(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 439 767**

(51) Int. CI.:

C07D 401/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 451/02 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2009 E 09802045 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2013 EP 2331522**

(54) Título: **Compuestos de tetrahidropiridinilo y dihidropirrolilo y uso de los mismos**

(30) Prioridad:

01.08.2008 US 129956 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.01.2014

(73) Titular/es:

PURDUE PHARMA LP (50.0%)
One Stamford Forum 201 Tresser Boulevard
Stamford, CT 06901-3431, US y
SHIONOGI & CO., LTD. (50.0%)

(72) Inventor/es:

MIKAMIYAMA, HIDENORI;
NI, CHIYOU;
SHAO, BIN y
TAFESSE, LAYKEA

(74) Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

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

Compuestos de tetrahidropiridinilo y dihidropirrolilo y uso de los mismos

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

[0001] La presente invención se sitúa en el campo de la química médica. La invención se refiere a compuestos novedosos de tetrahidropiridinilo y dihidropirrolilo y al uso de estos compuestos como bloqueantes de canales de calcio (Ca^{2+}).

Antecedentes de la técnica

[0002] Los iones calcio juegan papeles fundamentales en la regulación de muchos procesos celulares. Por esta razón, es esencial que sus niveles intracelulares se mantengan bajo un control estricto, aunque dinámico (Davila, H. M., *Annals of the New York Academy of Sciences*, págs. 102 a 117 (1999)). Los canales de calcio regulados por voltaje (VGCC) actúan como uno de los mecanismos importantes para la entrada rápida de calcio en la célula. Los canales de calcio son proteínas hetero-oligoméricas que constan de una subunidad formadora de poros (α1), la cual puede formar canales funcionales por sí sola, en sistemas de expresión heterólogos, y un conjunto de subunidades auxiliares o reguladoras. Los canales de calcio se han clasificado sobre la base de sus propiedades farmacológicas y/o electrofisiológicas. La clasificación de los canales de calcio regulados por voltaje los divide en tres grupos: (i) canales activados por alto voltaje (HVA), que incluyen los tipos L, N, P, y Q; (ii) canales de tipo R activados por voltaje intermedio (IVA); y (iii) canales de tipo T activados por bajo voltaje (LVA) (Davila, *supra*). Los canales de calcio regulados por voltaje (VGCC) se conocen también como canales de calcio dependientes del voltaje (VDCC) o canales de calcio sensibles al voltaje (VSCC).

[0003] Los canales de calcio sensibles al voltaje (VSCC) regulan la concentración intracelular de calcio, la cual afecta a varias funciones neuronales importantes, tales como la excitabilidad celular, la liberación de neurotransmisores, la secreción hormonal, el metabolismo intracelular, la actividad neurosecretora, y la expresión génica (Hu *et al.*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 8: 1203-1212 (2000)). Los canales tipo N se encuentran principalmente en neuronas centrales y periféricas, localizándose principalmente en terminales nerviosos presinápticos. Estos canales regulan el flujo de calcio requerido para la liberación, evocada por despolarización, de un transmisor a partir de teminaciones sinápticas. La transmisión de señales de dolor desde la periferia al sistema nervioso central (CNS) es mediada por canales de calcio de tipo N localizados en la médula espinal (Song *et al.*, *J. Med Chem.* 43: 3474-3477 (2000)).

[0004] Los seis tipos de canales de calcio (*es decir*, L, N, P, Q, R, y T) se expresan por todo el sistema nervioso (Wallace, M. S., *The Clinical Journal of Pain* 16:580-585 (2000)). Los canales de calcio sensibles al voltaje del tipo N existen en las láminas superficiales del asta dorsal y están pensados para modular el procesado nociceptivo mediante un mecanismo central. El bloqueo de los canales de calcio de tipo N en el asta dorsal superficial modula la excitabilidad de la membrana e inhibe la liberación de neurotransmisores, dando como resultado alivio del dolor. Wallace (*supra*) sugiere que, sobre la base de modelos animales, los antagonistas de los canales de calcio de tipo N tienen un poder analgésico mayor que los antagonistas de los canales de sodio.

[0005] Los bloqueantes de canales de calcio de tipo N tienen utilidad para la neuroprotección y la analgesia. Se ha observado que la ziconotida, que es un bloqueante selectivo de canales de calcio de tipo N, tiene actividad analgésica en modelos animales y actividad neuroprotectora en modelos de isquemia focal y global (Song *et al.*, *supra*). Los ejemplos de bloqueantes conocidos de canales de calcio incluyen flunarizina, fluspirileno, cilnipida, PD 157767, SB-201823, SB-206284, NNC09-0026, y PD 151307 (Hu *et al.*, *supra*). Además, en los documentos WO 2006/040181 A2, WO 99/43658 A1, o en *Bioorganic and medicinal chemistry*, Vol. 8, N.º 6, junio de 2000, páginas 1203 a 1212, de Lain-Yen HU *et al.*, se dan a conocer bloqueantes de calcio de tipo N, que incluyen derivados de piperidina.

[0006] El bloqueo de canales de tipo N puede impedir y/o atenuar el dolor subjetivo, así como la alodinia y la hiperalgesia primaria y/o secundaria en una variedad de condiciones experimentales y clínicas (Vanegas, H. *et al.*, *Pain* 85:9-18 (2000)). Los canales de calcio regulados por voltaje (VGCC) de tipo N juegan un papel principal en la liberación de mediadores sinápticos tales como glutamato, acetilcolina, dopamina, norepinefrina, ácido gama-aminobutírico (GABA) y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP).

[0007] La inhibición de canales de calcio de tipo L regulados por voltaje ha demostrado ser beneficiosa para la neuroprotección (Song *et al.*, *supra*). No obstante, la inhibición de canales de calcio de tipo L cardiacos puede derivar en hipotensión. Se cree que una reducción rápida y profunda de la presión arterial tiende a contrarrestar los efectos neuroprotectores de los bloqueantes de canales de calcio de tipo L. Existe una necesidad de antagonistas que sean selectivos para canales de calcio de tipo N con respecto a canales de calcio de tipo L con el fin de evitar potenciales efectos hipotensores.

Breve sumario de la invención

[0008] La presente invención se refiere al uso de compuestos de tetrahidropiridinilo y dihidropirrolilo representados por la Fórmula I, de más abajo, y a las sales, profármacos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, como bloqueantes de canales de calcio (Ca^{2+}). Compuestos de Fórmula I presentan selectividad como bloqueantes de canales de calcio de tipo N.

[0009] La invención se refiere también al tratamiento de un trastorno sensible al bloqueo de canales de calcio en un mamífero que padece un exceso de actividad de dichos canales, mediante administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula **I**, o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, según se describe en la presente. Específicamente, la invención se refiere al tratamiento de un trastorno sensible al bloqueo de canales de calcio de tipo N en un mamífero que padece un exceso de actividad de dichos canales, mediante administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula **I**, o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, según se describe en la presente.

[0010] Hasta el momento no se tiene noticia de compuestos útiles en la presente invención. Por lo tanto, un aspecto de la presente invención va dirigido a compuestos novedosos de Fórmula I, así como a sus sales, profármacos y solvatos farmacéuticamente aceptables.

[0011] Otro aspecto de la presente invención va dirigido al uso de los compuestos novedosos de Fórmula I, y a sus sales, profármacos y solvatos farmacéuticamente aceptables, como bloqueantes de canales de calcio de tipo N.

[0012] Un aspecto adicional de la presente invención consiste en proporcionar un compuesto para su uso en un método para el tratamiento del dolor (por ejemplo, dolor agudo, dolor crónico, que incluye, aunque sin limitarse a los mismos, dolor neuropático y dolor inflamatorio, o dolor quirúrgico), que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a un mamífero que necesite dicho tratamiento. Específicamente, la presente invención proporciona un método para el tratamiento preventivo o paliativo del dolor mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a un mamífero que necesite dicho tratamiento.

[0013] Un aspecto más de la presente invención consiste en proporcionar un compuesto para su uso en un método para el tratamiento de ictus, daño neuronal consecuencia de traumatismo craneal, epilepsia, migraña, un trastorno del estado de ánimo, esquizofrenia, un trastorno neurodegenerativo (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), o enfermedad de Parkinson), depresión, ansiedad, una psicosis, hipertensión, o arritmia cardíaca, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula **I**, o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a un mamífero que necesite dicho tratamiento.

[0014] Un aspecto más de la presente invención consiste en proporcionar una composición farmacéutica útil para tratar un trastorno sensible al bloqueo de canales de iones calcio, especialmente canales de iones calcio de tipo N, conteniendo dicha composición farmacéutica una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula **I**, o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en una mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

[0015] Además, un aspecto de la invención consiste en proporcionar un compuesto para su uso en un método de modulación de canales de calcio, especialmente canales de calcio de tipo N, en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto de Fórmula I, o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0016] Un aspecto adicional de la presente invención consiste en proporcionar compuestos radiomarcados de Fórmula I y el uso de dichos compuestos, o sus sales, profármacos o solvatos farmacéuticamente aceptables, como radioligandos para su sitio de unión en el canal de calcio.

[0017] Un aspecto adicional de la invención consiste en proporcionar un método para el cribado de un compuesto candidato en relación con la capacidad de unirse a un sitio de unión en una proteína usando un compuesto radiomarcado de Fórmula I, el cual incluye, aunque sin limitarse al mismo, un compuesto radiomarcado con ^{3}H, ^{11}C, y ^{14}C de Fórmula I, o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Este método comprende a) introducir una concentración fijada del compuesto radiomarcado en una proteína soluble o asociada a membrana o un fragmento de la misma para formar una mezcla; b) titular la mezcla con un compuesto candidato; y c) determinar la unión de compuesto candidato a dicho sitio de unión.

[0018] Un aspecto adicional de la invención consiste en proporcionar el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal, profármaco, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor en un mamífero. En una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal,

profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento paliativo o preventivo del dolor, tal como dolor agudo, dolor crónico, o dolor quirúrgico.

[0019] Un aspecto adicional de la invención consiste en proporcionar el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de ictus, daño neuronal consecuencia de traumatismo craneal, epilepsia, migraña, un trastorno del estado de ánimo, esquizofrenia, un trastorno neurodegenerativo, depresión, ansiedad, una sicosis, hipertensión, o arritmia cardiaca en un mamífero.

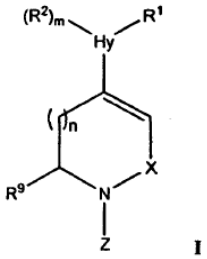
[0020] Realizaciones y ventajas adicionales de la invención se expondrán en parte en la descripción que se ofrece a continuación, y se derivarán de la descripción, o se pueden asimilar llevando a la práctica la invención. Las realizaciones y ventajas de la invención se materializarán y obtendrán por medio de los elementos y combinaciones señalados particularmente en las reivindicaciones adjuntas.

[0021] Se entenderá que tanto el resumen anterior como la siguiente descripción detallada son solamente ejemplificativos y explicativos, y no son limitativos de la invención, según se reivindica.

Descripción detallada de la invención

[0022] Un aspecto de la presente invención se basa en el uso de compuestos de Fórmula I, y las sales, profármacos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, como bloqueantes de canales de Ca^{2+}. Teniendo en cuenta esta propiedad, compuestos de Fórmula I, y las sales, profármacos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles para tratar trastornos sensibles al bloqueo de canales de iones calcio. En un aspecto, compuestos de Fórmula I, y las sales, profármacos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, bloquean selectivamente canales de iones calcio de tipo N y, por lo tanto, son útiles para tratar trastornos sensibles al bloqueo selectivo de canales de iones calcio de tipo N.

[0023] Los compuestos útiles en este aspecto de la invención son compuestos representados por la Fórmula I:



I

y sales, profármacos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

[0024] Hy es un anillo heteroaromático de 6 miembros, un anillo heteroaromático de 5 miembros, o un anillo heterocíclico de 5 miembros, en donde dicho Hy tiene por lo menos un átomo de nitrógeno y en donde dicho Hy está unido al anillo de tetrahidropiridinilo o dihidropirrolilo por un átomo de carbono;

[0025] R^1 está unido a un átomo de carbono de dicho anillo de Hy y se selecciona del grupo compuesto por

a)- C (=W) NR^3R^4;
b)- $C(=O)OR^5$;
c)- NR^6- C (=O) R^7;
d) ciano;
e) hidroxialquilo; y
f) un heteroarilo que contiene N, de 5 miembros, o un heterociclo que contiene N, parcialmente insaturado, de 5 miembros, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxi, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, y dialquilamino; en donde

[0026] W es O o NR^{14}, en donde

[0027] R^{14} es hidrógeno o alquilo;

[0028] R^3, R^4, y R^7 se seleccionan cada uno de ellos independientemente del grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, (cicloalquil) alquilo, cicloalquenilo, (cicloalquenil) alquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, en donde las fracciones de cicloalquilo,

cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo de los mismos están sustituidas opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxi, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, dialquilamino, e hidroxialquilamino; y

[0029] R^5 y R^6 son hidrógeno o alquilo;

[0030] R^2 se selecciona del grupo compuesto por alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxialquilo, hidroxi, alcoxi, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, nitro, ciano, amino, alquilamino, y dialquilamino;

[0031] m es 0, 1, 2, ó 3;

[0032] n es 0 ó 1;

[0033] X es -CHR^8- o -C(=O)-;

[0034] R^8 y R^9 son ambos hidrógeno o juntos forman un puente - $(CH_2)_p$-, en donde

[0035] p es 2, 3 ó 4;

[0036] Z es Z^1 o Z^2 en donde

[0037] Z^1 es - SO_2- R^{10} en donde

[0038] R^{10} se selecciona del grupo compuesto por C_{3-12} alquilo, halo (C_{3-12}) alquilo, C_{5-12} cicloalquilo, (C_{3-12} cicloalquil) alquilo, C_{5-12} cicloalquenilo, (C_{3-12} cicloalquenil) alquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilamino, y aril (alquil) amino, en donde las fracciones de cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo de los mismos están sustituidas opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxi, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, dialquilamino, e hidroxialquilamino; y

[0039] Z^2 es - C ($R^{11}R^{12}$) R^{13}, en donde

[0040] R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente del grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, halógeno, hidroxi, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, y dialquilaminoalquilo; y

[0041] R^{13} se selecciona del grupo compuesto por arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, en donde las fracciones de arilo y heteroarilo de los mismos están sustituidas con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxi, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, dialquilamino, e hidroxialquilamino.

[0042] El carbono de Z^2 unido al anillo de tetrahidropiridinilo y dihidropirrolilo puede ser un centro quiral. Por consiguiente, la configuración en esos átomos de carbono puede ser (R) o (S).

[0043] Un grupo de compuestos útiles en este aspecto de la presente invención incluye compuestos de Fórmula I según se ha definido anteriormente, con las siguientes condiciones cuando X es - CHR^8- y R^8 es hidrógeno:

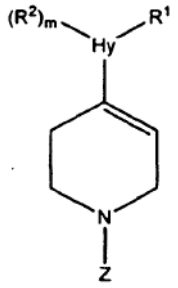
[0044] 1) cuando R^{11} y R^{12} son ambos hidrógeno y R^{13} es arilo o arilalquilo, entonces la fracción de arilo de R^{13} está sustituida con por lo menos uno de haloalquilo o haloalcoxi; o

[0045] 2) cuando Hy es un anillo de piridin- 2- ilo, entonces R^1 es diferente de 2- aminofenilaminocarbonilo ó 2- hidroxifenilaminocarbonilo opcionalmente sustituido.

[0046] En una realización, compuestos útiles en la presente invención son compuestos de Fórmula I, donde n es 1 (tetrahidropiridinilo).

[0047] En una realización, compuestos útiles en la presente invención son compuestos de Fórmula I, donde n es 0 (dihidropirrolilo).

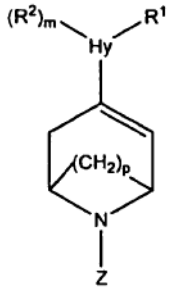
[0048] En una realización, compuestos de tetrahidropiridinilo útiles en la presente invención son compuestos de Fórmula I, donde n es 1, X es - CHR^8-, y R^8 y R^9 son los dos hidrógeno, con la Fórmula II:



II

y sales, profármacos, y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde Hy, R^1, R^2, Z y m son tal como se ha definido anteriormente.

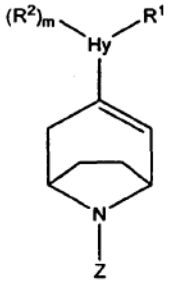
[0049] En una realización, compuestos de tetrahidropiridinilo útiles en la presente invención son compuestos de Fórmula I, donde n es 1, X es -CHR^8-, y R^8 y R^9 forman conjuntamente un puente -$(CH_2)_p$-, con la Fórmula III:



III

y sales, profármacos, y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde Hy, R^1, R^2, Z, m y p son tal como se ha definido anteriormente.

[0050] En una realización, compuestos útiles en la presente invención son compuestos de Fórmula III, donde p es 2, con la Fórmula IV:



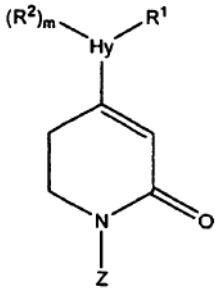
IV

y sales, profármacos, y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0051] En otra realización, compuestos útiles en la presente invención son compuestos de Fórmula III, donde p es 3.

[0052] En una realización adicional, compuestos útiles en la presente invención son compuestos de Fórmula III, donde p es 4.

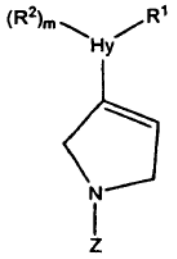
[0053] En una realización, compuestos de tetrahidropiridinilo útiles en la presente invención son compuestos de Fórmula I, donde n es 1, X es –C(=O)-, y R^9 es hidrógeno, con la Fórmula V:



V

y sales, profármacos, y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde Hy, R^1, R^2, Z, y m son tal como se ha definido anteriormente.

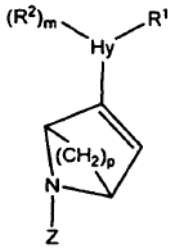
[0054] En una realización, compuestos de dihidropirrolilo útiles en la presente invención son compuestos de Fórmula I, donde n es 0, X es -CHR^8-, y R^8 y R^9 son ambos hidrógeno, con la Fórmula VI:



VI

y sales, profármacos, y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde Hy, R^1, R^2, Z y m son tal como se ha definido anteriormente.

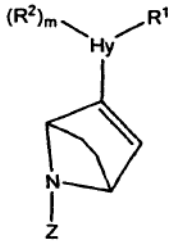
[0055] En una realización, compuestos de dihidropirrolilo útiles en la presente invención son compuestos de Fórmula I, donde n es 0, X es -CHR^8-, y R^8 y R^9 forman conjuntamente un puente -$(CH_2)_p$-, con la Fórmula VII:



VII

y sales, profármacos, y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde Hy, R^1, R^2, Z, m y p son tal como se ha definido anteriormente.

[0056] En una realización, compuestos útiles en la presente invención son compuestos de Fórmula VII, donde p es 2, con la Fórmula VIII:



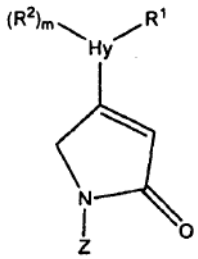
VIII

y sales, profármacos, y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0057] En otra realización, compuestos útiles en la presente invención son compuestos de Fórmula VII, donde p es 3.

[0058] En una realización adicional, compuestos útiles en la presente invención son compuestos de Fórmula VII, donde p es 4.

[0059] En una realización, compuestos de dihidropirrolilo útiles en la presente invención son compuestos de Fórmula I, donde n es 0, X es -C(=O)-, y R^9 es hidrógeno, con la Fórmula IX:



IX

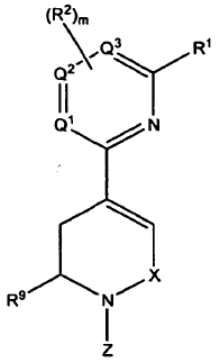
y sales, profármacos, y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde Hy, R^1, R^2, Z, y m son tal como se ha definido anteriormente.

[0060] En una realización, compuestos útiles en la presente invención son compuestos de cualquiera de las Fórmulas I a IX, donde Hy es un anillo heteroaromático de 6 miembros que tiene por lo menos un átomo de nitrógeno. En otra realización, compuestos útiles en la presente invención son compuestos de cualquiera de las Fórmulas I a IX, donde Hy es un anillo heteroaromático de 5 miembros o un anillo heterocíclico de 5 miembros que tiene por lo menos un átomo de nitrógeno. Compuestos útiles incluyen aquellos en los que Hy se selecciona del grupo compuesto por piridilo, pirimidinilo, piracinilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, y 1, 2, 4- oxadiazolilo. Preferentemente, Hy se selecciona del grupo compuesto por piridin- 2- ilo, piridin- 3- ilo, pirimidin- 2- ilo, pirimidin- 4- ilo, piracin- 2-ilo, imidazol- 2-ilo, imidazol- 4-ilo, y oxazol- 2-ilo. Más preferentemente, Hy es piridin- 2-ilo, piridin- 3-ilo, pirimidin- 2-ilo, u oxazol- 2-ilo.

[0061] El grupo R^1 toma el lugar de un átomo de hidrógeno que, si no, estaría presente en cualquier átomo de carbono del anillo de Hy al que está unido el grupo R^1. Preferentemente, R^1 está unido a un átomo de carbono adyacente a un átomo de nitrógeno en el anillo de Hy.

[0062] El grupo R^2 toma el lugar de un átomo de hidrógeno que, si no, estaría presente en cualquier átomo de carbono del anillo de Hy al que está unido el grupo R^2. R^1 y R^2 pueden estar unidos a los mismos átomos de carbono o diferentes del anillo de Hy.

[0063] En una realización, compuestos útiles en la presente invención son compuestos de cualquiera de las fórmulas I a IX, en donde R^1 está unido a un átomo de carbono adyacente a un átomo de nitrógeno del anillo de Hy. En una realización, compuestos útiles en este aspecto de la invención incluyen compuestos de tetrahidropiridinilo con la Fórmula X:



X

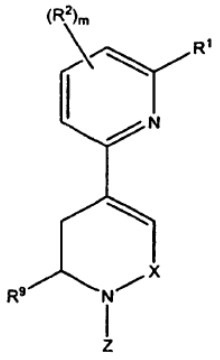
y sales, profármacos, y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

[0064] uno de Q^1, Q^2, o Q^3 es N y los dos restantes son cada uno CH; o

[0065] Q^1, Q^2, y Q^3 son cada uno CH; y

[0066] X, Z, R^1, R^2, R^9 y m son tal como se ha definido anteriormente para la Fórmula I.

