en H_2O y se basificó mediante la adición de Na_2CO_3 hasta pH=9. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 y la fase orgánica se lavó con agua, solución hipersalina y se secó sobre Na_2SO_4 . Se eliminó el solvente bajo presión reducida, proporcionando metil-éster de ácido 3-amino-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico (3,2g, 90%) en forma de sólido blanco.

Etapa 5 metil-éster de ácido 3-yodo-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico

10 Se trató el metil-éster de ácido 5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico con yoduro de metileno y nitrato de isoamilo mediante la aplicación del procedimiento de la etapa 5 de la preparación 6, proporcionando metil-éster de ácido 3-yodo-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico, EM ($\text{M}+\text{H}$)=353.

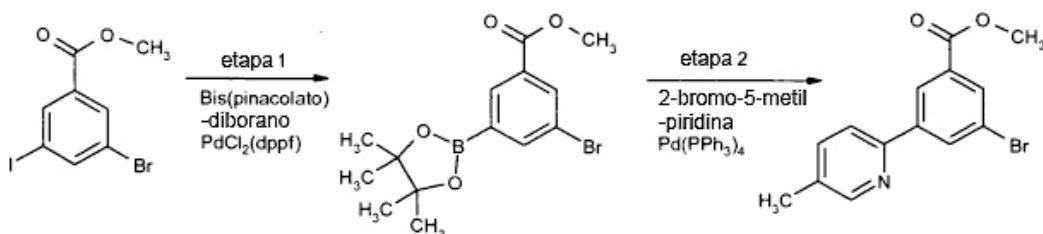
Etapa 6 ácido 3-yodo-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico

15 Una solución de hidrato de LiOH (82 mg, 1,94 mmoles) en H_2O (7 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de metil-éster de ácido 3-yodo-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico (526 mg, 1,49 mmoles) en THF (4 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó que se calentase hasta la TA y se agitó hasta clarificarse la solución de reacción. Se eliminó el solvente bajo vacío y la solución acuosa resultante se acidificó con HCl al 10% hasta pH=6~7. El precipitado resultante se recogió y se secó, proporcionando ácido 3-yodo-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico (470 mg, 93%). EM ($\text{M}+\text{H}$)=340.

Preparación 9: metil-éster de ácido 3-bromo-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico

25 El procedimiento sintético utilizado en la presente preparación se describe de manera general en el Esquema K.

ESQUEMA K



Etapa 1 metil-éster de ácido 3-bromo-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-benzoico

30 Se añadieron metil-éster de ácido 3-bromo-5-yodobenzoico (14,16 g, 41,53 mmoles), bis(pinacolato)-diborano (11,60 g, 45,7 mmoles), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (1,02 g, 1,256 mmoles) y acetato potásico (12,22 g, 124,6 mmoles) a 50 ml de DMSO, y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 20 horas y después se enfrió hasta la TA. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos agrupados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando 18,5 de metil-éster de ácido 3-bromo-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-benzoico, que se utilizó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

Etapa 2 metil-éster de ácido 3-bromo-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico

40 Una mezcla de 2-bromo-5-metilpiridina (10,27 g, 59,68 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina)palladio (1,88 g, 1,65 mmoles) en 300 ml de DME se agitó a 60°C bajo nitrógeno durante 30 minutos. A esta mezcla se añadió metil-éster de ácido 3-bromo-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-benzoico (18,5 g, 54,25 mmoles), seguido de K_3PO_4 (23,03 g, 108,5 mmoles) en 40 ml de agua. La mezcla se sometió a refluo durante ocho horas, después se enfrió hasta la TA y se dividió entre agua y EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc/hexanos 5:1), proporcionando 8,5 g de metil-éster de ácido 3-bromo-5-(5-metilpiridín-2-il)-benzoico, EM ($\text{M}+\text{H}$)=306.

45 De manera similar se prepararon:

50 metil-éster de ácido 3-bromo-5-(2-cloro-5-metil-piridín-2-il)-benzoico, EM ($\text{M}+\text{H}$)=341;

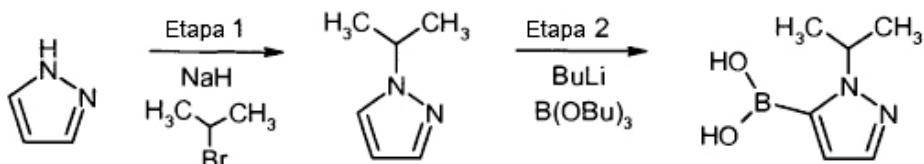
metil-ester de ácido 3-bromo-5-(2-fluoro-5-metil-piridín-2-il)-benzoico acid , EM (M+H)=325, y metil-ester de ácido 3-bromo-5-(5-cloro-piridín-2-il)-benzoico, EM (M+H)=327.

Preparación 10: ácido 1-isopropil-1H-pirazol-5-borónico

5

El procedimiento sintético utilizado en la presente preparación se describe de manera general en el Esquema L.

ESQUEMA L



Etapa 1 1-isopropil-1H-pirazol

- 10 A una suspensión de NaH (14 g, 0,36 moles al 60% en aceite mineral) en DMF (120 ml) se añadió gota a gota una solución de pirazol (20 g, 0,29 moles) en DMF (30 ml) a °C. Tras la adición, la suspensión se agitó durante 1 hora a la TA. Se añadió gota a gota bromuro de isopropilo (53,4 g, 0,44 moles) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas. Se añadió agua para apagar la reacción y la mezcla se extrajo con éter dietílico. Las capas de éter agrupadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se destiló bajo vacío, proporcionando 1-isopropil-1H-pirazol en forma de un líquido incoloro (15,0 g, 46,4%).