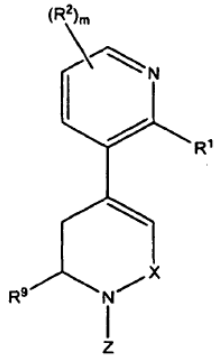
[0067] En una realización, compuestos útiles de la Fórmula X incluyen aquellos en los que uno de Q^1, Q^2, o Q^3 es N y los dos restantes son CH. En otra realización, compuestos útiles de Fórmula X incluyen aquellos en los que Q^1, Q^2, o Q^3 son cada uno CH, con la Fórmula XI:



XI

y sales, profármacos, y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde X, Z, R^1, R^2, R^9 y m son tal como se ha definido anteriormente para la Fórmula I.

[0068] En una realización, compuestos útiles en la presente invención, donde R^1 está unido a un átomo de carbono adyacente a un átomo de nitrógeno del anillo de Hy, son compuestos de Fórmula XII:



XII

y sales, profármacos, y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde X, Z, R^1, R^2, R^9 y m son tal como se ha definido anteriormente para la Fórmula I.

[0069] En una realización, compuestos útiles en la presente invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas X a XII, donde X es $-CHR^8-$ y R^8 y R^9 son ambos hidrógeno.

[0070] En una realización, compuestos útiles en la presente invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas X a XII, donde X es $-CHR^8-$ y R^8 y R^9 forman conjuntamente un puente $-(CH_2)_p-$ y p es 2, 3, ó 4, preferentemente p es 2.

[0071] En una realización, compuestos útiles en la presente invención son compuestos de una cualquiera de las Fórmulas X a XII, donde X es -C(=O)- y R^9 es hidrógeno.

[0072] En una realización, compuestos útiles en la presente invención son compuestos de cualquiera de las Fórmulas I a XII, donde R^1 es $-C(=W)\ NR^3R^4$, en donde W, R^3, y R^4 son tal como se ha definido anteriormente para la Fórmula I. En una realización, compuestos útiles en la presente invención son compuestos de cualquiera de las Fórmulas I a XII, donde W es O y R^3 y R^4 son tal como se ha definido anteriormente para la Fórmula I. En otra realización, compuestos útiles en la presente invención son compuestos de cualquiera de las Fórmulas I a XII, en donde W es NR^{14} y R^3, R^4, y R^{14} son tal como se ha definido anteriormente para la Fórmula I. Preferentemente R^{14} es hidrógeno o C_{1-4} alquilo. Compuestos útiles incluyen aquellos en los que R_{14} es hidrógeno.

[0073] En una realización, compuestos útiles en la presente invención son compuestos de cualquiera de las Fórmulas I a XII, donde R^1 es $-C(=W)\ NR^3R^4$ y R^3 es hidrógeno o alquilo, preferentemente hidrógeno o C_{1-6} alquilo, y R_4 es tal como se ha definido anteriormente para la Fórmula I.

[0074] En una realización, compuestos útiles en la presente invención son compuestos de cualquiera de las Fórmulas I a XII, donde R^1 es - C (=W) NR^3R^4 y R^3 es hidrógeno y R^4 es tal como se ha definido anteriormente para la Fórmula I.

[0075] Compuestos útiles incluyen aquellos en los que R^4 se selecciona del grupo compuesto por alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, (cicloalquil) alquilo, cicloalquenilo, (cicloalquenil) alquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, en donde las fracciones de cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo están sustituidas opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxi, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, dialquilamino, e hidroxialquilamino; y en donde R^4 se selecciona preferentemente del grupo compuesto por C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, halo (C_{1-6}) alquilo, hidroxi (C_{16}) alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} (cicloalquil) (C_{1-4}) alquilo, C_{3-7} cicloalquenilo, C_{3-7} (cicloalquenil) (C_{1-4}) alquilo, heterociclo de 5 ó 6 miembros, heterociclo (C_{1-4}) alquilo de 5 ó 6 miembros, arilo, aril (C_{1-4}) alquilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, y heteroaril (C_{1-4}) alquilo de 5 ó 6 miembros, en donde las fracciones de cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo de los mismos están sustituidas opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxi, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, dialquilamino, e hidroxialquilamino.

[0076] Más preferentemente, R^4 se selecciona del grupo compuesto por C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, halo (C_{1-6}) alquilo, monohidroxi (C_{1-6}) alquilo, dihidroxi (C_{1-6}) alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil (C_{1-4}) alquilo, C_{3-7} cicloalquenilo, C_{3-7} cicloalquenil (C_{1-4}) alquilo, fenilo, y bencilo, en donde dicho fenilo o fracción de fenilo de dicho bencilo está sustituido

opcionalmente con 1, 2, ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, halógeno, halo (C_{1-6}) alquilo, halo (C_{1-6}) alcoxi, hidroxi, hidroxi (C_{1-6}) alquilo, ciano, amino, amino (C_{1-6}) alquilo, C_{1-6} alquilamino, di (C_{16}) alquilamino, e hidroxi (C_{1-6}) alquilamino. Ventajosamente, R^4 se selecciona del grupo compuesto por metilo; etilo; propilo; isopropilo; butilo; tert-butilo; trifluorometilo; 2, 2, 2- trifluoroetilo; 3, 3, 3- trifluoropropilo; 4, 4, 4- trifluorobutilo; hidroximetilo; 2- hidroxietilo; 3- hidroxipropilo; 1, 3- dihidroxiprop- 2- ilo; ciclopropilo; ciclopentilo; ciclohexilo; ciclopropilmetilo; fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, halógeno, halo (C_{1-6}) alquilo, halo (C_{1-6}) alcoxi, hidroxi, hidroxi (C_{1-6}) alquilo, ciano, amino, amino (C_{1-6}) alquilo, C_{1-6} alquilamino, di (C_{1-6}) alquilamino, e hidroxi (C_{1-6}) alquilamino; y bencilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, halógeno, halo (C_{1-6}) alquilo, halo (C_{16}) alcoxi, hidroxi, hidroxi (C_{1-6}) alquilo, ciano, amino, amino (C_{1-6}) alquilo, C_{1-6} alquilamino, di (C_{1-6}) alquilamino, e hidroxi (C_{1-6}) alquilamino.

[0077] En una realización, compuestos útiles en la presente invención son compuestos de cualquiera de las Fórmulas I a XII donde R^1 es $–C(=O)OR^5$, en donde R^5 es hidrógeno o alquilo, preferentemente C_{1-6} alquilo, y más preferentemente C_{1-4} alquilo.

[0078] En una realización, compuestos útiles en la presente invención son compuestos de cualquiera de las Fórmulas I a XII donde R^1 es - NR^6- C (=O)R^7, en donde R^6 y R^7 son tal como se ha definido anteriormente para la Fórmula I. Compuestos útiles incluyen aquellos en los que R^6 es hidrógeno o C_{1-6} alquilo, preferentemente hidrógeno o C_{1-4} alquilo, y más preferentemente hidrógeno, y R^7 es tal como se ha definido anteriormente para la Fórmula I. Compuestos útiles incluyen aquellos en los que R^7 se selecciona del grupo compuesto por alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, (cicloalquil) alquilo, cicloalquenilo, (cicloalquenil) alquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, en donde las fracciones de ciclolaquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo están sustituidas opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxi, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, dialquilamino, e hidroxialquilamino; seleccionados preferentemente del grupo compuesto por C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, halo (C_{1-6}) alquilo, hidroxi (C_{1-6}) alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} (cicloalquil) (C_{1-4}) alquilo, C_{3-7} cicloalquenilo, C_{3-7} (cicloalquenil) (C_{1-4}) alquilo, heterociclo de 5 ó 6 miembros, heterociclo (C_{1-4}) alquilo de 5 ó 6 miembros, arilo, aril (C_{1-4}) alquilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, y heteroaril (C_{1-4}) alquilo de 5 ó 6 miembros, en donde las fracciones de cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo de los mismos están sustituidas opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxi, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, dialquilamino, e hidroxialquilamino.

[0079] Más preferentemente, R^7 se selecciona del grupo compuesto por C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, halo (C_{1-6}) alquilo, monohidroxi (C_{1-6}) alquilo, tridihidroxi (C_{1-6}) alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil (C_{1-4}) alquilo, C_{3-7} cicloalquenilo, C_{3-7} cicloalquenil (C_{1-4}) alquilo, fenilo, y bencilo, en donde dicho fenilo o fracción de fenilo de dicho bencilo está sustituido opcionalmente con 1, 2, ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, halógeno, halo (C_{1-6}) alquilo, halo (C_{1-6}) alcoxi, hidroxi, hidroxi (C_{1-6}) alquilo, ciano, amino, amino (C_{1-6}) alquilo, C_{1-6} alquilamino, di (C_{16}) alquilamino, e hidroxi (C_{1-6}) alquilamino. Ventajosamente, R^7 se selecciona del grupo compuesto por metilo; etilo; propilo; isopropilo; butilo; tert-butilo; trifluorometilo; 2, 2, 2- trifluoroetilo; 3, 3, 3- trifluoropropilo; 4, 4, 4- trifluorobutilo; hidroximetilo; 2- hidroxietilo; 3- hidroxipropilo; 1, 3- dihidroxiprop- 2- ilo; ciclopropilo; ciclopentilo; ciclohexilo; ciclopropilmetilo; fenilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, halógeno, halo (C_{1-6}) alquilo, halo (C_{1-6}) alcoxi, hidroxi, hidroxi (C_{1-6}) alquilo, ciano, amino, amino (C_{1-6}) alquilo, C_{1-6} alquilamino, di (C_{1-6}) alquilamino, e hidroxi (C_{1-6}) alquilamino; y bencilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, halógeno, halo (C_{1-6}) alquilo, halo (C_{16}) alcoxi, hidroxi, hidroxi (C_{1-6}) alquilo, ciano, amino, amino (C_{1-6}) alquilo, C_{1-6} alquilamino, di (C_{1-6}) alquilamino, e hidroxi (C_{1-6}) alquilamino.

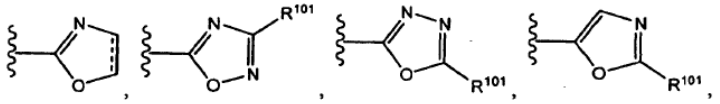
[0080] En una realización, compuestos útiles en la presente invención son compuestos de cualquiera de las Fórmulas I a XII donde R^1 es ciano.

[0081] En una realización, compuestos útiles en la presente invención son compuestos de cualquiera de las Fórmulas I a XII donde R^1 es hidroxialquilo. Compuestos útiles incluyen aquellos en los que R^1 es monohidroxi (C_{1-6}) alquilo, o dihidroxi (C_{1-6}) alquilo, tal como hidroximetilo, hidroxietilo, 1- hidroxipropilo y 1, 3- dihidroxiprop 2- ilo.

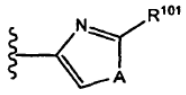
[0082] En una realización, compuestos útiles en la presente invención son compuestos de cualquiera de las Fórmulas I a XII donde R^1 es un heteroarilo que contiene N, de 5 miembros, o un heterociclo que contiene N, parcialmente insaturado, de 5 miembros, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxi, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, y di-alquilamino. Compuestos útiles son compuestos de cualquiera de las Fórmulas I a XII donde R^1 se selecciona del grupo compuesto por oxazolilo; 1, 2, 4- oxadiazolilo; 1, 3, 4- oxadiazolilo, y tiazolilo, cualquiera de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxi,

hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, y dialquilamino; seleccionados de forma preferente independientemente del grupo compuesto por C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, halógeno, halo (C_{1-6}) alquilo, halo (C_{1-6}) alcoxi, hidrox, hidroxi (C_{1-6}) alquilo, ciano, amino, amino (C_{1-6}) alquilo, C_{1-6} alquilamino, y di (C_{1-6}) alquilamino; de forma más preferente seleccionados independientemente del grupo compuesto por C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, halógeno, halo (C_{1-4}) alquilo, halo (C_{1-6}) alcoxi, hidroxi, hidroxi (C_{1-4}) alquilo, ciano, amino, amino (C_{1-4}) alquilo, C_{1-2} alquilamino, y di (C_{1-2}) alquilamino.

[0083] En una realización, compuestos útiles en la presente invención son compuestos de cualquiera de las Fórmulas I a XII, en donde R^1 se selecciona del grupo compuesto por



y



en donde R^{101} se selecciona del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxi, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, y dialquilamino; seleccionado preferentemente del grupo compuesto por C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, halógeno, halo (C_{1-6}) alquilo, hidroxi, hidroxi (C_{16}) alquilo, ciano, amino, amino (C_{1-6}) alquilo, C_{1-6} alquilamino, y di (C_{1-6}) alquilamino; seleccionado más preferentemente del grupo compuesto por C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, halógeno, halo (C_{1-4}) alquilo, hidroxi, hidroxi (C_{1-4}) alquilo, ciano, amino, amino (C_{1-4}) alquilo, C_{1-2} alquilamino, y di (C_{1-2}) alquilamino; A es O o S; y ---- es un enlace opcional que forma un enlace doble.

[0084] En una realización, compuestos útiles en la presente invención son compuestos de cualquiera de las Fórmulas I a XII donde m es 0, 1, ó 2, y preferentemente m es 0 ó 1. Compuestos útiles incluyen aquellos en los que R^2 se selecciona del grupo compuesto por C_{1-4} alquilo, halo (C_{1-4}) alquilo, halógeno, hidroxi (C_{1-4}) alquilo, hidroxi, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi (C_{14}) alquilo, halo (C_{1-4}) alcoxi, halo (C_{1-4}) alcoxi (C_{1-4}) alquilo, nitro, ciano, amino, C_{1-4} alquilamino, y di (C_{1-4}) alquilamino. Ventajosamente, R^2 se selecciona del grupo compuesto por C_{1-4} alquilo, halo (C_{1-4}) alquilo, halógeno, hidroxi (C_{1-4}) alquilo, hidroxi, C_{1-4} alcoxi, halo (C_{1-4}) alcoxi, halo (C_{1-4}) alcoxi (C_{1-4}) alquilo, nitro, ciano, y amino; preferentemente seleccionado del grupo compuesto por C_{1-4} alquilo, monohalo (C_{1-4}) alquilo, trihalo (C_{1-4}) alquilo, halógeno, monohidroxi (C_{1-4}) alquilo, dihidroxi (C_{1-4}) alquilo, hidroxi, C_{14} alcoxi, trihalo (C_{1-4}) alcoxi, trihalo (C_{1-4}) alcoxi (C_{1-4}) alquilo, nitro, ciano, y amino; y más preferentemente seleccionado del grupo compuesto por metilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, tert-butilo, fluorometilo, trifluorometilo, 2, 2, 2- trifluoroetilo, 3, 3, 3- trifluoropropilo, fluoro, cloro, bromo, hidroximetilo, 2- hidroxietilo, 1, 3- dihidroxiprop- 2- ilo, hidroxi, trifluorometoxi, 2, 2, 2- trifluoroetoxi, trifluorometoximetilo, nitro, ciano, y amino.

[0085] En una realización, compuestos útiles en la presente invención son compuestos de cualquiera de las Fórmulas I a XII donde Z es Z^1, es decir – SO_2- R^{10}. Compuestos útiles incluyen aquellos en los que R^{10} se selecciona del grupo compuesto por C_{4-8} alquilo, halo (C_{3-6}) alquilo, C_{512} cicloalquilo, (C_{3-12} cicloalquil) alquilo, C_{5-12} cicloalquenilo, (C_{3-12} cicloalquenil) alquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilamino, y aril (alquil) amino, en donde las fracciones de cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo de los mismos están sustituidas opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxi, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquio, alquilamino, dialquilamino, e hidroxialquilamino. Preferentemente, R^{10} se selecciona del grupo compuesto por C_{4-6} alquilo, monohalo (C_{3-6}) alquilo, dihalo (C_{3-6}) alquilo, trihalo (C_{3-6}) alquilo, C_{5-8} cicloalquilo, C_{3-8} cicloalquil (C_{1-2}) alquilo, C_{5-8} cicloalquenilo, C_{3-8} cicloalquenil (C_{1-2}) alquilo, heterociclo de 5 ó 6 miembros, heterociclo (C_{1-2}) alquilo de 5 ó 6 miembros, C_{6-14} arilo, C_{6-14} aril (C_{1-2}) alquilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, y heteroaril (C_{12}) alquilo de 5 ó 6 miembros, en donde las fracciones de cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo están sustituidas opcionalmente con 1, 2, ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, halógeno, halo (C_{1-4}) alquilo, halo (C_{14}) alcoxi, hidroxi, hidroxi (C_{1-4}) alquilo, ciano, amino, amino (C_{1-4}) alquilo, C_{1-4} alquilamino, di (C_{1-4}) alquilamino, e hidroxi (C_{1-4}) alquilamino.

[0086] Compuestos útiles incluyen aquellos en los que R^{10} se selecciona del grupo compuesto por C_{4-6} alquilo; trifluoro (C_{3-6}) alquilo; C_{5-8} cicloalquilo; C_{3-8} cicloalquil (C_{1-2}) alquilo; C_{5-8} cicloalquenilo; C_{3-8} cicloalquenil (C_{1-2}) alquilo; heterociclo seleccionado del grupo compuesto por pirrolidinilo, piperidinilo, hexahidropirimidinilo, oxazolidinilo, y tetrahidrotienilo; heterociclo (C_{1-2}) alquilo seleccionado del grupo compuesto por pirrolidinil (C_{1-2}) alquilo, piperidinil (C_{1-2}) alquilo, hexahidropirimidinil (C_{1-2}) alquilo, oxazolidinil (C_{1-2}) alquilo, y tetrahidrotienil (C_{1-2}) alquilo; C_{6-10} arilo; C_{6-10} aril (C_{12}) alquilo; heteroarilo seleccionado del grupo compuesto por pirrolilo, piridilo, pirimidilo, isoxazolilo, oxazolilo, y tienilo; y heteroaril (C_{1-2}) alquilo seleccionado del grupo compuesto por pirrolil (C_{1-2}) alquilo, piridil (C_{1-2}) alquilo, pirimidil (C_{1-2}) alquilo, isoxazolil (C_{1-2}) alquilo, oxazolil (C_{1-2}) alquilo, y tienil (C_{1-2}) alquilo; en donde las fracciones de cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo de los mismos están sustituidas opcionalmente con 1, 2, ó 3 sustituyentes

seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, halógeno, halo (C_{1-4}) alquilo, halo (C_{1-4}) alcoxi, hidroxi, hidroxi (C_{1-4}) alquilo, ciano, amino, amino (C_{1-4}) alquilo, C_{1-4} alquilamino, di (C_{14}) alquialmino, e hidroxi (C_{1-4}) alquilamino.

[0087] Ventajosamente, R^{10} se selecciona del grupo compuesto por

[0088] a) ciclohexilo;

[0089] b) cicloheptilo;

[0090] c) ciclohexilmetilo;

[0091] d) cicloheptilmetilo;

[0092] e) fenilo, no sustituido o sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, halógeno, halo (C_{1-4}) alquilo, halo (C_{1-4}) alcoxi, hidroxi, hidroxi (C_{1-4}) alquilo, ciano, amino, amino (C_{1-4}) alquilo, C_{1-4} alquilamino, di (C_{1-4}) alquilamino, e hidroxi (C_{1-4}) alquilamino, y preferentemente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por halógeno, halo (C_{1-4}) alquilo, halo (C_{1-4}) alcoxi, y ciano;

[0093] f) bencilo, no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, halógeno, halo (C_{1-4}) alquilo, halo (C_{1-4}) alcoxi, hidroxi, hidroxi (C_{1-4}) alquilo, ciano, amino, amino (C_{1-4}) alquilo, C_{1-4} alquilamino, di (C_{1-4}) alquilamino, e hidroxi (C_{1-4}) alquilamino, y preferentemente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por halógeno, halo (C_{1-4}) alquilo, halo (C_{1-4}) alcoxi, y ciano;

[0094] g) feniletilo, no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, halógeno, halo (C_{1-4}) alquilo, halo (C_{1-4}) alcoxi, hidroxi, hidroxi (C_{1-4}) alquilo, ciano, amino, amino (C_{1-4}) alquilo, C_{1-4} alquilamino, di (C_{1-4}) alquilamino, e hidroxi (C_{1-4}) alquilamino, y preferentemente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por halógeno, halo (C_{1-4}) alquilo, halo (C_{1-4}) alcoxi, y ciano;

[0095] h) piridin- 1- ilo, piridin- 2- ilo, o piridin- 3- ilo, no sustituido o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por halógeno, halo (C_{1-4}) alquilo, halo (C_{1-4}) alcoxi, y ciano;

[0096] i) tiofen- 2- ilo o tiofen- 3- ilo, no sustituido o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por halógeno, halo (C_{14}) alquilo, halo (C_{1-4}) alcoxi, y ciano;

[0097] j) isoxazol- 3- ilo, isoxazol- 4- ilo, o isoxazol- 5- ilo, no sustituido o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por halógeno, halo (C_{1-4}) alquilo, halo (C_{1-4}) alcoxi, y ciano;

[0098] k) oxazol- 2- ilo, oxazol- 4- ilo, u oxazol- 5- ilo, no sustituido o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por halógeno, halo (C_{1-4}) alquilo, halo (C_{1-4}) alcoxi, y ciano; y

[0099] l) isoxazol- 3- ilmetilo, isoxazol- 4- ilmetilo, o isoxazol- 5- ilmetilo, no sustituido o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por halógeno, halo (C_{1-4}) alquilo, halo (C_{1-4}) alcoxi, y ciano.

[0100] En una realización, R^{10} es un fenilo, bencilo o feniletilo sustituido, preferentemente fenilo, y el sustituyente está en la posición 2 de la fracción de fenilo. Preferentemente, el sustituyente es halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, o ciano.

[0101] En una realización, R^{10} es un fenilo, bencilo o feniletilo sustituido, preferentemente fenilo, y el sustituyente está en la posición 3 de la fracción de fenilo. Preferentemente, el sustituyente es halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, o ciano.

[0102] En una realización, R^{10} es un fenilo, bencilo o feniletilo sustituido, preferentemente fenilo, y el sustituyente está en la posición 4 de la fracción de fenilo. Preferentemente, el sustituyente es halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, o ciano.

[0103] Ventajosamente, cuando R^{10} es un fenilo, bencilo, o feniletilo sustituido, el sustituyente está en la posición 3 de la fracción de fenilo.

[0104] En una realización, compuestos útiles en la presente invención son compuestos de cualquiera de las Fórmulas I a XII donde Z es Z^2, es decir, -C ($R^{11}R^{12}$) R^{13}. En una realización, compuestos útiles en la presente invención son compuestos de cualquiera de las Fórmulas I a XII, en donde R^{11} y R^{12} son ambos hidrógeno y R^{13} es tal como se ha definido anteriormente para la Fórmula I. En este aspecto de la invención, cuando X es -CHR^8- y R^8 es hidrógeno y R^{13} es arilo o arilalquilo, entonces la fracción de arilo del mismo está sustituida por al menos uno de haloalquilo o haloalcoxi, y especialmente trifluorometilo o trifluorometoxi. En un aspecto de la presente invención, cuando X -CHR^8- y R^8 y R^9 forman un puente $(CH_2)_p$ con p= 2 ó 3, Z es Z^2, R^{11} y R^{12} son ambos hidrógeno, y R^{13} es arilo o arilalquilo, entonces R^1 no es ciano o un heteroarilo que contiene N, de 5 miembros. En un aspecto de la presente invención, cuando Hy es un anillo heteroaromático de 6 miembros, R^1 es -C (=W) NR^3R^4, $Z=Z^2$, y R^{11} y R^{12} son ambos hidrógeno, entonces R^{13} es un arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en donde la fracción de arilo no es fluorenilo y está compuesta por una estructura de anillo monocíclico o bicíclico que está sustituida opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxi, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, dialquilamino, e hidroxialquilamino.

[0105] En una realización, compuestos útiles en la presente invención son compuestos de cualquiera de las Fórmulas I a XII, en donde R^{11} es hidrógeno, R^{12} se selecciona del grupo compuesto por alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, halógeno, hidroxi, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, y dialquilaminoalquilo, y R^{13} es tal como se ha definido anteriormente para la Fórmula I.

[0106] En una realización, compuestos útiles en la presente invención son compuestos de cualquiera de las Fórmulas I a XII, en donde R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente del grupo compuesto por alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, halógeno, hidroxi, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, y dialquilaminoalquilo, y R^{13} es tal como se ha definido anteriormente para la Fórmula I.

[0107] Compuestos útiles incluyen aquellos en los que R^{11} y R^{12}, cuando no son hidrógeno, se seleccionan cada uno independientemente del grupo compuesto por C_{1-4} alquilo, halo (C_{1-4}) alquilo, hidroxi (C_{1-4}) alquilo, halógeno, hidroxi, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi (C_{1-4}) alquilo, halo (C_{1-4}) alcoxi, halo (C_{1-4}) alcoxi (C_{1-4}) alquilo, ciano, amino, amino (C_{1-4}) alquilo, C_{1-4} alquilamino (C_{1-4}) alquilo, y di (C_{1-4}) alquilamino (C_{1-4}) alquilo; preferentemente seleccionado cada uno independientemente del grupo compuesto por C_{1-4} alquilo, halo (C_{1-4}) alquilo, hidroxi (C_{1-4}) alquilo, halógeno, hidroxi, halo (C_{1-4}) alcoxi, y halo (C_{1-4}) alcoxi (C_{14}) alquilo; más preferentemente seleccionado cada uno independientemente del grupo compuesto por metilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, tert-butilo, trifluorometilo, 2, 2, 2- trifluoroetilo, 3, 3, 3- trifluoropropilo, hidroximetilo, 2- hidroxietilo, 1, 3- dihidroxiprop- 2- ilo, fluoro, cloro, bromo, trifluorometoxi, 2- trifluoroetoxi, y trifluorometoximetilo.

[0108] Compuestos útiles incluyen aquellos en los que R^{13} se selecciona del grupo compuesto por C_{6-10} arilo, C_{6-10} aril (C_{1-2}) alquilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, y heteroaril (C_{1-2}) alquilo de 5 ó 6 miembros, en donde las fracciones de arilo y heteroarilo de los mismos están sustituidas opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxi, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, dialquilamino, e hidroxialquilamino; y preferentemente sustituidos opcionalmente con 1, 2, ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, halógeno, halo (C_{1-4}) alquilo, halo (C_{1-4}) alcoxi, hidroxi, hidroxi (C_{1-4}) alquilo, ciano, amino, amino (C_{1-4}) alquilo, C_{1-4} alquilamino, di (C_{1-4}) alquilamino, e hidroxi (C_{1-4}) alquilamino. Preferentemente, R^{13} es fenilo, bencilo, feniletilo, pirrolilo, piridilo, pirimidilo, isoxazolilo, oxazolilo, tienilo, pirrolil (C_{1-2}) alquilo, piridil (C_{1-2}) alquilo, pirimidil (C_{1-2}) alquilo, isoxazolil (C_{1-2}) alquilo, oxazolil (C_{1-2}) alquilo, o tienil (C_{1-2}) alquilo, en donde las fracciones de arilo y heteroarilo de los mismos están sustituidas opcionalmente con 1, 2, ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, halógeno, halo (C_{1-4}) alquilo, halo (C_{1-4}) alcoxi, hidroxi, hidroxi (C_{1-4}) alquilo, ciano, amino, amino (C_{1-4}) alquilo, C_{1-4} alquilamino, di (C_{1-4}) alquilamino, e hidroxi (C_{1-4}) alquilamino.

[0109] Ventajosamente, R^{13} selecciona del grupo compuesto por

[0110] a) fenilo, no sustituido o sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, halógeno, halo (C_{1-4}) alquilo, halo (C_{1-4}) alcoxi, hidroxi, hidroxi (C_{1-4}) alquilo, ciano, amino, amino (C_{1-4}) alquilo, C_{1-4} alquilamino, di (C_{1-4}) alquilamino, e hidroxi (C_{1-4}) alquilamino, y preferentemente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por halógeno, halo (C_{1-4}) alquilo, halo (C_{1-4}) alcoxi, y ciano;

[0111] b) bencilo, no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, halógeno, halo (C_{1-4}) alquilo, halo (C_{1-4}) alcoxi, hidroxi, hidroxi (C_{1-4}) alquilo, ciano, amino, amino (C_{1-4}) alquilo, C_{1-4} alquilamino, di (C_{1-4}) alquilamino, e hidroxi (C_{1-4}) alquilamino, y preferentemente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por halógeno, halo (C_{1-4}) alquilo, halo (C_{1-4}) alcoxi, y ciano;

[0112] c) feniletilo, no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, halógeno, halo (C_{1-4}) alquilo, halo (C_{1-4}) alcoxi, hidroxi, hidroxi (C_{1-4})

alquilo, ciano, amino, amino (C_{1-4}) alquilo, C_{1-4} alquilamino, di (C_{1-4}) alquilamino, e hidroxi (C_{1-4}) alquilamino, y preferentemente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por halógeno, halo (C_{1-4}) alquilo, halo (C_{1-4}) alcoxi, y ciano;

[0113] d) piridin- 1- ilo, piridin- 2- ilo, o piridin- 3- ilo, no sustituido o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por halógeno, halo (C_{1-4}) alquilo, halo (C_{1-4}) alcoxi, y ciano;

[0114] e) tiofen- 2- ilo o tiofen- 3- ilo, no sustituido o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por halógeno, halo (C_{14}) alquilo, halo (C_{1-4}) alcoxi, y ciano;

[0115] f) isoxazol- 3- ilo, isoxazol- 4- ilo, o isoxazol- 5- ilo, no sustituido o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por halógeno, halo (C_{1-4}) alquilo, halo (C_{1-4}) alcoxi, y ciano;

[0116] g) oxazol- 2- ilo, oxazol- 4- ilo, u oxazol- 5- ilo, no sustituido o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por halógeno, halo (C_{1-4}) alquilo, halo (C_{1-4}) alcoxi, y ciano; y

[0117] h) isoxazol- 3- ilmetilo, isoxazol- 4- ilmetilo, o isoxazol- 5- ilmetilo, no sustituido o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por halógeno, halo (C_{1-4}) alquilo, halo (C_{1-4}) alcoxi, y ciano.

[0118] En una realización, R^{13} es un fenilo, bencilo o feniletilo sustituido, preferentemente fenilo, y el sustituyente está en la posición 4 de la fracción de fenilo. Preferentemente, el sustituyente es halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, o ciano.

[0119] En una realización, compuestos útiles en la presente invención son compuestos de Fórmula XI o XII, en donde Z es Z^1, y X, R^1, R^2, R^9, m y R^{10} son tal como se ha definido para la Fórmula I. Preferentemente, en estos compuestos, R^{10} es fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, halógeno, halo (C_{1-4}) alquilo, halo (C_{1-4}) alcoxi, hidroxi, hidroxi (C_{1-4}) alquilo, ciano, amino, amino (C_{1-4}) alquilo, C_{1-4} alquilamino, di (C_{1-4}) alquilamino, e hidroxi (C_{1-4}) alquilamino; y preferentemente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por halógeno, halo (C_{1-4}) alquilo, halo (C_{1-4}) alcoxi, y ciano; más preferentemente sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluotometoxi, y ciano. Compuestos útiles incluyen aquellos en los que n es 0 ó 1, y R^2 se selecciona del grupo compuesto por cloro, fluoro y bromo. Ventajosamente, en estos compuestos, R^1 es – C (=W) NR^3R^4, en donde W, R^3 y R^4 son tal como se ha definido anteriormente para la Fórmula I.

[0120] En una realización, compuestos útiles en la presente invención son compuestos de Fórmula XI o XII, en donde

[0121] R^1 es – C(=W) NR^3R^4, en donde

[0122] W es O;

[0123] R^3 es hidrógeno; y

[0124] R^4 es C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, halo (C_{1-6}) alquilo, monohidroxi (C_{1-6}) alquilo, dihidroxi (C_{1-6}) alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil (C_{1-4}) alquilo, C_{3-7} cicloalquenilo, C_{3-7} cicloalquenil (C_{1-4}) alquilo, fenilo, o bencilo, en donde las fracciones de cicloalquilo, cicloalquenilo, y fenilo de los mismos están sustituidas opcionalmente con 1, 2, ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxi, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, dialquilamino, e hidroxialquilamino;

[0125] R^2 es fluoro, cloro, o bromo;

[0126] m es 0 ó 1;

[0127] X es -CHR^8-;

[0128] R^8 y R^9 son ambos hidrógeno o forman conjuntamente un puente – $(CH_2)_p$-, en donde

[0129] p es 2, 3, ó 4; y

[0130] Z es Z^1; y R^{10} es fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, halógeno, halo (C_{1-4}) alquilo, halo (C_{1-4}) alcoxi, hidroxi, hidroxi (C_{1-4})

alquilo, ciano, amino, amino (C_{1-4}) alquilo, C_{1-4} alquilamino, di (C_{1-4}) alquilamino, e hidroxi (C_{1-4}) alquilamino. En una realización, R^8 y R^9 son ambos hidrógeno. En otra realización, R^8 y R^9 forman conjuntamente un puente $–(CH_2)_p-$.

[0131] En una realización, compuestos útiles en la presente invención son compuestos de Fórmula XI o XII, en donde

[0132] R^1 es – C (=W) NR^3R^4, en donde

[0133] W es O;

[0134] R^3 es hidrógeno; y

[0135] R^4 es C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, halo (C_{1-6}) alquilo, monohidroxi (C_{1-6}) alquilo, dihidroxi (C_{1-6}) alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil (C_{1-4}) alquilo, C_{3-7} cicloalquenilo, C_{3-7} cicloalquenil (C_{1-4}) alquilo, fenilo, o bencilo, en donde las fracciones de cicloalquilo, cicloalquenilo, y fenilo de los mismos están sustituidas opcionalmente con 1, 2, ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxi, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, dialquilamino, e hidroxialquilamino;

[0136] R^2 es fluoro, cloro, o bromo;

[0137] m es 0 ó 1;

[0138] X es –C (=O);

[0139] R^9 es hidrógeno; y

[0140] Z es Z^1; y R^{10} es fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, halógeno, halo (C_{1-4}) alquilo, halo (C_{1-4}) alcoxi, hidroxi, hidroxi (C_{1-4}) alquilo, ciano, amino, amino (C_{1-4}) alquilo, C_{1-4} alquilamino, di (C_{1-4}) alquilamino, e hidroxi (C_{1-4}) alquilamino.

[0141] Sustituyentes opcionales unidos a anillos de arilo, fenilo, heteroarilo toman el lugar, cada uno de ellos, de un átomo de hidrógeno que, si no, estaría presente en cualquier posición en los anillos de arilo, fenilo o heteroarilo.

[0142] Compuestos preferidos ejemplificativos que son útiles en la presente invención incluyen:

ciclopropilamida de ácido 1'- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 1'- (4- trifluorometoxibencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 1'- (3- clorobencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 1'- (2- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 1'- (4- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 1'- (4- fluorobencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 1'- (3- cianobencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 1'- dimetilsulfamoil- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 1'- (3, 3, 3- trifluoropropilsulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 1'- ciclohexilsulfonil- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 1'- (2, 4- diclorobencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 1'- (3- trifluorometoxibencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 1'- (3- ciano- 4- fluorobencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 1'- (piridin- 2- ilsulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 1'- (piridin- 3- ilsutfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 1'- (3- trifluorometilbencilsulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 1'- (3, 5- diclorobencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 1'- (2, 4, 6- trifluorobencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 1'- (2- metilprop- 1- ilsulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 1'- ciclopentilsulfonil- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 1'- (tiofen- 3- ilsulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 1'- (4- trifluorometoxibencil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;

amida de ácido 2- [1- (4- trifluorometoxibencenosulfonil)- 1, 2, 3, 6- tetrahidropiridin- 4- il]- pirimidin- 4- carboxílico;
amida de ácido 2- [1- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1, 2, 3, 6- tetrahidropiridin- 4- il]- pirimidin- 4- carboxílico;
éster metílico de ácido 1'- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [3, 4'] bipiridinil- 2- carboxílico;
ciclopropilmetilamida de ácido 1'- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [3, 4'] bipiridinil- 2- carboxílico;
2, 2, 2- trifluoroetilamida de ácido 1'- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [3, 4'] bipiridinil- 2- carboxílico;
3, 3, 3- trifluoropropilamida de ácido 1'- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [3, 4'] bipiridinil- 2- carboxílico;
2, 2, 2- trifluoroetilamida de ácido 1'- (4- trifluorometoxibencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [3, 4'] bipiridinil- 2- carboxílico;
3, 3, 3- trifluoropropilamida de ácido 1'- (4- trifluorometoxibencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [3, 4'] bipiridinil- 2- carboxílico;
ciclopropilmetilamida de ácido 1'- (4- trifluorometoxibencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [3, 4'] bipiridinil- 2- carboxílico;
ciclopropilmetilamida de ácido 1'- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
2, 2, 2- trifluoroetilamida de ácido 1'- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4']- bipiridinil- 6- carboxílico;
3, 3, 3- trifluoropropilamida de ácido 1'- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4']- bipiridinil- 6- carboxílico;
2, 2, 2- trifluoroetilamida de ácido 1'- (4- trifluorometoxibencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4']- bipiridinil- 6- carboxílico;
3, 3, 3- trifluoropropilamida de ácido 1'- (4- trifluorometoxibencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4']- bipiridinil- 6- carboxílico;
4- fluorofenilamida de ácido 1'- (4- trifluorometoxibencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4']- bipiridinil- 6- carboxílico;
amida de ácido 1'- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
2- hidroxietilamida de ácido 1'- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
1, 3- dihidroxiprop-2- ilamida de ácido 1'- (3- trifluorometilbencenosulfonil)-1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
1'- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carbonitrilo;
N- ciclopropilmetil- 1'- (4- trifluorometoxibencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxamidina;
ciclopropilamida de ácido 2- [1- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1, 2, 3, 6- tetrahidropiridin- 4- il] pirimidin- 4- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 2- [1- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1, 2, 3, 6- tetrahidropiridin- 4- il] pirimidin- 4- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 2- [1- (4- trifluorometoxibencenosulfonil)- 1, 2, 3, 6- tetrahidropiridin- 4- il] pirimidin- 4- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 5- cloro- 1'- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 5- cloro- 1'- (4- trifluorometoxibencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 6'- oxo- 1'- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 6- [8- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 8- aza- biciclo [3.2.1] oct- 2- en- 3- il] piridin- 2- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 2- [1- (4- trifluorometoxibencenosulfonil)- 1, 2, 3, 6- tetrahidropiridin- 4- il] oxazol- 4- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 1'- [2, 2, 2- trifluoro- 1- (4- trifluorometoxifenil)- etil]- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 1'- [2, 2, 2- trifluoro- 1- (4- hidroximetilfenil)- etil]- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
N- ciclopropil- 6- {1- [(3- trifluorometilisoxazol- 5- il) metil]- 1, 2, 3, 6- tetrahidropiridin- 4- il} picolinamida;
éster metílico de ácido 1'- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ácido 1'- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
1'- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'-- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- il] metanol ;
1'- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro [2, 4'] bipiridinil- 6- ciclopropanoilamina;
ciclopropilamida de ácido 1'- [(3- trifluorometilbenceno) aminosulfonil]- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;

y las sales, profármacos, y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0143] Grupos cicloalquilo útiles se seleccionan de entre C_{3-12} cicloalquilo. Los grupos cicloalquilo típicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo.

[0144] Grupos cicloalquenilo útiles se seleccionan de entre C_{3-12} cicloalquenilo. Los grupos cicloalquenilo típicos incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, y ciclooctenilo.

[0145] Grupos halo o halógeno útiles incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

[0146] Grupo alquilo útiles se seleccionan de entre grupos C_{1-10} alquilo de cadena lineal y ramificados, más preferentemente grupo C_{1-6} alquilo de cadena lineal y grupo C_{3-6} alquilo de cadena ramificada, y más preferentemente grupos C_{1-4} alquilo de cadena lineal y grupos C_{3-4} alquilo de cadena ramificada. Los grupos C_{1-10} alquilo típicos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, tert-butilo, iso-butilo, 3-pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo, entre otros.

[0147] Grupos alquenilo útiles se seleccionan de entre grupos C_{2-6} alquenilo, preferentemente C_{2-4} alquenilo. Los grupos C_{2-6} alquenilo típicos incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, sec-butenilo, pentenilo, y hexenilo. Los grupos C_{2-4} alquenilo típicos incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, y sec-butenilo.

[0148] Grupos alquinilo útiles se seleccionan de entre grupos C_{2-6} alquinilo, preferentemente C_{2-4} alquinilo. Los grupos C_{2-6} alquinilo típicos incluyen grupos etinilo, propinilo, butinilo, 2-butinilo, pentinilo, y hexinilo. Los grupos C_{2-4} alquinilo típicos incluyen grupos etinilo, propinilo, butinilo, y 2-butinilo.

[0149] Grupos arilalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos C_{1-10} alquilo antes mencionados sustituido por cualquiera de los grupos C_{6-14} arilo que se mencionan más abajo. Los grupos arilalquilo típicos incluyen bencilo, fenetilo, y naftilmetilo.

[0150] Grupos arilalquenilo útiles incluyen cualquiera de los grupos C_{2-6} alquenilo antes mencionados sustituido por cualquiera de los grupos C_{6-14} arilo que se mencionan más abajo.

[0151] Grupos arilalquinilo útiles incluyen cualquiera de los grupos C_{2-6} alquinilo antes mencionados sustituido por cualquiera de los grupos C_{6-14} arilo que se mencionan más abajo.

[0152] Grupos (cicloalquil) alquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos C_{1-10} alquilo antes mencionados sustituido por cualquiera de los grupos cicloalquilo antes mencionados.

[0153] Grupos haloalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos C_{1-10} alquilo antes mencionados sustituido por uno o más átomos de flúor, cloro, bromo o yodo (por ejemplo, grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1, 1- difluoroetilo, 2, 2- difluoroetilo, 2, 2, 2- trifluoroetilo, 3, 3, 3- trifluoropropilo, 4, 4, 4- trifluorobutilo, y triclorometilo).

[0154] Grupos hidroxialquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos C_{1-10} alquilo antes mencionados sustituido por uno o más grupos hidroxi, tales como grupos monohidroxialquilo y dihidroxialquilo (por ejemplo, grupos hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo e hidroxibutilo, y especialmente hidroximetilo, 1- hidroxietilo, 2- hidroxietilo, 2- hidroxipropilo, 3- hidroxipropilo, 3- hidroxibutilo, 4- hidroxibutilo, 2- hidroxi- 1- metilpropilo y 1, 3- dihidroxiprop- 2- ilo).

[0155] Grupos alcoxi útiles incluyen oxígeno sustituido por uno de los grupos C_{1-10} alquilo antes mencionados (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, iso-propoxi, butoxi, tert-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, y pentiloxi).

[0156] Grupos alcoxialquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos C_{1-10} alquilo antes mencionados sustituido con cualquiera de los grupos alcoxi antes mencionados (por ejemplo, metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, metoxibutilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxipropilo, etoxibutilo, propoximetilo, iso-propoximetilo, propoxietilo, propoxipropilo, butoximetilo, tert-butoximetilo, isobutoximetilo, sec-butoximetilo, y pentiloximetilo).

[0157] Grupos haloalcoxi útiles incluyen oxígeno sustituido por uno de los grupos C_{1-10} haloalquilo antes mencionados (por ejemplo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, y 2, 2, 2- trifluoroetoxi).

[0158] Grupos arilo útiles son C_{6-14} arilo, especialmente C_{6-10} arilo. Los grupos C_{6-14} arilo típicos incluyen grupos fenilo, naftilo, fenantrilo, antracilo, indenilo, azulenilo, bifenilo, bifenilenilo, y fluoroenilo, más preferentemente grupos fenilo, naftilo y bifenilo.

[0159] El término “heteroarilo” o “heteroaromático” según se utiliza en la presente se refiere a grupos que tienen entre 5 y 14 átomos en el anillo, con 6, 10 ó 14 electrones π compartidos en una agrupación cíclica, y que contienen átomos de carbono y 1, 2 ó 3 heteroátomos de oxígeno, nitrógeno o azufre, ó 4 átomos de nitrógeno. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen tienilo, benzo [b] tienilo, nafto [2, 3- b] tienilo, tiantrenilo, furilo, benzofurilo, piranilo, isobenzofuranilo,

benzooxazonilo, cromenilo, xantenilo, 2*H*- pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piracinilo, pirimidinilo, piridacinilo, isoindolilo, 3*H*- indolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalacinilo, naftiridinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, pteridinilo, 4a*H*- carbazolilo, carbazolilo, β- carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenacinilo, tiazolilo, isotiazolilo, fenotiazolilo, isoxazolilo, furazanilo, y fenoxacinilo. Grupos heteroarilo preferidos incluyen tienilo (por ejemplo, tien- 2- ilo y tien- 3- ilo), furilo (por ejemplo, 2- furilo y 3- furilo), pirrolilo (por ejemplo, 1*H*- pirrol- 2- ilo y 1*H*- pirrol- 3- ilo), imidazolilo (por ejemplo, 2*H*- imidazol- 2- ilo y 2*H*- imidazol- 4- ilo), pirazolilo (por ejemplo, 1*H*- pirazol- 3- ilo, 1*H*- pirazol- 4- ilo, y 1*H*- pirazol- 5- ilo), piridilo (por ejemplo, piridin- 2- ilo, piridin- 3- ilo, y piridin- 4- ilo), pirimidinilo (por ejemplo, pirimidin- 2- ilo, pirimidin- 4- ilo, pirimidin- 5- ilo, y pirimidin- 5- ilo), tiazolilo (por ejemplo, tiazol- 2- ilo, tiazol- 4- ilo, y tiazol- 5- ilo), isotiazolilo (por ejemplo, isotiazol- 3- ilo, isotiazol- 4- ilo, e isotiazol- 5- ilo), oxazolilo (por ejemplo, oxazol- 2- ilo, oxazol- 4- ilo, y oxazol- 5- ilo) e isoxazolilo (por ejemplo, isoxazol- 3- ilo, isoxazol- 4- ilo, e isoxazol- 5- ilo).