Etapa 2 ácido 1-isopropil-1H-pirazol-5-borónico

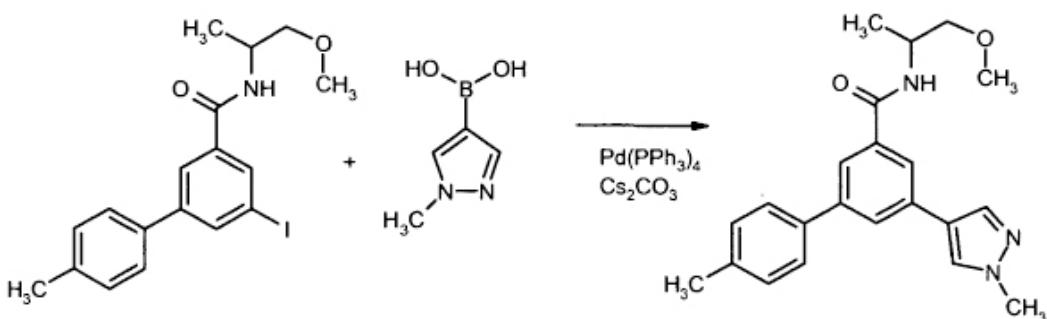
- 20 A una solución de isopropilpirazol (5,0 g, 45,5 mmoles) en THF (100 ml) se añadió n-butil-litio (31 ml, 50 mmoles, 1,6 M en hexano) a -78°C). La mezcla se mantuvo bajo agitación a la misma temperatura durante 30 minutos y se dejó que se calentase hasta 0°C y se agitó durante 30 minutos adicionales. Antes de añadir borato de tri-n-butilo (12,6 g, 55 mmoles) en forma de una porción, la mezcla de reacción se enfrió a -78°C. Tras la adición, la mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora y se dejó que se calentase hasta la TA y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se apagó con cloruro amónico saturado. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa se extrajo con éter etílico (50 ml x 2). La fase orgánica agrupada se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se eliminó el solvente, proporcionando ácido 1-isopropil-1H-pirazol-5-borónico en forma de un aceite viscoso (5,7 g).

Se prepararon de manera similar, utilizando los bromuros de alquilo apropiados:

- 30 ácido 1-metil-1H-pirazol-5-borónico,
ácido 1-etil-1H-pirazol-5-borónico,
ácido 1-n-propil-1H-pirazol-5-borónico,
ácido 1-isobutil-1H-pirazol-5-borónico,
35 ácido 1-terc-butil-1H-pirazol-5-borónico,
ácido 1-ciclobutil-1H-pirazol-5-borónico y
ácido 1-ciclopropilmethyl-1H-pirazol-5-borónico.

Ejemplo 1: (2-metoxi-1-metil-etyl)-amida de ácido 4'-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bifenil-3-carboxílico

- 40 El procedimiento sintético utilizado en la presente preparación se describe de manera general en el Esquema M.

ESQUEMA M

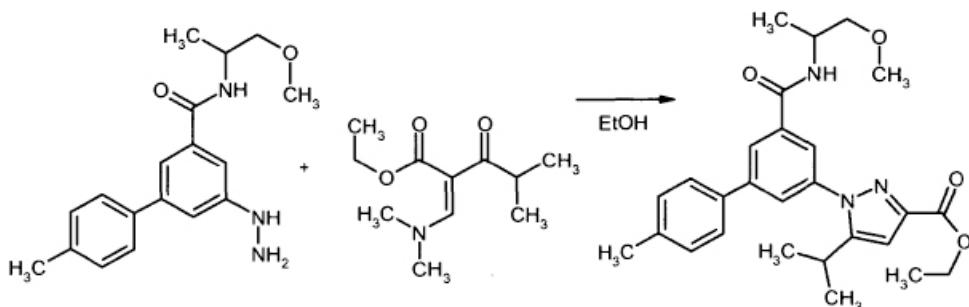
Una solución de mezcla de (2-metoxi-1-metil-etyl)-amida de ácido 5-yodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (85,9 mg, 0,2100 mmoles), ácido 1-metil-pirazol-4-borónico (31,28 mg, 0,2300 mmoles), Cs_2CO_3 (0,23 ml, 1N, 0,23 mmoles) y $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (17,0 mg, 0,0146 mmoles) en tolueno (1,5 ml) y THF (1,5 ml) se agitó bajo calentamiento con microondas durante 30 minutos a 130°C. Tras enfriar la mezcla de reacción hasta la TA, se eliminó el solvente bajo vacío y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa, proporcionando (2-metoxi-1-metil-etyl)-amida de ácido 4'-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bifenil-3-carboxílico en forma de sólido blanco (42,68 mg, 56%). EM ($\text{M}+\text{H}$)=364.

10 Se preparó de manera similar (2-metoxi-1-metil-etyl)-amida de ácido 4'-metil-5-(1H-pirazol-4-il)-bifenil-3-carboxílico, EM ($\text{M}+\text{H}$)=350.

En la Tabla 1 se muestran compuestos adicionales preparados mediante el procedimiento anteriormente indicado.

15 Ejemplo 2: etil-éster de ácido 5-isopropil-1-[5-(2-metoxi-1-metil-etylcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-1H-pirazol-3-carboxílico

El procedimiento sintético utilizado en la presente preparación se describe de manera general en el Esquema N.