[0160] Tal como se usa en la presente, la expresión “anillo heteroaromático de 6 miembros” incluye cualquiera de los grupos heteroaromáticos antes mencionados que tienen 6 átomos en el anillo.

[0161] Tal como se usa en la presente, la expresión “anillo heteroaromático de 5 miembros” incluye cualquiera de los grupos heteroaromáticos antes mencionados que tienen 5 átomos en el anillo.

[0162] Tal como se usa en la presente, la expresión “heteroarilo que contiene N, de 5 miembros” incluye cualquiera de los grupos heteroarilo antes mencionados que tienen 5 átomos en el anillo y por lo menos un átomo de nitrógeno como átomo en el anillo.

[0163] Grupos heteroarilalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos C_{1-10} alquilo antes mencionados sustituido por cualquiera de los grupos heteroarilo antes mencionados. Valores útiles incluyen, por ejemplo, piridin- 2- ilmetilo, piridin- 3- ilmetilo y piridin- 4- ilmetilo.

[0164] Los términos "heterocíclico" y "heterociclo" se usan en la presente para significar un sistema de anillo saturado o insaturado total o parcialmente, monocíclico de 3 a 7 miembros, o bicíclico de 7a 10 miembros, que está compuesto por átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente del grupo compuesto por O, N, y S, en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente, el nitrógeno se puede cuaternizar opcionalmente, e incluyendo cualquier grupo bicíclico en el cual cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está fusionado a un anillo benceno, y en donde el anillo heterocíclico puede estar substituido en un átomo de carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, pirrolidinilo, piperidinilo, piperacinilo, morfolinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofuranilo, oxazolidinilo, tetrahidrotienilo, imidazolidinilo, hexahidropirimidinilo, benzodiazepinas, y similares.

[0165] Tal como se usa en la presente, la expresión “anillo heterocíclico de 5 miembros” incluye cualquiera de los grupos heterocíclicos antes mencionados que son de 5 miembros, es decir, que tienen 5 átomos en el anillo.

[0166] Tal como se usa en la presente, la expresión “heterociclo que contiene N, parcialmente insaturado, de 5 miembros” incluye cualquiera de los grupos heterociclo antes mencionados que son de 5 miembros, parcialmente insaturados y contienen por lo menos un átomo de nitrógeno como miembro del anillo.

[0167] Grupos heterocicloalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos C_{1-10} alquilo antes mencionados sustituido por cualquiera de los grupos heterocíclicos antes mencionados.

[0168] Tal como se usa en la presente, la expresión “amino” o “grupo amino” se refiere a $–NH_2$.

[0169] Grupos aminoalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos C_{1-10} alquilo antes mencionados sustituido con un grupo amino.

[0170] Grupos diaminoalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos C_{1-10} alquilo antes mencionados sustituido con dos grupos amino.

[0171] Son grupos alquilamino dialquilamino útiles, respectivamente, —NHR^{15} y —$NR^{15}R^{16}$, en donde R^{15} y R^{16} se seleccionan cada uno independientemente de un grupo C_{1-10} alquilo.

[0172] Son grupos hidroxialquilamino útiles —NHR^{15}, en donde R^{15} es cualquiera de los grupos hidroxialquilo antes mencionados.

[0173] Son grupos arilamino útiles —NHR^{15}, en donde R^{15} es cualquiera de los grupos arilo antes mencionados, tal como fenilamino.

[0174] Son grupos aril (alquil) amino útiles —$NR^{15}R^{16}$, en donde R^{15} es cualquiera de los grupos arilo antes mencionados y R^{16} es cualquiera de los grupos C_{1-10} alquilo antes mencionados (por ejemplo, grupos fenil (metil) amino, fenil (etil) amino, fenil (propil) amino, y fenil (isopropil) amino).

[0175] Son grupos alquilaminoalquilo y dialquilaminoalquilo útiles cualquiera de los grupos C_{1-10} alquilo antes mencionados sustituido por cualquiera de los grupos alquilamino y dialquilamino antes mencionados, respectivamente.

[0176] Tal como se usa en la presente, el término “aminocarbonilo” se refiere a –C(=O)NH_2.

[0177] Grupos alquilcarbonilo útiles incluyen un grupo carbonilo, es decir, -C(=O)-, sustituido por cualquiera de los grupos C_{1-10} alquilo antes mencionados.

[0178] Grupos alquilcarbonilamino útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilcarbonilo antes mencionados unido a un nitrógeno amino, tal como metilcarbonilamino.

[0179] En grupos mercaptoalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos C_{1-10} alquilo antes mencionados sustituido por un grupo –SH.

[0180] Tal como se usa en la presente, el término “carboxi” se refiere a –COOH.

[0181] Grupos carboxialquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos C_{1-10} alquilo antes mencionados sustituido por –COOH.

[0182] Tal como se usa en la presente, el término “ureido” se refiere a –NH- C(=O)- NH_2.

[0183] Tal como se usa en la presente, el término “azido” se refiere a $–N_3$.

[0184] Tal como se usa en la presente, la expresión “opcionalmente sustituido” se refiere a un grupo que puede estar no sustituido o sustituido.

[0185] Sustituyentes opcionales sobre grupos opcionalmente sustituidos, cuando no se indique lo contrario, incluyen uno o más grupos, preferentemente 1, 2, ó 3 grupos, seleccionados independientemente del grupo compuesto por los grupos antes mencionados halo, halo (C_{1-6}) alquilo, arilo, heterociclo, cicloalquilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, aril (C_{1-6}) alquilo, aril (C_{2-6}) alquenilo, aril (C_{2-6}) alquinilo, cicloalquil (C_{1-6}) alquilo, heterociclo (C_{1-6}) alquilo, hidroxi (C_{1-6}) alquilo, amino (C_{1-6}) alquilo, carboxi (C_{1-6}) alquilo, alcoxi (C_{1-6}) alquilo, nitro, amino, ureido, ciano, alquilcarbonilamino, hidroxi, tiol, alquilcarboniloxi, azido, alcoxi, carboxi, aminocarbonilo, y mercapto (C_{1-6}) alquilo. Los sustituyentes opcionales preferidos incluyen halo, halo (C_{1-6}) alquilo, hidroxi (C_{1-6}) alquilo, amino (C_{1-6}) alquilo, hidroxi, nitro, C_{1-6} alquilo, alcoxi, y amino.

[0186] La invención dada a conocer en la presente también pretende abarcar profármacos de cualquiera de los compuestos dados a conocer. Tal como se usa en la presente, se consideran profármacos cualesquiera vehículos covalentemente unidos que liberan el fármaco parental activo *in vivo*. En general, dichos profármacos serán un derivado funcional de un compuesto de Fórmula I a XII, que se pueda convertir fácilmente *in vivo*, por ejemplo, al ser metabolizado, en el compuesto requerido de Fórmula I a XII. Los procedimientos convencionales para la selección y la preparación de derivados adecuados de profármaco se describen, por ejemplo, en *Design of Prodrugs*, H. Bundgaard ed., Elsevier (1985); "Drug and Enzyme Targeting, Part A", K. Widder *et al.* eds., Vol. 112 en *Methods in Enzymology*, Academic Press (1985); Bundgaard, "Design and Application of Prodrugs", Capítulo 5 (págs. 113 a 191) en *A Textbook of Drug Design and Development*, P. Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard eds., Harwood Academic Publishers (1991); Bundgaard *et al.*, *Adv. Drug Delivery Revs.* 8:1-38 (1992); Bundgaard *et al.*, *J. Pharmaceut. Sci.* 77:285 (1988); y Kakeya *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* 32:692 (1984). Ejemplos no limitativos de profármacos incluyen ésteres o amidas de compuestos de cualquiera de las Fórmulas I a XII que tienen hidroxialquilo o aminoalquilo como sustituyente, y estos se pueden preparar haciendo reaccionar dichos compuestos parentales con anhídridos, tales como anhídrido succínico.

[0187] La invención dada a conocer en la presente también se propone abarcar cualquiera de los compuestos dados a conocer que se marcan isotópicamente (es decir, radiomarcados) al tener uno o más átomos sustituidos por un átomo con una masa atómica o número másico diferente. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos dados a conocer incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, y ^{36}Cl, respectivamente, y preferentemente ^{3}H, ^{11}C, y ^{14}C. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica.

[0188] La presente invención también va dirigida específicamente a compuestos radiomarcados con ^{3}H, ^{11}C o ^{14}C de cualquiera de las Fórmulas **I** a **XII**, así como a sus sales, profármacos y solvatos farmacéuticamente aceptables, y al uso de cualquiera de estos compuestos como radioligandos para su sitio de unión en el canal de calcio. Por ejemplo, un uso

de los compuestos marcados de la presente invención es la caracterización de la unión de receptores específicos. Otro uso de un compuesto marcado de la presente invención es una alternativa al ensayo con animales para la evaluación de relaciones estructura-actividad. Por ejemplo, el ensayo de receptores se puede realizar con una concentración fijada de un compuesto marcado de la invención y con concentraciones crecientes de un compuesto de prueba en un ensayo de competición. Por ejemplo, se puede preparar un compuesto tritiado de cualquiera de las Fórmulas **I** a **XII** introduciendo tritio en el compuesto particular, por ejemplo, mediante deshalogenación catalítica con tritio. Este método puede incluir la reacción de un precursor, adecuadamente sustituido con halógeno, del compuesto con gas tritio en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo Pd/C, en presencia o ausencia de una base. Otros métodos apropiados para preparar compuestos tritiados se pueden encontrar en *Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A)*, Capítulo 6 (1987), de Filer. Se pueden preparar compuestos marcados con ^{14}C utilizando materiales de partida que tengan un carbono ^{14}C.

[0189] Algunos de los compuestos dados a conocer en la presente pueden contener uno o más centros asimétricos y así pueden dar origen a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas. La presente invención pretende abarcar los usos de todas estas formas posibles, así como sus formas racémicas y resueltas y mezclas de ellas. Los enantiómeros individuales se pueden separar de acuerdo con métodos conocidos para aquellos con conocimientos habituales en la materia teniendo en cuenta la presente exposición. Cuando los compuestos descritos en la presente contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a no ser que se especifique lo contrario, se pretende que los mismos incluyan isómeros geométicos tanto E como Z. La presente invención también se propone abarcar todos los tautómeros.

[0190] Tal como se usa en la presente, el término "estereoisómeros" es un término general para todos los isómeros de moléculas individuales que difieren solo en la orientación de sus átomos en el espacio. Incluye enantiómeros e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares uno con respecto a otro (diastereómeros).

[0191] La expresión "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al cual se unen cuatro grupos diferentes.

[0192] Los términos "enantiómero" y "enantiomérico" se refieren a una molécula que no se puede superponer sobre su imagen especular y que por consiguiente es ópticamente activa, en donde el enantiómero hace girar el plano de luz polarizada en una dirección y su compuesto de imagen especular hace girar el plano de luz polarizada en la dirección opuesta.

[0193] El término "racémico" se refiere a una mezcla de partes iguales de enantiómeros y siendo dicha mezcla ópticamente inactiva.

[0194] El témino "resolución" se refiere a la separación o concentración o agotamiento de una de las dos formas enantioméricas de una molécula.

[0195] Los términos "un" y "una" se refieren a uno o más.

[0196] El término “tratar” o “tratamiento” pretende abarcar la administración, a un sujeto, de un compuesto de la presente invención con fines destinados a mejorar o curar, incluyendo un tratamiento preventivo y paliativo.

[0197] La invención dada a conocer en la presente abarca también el uso de sales de los compuestos dados a conocer, incluyendo todas sus sales atóxicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos dados a conocer. Los ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin limitarse a las mismas, sales metálicas tales como sal sódica, sal potásica, sal de cesio y similares; metales alcalinos térreos tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares; sales de aminas orgánicas tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de diciclohexilamina, sal de N,N’-dibenciletilendiamina y similares; sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, fosfato, sulfato y similares; sales de ácidos orgánicos tales como citrato, lactato, tartrato, maleato, fumarato, mandelato, acetato, dicloroacetato, trifluoroacetato, oxalato, formiato y similares; sulfonatos tales como metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluensulfonato y similares; y sales de aminoácidos tales como arginato, asparginato, glutamato y similares.

[0198] Las sales de adición de ácido se pueden formar al mezclar una solución del compuesto particular de la presente invención con una solución de un ácido atóxico farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, ácido fosfórico, ácido oxálico, ácido dicloroacético o similares. Las sales básicas se pueden formar al mezclar una solución del compuesto de la presente invención con una solución de una base atóxica farmacéuticamente aceptable tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de colina, carbonato de sodio y similares.

[0199] La invención dada a conocer en la presente también está destinada a abarcar solvatos de cualquiera de los compuestos dados a conocer. Típicamente los solvatos no modifican significativamente la actividad fisiológica o toxicidad de los compuestos, y como tales pueden funcionar en calidad de equivalentes farmacológicos. El término "solvato" según se usa en la presente es una combinación, asociación física y/o solvatación de un compuesto de la presente invención con una molécula de disolvente tal como, por ejemplo, un disolvato, monosolvato o hemisolvato, donde la relación de molécula de disolvente con respecto a compuesto de la presente invención es 2:1, 1:1 ó 1:2, respectivamente. Esta asociación física conlleva grados variables de enlaces iónicos y covalentes, incluyendo enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato se puede aislar, tal como cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan a la red cristalina de un sólido cristalino. Así, "solvato" abarca solvatos tanto de fase de solución como aislables. Compuestos de cualquiera de las Fórmulas I a XII pueden estar presentes como formas solvatadas con un disolvente farmacéuticamente aceptable, tal como agua, metanol, etanol, y similares, y se pretende que la invención incluya formas tanto solvatadas como no solvatadas de compuestos de cualquiera de las Fórmulas I a XII. Un tipo de solvato es un hidrato. Un “hidrato” se refiere a un subgrupo particular de solvatos en los que la molécula del disolvente es agua. Los solvatos pueden funcionar típicamente como equivalentes farmacológicos. La preparación de solvatos es conocida en la técnica. Véase, por ejemplo, M. Caira *et al.*, *J. Pharmaceut. Sci.*, 93 (3) : 601- 611 (2004), que describe la preparación de solvatos de fluconazol con acetato de etilo y con agua. Preparaciones similares de solvatos, hemisolvatos, hidratos y similares son descritas por E.C. van Tonder *et al.*, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 5 (1) : Artículo 12 (2004), y A.L. Bingham *et al.*, *Chem. Commun.:* 603- 604 (2001). Un proceso típico no limitativo de preparación de un solvato conllevaría la disolución de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas I a XII en un disolvente deseado (orgánico, agua o una mezcla de los mismos) a temperaturas por encima de entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 25°C, a continuación el enfriamiento de la solución a una velocidad suficiente para formar cristales, y el aislamiento de los cristales mediante métodos conocidos, por ejemplo, filtración. Para confirmar la presencia del disolvente en un cristal del solvato se pueden usar técnicas analíticas, tales como la espectroscopia infrarroja.

[0200] Puesto que los compuestos de Fórmulas I a XII son bloqueantes de canales de calcio (Ca^{2+}), utilizando estos compuestos se pueden tratar varias enfermedades y condiciones mediadas por la entrada de iones calcio ((Véanse, por ejemplo, Gould et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA 80:5122-5125 (1983); Schwartz et al., *Am. J. Cardiol.* 62:3G-6G (1988); Ito, M., *Ann. Rev. Neurosci.* 12:85-102 (1989); Nuglisch et al., *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 10:654-659 (1990); Janis, R. & Triggle, DJ., *Drugs Acting on Calcium Channels, in Calcium Channels: Their Properties, Functions, Regulation and Clinical Relevance*, págs. 195 a 249, Hurwitz et al. eds., *CRC Press*, Londres (1991); Hu et al., *Bioorg. Med Chem. Lett.* 9:2151-2156 (1999); Hu et al., *J. Med. Chem.* 42:4239-4249 (1999); Hu et al., *Bioorg. Med Chem.* 8:1203-1212 (2000); Song et al., *J. Med. Chem.* 43: 3474-3477 (2000); Vanegas et al., *Pain* 85:9-18 (2000); Wallace, M.S., *The Clinical Journal of Pain* 16:S80-S85 (2000); y Lukyanetz et al., *Epilepsia* 43:9-18 (2002)). La presente invención se refiere por lo tanto, en general, a un compuesto para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno sensible al bloqueo de canales calcio, y particularmente el bloqueo selectivo de canales calcio de tipo N, en un animal que padece, o con riesgo de padecer, dicho trastorno, comprendiendo dicho método administrar al animal una cantidad eficaz de un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas I a XII definidas, o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0201] La presente invención va dirigida además a un compuesto para ser usado en un método de modulación de canales de calcio, especialmente canales de calcio de tipo N, en un animal que lo necesite, comprendiendo dicho método administrar al animal por lo menos un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas I a XII definidas, o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0202] Más específicamente, la presente invención proporciona un compuesto para ser usado en un método de tratamiento de ictus, el daño neuronal consecuencia de traumatismo craneal, epilepsia, dolor (por ejemplo, dolor agudo, dolor crónico, el cual incluye, aunque sin limitarse a los mismos, dolor neuropático y dolor inflamatorio, o dolor quirúrgico), migraña, un trastorno del estado de ánimo, esquizofrenia, un trastorno neurodegenerativo (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) o enfermedad de Parkinson), depresión, ansiedad, una sicosis, hipertensión, o arritmia cardiaca. En una realización, la invención proporciona un compuesto para su uso en un método de tratamiento de dolor. En otra realización, el tipo de dolor tratado es dolor crónico. En otra realización, el tipo de dolor tratado es dolor neuropático. En otra realización, el tipo de dolor tratado es dolor inflamatorio. En otra realización, el tipo de dolor tratado es dolor quirúrgico. En otra realización, el tipo de dolor tratado es dolor agudo. En otra realización, el tratamiento del dolor (por ejemplo, dolor crónico, tal como dolor neuropático o dolor inflamatorio, dolor agudo o dolor quirúrgico) es preventivo. En otra realización, el tratamiento del dolor es paliativo. En cada uno de los casos, dicho uso en un método de tratamiento requiere administrar a un animal que necesite dicho tratamiento una cantidad de un compuesto de la presente invención que es terapéuticamente eficaz para lograr dicho tratamiento. En una realización, la cantidad de dicho compuesto es la cantidad que es eficaz para bloquear canales de calcio in vivo.

[0203] El dolor crónico incluye, aunque sin limitarse a los mismos, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor postoperatorio, dolor por cáncer, dolor osteoartrítico asociado a cáncer metastásico, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética y postherpética aguda, neuropatía diabética, causalgia, avulsión del plexo braquial, neuralgia occipital, distrofia simpática refleja, fibromialgia, gota, dolor del miembro fantasma, dolor por quemadura, y otras formas de síndromes de dolor por neuralgia, neuropático, e idiopático.

[0204] El dolor somático crónico es en general el resultado de respuestas inflamatorias a lesiones tisulares, tales como atrapamiento nervioso, procedimientos quirúrgicos, cáncer o artritis (Brower, *Nature Biotechnology* 2000; 18: 387-391).

[0205] El proceso inflamatorio es una serie compleja de eventos bioquímicos y celulares activados como respuesta a lesiones tisulares o la presencia de sustancias extrañas (Levine, *Inflammatory Pain,* En*: Textbook of Pain,* Wall and Melzack eds., 3ª ed., 1994). La inflamación a menudo se produce en el lugar del tejido lesionado, o la materia extraña, y contribuye al proceso de reparación y curación del tejido. Los signos fundamentales de la inflamación incluyen eritema (enrojecimiento), calor, edema (hinchazón), dolor y pérdida de función (ibid.). La mayoría de pacientes con dolor inflamatorio no experimentan dolor continuamente, sino que más bien experimentan aumento del dolor cuando el sitio inflamado se mueve o se toca. El dolor inflamatorio incluye, aunque sin limitarse al mismo, el correspondiente asociado a osteoartritis y artritis reumatoide.

[0206] El dolor neuropático crónico es un estado de enfermedad heterogéneo con una etiología no clara. En el dolor neuropático crónico, el dolor puede estar mediado por múltiples mecanismos. Este tipo de dolor aparece en general por lesiones en el tejido nervioso periférico o central. Los síndromes incluyen dolor asociado a lesiones de la médula espinal, esclerosis múltiple, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, dolor fantasma, causalgia, y distrofia simpática refleja y dolor lumbar. El dolor crónico es diferente con respecto al dolor agudo en que los pacientes padecen las sensaciones de dolor anormal que se pueden describir como dolor espontáneo, quemazón superficial continua y/o dolor constante intenso. El dolor lo puede evocar la hiperalgesia por calor, por frío, y mecánica o la alodinia por calor, por frío o mecánica.

[0207] El dolor neuropático lo puede provocar una lesión o infección de nervios sensoriales periféricos. El mismo incluye, aunque sin limitaciones, dolor por traumatismos de nervios periféricos, por infección por virus herpes, por diabetes mellitus, por causalgia, por avulsión del plexo, por neuroma, por amputación de un miembro, y por vasculitis. El dolor neuropático lo provocan también daños neurales por alcoholismo crónico, por infección por el virus de inmunodeficiencia humana, por hipotiroidismo, por uremia, o por carencias vitamínicas. El ictus (medular o cerebral) y una lesión de la médula espinal también pueden inducir dolor neuropático. El dolor neuropático relacionado con el cáncer es el resultado de la compresión de nervios adyacentes, cerebro o medula espinal por el crecimiento del tumor. Adicionalmente, los tratamientos contra el cáncer, incluyendo la quimioterapia y la radioterapia, también pueden provocar lesiones nerviosas. El dolor neuropático incluye, aunque sin limitaciones, dolor provocado por lesiones en los nervios tales como por ejemplo, el dolor que padecen los diabéticos.

[0208] La presente invención va dirigida también al uso de un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas I a XII definidas, o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno sensible al bloqueo de canales de calcio (por ejemplo, cualquiera de los trastornos antes enumerados) en un animal que padece dicho trastorno. En una realización, el trastorno es sensible al bloqueo selectivo de canales de calcio de tipo N.