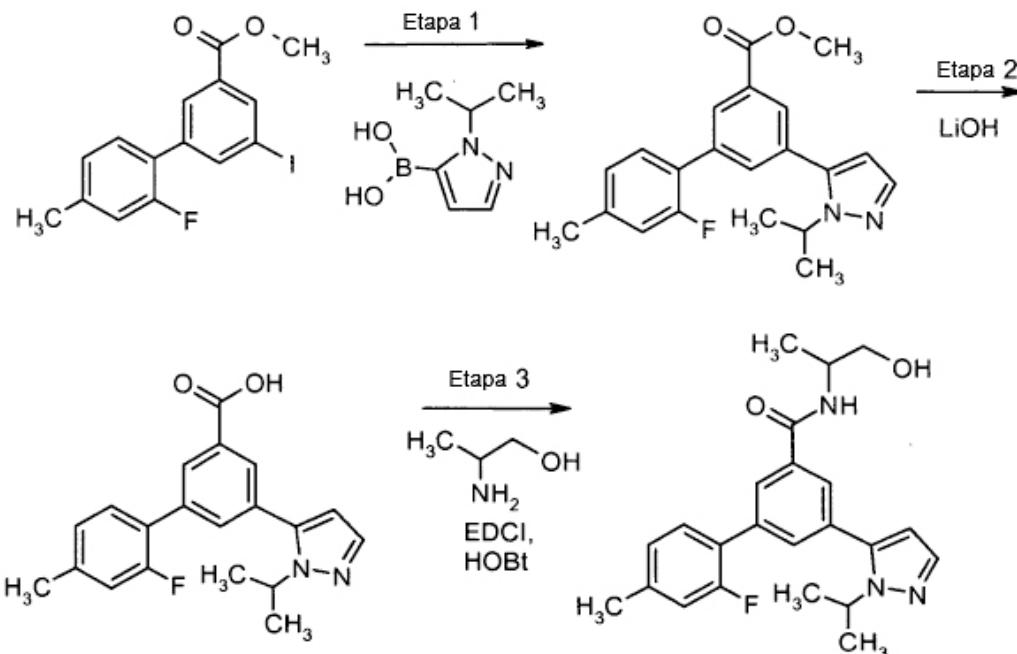
ESQUEMA N

20 A etil-éster de ácido 2-dimetilaminometilén-4-metil-3-oxopentanoico (1,60 g, 7,5 mmoles) se añadió (2-metoxi-1-metil-etyl)-amida de ácido 5-hidrazino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (7,5 mmoles, 2,62 g), seguido de EtOH (25 ml). La mezcla se calentó a 60°C y se mantuvo a esta temperatura durante 12 horas. La mezcla de reacción se refrescó y se eliminó el EtOH al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna flash, eluyendo con n-hexanos: $\text{EtOAc} = 4 : 1$, proporcionando 2,95 g de etil-éster de ácido 5-isopropil-1-[5-(2-metoxi-1-metil-etylcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-1H-pirazol-3-carboxílico en forma de sólido blanco (85%). EM ($\text{M}+\text{H}$)=464.

En la Tabla 1 se muestran compuestos adicionales preparados mediante el procedimiento anteriormente indicado.

30 Ejemplo 3: (2-hidroxi-1-metil-etyl)-amida de ácido 2'-fluoro-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

El procedimiento sintético utilizado en la presente preparación se describe de manera general en el Esquema O.

ESQUEMA OEtapa 1 metil-éster de ácido fluoro-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

5 A un recipiente para microondas se añadió metil-éster de ácido 2'-fluoro-5-yodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (1,91 g, 5,4 mmoles), ácido 2-isopropil-2H-pirazol-3-borónico (1,08 g, 7,02 mmoles), KOAc (1,59 g, 16,2 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (0,187 g, 0,16 mmoles), dimetilglicol (15 ml) y agua (3 ml). La mezcla se purgó con N₂ antes de someterla a calentamiento con microondas a 130°C durante 1 hora. Tras enfriar hasta la TA, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante columna flash, proporcionando metil-éster de ácido 2'-fluoro-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico en forma de un aceite viscoso (1,0 g, 55,2%).

Etapa 2 ácido 2'-fluoro-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

20 Una solución de hidrato de LiOH (82 mg, 1,94 mmoles) en H₂O (7 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de metil-éster de ácido 2'-fluoro-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (524 mg, 1,49 mmoles) en THF (4 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó que se calentase hasta la TA y se agitó hasta clarificarse la solución de reacción. Se eliminó el solvente bajo vacío y la solución acuosa resultante se acidificó con HCl al 10% hasta pH=6~7. El precipitado resultante se recogió y se secó, proporcionando ácido 2'-fluoro-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (468 mg, 93%).

Etapa 3 (2-hidroxi-1-metil-etyl)-amida de ácido 2'-fluoro-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

25 Se añadió EDCI (54,0 mg, 0,282 mmoles) en una porción a una solución de ácido 2'-fluoro-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (77,4 mg, 0,229 mmoles), HOBr (40,0 mg, 0,296 mmoles) y NMP (101,5 mg, 1,000 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml) a 0°C. Tras agitar la reacción a la misma temperatura durante 1 hora, se añadió 2-amino-propán-1-ol (54 mg, 0,72 mmoles). Se dejó que la mezcla se calentase hasta la TA y se agitó durante la noche. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando (2-hidroxi-1-metiletil)-amida de ácido 2'-fluoro-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico en forma de sólido blanco (54 mg, 46%). EM (M+H)=396.

35 De manera similar se preparó, partiendo de metil-éster de ácido 3-yodo-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico en lugar de metil-éster de ácido 2'-fluoro-5-yodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, N-(2-hidroxi-1-metil-etyl)-3-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida, EM (M+H)=379.

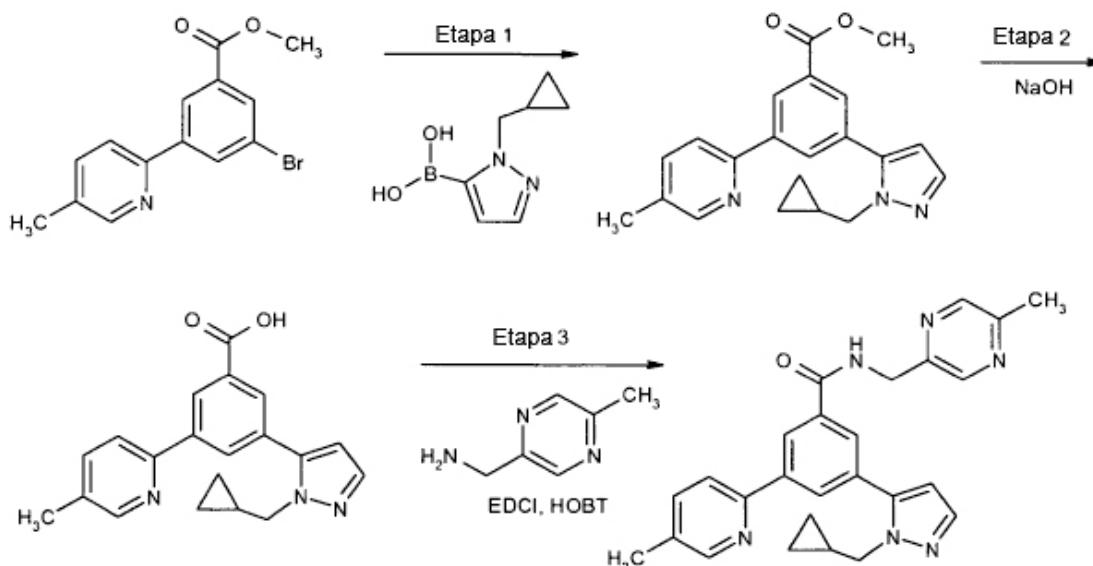
5 De manera similar se preparó, partiendo de metil-éster de ácido 3-yodo-5-(3-cloro-5-metil-piridín-2-il)-benzoico en lugar de metil-éster de ácido 2'-fluoro-5-yodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, y sustituyendo el 2-amino-propán-1-ol en la etapa 3 por 1-pirazin-2-il-etilamina, 3-(3-cloro-5-metil-piridín-2-il)-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-N-(1-pirazin-2-il-etyl)-benzamida, EM (M+H)=461.