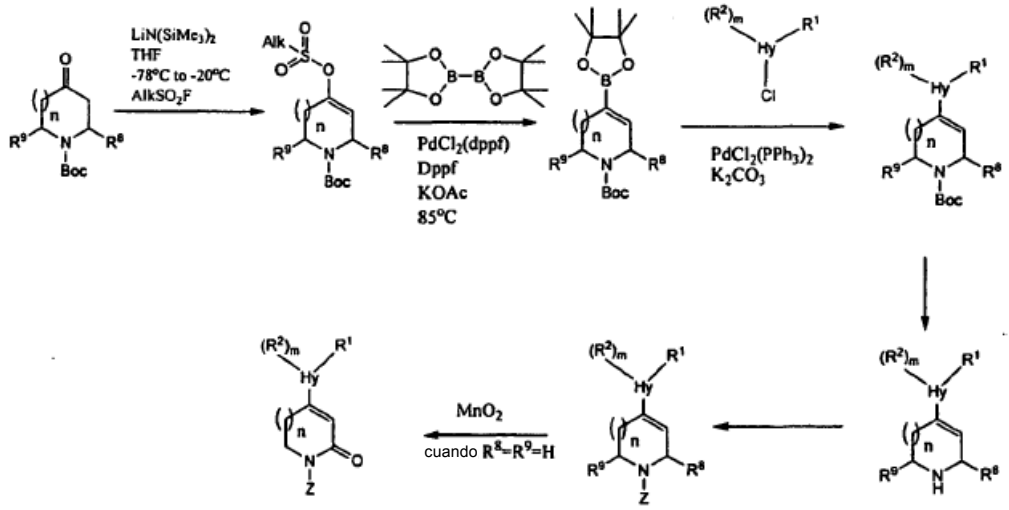
[0209] Además, la presente invención va dirigida a un compuesto para su uso en un método de modulación de canales de calcio, especialmente canales de calcio de tipo N, en un animal que necesite el mismo, comprendiendo dicho método administrar al animal por lo menos un compuesto representado por cualesquiera Fórmulas I a XII definidas, o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0210] La presente invención va dirigida también al uso de un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas I a XII definidas, o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento, en particular un medicamento para modular canales de calcio, especialmente canales de calcio de tipo N, en un animal que lo necesite.

Síntesis del compuesto

[0211] Los compuestos de la presente invención se pueden preparar usando métodos conocidos por aquellos expertos en la materia teniendo en cuenta la presente exposición. Por ejemplo, compuestos de Fórmula I en los que n, X, Z, R^1, R^2, R^8, R^9, y m son tal como se ha descrito anteriormente, se pueden preparar según se muestra en el Esquema 1. En los ejemplos prácticos que se exponen más adelante se describen e ilustran métodos de síntesis adicionales.

Esquema 1



Ensayo de compuestos

[0212] Compuestos representativos de la presente invención se evaluaron mediante ensayos de mobilización de calcio y/o electrofisiológicos en relación con la actividad bloqueante de los canales de calcio. Un aspecto de la presente invención se basa en el uso de los compuestos descritos en la presente como bloqueantes de canales de calcio de tipo N. En un aspecto de la presente invención, se ha observado que ciertos compuestos descritos en este documento presentan selectividad como bloqueantes de canales de calcio de tipo N. Sobre la base de esta propiedad, estos compuestos se consideran útiles en el tratamiento de ictus, daño neuronal consecuencia de traumatismo craneal, migraña, epilepsia, un trastorno del estado de ánimo, esquizofrenia, un trastorno neurodegenerativo (tal como, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, ALS, o enfermedad de Parkinson), una psicosis, depresión, ansiedad, hipertensión o arritmia cardíaca. También se espera que los compuestos de la presente invención sean eficaces en el tratamiento del dolor, tal como dolor agudo, dolor crónico, el cual incluye, aunque sin limitarse a los mismos, el dolor neuropático y el dolor inflamatorio, o el dolor quirúrgico.

[0213] Más específicamente, la presente invención va dirigida a compuestos de las Fórmulas **I** a **XII** que son bloqueantes de canales de calcio. Según la presente invención, aquellos compuestos que tienen propiedades bloqueantes de canales de calcio de tipo N preferidas presentan una IC_{50} de aproximadamente 100 µM o menos en los ensayos de movilización de calcio y/o electrofisiológicos descritos en la presente. Preferentemente, los compuestos de la presente invención presentan una IC_{50} de 10 µM o menos. Más preferentemente, los compuestos de la presente invención presentan una IC_{50} de aproximadamente 6 µM o menos. De la forma más preferente, los compuestos de la presente invención presentan una IC_{50} de aproximadamente 1,0 µM o menos. Los compuestos de la presente invención se pueden someter a prueba en relación con su actividad bloqueante de canales de Ca^{2+} de tipo N y tipo L mediante los siguientes ensayos de movilización de calcio y/o electrofisiológicos.

[0214] En una realización, los compuestos útiles en la presente invención son aquellos representados por una cualquiera de las Fórmulas **I** a **XII**, que presentan selectividad para canales de calcio de tipo N con respecto a canales de calcio de tipo L en los ensayos de movilización de calcio y/o electrofisiológicos descritos en la presente. La expresión "selectividad para canales de calcio de tipo N con respecto a canales de calcio de tipo L" se usa en la presente para significar que la relación de una IC_{50} para la actividad bloqueante de canales de tipo L para un compuesto de la presente invención con respecto a una IC_{50} para la actividad bloqueante de canales de tipo N para el mismo compuesto es mayor que 1, *es decir*, IC_{50} LTCC / IC_{50} NTCC > 1. Preferentemente, los compuestos de la presente invención presentan una relación IC_{50} LTCC / IC_{50} NTCC de aproximadamente 2 ó mayor, aproximadamente 10 ó mayor, aproximadamente 20 ó mayor, aproximadamente 30 ó mayor, aproximadamente 50 ó mayor, o aproximadamente 100 ó mayor.

Protocolos de los ensayos de movilización de calcio y electrofisiológicos:

[0215] *Mantenimiento y diferenciación de células.* A no ser que se indique lo contrario, los reactivos de cultivo celular se adquirieron en Mediatech de Hemdon, MD. Células IMR32 (Colección Americana de Cultivos Tipo, ATCC, Manassas, VA) se cultivaron rutinariamente en medio de crecimiento consistente en medio mínimo esencial que contenía suero fetal bovino 10% (FBS, Hyclone, Logan, UT), 100 U/mL de penicilina, 100 µg/mL de estreptomicina, L-glutamina 2 mM, piruvato sódico 1 mM, y 1x MEM de aminoácidos no esenciales. Entre el 80 y el 90 % de matraces de células confluentes se diferenciaron usando el siguiente medio de diferenciación: Medio de crecimiento más dibutiril AMP cíclico

1 mM (Sigma, St. Louis, MO), y bromodesoxiuridina 2,5 µM (Sigma). Las células se diferenciaron durante 8 días sustituyendo el medio de diferenciación entre cada 2 y cada 3 días.

[0216] Células A7r5 (ATCC) se mantuvieron y cultivaron rutinariamente en medio de crecimiento A7r5 consistente en un Medio Eagle Modificado de Dulbecco que contenía FBS 10 %, 100 U/mL de penicilina, 100 µg/mL de estreptomicina, L-glutamina 4 mM, y bicarbonato sódico 0,15%. Entre el 80 y el 90 % de matraces de células confluentes se diferenciaron usando el siguiente medio de diferenciación: Medio de Crecimiento A7r5 más dibutiril AMP cíclico 1 mM (Sigma). Las células se diferenciaron durante 8 días sustituyendo el medio de diferenciación entre cada 2 y cada 3 días.

[0217] Células renales embrionarias humanas recombinantes (HEK293, ATCC) transfectadas de manera estable o bien con subunidades (α1b, α2δ, y β3) de canal de calcio de tipo N (NTCC) o bien con subunidades (α1c, α2δ, y β1) de canal de calcio de tipo L (LTCC) se cultivaron de manera rutinaria en medio de cultivo compuesto por Medio de Eagle Modificado de Dulbecco que contenía FBS 10 %, 100 U/mL de penicilina, 100 µg/mL de estreptomicina, L-glutamina 4 mM, 500 µg/mL de geneticina (G418), 20 µg/mL de Blasticidina S (InVivogen, San Diego, CA) y 500 µg/mL de zeocina (InVivogen).

[0218] *Ensayo de movilización de calcio FLIPR para canal de calcio de tipo N.* Un día antes de realizar este ensayo, células IMR32 diferenciadas se trataron con 1x CellStripper, y se sembraron en placas negras de 96 pocillos de fondo claro recubiertas con poli-D-lisina (*Becton Dickinson*, Franklin Lakes, NJ) a 200.000 células/pocillo. El día del ensayo, las placas celulares se lavaron con tampón IMR32 (NaCl 127 mM, KCl 1 mM, $MgCl_2$ 2 mM, NaH_2PO_4 700 µM, $CaCl_2$ 5 mM, $NaHCO_3$ 5 mM, HEPES 8 mM, glucosa 10 mM, pH 7,4), a continuación se pre-estimularon con KCl y se cargaron de la manera siguiente: 0,05 mL de tampón IMR32, 0,05 mL de cada compuesto sometido a prueba diluido en tampón IMR32 que contenía nitrendipino 20 µM (Sigma), y se adicionaron 0,1 mL de KCl disuelto en tampón IMR32, más Fluo-4 (concentración final 3 µM, *Molecular Probes*, Eugene, OR). Las concentraciones finales del compuesto de prueba iban desde aproximadamente 846 pM a aproximadamente 17 µM, la concentración final de nitrendipino fue 5 µM, y la concentración final de KCl fue 90 mM. Después de 1 hora, las células se lavaron dos veces con 0,05 mL de cada compuesto sometido a prueba en tampón IMR32 que contenía nitrendipino (sin KCl o Fluo-4), y a continuación se sustituyeron por 0,1 mL de cada compuesto sometido a prueba en tampón IMR32 que contenía nitrendipino. A continuación, las placas se transfirieron a un *Fluorimetric Imaging Plate Reader* ($FLIPR^{96}$, *Molecular Devices, Inc.*, Sunnyvale, CA) para su ensayo. El FLIPR midió la fluorescencia basal de Fluo-4 durante 315 segundos (es decir, 5 minutos y 15 segundos), a continuación adicionó 0,1 mL de KCl agonista disuelto en tampón IMR32 y midió la fluorescencia durante otros 45 segundos. Las concentraciones finales del compuesto de prueba en las células después de la lectura del FLIPR iban desde aproximadamente 846 pM a aproximadamente 17 µM, la concentración final de nitrendipino fue 5 µM, y la concentración final de KCl fue 90 mM. Se recogieron datos durante el transcurso de todo el tiempo y los mismos se analizaron usando Excel, Graph Pad Prism (versión 3.02, Graph Pad, San Diego, CA), o un software de análisis de regresión no lineal, interno.

[0219] *Ensayo de movilización de calcio FLIPR para canal de calcio de tipo L.* Un día antes de realizar este ensayo, células HEK293 que expresaban de forma estable subunidades recombinantes (α1c, $\alpha 2\delta$, y β1) de canales de calcio de tipo L (LTCC) se tripsinizaron, y a continuación se sembraron en placas negras de fondo claro de 96 pocillos recubiertas con poli-D-lisina (*Becton Dickinson*, Franklin Lakes, NJ) a 75.000 células/pocillo. El día del ensayo, las placas se lavaron con tampón de lavado de LTCC (NaCl 127 mM, $MgCl_2$ 2 mM, NaH_2PO_4 700 µM, $CaCl_2$ 5 mM, $NaHCO_3$ 5 mM, HEPES 8 mM, glucosa 10 mM, pH 7,4), y a continuación se cargaron con 0,1 mL de tampón de lavado de LTCC que contenía Fluo-4 (concentración final 3 µM, *Molecular Probes*, Eugene, OR). Después de 1 hora, las células se lavaron con 0,1 mL de tampón de lavado de LTCC y se resuspendieron en 0,05 mL de tampón de ensayo de LTCC (misma composición que el tampón de lavado de LTCC). A continuación, las placas se transfirieron a un $FLIPR^{96}$ para el ensayo. El FLIPR midió la fluorescencia basal de Fluo-4 durante 15 segundos, a continuación adicionó 0,05 mL de cada compuesto sometido a prueba diluido en tampón de ensayo de LTCC con concentraciones finales comprendidas entre aproximadamente 846 pM y aproximadamente 17 µM. A continuación se midió la fluorescencia de Fluo-4 durante 5 minutos. A continuación se adicionó a las células 0,1 mL de KCl agonista disuelto en tampón de ensayo de LTCC para producir una concentración final de KCl 90 mM, y se midió la fluorescencia durante otros 45 segundos. Se recogieron datos durante el transcurso de todo el tiempo y los mismos se analizaron usando Excel, Graph Pad Prism, o un software de análisis de regresión interno.

[0220] *Ensayo alternativo de movilización de calcio FLIPR para canal de calcio de tipo L.* Alternativamente, para el ensayo de movilización de calcio FLIPR para canal de calcio de tipo L se pueden usar la línea celular y el procedimiento siguientes. Un día antes de realizar este ensayo, células A7r5 diferenciadas se tripsinizan, y a continuación se siembran en placas negras de fondo claro de 96 pocillos tratadas para cultivo tisular (*Becton Dickinson*, Franklin Lakes, NJ) a una dilución de 1:1 desde un matraz confluente de T150 cm^2. El día del ensayo, las placas se lavan con tampón de lavado de A7r5 (NaCl 127 mM, $MgCl_2$ 2 mM, NaH_2PO_4 700 µM, $CaCl_2$ 5 mM, $NaHCO_3$ 5 mM, HEPES 8 mM, glucosa 10 mM, pH 7,4), y a continuación se cargan con 0,1 mL de tampón de lavado de A7r5 que contenía Fluo-4 (concentración final 3 µM, *Molecular Probes*, Eugene, OR). Después de 1 hora, las células se lavan con 0,1 mL de tampón de lavado de A7r5 y se resuspenden en 0,05 mL de tampón de ensayo de A7r5 que está compuesto por tampón de lavado de A7r5 más valinomicina 50 µM (Sigma). A continuación, las placas se transfieren a un $FLIPR^{96}$ para el ensayo. El FLIPR mide la

fluorescencia basal de Fluo-4 durante 15 segundos, a continuación adiciona 0,05 mL de cada compuesto sometido a prueba diluido en tampón de ensayo de A7r5 con concentraciones finales comprendidas entre aproximadamente 846 pM y aproximadamente 17 µM. A continuación se mide la fluorescencia de Fluo-4 durante 5 minutos. A continuación se adiciona a las células 0,1 mL de KCl agonista disuelto en tampón de ensayo de A7r5 para producir una concentración final de KCl 90 mM, y se mide la fluorescencia durante otros 45 segundos. Se recogen datos durante el transcurso de todo el tiempo y los mismos se analizan usando Excel, Graph Pad Prism, o un software de análisis de regresión interno.

[0221] *Clonación de ADNcs de marco de lectura abierto con subunidades de canales de calcio de tipo N y L.* Cinco ADNcs que codifican subunidades de los canales de calcio de tipo N o L de rata se clonaron por amplificación PCR para reconstituir canales funcionales en un sistema heterólogo. Fueron los ADNcs de subunidades alfa1b (a1b), beta1 (β1), beta3 (β3), alfa2delta ($\alpha 2\delta$), y alfa1c (α1c). El ADNc de subunidad alfa1b ha sido descrito por Dubel *et al.* en *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A 89*: 5058-5062 (1992). El ADNc de subunidad beta1 ha sido descrito por Pragnell *et al.* en *FEBS Lett. 291*: 253-258 (1991). El ADNc de subunidad beta3 ha sido descrito por Castellano *et al.* en *J. Biol. Chem. 268*: 12359-12366 (1993). El ADNc de subunidad alfa2delta ha sido descrito por Kim *et al.* en *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89*: 3251-3255 (1992). El ADNc de subunidad alfa1c ha sido descrito por Koch *et al.* en *J. Biol. Chem. 265*: 17786-17791 (1990).

[0222] El ADNc de 7,0 kb que contiene el marco de lectura abierto (ORF) α1b completo se amplificó por PCR como dos fragmentos de ADNc superpuestos, es decir, un fragmento 5' de 2,7 kb y un fragmento 3' de 4,4 kb. El fragmento 5' se amplificó a partir de ADNc de cerebro de rata usando cebadores 1 (Nº ID SEC:1, TABLA 1) y 2 (Nº ID SEC:2, TABLA 1), y el fragmento 3' se amplificó a partir de ADNc de médula espinal de rata usando cebadores 3 (Nº ID SEC:3, TABLA 1) y 4 (Nº ID SEC:4, TABLA 1). Los dos fragmentos se unieron por ligadura en un sitio de restricción común para crear el ADNc entero de 7,0 kb. Este ORF codifica la isoforma de proteína generada mediante un empalme (*splicing*) alternativo denominado "+A ΔSFMG ΔET" de acuerdo con la nomenclatura de Lin *et al.* (*Neuron 18*: 153-166 (1997)). El ADNc completo se secuenció con cobertura redundante en ambas cadenas. A continuación, el ADNc se insertó en el vector de expresión de mamíferos pcADN6.2DEST (Invitrogen, Carlsbad CA) mediante recombinación homóloga usando el sistema Gateway (Invitrogen).

[0223] El ADNc de 1,8 kb que codifica la subunidad β1, el ADNc de 1,45 kb que codifica la subunidad beta3, y el ADNc de 3,3 kb que codifica la subunidad alfa2delta se clonaron por amplificación PCR a partir de ADNc de médula espinal de rata (β1) o ADNc de cerebro (β3, $\alpha 2\delta$). Los cebadores 5 (Nº ID SEC:5, TABLA 1) y 6 (Nº ID SEC:6, TABLA 1) se usaron para la amplificación del ADNc β1; los cebadores 7 (Nº ID SEC:7, TABLA 1) y 8 (Nº ID SEC:8, TABLA 1) se usaron para la amplificación del ADNc β3; y los cebadores 9 (Nº ID SEC:9, TABLA 1) y 10 (Nº ID SEC:10, TABLA 1) se usaron para la amplificación del ADNc $\alpha 2\delta$. Los productos de la PCR se subclonaron y se secuenciaron totalmente en ambas cadenas. Los clones que coinciden con la secuencia de referencia (β1: NM_017346; β3: NM_012828; $\alpha 2\delta$: M86621) y las secuencias de ADN genómico de rata GenBank del gene se recombinaron en el vector de expresión de mamíferos pcADN3.2DEST (β1, β3) o pcADN3.1-Zeo ($\alpha 2\delta$), que había sido modificado a un vector compatible con el sistema de recombinación Gateway usando el kit adaptador de vectores Gateway (Invitrogen). La recombinación correcta se confirmó por secuenciación de regiones recombinogénicas. Para el vector de expresión β3, la expressión de proteína correcta se confirmó mediante análisis *Western blot* de lisados de células HEK293 transfectadas usando un antisuero policlonal de conejo dirigido contra la subunidad β3 de rata (USA Biological).

[0224] El ADNc de 6,5 kb que codifica la subunidad α1c del canal de calcio de tipo L se clonó mediante amplificación por PCR a partir de ADNc de corazón de rata usando los cebadores 11 (Nº ID SEC:11, TABLA 1) y 12 (Nº ID SEC:12, TABLA 1). El fragmento de PCR se subclonó y secuenció completamente en ambas cadenas para confirmar su identidad. Un clon coincidente con la secuencia de referencia consenso AF394939 y secuencias de ADN genómico de rata se recombinó en el vector de expresión mamífero pcADN6.2DEST. Se secuenciaron secuencias en torno a la región recombinogénica para confirmar la recombinación precisa en el vector de expresión.

TABLA 1

SECUENCIA DEL CEBADOR	Nº ID SEC.
CACC ATG GTC CGC TTC GGG GAC	1
CCG TTC AGT GGC CTC CTC C	2
C TAG CAC CAG TGA TCC TGG TCTG	3
AGT GCG TTG TGA GCG CAG TA	4
CAC CAT GGT CCA GAA GAG CGG	5
TCTCAGCGGATGTAGACGCCT	6
CAC CAT GTA TGA CGA CTC CTA C	7
GGT GGT CAG TAG CTG TCC TTA GG	8
CAC CAT GGC TGC TGG CTG CCT	9
AGA GGG TCA CCA TAG ATA GTG TCT G	10
CACCATGATTCGGGCCTTCGCT	11
AGCCTGCGGACTACAGGTTGCTGAC	12

[0225] *Desarrollo de líneas celulares recombinantes de tipo N.* Se crearon células HEK-293 que expresan el canal de calcio de tipo N en dos fases. La fase 1 se creó de la manera siguiente. Se co-transfectaron construcciones de expresión de ADNc de rata α1b y β3 (2,5 µg cada uno) en células renales embrionarias humanas (HEK-293) mediante el reactivo Lipofectamine Plus (Invitrogen), según las instrucciones del fabricante. 24 horas después, se repartieron células en dilución limitante en múltiples placas de 96 pocillos en medios de selección que contenían 20 µg/mL de blasticidina y 500 µg/mL de geneticina, y las mismas se incubaron durante 3 semanas a 37 °C, 5 % CO_2, 95 % de humedad. Las placas que contenían $\leq$ 1 clon por pocillo se cultivaron hasta que los pocillos positivos para clones individuales resultaron confluentes. A continuación, los clones individuales se dispusieron en columnas de una placa de destino de 96 pocillos, y se repartieron parcialmente en placas de 6 pocillos para el mantenimiento del cultivo. Las placas matriz (*array*) se lavaron una vez con tampón IMR32 y las células se cargaron durante 1 hora con 0,1 mL de tampón IMR32 que contenía Fluo-4 (concentración final 3 µM, Molecular Probes). A continuación se lavaron dos veces con 0,1 mL de tampón IMR32 y se sustituyeron con 0,1 mL de tampón IMR32. A continuación las placas se transfirieron a un FLIPR^{96} para el ensayo. El FLIPR midió la fluorescencia basal del Fluo-4 durante 315 segundos, a continuación adicionó 0,1 mL de KCl agonista disuelto en tampón IMR32 y midió la fluorescencia durante otros 45 segundos. La concentración de KCl final fue 90 mM. Se recogieron datos durante el transcurso de todo el tiempo y los mismos se analizaron usando software Excel, Graph Pad Prism, o Activity Base (versión 5.1, IDES, Parsippany, NJ). El clon con la mayor relación señal/ruido, la mejor estabilidad de respuesta con el número de pases, y la mejor adherencia a placas pre-recubiertas con PDL (Becton Dickinson) se expandió, se caracterizó y se usó para la fase 2 del desarrollo de la línea celular.

[0226] La fase 2 del desarrollo de la línea celular de tipo N se realizó de la manera siguiente. La construcción de expresión de ADNc de rata α2δ (5 µg cada uno) se transfectó en la línea celular clonal de tipo N de la fase 1 mediante el reactivo Lipofectamine Plus (Invitrogen), según las instrucciones del fabricante. 24 horas después, se repartieron células en dilución limitante en múltiples placas de 96 pocillos en medios de selección que contenían 20 µg/mL de blasticidina, 500 µg/mL de geneticina, y 250 µg/mL de zeocina y las mismas se incubaron durante 3 semanas a 37 °C, 5 % CO_2, 95 % de humedad. Las placas que contenían $\leq$ 1 clon por pocillo se cultivaron y trataron según las mismas etapas y procedimientos descritos anteriormente para la línea celular de la fase 1. Los tres clones con la mayor relación señal/ruido, la mejor estabilidad de respuesta con el número de pases, y la mejor adherencia a placas prerecubiertas con PDL (Becton Dickinson) se expandieron, se caracterizaron y se sometieron a prueba en electrofisiología en relación con la mejor magnitud de corriente, la farmacología de tipo N, la relación corriente-voltaje característica del tipo N y la cinética según se describe más adelante.

[0227] *Desarrollo de líneas celulares recombinantes de tipo L.* Se crearon células HEK-293 que expresan el canal de calcio de tipo L en dos fases. La fase 1 se creó de la manera siguiente. Se co-transfectaron construcciones de expresión de ADNc de rata α1c y β1 (2,5 µg cada uno) en células renales embrionarias humanas (HEK-293) mediante el reactivo Lipofectamine Plus (Invitrogen), según las instrucciones del fabricante. 24 horas después, se repartieron células en dilución limitante en múltiples placas de 96 pocillos en medios de selección que contenían 20 µg/mL de blasticidina y 500 µg/mL de geneticina, y las mismas se incubaron durante 3 semanas a 37 °C, 5 % CO_2, 95 % de humedad. Las placas que contenían $\leq$ 1 clon por pocillo se cultivaron hasta que los pocillos positivos para clones individuales resultaron confluentes. A continuación, los clones individuales se dispusieron en columnas de una placa de destino de 96 pocillos, y se repartieron parcialmente en placas de 6 pocillos para el mantenimiento del cultivo. Las placas matriz (*array*) se lavaron una vez con tampón de lavado (o ensayo) de LTCC y las células se cargaron durante 1 hora con 0,1 mL de tampón de LTCC que contenía Fluo-4 (concentración final 3 µM, Molecular Probes). A continuación se lavaron dos veces con 0,1 mL de tampón de LTCC y se sustituyeron con 0,1 mL de tampón de LTCC. A continuación las placas se transfirieron a un FLIPR^{96} para el ensayo. El FLIPR midió la fluorescencia basal del Fluo-4 durante 315 segundos, a continuación adicionó 0,1 mL de KCl agonista disuelto en tampón de LTCC y midió la fluorescencia durante otros 45 segundos. La concentración de KCl final fue 90 mM. Se recogieron datos durante el transcurso de todo el tiempo y los mismos se analizaron usando software Excel, Graph Pad Prism, o Activity Base. El clon con la mayor relación señal/ruido, la mejor estabilidad de respuesta con el número de pases, y la mejor adherencia a placas pre-recubiertas con PDL (Becton Dickinson) se expandió, se caracterizó y se usó para la fase 2 del desarrollo de la línea celular.

[0228] La fase 2 del desarrollo de la línea celular de tipo L se realizó de la manera siguiente. La construcción de expresión de ADNc de rata α2δ (5 µg cada uno) se transfectó en la línea celular clonal de tipo L de la fase 1 mediante el reactivo Lipofectamine Plus (Invitrogen), según las instrucciones del fabricante. 24 horas después, se repartieron células en dilución limitante en múltiples placas de 96 pocillos en medios de selección que contenían 20 µg/mL de blasticidina, 500 µg/mL de geneticina, y 250 µg/mL de zeocina y las mismas se incubaron durante 3 semanas a 37 °C, 5 % CO_2, 95 % de humedad. Las placas que contenían $\leq$ 1 clon por pocillo se cultivaron y trataron según las mismas etapas y procedimientos descritos anteriormente para la línea celular de la fase 1. Los tres clones con la mayor relación señal/ruido, la mejor estabilidad de respuesta con el número de pases, y la mejor adherencia a placas prerecubiertas con PDL (Becton Dickinson) se expandieron y se caracterizaron.

[0229] *Electrofisiología de tipo N en células recombinantes.* Para el registro electrofisiológico, las células que expresan subunidades α1b, β3 y α2δ se sembraron en placas de cultivo Petri de 35 mm con una densidad de aproximadamente 10^4 células/placa y se mantuvieron en un incubador durante hasta tres días para registros posteriores. Para los registros,

las placas se posicionaron sobre la platina de un microscopio invertido (Nikon, Eclipse E600, Japón) y se superfundieron con una solución de baño compuesta por $BaCl_2$ (11 mM), $MgCl_2$ (1,5 mM), HEPES (10 mM), cloruro de TEA (120 mM), glucosa (10 mM) ajustada a pH 7,4 con KOH. Los registros de fijación de voltaje con células completas se realizaron usando técnicas convencionales de pinzamiento de membrana (Hamill *et al.*, *Pfluegers Arch.* 391: 85-100 (1981)) a temperatura ambiente (22 a 24 ^oC). Las pipetas de pinzamiento de membrana se obtuvieron por estirado de vidrio borosilicato de pared gruesa WPI (WPI, Sarasota, FL). Se registraron corrientes usando un amplificador Axopatch 200A (Axon Instruments, Unión City, CA) y a las mismas se les sustrajeron las corrientes de pérdidas (P/4), se filtraron por paso bajo (1 kHz, Bessel de 4 polos), se digitalizaron (intervalos de 20 a 50 µs), y se almacenaron usando la interfaz Digidata 1200 B y el software Pclamp8.0/Clampex (Axon Instruments, Union City, CA). Las pipetas se rellenaron con solución interna que contenía CsCl (110 mM), $MgCl_2$ (3 mM), EGTA (3 mM), HEPES (40 mM), Mg-ATP (4 mM), Na_2GTP (0,5 mM), y se ajustaron a un pH 7,2 con CsOH. La resistencia de la pipeta variaba de 2 a 3 MOhmios y se compensó a entre el 75 y el 80 % mediante los circuitos electrónicos incorporados.

[0230] Se obtuvieron corrientes por pasos a partir de un potencial de mantenimiento de entre -90 mV y 0 mV durante 20 ms cada 20 s. En el voltaje de membrana de -90 mV aproximadamente el 50% de los canales estaban en el estado de inactivación, y por lo tanto el contacto con un bloqueante implicaría una interacción con canales tanto en reposo como inactivados. Cada fármaco se aplicó entre 3 y 4 concentraciones crecientes de una manera acumulativa. Se usaron niveles de inhibición fraccionados en estado estable para dibujar las curvas de concentración de inhibición parcial con el fin de obtener los valores de IC_{50} (es decir, la concentración que provoca una reducción del 50% en el tamaño de la respuesta) a -90 mV.

[0231] Las soluciones madre de cada compuesto de prueba se prepararon usando DMSO. Se efectuaron diluciones seriadas a concentraciones deseadas con solución de baño; la concentración de DMSO en las soluciones finales fue 0,1 %. Los fármacos se aplicaron mediante flujo por gravedad usando un disparador de matriz multi-barril plano (*plane multi-barrel array shooter*) posicionado a 5 mm de separación de la célula.

[0232] Todos los ajustes de las curvas se llevaron a cabo usando un software Origin (versión 5.0, Macrocal). Una ecuación de Hill se ajustó a las curvas de concentración-inhibición para determinar valores de IC_{50}.

[0233] *Electrofisiología de tipo N en células neuronales.* Para determinar constantes de disociación en el estado de reposo con respecto al inactivado para canales de calcio de tipo N, se pueden usar células neuronales que expresan endógenamente canales de calcio de tipo N. Para el registro electrofisiológico, las células neuronales que expresan canales de calcio de tipo N se siembran en placas de cultivo Petri de 35 mm con una densidad de aproximadamente 10^4 células/placa y se mantienen en un incubador durante hasta tres días para registros posteriores. Para los registros, las placas se posicionan sobre la platina de un microscopio invertido (Nikon, Eclipse E600, Japón) y se superfunden con una solución de baño compuesta por $BaCl_2$ (11 mM), $MgCl_2$ (1,5 mM), HEPES (10 mM), cloruro de TEA (120 mM), glucosa (10 mM) ajustada a pH 7,4 con KOH. Los registros de fijación de voltaje con células completas se realizan usando técnicas convencionales de pinzamiento de membrana (Hamill *et al.*, *Pfluegers Arch.* 391: 85- 100 (1981)) a temperatura ambiente (22 a 24 ^oC). Las pipetas de pinzamiento de membrana se obtuvieron por estirado de vidrio borosilicato de pared gruesa WPI (WPI, Sarasota, FL). Se registran corrientes usando un amplificador Axopatch 200A (Axon Instruments, Union City, CA) y a las mismas se les sustraen las corrientes de pérdidas (P/4), se filtran por paso bajo (1 kHz, Bessel de 4 polos), se digitalizan (intervalos de 20 a 50 µs), y se almacenan usando la interfaz Digidata 1200 B y el software Pclamp8.0/Clampex (Axon Instruments, Union City, CA). Las pipetas se rellenan con solución interna que contiene CsCl (110 mM), $MgCl_2$ (3 mM), EGTA (3 mM), HEPES (40 mM), Mg-ATP (4 mM), Na_2GTP (0,5 mM), y se ajustan a un pH 7,2 con CsOH. La resistencia de la pipeta varía de 2 a 3 MOhmios y se compensa a entre el 75 y el 80 % mediante los circuitos electrónicos incorporados.

[0234] Las corrientes se obtuvieron por pasos a partir de un potencial de mantenimiento de –90 mV a 0 mV durante 20 ms cada 10 s. En el voltaje de membrana de –90 mV una proporción de los canales está en el estado de inactivación, y así el contacto con un bloqueante implicaría la interacción con canales tanto en reposo como inactivados. Este protocolo se usa como un cribado de primer nivel. Para la disección de dos componentes de inhibición (bloque de reposo con la constante de disociación aparente K_r y bloque de estado de inactivación con K_i), se captan curvas de inactivación de estado estacionario usando un protocolo de pulso doble. A un pre-pulso de despolarización de tres segundos de duración que se incrementa en pasos de 10 mV le sucede un pulso de prueba de 10 ms a 0 mV.

[0235] Las soluciones madre de cada compuesto de prueba se preparan usando DMSO. Se efectúan diluciones seriadas a concentraciones deseadas con solución de baño; la concentración de DMSO en las soluciones finales es 0,1 %. Los fármacos se aplican mediante flujo por gravedad usando un disparador de matriz multi-barril plano (*plane multi-barrel array shooter*) posicionado a ~1 mm de separación de la célula.

[0236] Todos los ajustes de curvas se pueden llevar a cabo usando el software Origin (versión 5.0, Microcal). Se usa una ecuación de Hill para ajustar las curvas de concentración-respuesta y determinar valores de IC_{50}. Se usa una ecuación de Boltzman para ajustar curvas de inactivación, que devuelve la pendiente p del voltaje de inactivación mitad, $V_{0,5}$, y la amplitud de corriente en el voltaje más negativo en donde finalmente todos los canales están en el estado de

reposo. Estos parámetros se usan para calcular las constantes de disociación aparentes: K_r = ((Ab/Ac) / (1- (Ab/Ac)) * [b]) donde [b] es la concentración del fármaco, Ac es la máxima amplitud de la corriente de prueba en condiciones de control y Ab es la máxima amplitud de la corriente de prueba en presencia de un bloqueante; K_i = [b] / ((exp (- (dx/p)) * (1+ ([b] /K_r)) - 1) donde dx es la diferencia entre el voltaje de inactivación mitad $V_{0,5}$ en presencia y ausencia de fármaco y p es la pendiente.

Farmacología in vivo

[0237] Los compuestos de la presente invención se pueden someter a prueba en relación con la actividad anticonvulsivante *in vivo* después de una inyección i.v., p.o. ó i.p. usando cualquiera de una serie de pruebas con anticonvulsivantes en ratones, incluyendo la prueba de convulsiones máximas por electrochoque (MES). Se inducen convulsiones máximas por electrochoque en ratones NSA macho que pesan entre 15 y 20 g y ratas Sprague-Dawley macho que pesan entre 200 y 225 g mediante la aplicación de corriente (para los ratones: 50 mA, 60 impulsos/s, anchura de los impulsos de 0,8 ms, duración de 1 s, D.C.; para las ratas: 99 mA, 125 impulsos/s, anchura de los impulsos de 0,8 ms, duración de 2 s, D.C.) usando un dispositivo ECT Ugo Basile (Modelo 7801). Los ratones se inmovilizan cogiendo la piel suelta de su superficie dorsal y unos electrodos corneales recubiertos con solución salina se mantienen suavemente contra las dos córneas. Se permite que las ratas se muevan libremente sobre la mesa y se usan electrodos con clip de oreja. Se aplica corriente y se observan los animales durante un periodo de hasta 30 segundos en relación con la aparición de una respuesta extensora tónica de la pata trasera. Una convulsión tónica se define como una extensión de la pata trasera en exceso de 90 grados con respecto al plano del cuerpo. Los resultados se pueden tratar de una manera cuántica.

[0238] Los compuestos se pueden someter a prueba en relación con su actividad antinociceptiva en el modelo de la formalina, según se ha descrito en *J. Neurosci. Methods* 14: 69-76 (1985), de Hunskaar, S., O. B. Fasmer, y K. Hole. En todos los experimentos se pueden usar ratones NIH Swiss Webster macho (entre 20 y 30 g; Harlan, San Diego, CA). La alimentación se retira el día del experimento. Los ratones se colocan en tarros de plexiglás durante por lo menos 1 hora para aclimatarlos al entorno. Después del periodo de aclimatación, los ratones se pesan y se les da o bien el compuesto de interés administrado i.p. o p.o., o bien el volumen adecuado de vehículo (por ejemplo, 10 % Tween-80 ó 0,9 % solución salina, y otros vehículos farmacéuticamente aceptables) como control. Quince minutos después de la dosificación i.p., y 30 minutos después de la dosificación p.o., a los ratones se les inyecta formalina (20 μL de solución de formaldehído al 5 % en solución salina) en la superficie dorsal de la pata trasera derecha. Los ratones se transfieren a los tarros de plexiglás y se monitorizan en relación con la cantidad de tiempo que pasan lamiendo o mordiendo la pata inyectada. Se registran periodos de lametones y mordeduras en intervalos de 5 minutos durante 1 hora después de la inyección de formalina. Todos los experimentos se realizan al estilo ciego durante el ciclo de luz. La primera fase de la respuesta a la formalina se mide como lametones/mordeduras entre 0-5 minutos, y la última fase se mide a partir de 15-50 minutos. Las diferencias entre grupos tratados con vehículo y fármaco se pueden analizar mediante un análisis de varianza de un factor (ANOVA). Se considera que un valor de $P < 0,05$ es significativo. Los compuestos se consideran como eficaces para tratar dolor agudo y crónico si presentan actividad en el bloqueo de la fase tanto primera como segunda, de la actividad de lametones en las patas inducidos por formalina.

[0239] Los compuestos se pueden someter a prueba en relación con su potencial para el tratamiento del dolor crónico (es decir, actividades antialodínica y antihiperalgésica) usando el modelo de Chung de neuropatía periférica (*Pain* 50: 355-363 (1992), de Kim y Chung). Unas ratas Sprague-Dawley macho que pesan entre 200 y 225 g se anestesian con halotano (1-3 % en una mezcla de aire 70 % y oxígeno 30 %), y su temperatura corporal se controla durante la anestesia a través del uso de una manta homeotérmica. A continuación se realiza una incisión en la línea media dorsal de 2 cm en el nivel L5 y L6, y los grupos musculares para-vertebrales se retraen bilateralmente. A continuación, los nervios espinales L5 y L6 se dejan al descubierto, se aislan, y se atan de forma ajustada con sutura de seda 6-0 ó 7-0. Se realiza una operación de placebo exponiendo los nervios espinales L5 y L6 contralaterales, sin ligadura, como control negativo.

[0240] *Alodinia táctil*: para valorar la alodinia táctil se puede medir la sensibilidad a estímulos mecánicos no nocivos en animales. Las ratas se transfieren a una jaula elevada para pruebas con un suelo de rejilla metálica y se deja que se aclimaten durante entre cinco y diez minutos. Se aplica una serie de monofilamentos de von Frey a la superficie plantar de la pata trasera para determinar el umbral de retirada del animal. El primer filamento usado posee un peso tolerable antes del pandeo de 9,1 g (valor logarítmico 0,96) y se aplica hasta cinco veces para observar si el mismo da como resultado una respuesta de retirada. Si el animal presenta una respuesta de retirada, a continuación se aplicaría el siguiente filamento más ligero de la serie hasta cinco veces para determinar si el mismo también podría dar como resultado una respuesta. Este procedimiento se repite con filamentos menores subsiguientes hasta que no se produce ninguna respuesta y se registra la identidad del filamento más ligero que da como resultado una respuesta. Si el animal no presenta una respuesta de retirada por el filamento inicial de 9,1 g, en ese caso se aplican filamentos subsiguientes con incremento de peso hasta que un filamento da como resultado una respuesta y se registra la identidad de este filamento. Para cada animal, se realizan tres mediciones en cada instante de tiempo para producir una determinación del umbral medio de retirada. Las pruebas se pueden realizar antes de la administración del fármaco, y a las 1, 2, 4 y 24 horas después de la misma.

[0241] *Hiperalgesia mecánica:* La sensibilidad a estímulos mecánicos nocivos puede medirse en animales usando la prueba de presión en la pata con el fin de valorar la hiperalgesia mecánica. En las ratas, los umbrales de retirada de la pata trasera ("PWT"), medidos en gramos, como respuesta a un estímulo mecánico nocivo se determinan usando un analgesímetro (Modelo 7200, disponible comercialmente en Ugo Basile de Italia), según se describe en Stein (*Biochemistry & Behavior 31:* 451-455 (1988)). La pata de la rata se coloca en una pequeña plataforma, y se aplica peso de forma gradual hasta un máximo de 250 gramos. El punto final se toma como el peso en el que la pata se retira completamente. El PWT se determina una vez para cada rata en cada instante de tiempo. El PWT se puede medir sólo en la pata lesionada o en la pata tanto lesionada como no lesionada. En una realización no limitativa, se puede valorar en ratas la hiperalgesia mecánica asociada a dolor inducido por lesiones nerviosas (dolor neuropático). Las ratas se someten a prueba antes de la cirugía para determinar un PWT de nivel basal, o normal. Las ratas se someten a prueba nuevamente entre 2 y 3 semanas tras la cirugía, antes de la administración del fármaco y en diferentes momentos después de esta última (por ejemplo 1, 3, 5 y 24 horas). Un aumento del PWT tras la administración del fármaco indica que el compuesto de prueba reduce la hiperalgesia mecánica.

Composiciones farmacéuticas

[0242] Aunque un compuesto de la presente invención puede administrarse a un mamífero en forma de un producto químico crudo sin ningún otro componente presente, preferentemente, el compuesto se administra como parte de una composición farmacéutica que contiene el compuesto combinado con un vehículo farmacéuticamente aceptable apropiado. Dicho vehículo puede seleccionarse de entre excipientes y elementos auxiliares farmacéuticamente aceptables.

[0243] Las composiciones farmacéuticas dentro del alcance de la presente invención incluyen todas las composiciones en las que un compuesto de la presente invención se combina con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización preferida, el compuesto está presente en la composición en una cantidad que es eficaz para lograr su finalidad terapéutica deseada. Aunque las necesidades individuales pueden variar, una determinación de intervalos óptimos de cantidades eficaces de cada compuesto se sitúa dentro de los conocimientos de la técnica. Típicamente, los compuestos pueden administrarse a un mamífero, por ejemplo, un humano, por vía oral en una dosis de entre aproximadamente 0,0025 y aproximadamente 1.500 mg por kg de peso corporal del mamífero, o una cantidad equivalente de una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, por día, para tratar, prevenir o mejorar el trastorno particular. Una dosis oral útil de un compuesto de la presente invención administrada a un mamífero va desde aproximadamente 0,025 hasta aproximadamente 50 mg por kg de peso corporal del mamífero, o una cantidad equivalente de la sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Para una inyección intramuscular, la dosis es típicamente de manera aproximada la mitad de la dosis oral.

[0244] Una dosis oral unitaria puede comprender desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 50 mg, y preferentemente de aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 10 mg, del compuesto. La dosis unitaria se puede administrar una o más veces diariamente, por ejemplo, en forma de uno o más comprimidos o cápsulas, que contienen, cada uno de ellos, desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 50 mg del compuesto, o una cantidad equivalente de una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

[0245] Una composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse a cualquier animal que pueda experimentar los efectos beneficiosos de un compuesto de la presente invención. Principalmente, entre dichos animales se encuentran mamíferos, por ejemplo, humanos y animales de compañía, aunque la invención no pretende limitarse a a los mismos.

[0246] Una composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse mediante cualquier medio que logre su finalidad deseada. Por ejemplo, la administración puede ser por vía parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, intranasal, transmucosal, rectal, intravaginal o bucal, o por inhalación. La dosificación administrada y la vía de administración variarán, dependiendo de las circunstancias del individuo en particular, y teniendo en cuenta factores tales como la edad, la salud y el peso del receptor, la condición o el trastorno a tratar, el tipo de tratamiento concurrente, si lo hubiera, la frecuencia del tratamiento, y la naturaleza del efecto deseado.

[0247] En una realización, una composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse oralmente y se formula en comprimidos, grageas, cápsulas o una preparación líquida oral. En una realización, la formulación oral comprende multiparticulados extruidos que comprenden el compuesto de la invención.

[0248] Alternativamente, una composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar rectalmente, y se formula en supositorios.

[0249] Alternativamente, una composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar por inyección.

[0250] Alternativamente, una composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar transdérmicamente.

[0251] Alternativamente, una composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar por inhalación o por administración intranasal o transmucosal.

[0252] Alternativamente, una composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar por vía intravaginal.

[0253] Una composición farmacéutica de la presente invención puede contener entre aproximadamente un 0,01 y un 99 por ciento en peso, y preferentemente entre aproximadamente un 0,25 y un 75 por ciento en peso, de compuesto(s) activo(s).

[0254] Un método de la presente invención, tal como un método para tratar un trastorno sensible al bloqueo de canales de calcio en un animal que lo necesite, puede comprender además administrar un segundo agente terapéutico al animal en combinación con un compuesto de la presente invención. En una realización, el otro agente terapéutico se administra en una cantidad eficaz.

[0255] Las cantidades eficaces de los otros agentes terapéuticos son conocidas por aquellos expertos en la materia. No obstante, la determinación del intervalo óptimo de cantidades eficaces del otro agente terapéutico se sitúa claramente dentro del alcance de los profesionales expertos.