En la Tabla 1 se muestran compuestos adicionales preparados mediante el procedimiento anteriormente indicado.

10 Ejemplo 4: 3-(2-ciclopropilmetil-2H-pirazol-3-il)-N-(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida

10 El procedimiento sintético utilizado en la presente preparación se describe de manera general en el Esquema P.

ESQUEMA P



15 Etapa 1 metil-éster de ácido 3-(2-ciclopropilmetil-2H-pirazol-3-il)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico

20 Se añadieron metil-éster de ácido 3-bromo-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico (1,0 g, 3,27 mmoles) y tetracis(trifenilfosfina) paladio (0,189 g, 0,164 mmoles) a 25 ml de DME, y la mezcla se agitó a 60°C durante 10 minutos. Se añadió ácido 1-ciclopropilmetil-1H-pirazol-5-borónico (0,65 g, 3,92 mmoles), seguido de una solución de K₃PO₄ (1,39 g, 6,54 mmoles) en 5 ml de agua. La mezcla se sometió a reflujo durante seis horas, después se enfrió hasta la TA y se dividió entre agua y EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc/hexanos 3:1), proporcionando 1,14 g de metil-éster de ácido 3-(2-ciclopropilmetil-2H-pirazol-3-il)-5-(5-metilpiridín-2-il)-benzoico, EM (M+H)=348.

25 Etapa 2 ácido 3-(2-ciclopropilmetil-2H-pirazol-3-il)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico

30 Se disolvió 1 metil-éster de ácido 3-(2-ciclopropilmetil-2H-pirazol-3-il)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico (1,14 g, 3,27 mmoles) en 20 ml de MeOH y se añadió NaOH acuoso 3 N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a la TA durante tres horas y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se acidificó hasta pH 3 y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando 0,9 g de ácido 3-(2-ciclopropilmetil-2H-pirazol-3-il)-5-(5-metilpiridín-2-il)-benzoico, EM (M+H)=334.

35 Etapa 3 3-(2-ciclopropilmetil-2H-pirazol-3-il)-N-(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida

Se añadieron ácido 3-(2-ciclopropilmetil-2H-pirazol-3-il)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico (0,120 g, 0,36 mmoles), C-(5-metil-pirazin-2-il)-metilamina (0,044 g, 0,36 mmoles), EDCI (0,103 g, 0,54 mmoles), HOBT (0,073 g, 0,54 mmoles) y NMM (0,183 g, 1,80 mmoles) a 7 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a la y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash EtOAc/hexanos

5:1), proporcionando 0,14 g de 3-(2-ciclopropilmetil-2H-pirazol-3-il)-N-(5-metil-pirazín-2-ilmetil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida, EM (M+H)=439.

Se prepararon de manera similar, utilizando las aminas apropiadas de la etapa 3:

5 3-(2-ciclopropilmetil-2H-pirazol-3-il)-5-(5-metil-piridín-2-il)-N-(1-pirazín-2-il-etyl)-benzamida, EM (M+H)=439,
3-(2-ciclopropilmetil-2H-pirazol-3-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-metil-etyl)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida,
EM (M+H)=391 y
10 N-ciclopropil-3-(2-ciclopropilmetil-2H-pirazol-3-il)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida, EM (M+H)=373.

10 Se prepararon de manera similar, utilizando el compuesto ácido pirazol-borónico N-sustituido apropiado de la etapa 1:

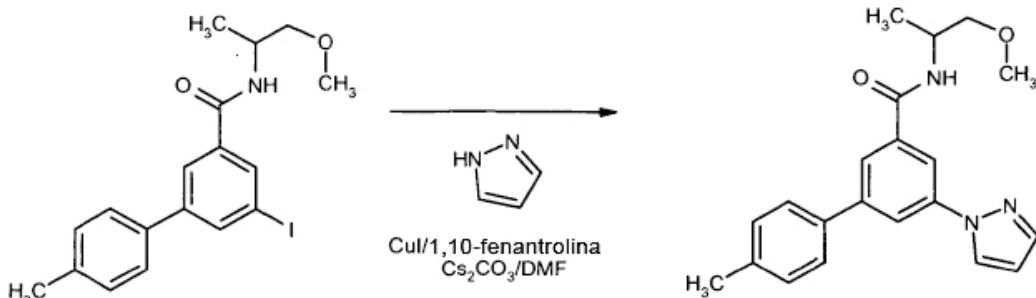
15 N-(5-metil-pirazín-2-ilmetil)-3-(5-metil-piridín-2-il)-5-(2-propil-2H-pirazol-3-il)-benzamida, EM (M+H)=427,
N-(5-metil-pirazín-2-ilmetil)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida, EM (M+H)=399,
3-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-N-(5-metil-pirazín-2-ilmetil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida, EM (M+H)=427
3-(2-isobutil-2H-pirazol-3-il)-N-(5-metil-pirazín-2-ilmetil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida, EM (M+H)=441,
3-(2-ciclobutil-2H-pirazol-3-il)-N-(5-metil-pirazín-2-ilmetil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida, EM (M+H)=439 y
20 3-(2-terc-Butil-2H-pirazol-3-il)-N-(5-metil-pirazín-2-ilmetil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida, EM (M+H)=441.

20 En la Tabla 1 se muestran compuestos adicionales preparados mediante el procedimiento anteriormente indicado.

Ejemplo 5: (2-metoxi-1-metiletil)-amida de ácido 4'-metil-5-pirazol-1-il-bifenil-3-carboxílico

25 El procedimiento sintético utilizado en la presente preparación se describe de manera general en el Esquema Q.

ESQUEMA Q



30 A una solución bajo agitación de (2-metoxi-1-metiletil)-amida de ácido 5-yodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (0,15 g, 0,367 mmoles) en 1 ml de DMF se añadió pirazol (0,062 g, 0,917 mmoles), CuI (0,03667 mmoles), 1,10-fenantrolina (0,0734 mmoles) y Cs_2CO_3 (0,734 mmoles). La mezcla se sometió a radiación de microondas a 150°C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución hipersalina, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando (2-metoxi-1-metiletil)-amida de ácido 4'-metil-5-pirazol-1-il-bifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=350.

35 Ejemplo 6: formulaciones

40 Se formularon preparaciones farmacéuticas para la administración mediante diversas vías, tal como se muestra en las Tablas siguientes. La expresión "ingrediente activo" o "compuesto activo" tal como se utiliza en las Tablas se refiere a uno o más de los compuestos de fórmula I.

Composición para la administración oral

Ingrediente	% p/p
Ingrediente activo	20,0%
Lactosa	79,5%
Estearato de magnesio	0,5%

45 Se mezclaron los ingredientes y se dispensaron en cápsulas que contenían aproximadamente 100 mg cada una;

una cápsula sería aproximadamente una dosis diaria total.

Composición para la administración oral

Ingrediente	% p/p
Ingrediente activo	20,0%
Esterato de magnesio	0,5%
Croscarmelosa sódica	2,0%
Lactosa	76,5%
PVP (polivinilpirrolidina)	1,0%

- 5 Se combinaron los ingredientes y se granularon utilizando un solvente, tal como metanol. A continuación, se secó la formulación y se formaron tabletas (que contenían aproximadamente 20 mg de compuesto activo) con una máquina tableteadora apropiada.

10 Composición para la administración oral

Ingrediente	Cantidad
Compuesto activo	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloruro sódico	2,0 g
Metilparabén	0,15 g
Propilparabén	0,05 g
Azúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (solución al 70%)	12,85 g
Veegum k (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Saborizante	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	c.s. para 100 ml

Se mezclaron los ingredientes para formar una suspensión para la administración oral.

15 Formulación parenteral

Ingrediente	% p/p
Ingrediente activo	0,25 g
Cloruro sódico	c.s. para la isotonicidad
Agua para inyección	100 ml

- 20 Se disolvió el ingrediente activo en una parte del agua para inyección. A continuación, se añadió una cantidad suficiente de cloruro sódico bajo agitación para que la solución fuese isotónica. Se enrascó la solución al peso con el resto del agua para inyección, se filtró a través de un filtro de membrana de 0,2 micrómetros y se empaquetó bajo condiciones estériles.

Formulación de supositorio

Ingrediente	% p/p
Ingrediente activo	1,0%
Polietilenglicol 1000	74,5%
Polietilenglicol 4000	24,5%

- 25 Los ingredientes se fundieron conjuntamente y se mezclaron en un baño de vapor y se vertieron en moldes que contenían 2,5 g de peso total.

Formulación tópica

30

Ingredientes	gramos
Compuesto activo	0,2-2
Span 60	2

Tween 60	2
Aceite mineral	5
Petrolato	10
Metilparabén	0,15
Propilparabén	0,05
BHA (hidroxianisol butilado)	0,01
Aqua	c.s. 100

Todos los ingredientes excepto el agua se combinaron y se calentaron hasta aproximadamente 60°C bajo agitación. A continuación, se añadió una cantidad suficiente de agua a aproximadamente 60°C bajo agitación vigorosa para emulsionar los ingredientes y seguidamente se añadió una c.s. de agua para alcanzar aproximadamente 100 g.

5

Formulaciones de spray nasal

Se prepararon varias suspensiones acuosas que contenían entre aproximadamente 0,025 y 0,5 por ciento de compuesto activo, en forma de formulaciones de spray nasal. Las formulaciones opcionalmente contenían ingredientes activos tales como, por ejemplo, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, dextrosa y similares. Puede añadirse ácido clorhídrico para ajustar el pH. Las formulaciones de spray nasal pueden administrarse mediante una bomba dosificadora de spray nasal que típicamente administra aproximadamente 50 a 100 microlitros de formulación en cada accionamiento. Un programa de dosificación típico es de 2 a 4 sprays cada 4 a 12 horas.

15

Ejemplo 7: ensayo FLIPR (lector de placas de imágenes fluorométricas) de P2X₃/P2X_{2/3}

Se transfecaron células CHO-K1 con subunidades de receptor clonadas de P2X₃ de rata o P2X_{2/3} humana y se subcultivaron en matraces. Un periodo de 18 a 24 horas antes del experimento de FLIPR, las células se liberaron de los matraces, se centrifugaron y se resuspendieron en medio nutritivo a una densidad de 2.5×10^5 células/ml. Las células se dividieron en alícuotas en placas de 96 pocillos de paredes negras a una densidad de 50.000 células/pocillo y se incubaron durante la noche en 5% de CO₂ a 37°C. El día del experimento las células se lavaron en tampón de FLIPR (solución salina equilibrada de Hank sin calcio ni magnesio, HEPES 10 mM, CaCl₂ 2 mM, probenecid 2,5 mM, FB). Cada pocillo recibió 100 ml de FB y 100 ml del pigmento fluorescente Fluo-3 AM [conc. final: 2 mM]. Tras una incubación de carga con pigmento de 1 hora a 37°C, las células se lavaron 4 veces con FB y se dejaron 75 ml finales/pocillo de FB en cada pocillo.

30 Se añadieron los compuestos de ensayo (disueltos en DMSO a una concentración de 10 mM y se diluyeron en serie con FB) o vehículo a cada pocillo (25 ml de una solución 4X) y se dejó que se equilibrasen durante 20 minutos a TA.
 35 A continuación, las placas se introdujeron en el FLIPR y se obtuvo una medición de línea base de la fluorescencia (excitación a 488 nm y emisión a 510 a 570 nm) durante 10 segundos antes de la adición de 100 nl/pocillo de agonista o de vehículo. El agonista era una solución 2X de α,β -meATP, produciendo una concentración final de 1 mM ($P2X_3$) ó de 5 mM ($P2X_{2/3}$). Se midió la fluorescencia durante 2 minutos adicional a intervalos de 1 segundo tras la adición de agonista. Se realizó una adición final de yonomicina (5 mM, concentración final) a cada pocillo de la placa de ensayo de FILPR para establecer la viabilidad celular y la fluorescencia máxima del calcio citosólico unido al pigmento. Se midió la fluorescencia máxima en respuesta a la adición de α,β -meATP (en ausencia y en presencia de compuestos de ensayo) y se generaron las curvas de inhibición mediante regresión no lineal. Se utilizó PPADS, un antagonista de $P2X$ estándar, a modo de control positivo.

40 Mediante el procedimiento anterior, los compuestos de la invención mostraron actividad para el receptor P2X₃. El compuesto 3-(2-ciclobutil-2H-pirazol-3-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida, por ejemplo, mostró una pIC₅₀ de aproximadamente 8,67 para el receptor P2X₃, y el compuesto 3-(5-isobutil-pirazol-1-il)-N-(6-metil-piridazin-3-ilmetil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida mostró una pK_i de aproximadamente 7,67 para el receptor P2X_{2/3}, utilizando el ensayo anteriormente indicado.