[0256] Un compuesto de la presente invención (es decir, el primer agente terapéutico) y el segundo agente terapéutico pueden actuar de forma aditiva o, en una realización, sinérgica. Alternativamente, el segundo agente terapéutico se puede usar para tratar un trastorno o condición que sea diferente del trastorno o condición para el cual se está administrando el primer agente terapéutico, y de manera que dicho trastorno o condición puede ser o no una condición o trastorno según se define en la presente. En una realización, un compuesto de la presente invención se administra simultáneamente con un segundo agente terapéutico; por ejemplo, se puede administrar una composición individual que comprenda tanto una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las Formas I a XII, como una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico. Por consiguiente, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de la presente invención, el segundo agente terapéutico, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, se pueden administrar simultáneamente una primera composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas I a XII y una segunda composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico. En otra realización, una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención se administra antes o después de la administración de una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico. En esta realización, el compuesto de la presente invención se administra mientras el segundo agente terapéutico ejerce su efecto terapéutico, o el segundo agente terapéutico se administra mientras el compuesto de la presente invención ejerce su efecto terapéutico para tratar un trastorno o condición.

[0257] El segundo agente terapéutico puede ser un agonista opioide, un analgésico no opioide, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un agente antimigrañoso, un inhibidor de la Cox-II, un bloqueante β–adrenérgico, un anticonvulsivante, un antidepresivo, un agente anticancerígeno, un agente para tratar un trastorno adictivo, un agente para tratar la enfermedad de Parkinson y el parkinsonismo, un agente para tratar la ansiedad, un agente para tratar la epilepsia, un agente para tratar una crisis convulsiva, un agente para tratar un ictus, un agente para tratar una condición prurítica, un agente para tratar una psicosis, un agente para tratar el ALS, un agente para tratar un trastorno cognitivo, un agente para tratar una migraña, un agente para tratar vómitos, un agente para tratar la discinesia, un agente para tratar la depresión, o una mezcla de los mismos.

[0258] Ejemplos de agonistas opioides útiles incluyen, entre otros, alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, becitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptacina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptacinol, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptacina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanil, tilidina, tramadol, sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos.

[0259] En ciertas realizaciones, el agonista opioide se selecciona de codeína, hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, dihidrocodeína, dihidomorfina, morfina, tramadol, oximorfona, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos.

[0260] Ejemplos de analgésicos no opioides útiles incluyen agentes antiinflamatorios no esteroideos, tales como aspirina, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muroprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóxico, indometacina, sulindaco, tolmetina, zomepiraco, tiopinaco, zidometacina, acemetacina, fentiazaco, clidanaco, oxpinaco, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, y sales de los mismos y mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de otros analgésicos no opioides adecuados incluyen las siguientes clases químicas, no limitativas, de fármacos analgésicos, antipiréticos, antiinflamatorios no esteroideos: derivados del ácido salicílico, incluyendo aspirina, salicilato de sodio, trisalicilato de colina y magnesio, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, sulfasalazina, y olsalazina; derivados de para-aminofenol incluyendo acetaminofeno y fenacetina; ácidos indol e indeno acéticos, incluyendo indometacina, sulindaco, y etodolaco; ácidos heteroaril acéticos, incluyendo tolmetina, diclofenaco, y ketorolaco; ácidos antranílicos (fenamatos), incluyendo ácido mefenámico y ácido meclofenámico; ácidos enólicos, incluyendo oxicams (piroxicam, tenoxicam), y pirazolidindionas (fenilbutazona, oxifentartazona); y alcanonas, incluyendo nabumetona. Para obtener una descripción más detallada de los NSAIDs, véase *Analgesic Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout*, de Paul A. Insel, en *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 617-57* (Perry B. Molinhoff y Raymond W. Ruddon eds., 9ª ed. 1996) y *Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs* en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* Vol II 1196-1221, de Glen R. Hanson (A. R. Gennaro ed. 19ª ed. 1995), que se incorporan en su totalidad a la presente a título de referencia. En la patente U.S. n.º 6.136.839, que se incorpora por la presente en su totalidad a título de referencia, se describen inhibidores de la Cox-II e inhibidores de la 5–lipoxigenasa adecuados, así como combinaciones de los mismos. Entre los ejemplos de inhibidores útiles de Cox-II se incluyen, entre otros, rofecoxib y celecoxib.

[0261] Entre los ejemplos de agentes antimigrañosos útiles se incluyen, entre otros, alpiroprida, bromocriptina, dihidroergotamina, dolasetrón, ergocornina, ergocorninina, ergocriptina, ergonovina, cornezuelo, ergotamina, acetato de flumedroxona, fonacina, ketanserina, lisurida, lomerizina, metilergonovina, metisergida, metoprolol, naratriptán, oxetorona, pizotilina, propranolol, risperidona, rizatriptán, sumatriptán, timolol, trazodona, zolmitriptán, y mezclas de los mismos.

[0262] Entre los ejemplos de bloqueantes β-adrenérgicos útiles se incluyen, entre otros, acebutolol, alprenolol, amosulabol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bupranolol, clorhidrato de butidrina, butofilolol, carazolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, cetamolol, cloranolol, dilevalol, epanolol, esmolol, indenolol, labetalol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, moprolol, nadolol, nadoxolol, nebivalol, nifenalol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, practolol, pronetalol, propranolol, sotalol, sulfinalol, talinolol, tertatolol, tilisolol, timolol, toliprolol, y xibenolol.

[0263] Entre los ejemplos de anticonvulsivantes útiles se incluyen, entre otros, acetilfeneturida, albutoína, aloxidona, aminoglutetimida, ácido 4-amino-3-hidroxibutírico, atrolactamida, beclamida, buramato, bromuro de calcio, carbamazepina, cinromida, clometiazol, clonacepam, decimemida, dietadiona, dimetadiona, doxenitroína, eterobarbo, etadiona, etosuximida, etotoína, felbamato, fluoresona, gabapentina, 5-hidroxitriptofano, lamotrigina, bromuro de magnesio, sulfato de magnesio, mefenitoína, mefobarbital, metarbital, metetoína, metsuximida, 5-metil-5-(3-fenantril)-hidantoína, 3-metil-5-fenilhidantoína, narcobarbital, nimetacepam, nitracepam, oxcarbacepina, parametadiona, fenacemida, fenetarbital, feneturida, fenobarbital, fensuximida, ácido fenilmetilbarbiturico, fenitoína, fetenilato sodio, bromuro de potasio, pregabalina, primidona, progabida, bromuro de sodio, solanum, bromuro de estroncio, suclofenida, sultiamo, tetrantoína, tiagabina, topiramato, trimetadiona, ácido valproico, valpromida, vigabatrina, y zonisamida.

[0264] Entre los ejemplos de antidepresivos útiles se incluyen, entre otros, binedalina, caroxazona, citalopram, (S)-citalopram, dimetazano, fencamina, indalpina, clorhidrato de indeloxacina, nefopam, nomifensina, oxitriptano, oxipertina, paroxetina, sertralina, tiacesim, trazodona, benmoxina, iproclozida, iproniazida, isocarboxacida, nialamida, octamoxina, fenelzina, cotinina, roliciprina, rolipram, maprotilina, metralindol, mianserina, mirtacepina, adinazolam, amitriptilina, amitriptilinóxido, amoxapina, butriptilina, clomipramina, demexiptilina, desipramina, dibencepina, dimetacrina, dotiepina, doxepina, fluacicina, imipramina, N-óxido de imipramina, iprindol, lofepramina, melitraceno, metapramina, nortriptilina, noxiptilina, opipramol, pizotilina, propicepina, protriptilina, quinupramina, tianeptina, trimipramina, adrafinil, benacticina, bupropión, butacetina, dioxadrol, duloxetina, etoperidona, febarbamato, femoxetina, fenpentadiol, fluoxetina, fluvoxamina, hematoporfirina, hipericina, levofacetoperano, medifoxamina, milnaciprano, minaprina, moclobemida, nefazodona, oxaflozano, piberalina, prolintano, pirisuccideanol, ritanserina, roxindol, cloruro de rubidio, sulpirida, tandospirona, tozalinona, tofenacina, toloxatona, tranilcipromina, L-triptofano, venlafaxina, viloxacina, y cimelidina.

[0265] Entre los ejemplos de agentes anticancerígenos útiles se incluyen, entre otros, acivicina, aclarubicina, clorhidrato de acodazol, acronina, adozelesina, aldesleucina, altretamina, ambomicina, acetato de ametantrona, aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, antramicina, asparaginasa, asperlina, azacitidina, azetepa, azotomicina, batimastato, benzodepa, bicalutamida, clorhidrato de bisantreno, dimesilato de bisnafida, bizelesina, sulfato de bleomicina, brequinar sodio, bropirimina, busulfano, cactinomicina, calusterona, caracemida, carbetimero, carboplatino, carmustina, clorhidrato de carubicina, carzelesina, cedefingol, clorambucil, cirolemicina y cisplatino.

[0266] Agentes terapéuticos útiles para tratar un trastorno adictivo incluyen, entre otros, metadona, desipramina, amantadina, fluoxetina, buprenorfina, un agonista opioide, 3-fenoxipiridina o un antagonista de serotonina.

[0267] Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar la enfermedad de Parkinson y el parkinsonismo se incluyen, entre otros, carbidopa/levodopa, pergolida, bromocriptina, ropinirol, pramipexol, entacapona, tolcapona, selegilina, amantadina, y clorhidrato de trihexifenidilo.

[0268] Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar la ansiedad se incluyen, entre otros, benzodiacepinas, tales como alprazolam, brotizolam, clordiacepóxido, clobazam, clonacepam, cloracepato, demoxepam, diacepam, estazolam, flumacenil, fluracepam, halacepam, loracepam, midazolam, nitracepam, nordacepam, oxacepam, pracepam, cuacepam, temacepam, y triazolam; agentes no benzodiacepínicos, tales como buspirona, gepirona, ipsapirona, tiospirona, zolpicona, zolpidem, y zaleplón; tranquilizantes, tales como barbitúricos, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, mefobarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, y tiopental; y propanediol carbamatos, tales como meprobamato y tibamato.

[0269] Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar la epilepsia o una crisis convulsiva se incluyen, entre otros, carbamazepina, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, primidona, ácido valproico, trimetadiona, benzodiacepinas, GABA gamma-vinílico, acetazolamida, y felbamato.

[0270] Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar un ictus se incluyen, entre otros, anticoagulantes tales como heparina, agentes que descomponen coágulos, tales como la estreptoquinasa o el activador tisular del plasminógeno, agentes que reducen la inflamación tales como manitol o corticosteroides, y ácido acetilsalicílico.

[0271] Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar una condición prurítica se incluyen, entre otros, naltrexona; nalmefeno; danazol; tricíclicos tales como amitriptilina, imipramina, y doxepina; antidepresivos tales como los correspondientes que se proporcionan a continuación; mentol; alcánfor; fenol; pramoxina; capsaicina; alquitrán; esteroides; y antihistamínicos.

[0272] Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar una sicosis se incluyen, entre otros, fenotiacinas tales como clorhidrato de clorpromacina, besilato de mesoridacina, y clorhidrato de toridacina; tioxantenos tales como clorhidrato de tiotixeno y cloroprotixeno; clozapina; risperidona; olanzapina; quetiapina; fumarato de quetiapina; haloperidol; decanoato de haloperidol; succinato de loxapina; clorhidrato de molindona; pimocida; y ciprasidona.

[0273] Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar la ALS se incluyen, entre otros, baclofeno, factores neurotróficos, riluzol, tizanidina, benzodiacepinas tales como clonacepán y dantroleno.

[0274] Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar trastornos cognitivos se incluyen, entre otros, agentes para tratar o prevenir la demencia tales como tacrina; donepecil; ibuprofeno; fármacos antisicóticos tales como tioridacina y haloperidol; y fármacos antidepresivos tales como los correspondientes que se proporcionan posteriormente.

[0275] Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar una migraña se incluyen, entre otros, sumatriptano; metisergida; ergotamina; cafeína; y beta-bloqueantes tales como propranolol, verapamil, y divalproex.

[0276] Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar vómitos se incluyen, entre otros, antagonistas del receptor 5-HT3 tales como ondansentrón, dolasetrón, granisetrón, y tropisetrón; antagonistas del receptor de la dopamina tales como proclorperazina, tietilperacina, clorpromacina, metoclopramida, y domperidona; glucocorticoides tales como dexametasona; y benzodiacepinas tales como loracepam y alprazolam.

[0277] Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar la discinesia se incluyen, entre otros, reserpina y tetrabenacina.

[0278] Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar la depresión se incluyen, entre otros, antidepresivos tricíclicos tales como amitriptilina, amoxapina, bupropión, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, nefazadona, nortriptilina, protriptilina, trazodona, trimipramina, y venlafaxina; inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina tales como citalopram, (S)-citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, y setralina; inhibidores de la monoamina oxidasa tales como isocarboxacida, pargilina, fenelcina, y tranilcipromina; y psicoestimulantes tales como dextroamfetamina y metilfenidato.

[0279] Una composición farmacéutica de la presente invención se elabora preferentemente de una manera que será conocida en sí misma teniendo en cuenta la presente exposición, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezcla, granulación, elaboración de grageas, disolución, extrusión o liofilización. Así, las composiciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse al combinar el compuesto activo con excipientes sólidos, opcionalmente

moliendo la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de adicionar elementos auxiliares apropiados, si se desea o es necesario, para obtener comprimidos o núcleos de grageas.

[0280] Los excipientes apropiados incluyen sustancias de relleno tales como sacáridos (por ejemplo, lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol), preparaciones de celulosa, fosfatos de calcio (por ejemplo, fosfato tricálcico o hidrógeno fosfato cálcico), así como aglutinantes tales como pasta de almidón (usando, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz o almidón de patata), gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximeticelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona. Si se desea, se pueden adicionar uno o más agentes desintegrantes, tales como los almidones mencionados anteriormente y también carboximetil-almidón, polivinilpirrolidona reticulada, agar, o ácido algínico o una sal de los mismos, tal como alginato sódico.

[0281] Los agentes auxiliares son típicamente agentes reguladores del flujo y lubricantes, tales como por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sales de los mismos (por ejemplo, estearato de magnesio o estearato de calcio), y polietilenglicol. A los núcleos de las grageas se les dota de recubrimientos adecuados que son resistentes a jugos gástricos. Con este fin, se pueden usar soluciones concentradas de sacáridos, las cuales opcionalmente pueden contener goma arábiga, talco, polivinil pirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de barnices y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes adecuados. Para producir recubrimientos resistentes a jugos gástricos, se pueden usar soluciones de preparaciones de celulosa adecuadas tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetil–celulosa. A los comprimidos o los recubrimientos de las grageas se les pueden adicionar sustancias colorantes o pigmentos, por ejemplo, con fines identificativos o para caracterizar combinaciones de dosis de compuestos activos.

[0282] Los ejemplos de otras preparaciones farmacéuticas que se pueden usar oralmente incluyen cápsulas duras (*push-fit*) realizadas con gelatina, o cápsulas blandas, selladas, realizadas con gelatina y un plastificante tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener un compuesto en forma de gránulos, los cuales se pueden mezclar con sustancias de relleno tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores, o en forma de multiparticulados extruidos. En las cápsulas blandas, los compuestos activos preferentemente se disuelven o suspenden en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, o parafina líquida. Adicionalmente, se pueden añadir estabilizadores.

[0283] Entre las posibles preparaciones farmacéuticas para administración rectal se incluyen, por ejemplo, supositorios, los cuales constan de una combinación de uno o más compuestos activos con una base de supositorio. Las bases adecuadas para supositorios incluyen triglicéridos naturales y sintéticos, e hidrocarburos de parafina, entre otros. También es posible usar cápsulas rectales de gelatina que constan de una combinación de compuesto activo con un material de base, tal como por ejemplo, un triglicérido líquido, polietilenglicol, o hidrocarburo de parafina.

[0284] Entre las formulaciones adecuadas para administración parenteral se incluyen soluciones acuosas del compuesto activo en forma soluble en agua tal como, por ejemplo, una sal soluble en agua, solución alcalina, o solución ácida. Alternativamente, una suspensión del compuesto activo se puede preparar en forma de una suspensión oleosa. Entre los vehículos o disolventes lipófilos adecuados para dicha suspensión se pueden incluir aceites grasos (por ejemplo, aceite de sésamo), ésteres de ácidos grasos sintéticos (por ejemplo, oleato de etilo), triglicéridos, o un polietilenglicol tal como polietilenglicol-400 (PEG–400). Una suspensión acuosa puede contener una o más sustancias para incrementar la viscosidad de la suspensión, incluyendo, por ejemplo, carboximetil celulosa sódica, sorbitol, y/o dextrano. Opcionalmente, la suspensión puede contener estabilizadores.

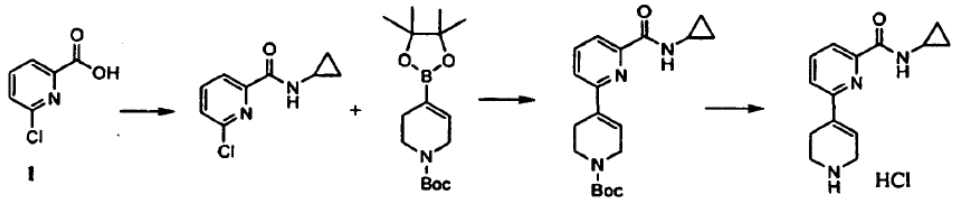
[0285] Los ejemplos siguientes son ilustrativos, aunque no limitativos, de los compuestos, composiciones y métodos de la presente invención. Las modificaciones y adaptaciones apropiadas de la variedad de condiciones y parámetros que se encuentran normalmente en la terapia clínica y que son evidentes para aquellos expertos en la materia teniendo en cuenta esta exposición, se sitúan dentro del espíritu y alcance de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

Clorhidrato de N-ciclopropil-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)picolinamida (5)

[0286]



1 2 3 4 5

[0287] a) A una suspensión agitada del compuesto 1 (500 mg, 3,18 mmol, Aldrich), hidrato de 1- hidroxibenzotriazol (HOBt) (430 mg, 3,18 mmol, Aldrich), y clorhidrato de N- (3- dimetilaminopropil)-N'etilcarbodiimida (EDCI) (672 mg, 3,50 mmol, Aldrich) en diclorometano se le adicionaron secuencialmente diisopropil etil amina (1,1 ml, 6,4 mmol) y ciclopropil amina (245 µl, 3,5 mmol, Aldrich). La mezcla resultante se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. La mezcla cruda se purificó en un CombiFlash® (Teledyne Isco, Inc., Lincoln, Nebraska) con un gradiente del 20% a 80% de EtOAc en hexano para proporcionar el compuesto 2 en forma de un sólido blanco (483 mg, rendimiento 77%).

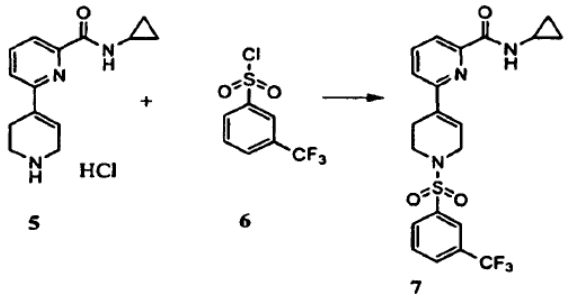
[0288] b) La suspensión del compuesto 2 (180 mg, 0,92 mmol), éster de pinacol de ácido 3, 6- dihidro- 2H- piridin- 1- tert- butoxicarbonil- 4- borónico (3) (284 mg, 0,92 mmol, Carbocore), carbonato potásico (254 mg, 1,84 mmol) y dicloruro de paladio bistrefenilfosfina (52 mg, 0,07 mmol, Aldrich) en éter dimetílico de etilenglicol/etanol/agua en la relación de 2/1/2 se calentó en un baño de aceite a 95 ºC mientras se agitaba durante 0,5 hora. El producto crudo se purificó sin elaboración (*work-up*) en un CombiFlash® con un gradiente de entre el 20 y el 40% de EtOAc en hexano para proporcionar el compuesto 4 (283 mg, rendimiento 90%).

[0289] c) A una solución del compuesto 4 (283 mg, 0,83 mmol) en 10 ml de EtOAc a 0 ºC se le adicionó HCl 4N en 1,4-dioxano (5 ml, 20 mmol) mientras se agitaba. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. La mezcla se concentró a sequedad y a continuación se suspendió en EtOAc. Después de filtración y lavado con hexano, el compuesto del título 5 se obtuvo en forma de un sólido (sal HCl, 173 mg, rendimiento 85%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 8,01 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 0,87 (m, 2H), 0,69 (m, 2H) .

Ejemplo 2

Ciclopropilamida de ácido 1'-(3-trifluorometilbencenosulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-6-carboxílico (7)

[0290]



5 6 7

[0291] Diisopropil etil amina (66 ml, 0,36 mmol) y cloruro de 3-(trifluorometil) benceno sulfonilo (6) (44 mg, 0,18 mmol, Aldrich) se adicionaron secuencialmente a una suspensión de compuesto 5 (50 mg, 0,18 mmol) en diclorometano a 0 ºC mientras se agitaba. La reacción se completó antes de 0,5 horas y el producto crudo se purificó sin elaboración (*work-up*) en un CombiFlash® con un gradiente de entre el 50 y el 100% de EtOAc en hexano para proporcionar el compuesto del título 7 en forma de un sólido blanco (50 mg, rendimiento 64%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,15 (m, 2H), 8,02-7,83 (m, 4H), 7,67 (dd, 1H, J=1,2, 7,6 Hz), 6,78 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), 0,86 (m, 2H), 0,70 (m, 2H); MS: 452 (M + H^+), 474 (M + Na).

[0292] De modo similar, los siguientes compuestos se prepararon haciendo reaccionar el compuesto 5 con un reactivo apropiado (entre paréntesis):

[0293] Ciclopropilamida de ácido 1'-(4-trifluorometoxibencensulfonil)-1',2',3',6'- tetrahidro-[2,4'] bipiridinil- 6- carboxílico (cloruro de 4-trifluorometoxibencenosulfonilo): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 8,00 (m, 2H), 7,96 (dd, 1H, J=1,2, 7,2 Hz), 7,91 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,67 (dd, 1H, J=1,2, 7,2 Hz), 7,54 (m, 2H), 6,771 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 0,87 (m, 2H), 0,70 (m, 2H) ; MS: 468 (M + H^+), 490 (M + Na).

[0294] Ciclopropilamida de ácido 1'-(3- clorobencenosulfonil)- 1',2',3',6'- tetrahidro- [2,4'] bipiridinil- 6- carboxílico (cloruro de 3- clorobencensulfonilo): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,74- 7,86 (m, 3H), 7,70 (m, 1H), 7,47- 7,60 (m, 3H), 6,65 (m, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 0,74 (m, 2H), 0,59 (m, 2H); MS: 418 (M + H^+), 440 (M + Na).