45

Ejemplo 8: ensayo *in vivo* para el asma y la función pulmonar

50 Se inmunizaron ratones BALB/cJ siguiendo un protocolo estándar de inmunización. Brevemente, se inmunizaron ratones (N=8/grupo) i.p. con ovalbúmina (OVA, 10 mg) en alúmina los días 0 y 14. A continuación, se retaron los ratones con OVA aerosolizado (al 5%) los días 21 y 22. Los animales recibieron vehículo (p.o.) o un compuesto de la invención (100 mg/kg p.o.), siempre a partir del día 10.

Se evaluó la función pulmonar el día 23 utilizando el sistema Buxco para medir PenH en respuesta a un reto con aerosol de metacolina. A continuación se eutanizaron los ratones y se recogieron muestras de plasma al final del estudio.

Ejemplo 9: ensayo de contracción de la vejiga inducida por volumen

- 5 Se anestesiaron ratas Sprague-Dawley hembra (200 a 300 g) con uretano (1,5 kg/kg, s.c.). Los animales fueron traqueotomizados y se canularon una arteria carótida y una vena femoral para la medición de la presión sanguínea y la administración de fármaco, respectivamente. Se llevó a cabo una laparotomía y se ligaron los uréteres y se realizó una sección transversal proximal a la ligación. Se ligó el meato uretral externo con sutura de seda y se canuló la vejiga urinaria a través de la cúpula para la infusión salina y la medición de la presión en la misma.
- 10 Tras un periodo de estabilización de 15 a 30 minutos, la vejiga se infusió con solución salina a TA a un flujo de 100 ml/min hasta observar contracciones continuas inducidas por volumen de la vejiga (CVIV). En este punto se redujo la tasa de infusión a 3-5 ml/min durante 30 minutos antes de vaciar la vejiga y dejar reposar durante 30 minutos. Todas las infusiones posteriores se llevaron a cabo tal como se ha indicado, excepto en que se mantuvo la tasa de infusión más baja durante sólo 15 minutos en lugar de 30 minutos. Se repitieron los ciclos de llenado y vaciado de la vejiga hasta que los volúmenes umbral (VU; el volumen necesario para inducir la primera contracción de micción de la vejiga) variaran en menos de 10% en dos líneas base consecutivas y la frecuencia de contracción no variase en más de 2 contracciones durante un periodo de 10 minutos tras la tasa de infusión más lenta. Tras establecer VU y CVIV reproducibles, se vació la vejiga y el animal recibió una dosis del fármaco o de vehículo (0,5 ml/kg, i.v.) 3 minutos antes del inicio de la siguiente infusión programada.
- 15

20 Ejemplo 10: ensayo de dolor con formalina

- 25 Se introdujeron ratas Sprague-Dawley macho (180 a 220 g) en cilindros individuales de Plexiglass y se dejó que se aclimatasesen al ambiente de ensayo durante 30 minutos. Se administraron vehículo, fármaco o control positivo (morfina 2 mg/kg) subcutáneamente a una dosis de 5 ml/kg. Quince minutos después de la dosificación se inyectó formalina (al 5% en 50 ml) en la superficie plantar de la pata trasera derecha utilizando una aguja de calibre 26. Las ratas se devolvieron inmediatamente a la cámara de observación. Unos espejos situados en torno a la cámara permiten la observación sin obstáculos de la pata en la que se ha inyectado formalina. La duración del comportamiento nocívolo de cada animal es registrada por un observador ciego al tratamiento utilizando un temporizador automático de comportamiento. Se registraron respuestas como lamerse y agitar/levantar la pata trasera, de manera separada en intervalos de 5 minutos, durante un total de 60 minutos. La suma del tiempo dedicado a lamer o agitar en segundos entre el tiempo 0 y el tiempo 5 minutos se considera la etapa temprana, mientras que la etapa tardía se considera la suma de los segundos dedicados a lamer o agitar entre los 15 y los 40 minutos. Se recogió una muestra de plasma.
- 30

35 Ejemplo 11: ensayo de dolor en el colon

- 40 Se alojaron 1 a 2 ratas Sprague-Dawley macho adultas (350 a 425 g; Harlan, Indianapolis, IN) en cada jaula en unas instalaciones de cuidado animal. Las ratas se anestesiaron profundamente con pentobarbital sódico (45 mg/kg) administrado intraperitonealmente. Se colocaron electrodos y se fijaron en la musculatura oblicua externa para el registro electromiográfico (EMG). Los cables de los electrodos se condujeron subcutáneamente y se exteriorizaron en la nuca para el acceso en el futuro. Tras la cirugía, las ratas se alojaron separadamente y se dejó que se recuperasen durante 4 a 5 días antes del ensayo.

- 45 Se distendieron el colon descendente y el recto mediante inflado controlado por presión de un balón de látex flexible de 7 a 8 cm de longitud atado en torno a un tubo flexible. Se lubricó el balón y se insertó en el colon por el ano y se fijó utilizando cinta para enganchar el catéter de balón a la base de la cola. Se consiguió la distensión colorrectal (DCR) abriendo una válvula solenoide a un reservorio de aire a presión constante. Se controló la presión intracolónica y se realizó un seguimiento continuo mediante un dispositivo de control de la presión. Se cuantificó la respuesta como la respuesta visceromotora (VMR), una contracción de la musculatura abdominal de las patas traseras. La actividad EMG producida por la contracción de la musculatura oblicua externa se cuantificó utilizando el software Spike2 (Cambridge Electronic Design). Cada ensayo de distensión duró 60 segundos y la actividad EMG se cuantificó durante 20 segundos antes de la distensión (línea base), durante 20 segundos de distensión y 20 segundos después de la distensión. El incremento del número total de pulsos registrados durante la distensión superiores a la línea base se define como la respuesta. Se obtuvieron respuestas de línea base estables de DCR (10, 20, 40 y 80 mmHg, 20 segundos, separados por 4 minutos) en ratas no sedadas conscientes antes de ningún tratamiento.
- 50

- 55 Se evaluaron los compuestos para efectos sobre las respuestas de distensión colónica inicialmente en un modelo de nocicepción visceral aguda y en un modelo de hipersensibilidad colónica producida mediante tratamiento intracolónico con zimosán (1 ml, 25 mg/ml) instilado en el colon con una sonda de aguja insertada hasta una profundidad de aproximadamente 6 cm. Los grupos experimentales consistían de 8 ratas cada uno.
- 60

Nocicepción visceral aguda: para someter a ensayo los efectos del fármaco sobre la nocicepción visceral aguda, se administró 1 de 3 dosis de fármaco, vehículo o control positivo (morfina, 2,5 mg/kg) tras establecer las respuestas de línea base; se siguieron las respuestas a la distensión durante los siguientes 60 a 90 minutos.

- 5 Hipersensibilidad visceral: para someter a ensayo los efectos del fármaco o de vehículo tras el tratamiento intracolónico con zimosán, se proporcionó el tratamiento intracolónico tras establecer las respuestas de línea base. Antes del ensayo con el fármaco a las 4 horas, se evaluaron las respuestas a la distensión para establecer la presencia de hipersensibilidad. En las ratas tratadas con zimosán, se administró 1 de 3 dosis de fármaco, vehículo o control positivo (morfina, 2,5 mg/kg) 4 horas después del tratamiento de zimosán y se siguieron las respuestas a la distensión durante los siguientes 60 a 90 minutos.

Ejemplo 12: alodinia al frío en ratas con una lesión crónica por constrictión del nervio ciático

- 15 Se determinaron los efectos de compuestos de la presente invención sobre la alodinia al frío utilizando el modelo de lesión crónica por constrictión (LCC) del dolor neuropático en ratas, en el que se mide la alodinia al frío en un baño de agua fría con un suelo de placa metálica a una profundidad de 1,5 a 2,0 cm y a una temperatura de 3 a 4°C (Gogas K.R. et al., Analgesia 3:1-8, 1997).

- 20 Específicamente, se anestesiaron ratas, se localizó la trifurcación del nervio ciático y se realizaron 4 ligaturas (4-0, ó 5-0 gut crómico) circunferencialmente en torno al nervio ciático proximal a la trifurcación. A continuación se dejó que las ratas se recuperasen de la cirugía. Los días 4 a 7 después de la cirugía, se evaluaron las ratas inicialmente para alodinia inducida por frío introduciendo individualmente los animales en el baño de agua fría y registrando el número total de elevaciones de la pata lesionada durante un periodo de tiempo de 1 minuto. La pata lesionada se sacaba del agua. No se registraron las elevaciones de pata asociadas a la locomoción o a la recolocación del cuerpo. Las ratas que mostraron 5 elevaciones por minuto o más los días 4 a 7 después de la cirugía se consideró que manifestaban alodinia al frío y se utilizaron en los estudios posteriores. En los estudios agudos, se administraron subcutáneamente (s.c.) vehículo o compuesto o compuestos de referencia de la presente invención, 30 minutos antes del ensayo. Se determinaron los efectos de la administración repetida de los compuestos de la presente invención sobre la alodinia al frío 14, 20 ó 38 horas después de la última dosis oral del régimen siguiente: administración oral (p.o.) de vehículo, referencia o de un compuesto de la presente invención a intervalos de ~12 horas (BID) durante 7 días.

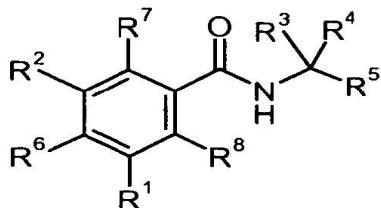
Ejemplo 13: dolor de cáncer óseo en ratones C3H/HeJ

- 35 Se determinaron los efectos de compuestos de la presente invención sobre el dolor óseo entre los días 7 y 18 tras la inyección intramedular de células de sarcoma 2472 en el fémur distal de ratones C3H/HeJ.

- 40 Específicamente, las células tumorales NCTC 2472 (American Type Culture Collection, ATCC), que se ha demostrado anteriormente que forman lesiones líticas en el hueso tras la inyección intramedular, se cultivaron y se mantuvieron según recomendaciones de la ATCC. Se inyectaron aproximadamente 10^5 células directamente en la cavidad medular del fémur distal en ratones C3H/HeJ anestesiados. A partir de aproximadamente el día 7, se evaluaron los ratones para respuestas nocifensivas espontáneas (elevación estática o "flinching" y elevación en movimiento o "guarding"), respuestas nocifensivas inducidas por palpación (flinching y guarding), elevación ambulatoria y uso de la pata forzados. Se determinaron los efectos de los compuestos de la presente invención tras una única administración aguda (s.c.) los días 7 a 15. Además, se determinaron los efectos de la administración repetida (BID) de compuestos de la presente invención entre los días 7 y 15 dentro de la primera hora posterior a la primera dosis los días 7, 9, 11, 13 y 15.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:



(I)

5

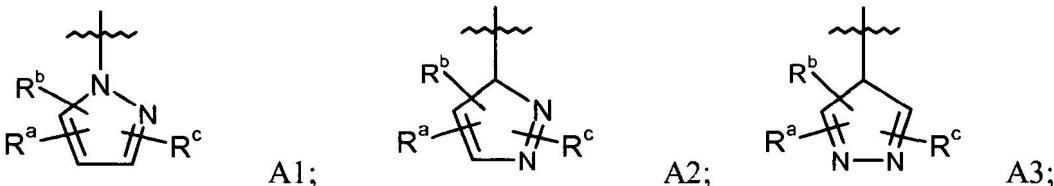
o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,
en el que:

- 10 R^1 es pirazolilo sustituido opcionalmente,
 R^2 es fenilo sustituido opcionalmente, piridinilo sustituido opcionalmente, pirimidinilo sustituido opcionalmente, piridazinilo sustituido opcionalmente o tiofenilo sustituido opcionalmente,
 R^3 es hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, heteroalquilo-C₁₋₆ o ciano,
 R^4 es hidrógeno, alquilo-C₁₋₆ o heteroalquilo-C₁₋₆,
- 15 o R^3 y R^4 conjuntamente con el átomo al que se encuentran unidos pueden formar un anillo carbocíclico C₃₋₆,
 R^5 es alquilo-C₁₋₆, heteroalquilo-C₁₋₆, halobalquilo-C₁₋₆, N-alquilamino-C₁₋₆, N,N-dialquilamino-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, arilo, heteroarilo, heterociclico, cicloalquil-C₃₋₇-alquilo-C₁₋₆, heteroarilalquilo-C₁₋₆, heterociclitonalquilo-C₁₋₆, arilalquilo-C₁₋₆, ariloxi-alquilo-C₁₋₆, $(CR^3R^4)m-C(O)-R^8'$, en el que: m es 0 ó 1,
 R^a y R^b son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo-C₁₋₆, y
- 20 R^8 es hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, heteroalquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, arilo, heteroarilo, heterociclico, cicloalquil-C₃₋₇-alquilo-C₁₋₆, arilalquilo-C₁₋₆, hetero-alquilo-C₁₋₆, heterociclitonalquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, ariloxi, heteroariloxi, heterociclioxi, cicloalquilo-C₃₋₇-alquilo-C₁₋₆, ariloxi-alquilo-C₁₋₆, heteroariloxi-alquilo-C₁₋₆, heterociclioxi-alquilo-C₁₋₆ o -NR⁹R¹⁰, en los que:
 R^9 es hidrógeno o alquilo-C₁₋₆, y R^{10} es hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, hetero-alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, arilo, heteroarilo, heterociclico, cicloalquil-C₃₋₇-alquilo-C₁₋₆, arilalquilo-C₁₋₆, heteroaril-alquilo-C₁₋₆ o heterociclit-alquilo-C₁₋₆,
- 25 o R^4 y R^5 conjuntamente con el átomo al que se encuentran unidos pueden formar un anillo carbocíclico C₃₋₆, que se sustituye opcionalmente con hidroxi,
 R^4 y R^5 conjuntamente con el átomo al que se encuentran unidos pueden formar un anillo heterocíclico-C₄₋₆ que contiene uno o dos heteroátomos, seleccionado cada uno independientemente, de entre O, N y S,
o R^3 , R^4 y R^5 conjuntamente con el átomo al que se encuentran unidos forman un heteroarilo de seis elementos que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, y que se encuentra sustituido opcionalmente con halo, amino o alquilo-C₁₋₆, y
- 30 R^6 , R^7 y R^8 , cada uno independientemente, es hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, alquilo-C₁₋₆, halo, haloalquilo-C₁₋₆ o ciano, y en los que:
- 35 la expresión "sustituido opcionalmente", utilizada en la definición de R^1 y R^2 , se refiere a pirazolilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazidinilo o tiofenilo que se sustituye opcionalmente de manera independiente con uno a cuatro sustituyentes, seleccionados de entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, hidroxialquilo, halo, nitro, ciano, hidroxi, alcoxi, amino, acilamino, monoalquilamino, dialquilamino, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, -COR, -SO₂R (en el que R es hidrógeno, alquilo, fenilo o fenilalquilo), -(CR'R")_n-COOR (en el que n es un número entero entre 0 y 5; R' y R" son, independientemente, 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 entre 0 y 5, R' y R" son, independientemente, hidrógeno o alquilo, y R^a y R^b son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo).

- 40 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es pirazolilo sustituido opcionalmente con alquilo-C₁₋₆ o haloalquilo-C₁₋₆.
- 45 3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^2 es 4-metilfenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo ó 2-cloro-4-metilfenilo.
- 50 4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^2 es 5-metilpiridín-2-ilo, 5-cloropiridín-2-ilo, 5-fluoropiridín-2-ilo, 5-metil-3-fluoropiridín-2-ilo, 5-metil-3-cloropiridín-2-ilo, 3,5-difluoropiridín-2-ilo ó 3,5-dicloropiridín-2-ilo.

55

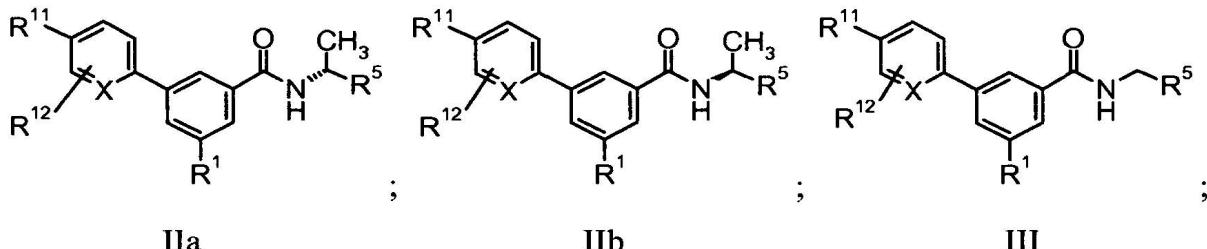
5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es un grupo de fórmula 1, de fórmula A2 ó de fórmula A3:



5 en las que R^a y R^b son, cada uno independientemente: hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, alquilsulfonilo-C₁₋₆, fenilo, amino, N-alquilamino-C₁₋₆, N,N-dialquilamino, haloalquilo-C₁₋₆, haloalcoxi-C₁₋₆, heteroalquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₆, cicloalquil-C₃₋₆-alquilo-C₁₋₆, aminocarbonilo, heterocicliccarbonilo, aloxicarbonilo-C₁₋₆ o ciano, o R^a y R^b conjuntamente con los átomos a los que se encuentran unidos pueden formar un grupo fenilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno sustituido opcionalmente, y en los que R^c es hidrógeno, alquilo-C₁₋₆ ó haloalquilo-C₁₋₆.

10

6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es de fórmula IIa, IIb o III:



15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:

X es C o N,

R¹¹ y R¹² son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, alquiloxy-C₁₋₆, halo, haloalquilo-C₁₋₆, haloalcoxi-C₁₋₆, heteroalquilo-C₁₋₆, alquilsulfonilo-C₁₋₆, o ciano, y R¹ y R⁵ son tal como se indica en la reivindicación 1.

20

7. Composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto según la reivindicación 1.

25 8. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 para la utilización en un método de tratamiento de una condición de dolor seleccionada de entre dolor inflamatorio, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemadura, migraña o cefaleas en racimo, lesiones nerviosas, neuritis, neuralgias, envenenamiento, lesiones isquémicas, cistitis intersticial, dolor del cáncer, infección vírica, parasitaria o bacteriana, lesiones post-traumáticas o dolor asociado a síndrome del intestino irritable o a un trastorno respiratorio

30 seleccionado de entre el trastorno pulmonar obstrutivo crónico (TPOC), asma y broncoespasmo, comprendiendo dicho método la administración en un sujeto que lo necesita de una cantidad efectiva de un compuesto según la reivindicación 1.

35 9. Utilización de un compuesto de fórmula I según cualquiera la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de una condición inflamatoria y/o autoinmunológica.