[0295] Ciclopropilamida de ácido 1'- (2- trifluorometilbencenosulfonil)- 1',2',3',6'- tetrahidro- [2,4'] bipiridinil- 6- carboxílico (cloruro de 2- trifluorometilbencenosulfonilo): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,07 (dd, 1H, J=7,2, 1,6 Hz), 7,89 (dd, 1H, J=1,6, 7,6 Hz), 7,86 (dd, 1H, J=1,2, 7,6 Hz), 7,81 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,74 (m, 2H), 7,60 (dd, 1H, J=1,2, 7,6 Hz), 6,71 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,51 (t, 2H, J=5,6 Hz), 2,76 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 0,73 (m, 2H), 0,60 (m, 2H); MS: 452 (M + H^+), 475 (M + Na).

[0296] Ciclopropilamida de ácido 1'- (4- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico (cloruro de 4- trifluorometilbencenosulfonil): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,96 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,84 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,79 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,55 (dd, 1H, J=1,2, 7,6 Hz), 6,65 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,32 (t, 2H, J=5,6 Hz), 2,75 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 0,76 (m, 2H), 0,56 (m, 2H); MS: 452 (M + H^+), 474 (M + Na).

[0297] Ciclopropilamida de ácido 1'- (4- fluorobencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2,4'] bipiridinil- 6- carboxílico (cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,77- 7,86 (m, 4H), 7,56 (dd, 1H, J=8, 1,2 Hz), 7,26 (m, 2H), 6,65 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,26 (t, 2H, J=5,6 Hz), 2,75 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 0,75 (m, 2H), 0,60 (m, 2H) ; MS: 402 (M + H^+), 424 (M + Na).

[0298] Ciclopropilamida de ácido 1'- (3- cianobencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico (cloruro de 3- cianobencenosulfonilo): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,15 (m, 1H), 8,05 (dt, 1H, J=1,6, 7,6 Hz), 7,92 (dt, 1H, J=1,2, 8 Hz), 7,84 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,79 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,70 (t, 1H, J=8 Hz), 7,56 (dd, 1H, J=8, 0,8 Hz), 6,67 (m, 1H), 3,81 (m, 2H), 3,31 (t, 2H, J=5,6 Hz), 2,75 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 0,73 (m, 2H), 0,59 (m, 2H) ; MS: 409 (M + H^+), 431 (M + Na).

[0299] Ciclopropilamida de ácido 1'- dimetilsulfamoil- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico (cloruro de N, N'-dimetilaminosulfonilo): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,95 (dd, 1H, J=0,8, 8 Hz), 7,90 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,69 (dd, 1H, J=7,6, 1,2 Hz), 6,81 (m, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,52 (t, 2H, J=6 Hz), 2,89 (m, 1H), 2,85 (s, 6H), 2,77 (m, 2H), 0,84 (m, 2H), 0,71 (m, 2H) ; MS: 351 (M + H^+), 373 (M + Na).

[0300] Ciclopropilamida de ácido 1'- (3, 3, 3- trifluoropropilsulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico (cloruro de 3, 3, 3- trifluoropropilsulfonilo): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,86 (dd, 1H, J=1,2, 7,6 Hz), 7,81 (t, 1H, J=8 Hz), 7,61 (dd, 1H, J=1,2, 7,6 Hz), 6,74 (m, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,50 (t, 2H, J=5,6 Hz), 3,25 (m, 4H), 2,76 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 0,78 (m, 2H), 0,61 (m, 2H) ; MS: 404 (M + H^+), 426 (M + Na).

[0301] Ciclopropilamida de ácido 1'- ciclohexilsulfonil- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico (cloruro de ciclohexilsulfonilo): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,85 (dd, 1H, J=1,2, 7,6 Hz), 7,80 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,59 dd, 1H, J=1,2, 7,6 Hz), 6,71 (m, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,49 (t, 2H, J=5,6 Hz), 3,02 (tt, 1H, J=3,2, 12 Hz), 2,76 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,03 (d, 1H, J=12 Hz), 1,75 (dt, 1H, J=13, 3,2 Hz), 1,60 (d, 1H, J=12 Hz), 1,42 (m, 2H), 1,22 (m, 2H), 1,13 (m, 1H), 0,74 (m, 2H), 0,61 (m, 2H); MS: 390 (M + H^+), 412 (M + Na).

[0302] Ciclopropilamida de ácido 1'- (2, 4- diclorobencensulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico (cloruro 2, 4- diclorobencensulfonilo): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 80,7 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,94 (dd, 1H, J=8, 1,2 Hz), 7,89 (t, 1H, J=8 Hz), 7,68 (d, 1H, J= 2), 7,67 (dt, 1H, J=1,2, 7,6 Hz), 7,54 (dd, 1H, J=2, 8,4 Hz), 6,79 (m, 1H), 4,09 (m, 2H), 3,58 (t, 2H, J=5,6 Hz), 2,86 (m, 1H), 2,73 (m, 2H), 0,85 (m, 2H), 0,71 (m, 2H) ; MS: 452 (M + H^+).

[0303] Ciclopropilamida de ácido 1'- (3- trifluorometoxibencensulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico (cloruro de 3- trifluorometoxibencensulfonilo): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,82 (dd, 1H, J=1,2, 7,6 Hz), 7,77 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,63 (t, 1H, J=8 Hz), 7,52 (dd, 1H, J=1,2, 8 Hz), 7,49 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,30 (t, 2H, J=5,6 Hz), 2,74 (m, 1H), 2,63 (m, 2H), 0,75 (m, 2H), 0,58 (m, 2H) ; MS: 468 (M + H^+).

[0304] Ciclopropilamida de ácido 1'- (3- ciano- 4- fluorobencensulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico (cloruro de 3- ciano- 4- fluorobencensulfonilo): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,18- 8,08 (m, 3H), 8,00 (bd, 1H, NH), 7,86 (t, 1H, J=8 Hz), 7,52 (dd, 1H, J=0,8, 8 Hz), 7,45 (t, 1H, J=8,8 Hz), 6,57 (m, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,46 (t, 2H, J=5,6 Hz), 2,93 (m, 1H), 2,81 (m, 2H), 0,91 (m, 2H), 0,68 m, 2H) ; MS: 427 (M + H^+).

[0305] Ciclopropilamida de ácido 1'- (piridin- 2- ilsulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico (cloruro de piridin- 2- ilsulfonilo): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,57 (m, 1H), 7,97 (dt, 1H, J=1,2, 7,2 Hz), 7,92 (m, 1H), 7,85 (dd, 1H, J=1,2, 7,6 Hz), 7,79 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,56 (dd, 1H, J=1,2, 7,6 Hz), 7,52 (ddd, 1H, J=1,6, 4,4, 7,6 Hz), 6,67 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,50 (t, 2H, J=5,6 Hz), 2,75 (m, 1H), 2,64 (m, 2H), 0,76 (m, 2H), 0,60 (m, 2H) ; MS: 385 (M + H^+), 407 (M + Na).

[0306] Ciclopropilamida de ácido 1'- (piridin- 3- ilsulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico (cloruro de piridin- 3- ilsulfonilo) : ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,91 (m, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 6,67 (m, 1H), 3,81 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 0,72 (m, 2H), 0,58 (m, 2H) ; MS: 385 (M + H^+), 407 (M + Na).

[0307] Ciclopropilamida de ácido 1'- (3- trifluorometilbencilsulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico (cloruro de 3- trifluorometilbencilsulfonilo): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,86 (dd, 1H, J=0,8, 7,6 Hz), 7,81 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,67 (s, 1H), 7,62 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,58 (dd, 1H, J=1,2, 7,6 Hz), 7,57 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,46 (t, 1H, J=7,6 Hz), 6,67 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,37 (t, 2H, J=5,6 Hz), 2,76 (m, 1H), 2,58 (m, 2H), 0,76 (m, 2H), 0,60 (m, 2H); MS: 466 (M + H^+), 488 (M + Na).

[0308] Ciclopropilamida de ácido 1'- (3, 5- diclorobencensulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico (cloruro de 3, 5- diclorobencensulfonilo): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,85 (dd, 1H, J=1,2, 7,6 Hz), 7,80 (t, 1H, J=8 Hz), 7,72 (d, 2H, J=2 Hz), 7,68 (t, 1H, J=2 Hz), 7,57 (dd, 1H, J=1,2, 7,6 Hz), 6,66 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,34 (t, 2H, J=5,6 Hz), 2,76 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 0,75 (m, 2H), 0,60 (m, 2H); MS: 452 (M + H^+).

[0309] Ciclopropilamida de ácido 1'- (2, 4, 6- trifluorobencensulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico (cloruro de 2, 4, 6- trifluorobencensulfonilo): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 7,85 (dd, 1H, J=1,6, 7,2 Hz), 7,81 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,59 (dd, 1H, J=0,8, 7,6 Hz), 7,02 (t, 2H, J=9,2 Hz), 6,71 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,50 (t, 2H, J=5,6 Hz), 2,76 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 0,76 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); MS: 438 (M + H^+).

[0310] Ciclopropilamida de ácido 1'- (2- metilprop- 1- ilsulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico (cloruro de 2- metilprop- 1- ilsulfonilo): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,51 (bd, 0,5H, NH), 7,85 (dd, 1H, J=0,8, 7,2 Hz), 7,80 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,59 (dd, 1H, J=0,8, 7,6 Hz), 6,73 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,43 (t, 2H, J=6 Hz), 2,85 (d, 2H, J=6,4 Hz), 2,76 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,01 (d, 6H, J=6,8 Hz), 0,75 (m, 2H), 0,61 (m, 2H); MS: 364 (M + H^+).

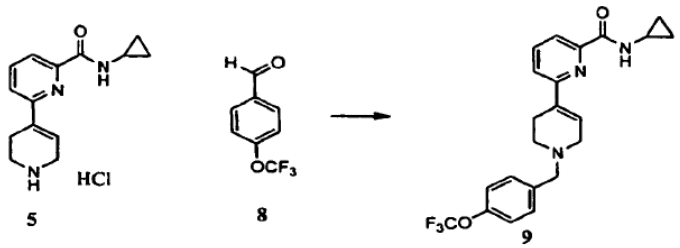
[0311] Ciclopropilamida de ácido 1'- ciclopentilsulfonil- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico (cloruro de ciclopentilsulfonilo): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,98d, 1H, J=7,6 Hz), 7,933 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,74 (d, 1H, J=7,6 Hz), 6,86 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,62 (t, 2H, J=5,6 Hz), 2,89 (m, 1H), 2,81 (m, 2H), 2,02 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 0,87 (m, 2H), 0,72 (m, 2H); MS: 376 (M + H^+).

[0312] Ciclopropilamida de ácido 1'- (tiofen- 3- ilsulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico (cloruro de tiofen- 3- ilsulfonilo): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,19 (dd, 1H, J=0,8, 3,2 Hz), 7,96 (dd, 1H, J=1,6, 7,2 Hz), 7,91 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,69 (dd, 1H, J=1,2, 7,6 Hz), 7,67 (dd, 1H, J=3,2, 5,2 Hz), 7,41 (dd, 1H, J=1,2, 6,4 Hz), 6,79 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,40 (t, 2H, J=5,6 Hz), 2,87 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 0,87 (m, 2H), 0,72 (m, 2H) ; MS: 390 (M + H^+).

Ejemplo 3

Ciclopropilamida de ácido 1'-(4-trifluorometoxibencil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-6-carboxílico (9)

[0313]



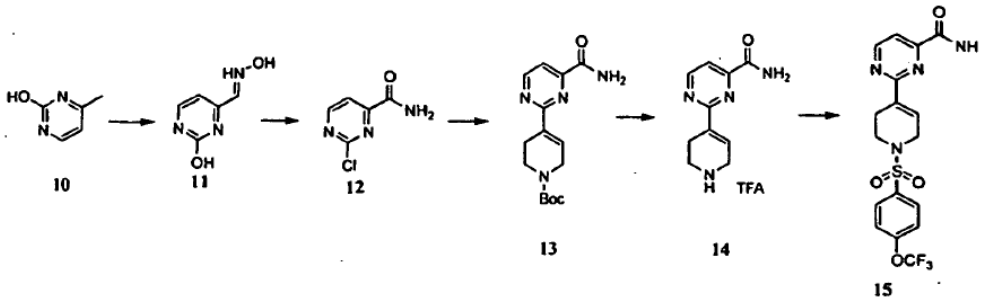
5 8 9

[0314] Se preparó ciclopropilamida de ácido 1'- (4- trifluorometoxibencil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2,4']- bipiridinil- 6- carboxílico (9) adicionando diisopropil etil amina a una suspensión del compuesto 5 (72 mg, 0,25 mmol), 4- trifluorometoxibenzaldehído (8) (Aldrich) y tamices moleculares de 3 Å (200 mg, Aldrich). La mezcla se agitó durante 12 horas y se adicionó $NaCNBH_3$. El producto crudo se filtró y a continuación se purificó sobre TLC Preparativa (MeOH 10 % en diclorometano con NH_4OH 1 %) para proporcionar el compuesto del título 9 (25 mg, rendimiento 23%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, sal HCl): δ 8,48 (bd, 1h, NH), 7,88 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,83 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,65 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,57 (m, 2H), 7,32 (d, 2H, J=8,8 Hz), 6,68 (m, 1H), 4,39 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 0,72 m, 2H), 0,54 (m, 2H); MS: 418.

Ejemplo 4

Amida de ácido 2-[1-(4-trifluorometoxibencenosulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-pirimidin-4-carboxílico (15)

[0315]



[0316] a) se adicionó $NaNO_2$ (10,4 g, 150 mmol) en porciones a una solución de compuesto 10 (14 g, 95 mmol, Aldrich) en 50 ml de ácido acético glacial. Se produjo una reacción hexotérmica y se aplicó un enfriamiento con agua de hielo durante la adición de $NaNO_2$. Después de la adición de $NaNO_2$, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La suspensión resultante se filtró y se obtuvo el compuesto 11 en forma de un sólido, el cual se lavó con agua de hielo y a continuación se secó en el horno a 50 ºC durante 12 horas.

[0317] b) Se adicionó el compuesto 11 a 40 ml de $POCl_3$. La mezcla resultante se calentó hasta que no se produjo ninguna reacción violenta, y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se adicionó dimetil anilina (5 ml) a la mezcla, y la mezcla resultante se calentó a 90ºC durante 4 horas. Después de un enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se enfrió de forma adicional a 0ºC y se adicionó cuidadosamente hielo hasta que no se observó ninguna reacción violenta. La mezcla resultante se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con $NaHCO_3$ acuoso y a continuación se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto 12.

[0318] c) La mezcla del compuesto 12 (3 g, 19 mmol), el compuesto 3 (5,9 g, 19,1 mmol), K_2CO_3 (5,8 g, 42 mmol), y dicloruro de paladio bistrifenilfosfina (1 g, 1,52 mmol) en 50 ml de una mezcla en disolvente de éter dimetílico de etilenglicol/etanol/agua en una relación de 2/1/2 se calentó en un aceite de baño a 95ºC mientras se agitaba durante 2 horas. Después de un enfriamiento a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (150 ml) y se lavó con salmuera (2 x 100 ml). La fase acuosa combinada se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). La fase orgánica combinada se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad. El sólido obtenido se lavó con EtOAc 50% en hexano y a continuación se secó para proporcionar el compuesto puro 13 (6 g, rendimiento 100%).

[0319] d) A una solución del compuesto 13 (140 mg, 0,46 mmol) en 5 ml de diclorometano a 0ºC se le adicionó 1 ml de ácido trifluoroacético (TFA). Después de una hora, la mezcla se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto crudo 14 el cual se usó sin purificación adicional.

[0320] e) Diisopropil etil amina y cloruro de 4- (trifluorometoxi) bencenosulfonilo se adicionaron secuencialmente a una solución del compuesto 14 (100 mg, 0,23 mmol) en diclorometano a 0 ºC. La mezcla de la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se purificó sin elaboración (*work-up)* en un CombiFlash® con un gradiente de entre el 50 y el 80% de EtOAc en hexano para proporcionar el compuesto del título amida de ácido 2- [1- (4- trifluorometoxibencenosulfonil)- 1, 2, 3, 6- tetrahidropiridin- 4- il]- pirimidin-4- carboxílico (15) en forma de un sólido blanco (30 mg, rendimiento 30%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,98 (d, 1H, J=5,2 Hz), 8,36 (bd, 1H, NH), 7,99 (d, 2H, J=9,2 Hz), 7,96 (bd, 1H, NH), 7,80 (d, 1H, J=5,2 Hz), 7,63 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 2,7 3 (m, 2H); MS: 429, 451.

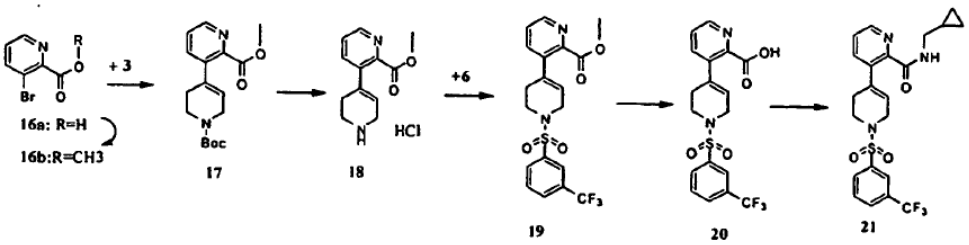
[0321] De modo similar, se preparó amida de ácido 2- [1- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1, 2, 3, 6- tetrahidropiridin- 4- il]- pirimidin- 4- carboxílico a partir del compuesto 14 y cloruro de 3- trifluorometilbencenosulfonilo. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,98 (d, 1H, J=4,8 Hz), 8,36 (bd, 1H, NH), 8,18 (d, 1H, J=7,6 Hz), 8,11 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,079 (s, 1H), 7,96 (bd, 1H, NH), 7,91 (t, 1H, J=4,0 Hz), 7,80 (d, 1H, J=4,8 Hz), 7,40 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,36 t, 2H, J=5,6 Hz), 2,72 (m, 2H) ; MS: 413 (M + H^+), 454 (M + Na).

Ejemplo 5

Éster metílico de ácido 1'-(3-trifluorometilbencenosulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[3,4']bipiridinil-2-carboxílico (19)

Ciclopropilmetilamida de ácido 1'-(3-trifluorometilbencenosulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[3,4']bipiridinil-2-carboxílico (21)

[0322]



[0323] a) A la solución en metanol del compuesto 16a (1 g, 4,9 mmol, Matrix) a temperatura ambiente se le adicionaron unas pocas gotas de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se agitó durante 12 horas. Después de la extracción del MeOH, el residuo crudo se purificó sobre una columna de gel de sílice en un CombiFlash® con entre un 20 y un 50% de EtOAc en hexano para proporcionar el compuesto 16b (450 mg, 41%). El compuesto 17 (rendimiento 82%) se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo I para preparar el compuesto 4 partiendo del compuesto 16b.

[0324] b) Se preparó éster metílico de ácido 1'- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [3, 4'] bipiridinil- 2- carboxílico (19) en primer lugar tratando el compuesto 17 con HCl 4N para obtener el compuesto 18 de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4 para preparar el compuesto 5. El compuesto 18 se dejó reaccionar con cloruro de 3- trifluorometilbencenosulfonilo (6) para obtener el compuesto 19 (rendimiento 38%) según se ha descrito en el Ejemplo 2 para preparar el compuesto 7. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,75 (dd, 1H, J=2, 5,2 Hz), 8,11 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J=9,2 Hz), 7,92 (d, 1H, J=8 Hz), 7,76 (t, 1H, J=8 Hz), 7,71 (dd, 1H, J=2, 7,6 Hz), 7,61 (dd, 1H, J=4,8, 8 Hz), 5,59 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,83 (m, 2H), 3,45 (t, 2H, J=5,6 Hz), 2,51 (m, 2H) ; MS: 427 ($M+H^+$).

[0325] c) El compuesto 19 se trató con una mezcla de NaOH 2N acuoso en metanol a temperatura ambiente durante 12 horas, y a continuación la mezcla se enfrió a 0ºC y se acidificó con HCl acuoso diluido, a un pH 1. La mezcla resultante se liofilizó y el compuesto crudo 20 se usó sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,67 (dd, 1H, J=4,4, 2 Hz), 8,12 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J=8 Hz), 7,92 (d, 1H, J=8 Hz), 7,75 (t, 1H, J=8 Hz), 7,54 (dd, 1H, J=7,6, 1,6 Hz), 7,45 (dd, 1H, J=4,8, 8 Hz), 5,539 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,45 (t, 2H, J=5,6 Hz), 2,51 (m, 2H); MS: 427, 450.

[0326] d) Diisopropil etil amina (72 ml, 0,39 mmol) y ciclopropilmetil amina se adicionaron secuencialmente a una suspensión del compuesto 20 (53 mg, 0,13 mmol), HOBt (17 mg, 0,13 mmol), y clorhidrato de N- (3- dimetilaminopropil)- N'etil-carbodiimida (25 mg, 0,13 mmol) en diclorometano a 0ºC. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se purificó sin elaboración (*work-up*) en un CombiFlash® con un gradiente de entre el 50 y el 80% de EtOAc en hexano para obtener el compuesto del título 21 (7 mg, rendimiento 12%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 8,28 (dd, 1H, J=1,6, 4,8 Hz), 8,00 (bt, 1H, NH), 7,86 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,65 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,48 (t, 1H, J=8 Hz), 7,27 (dd, 1H, J=2, 8 Hz), 7,17 (dd, 1H, J=4,4, 7,6 Hz), 5,20 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,23 (t, 2H, J=5,6 Hz), 2,97 (dd, 2H, J=6, 7,2 Hz), 2,28 (m, 2H), 0,79 (m, 1H), 0,30 (m, 2H), 0,010 (m, 2H) ; MS: 468 ($M + H^+$).

[0327] De modo similar, los siguientes compuestos se prepararon haciendo reaccionar el compuesto 20 con un reactivo apropiado (entre paréntesis):

[0328] 2, 2, 2- trifluoroetilamida de ácido 1'- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [3, 4'] bipiridinil- 2- carboxílico (2, 2, 2- trifluoroetilamina): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,55 (dd, 1H, J=1,6, 4,4 Hz), 8,55 (bd, 1H, NH), 8,12 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J=8 Hz), 7,90 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,74 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,57 (dd, 1H, J= 1,6, 8 Hz), 7,49 (dd, 1H, J=4,8, 7,6 Hz), 5,50 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,48 (t, 2H, J=5,6 Hz), 2,50 (m, 2H) ; MS: 494 ($M + H^+$), 516 (M + Na).

[0329] 3, 3, 3- trifluoropropilamida de ácido 1'- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6- tetrahidro- [3, 4'] bipiridinil- 2- carboxílico (3, 3, 3- trifluoropropilamina) : ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,52 (dd, 1H, J=2, 4,8 Hz), 8,48 (bt, 1H, NH), 8,12 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J=8 Hz), 7,90 (d, 1H, J=8 Hz), 7,74 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,56 (dd, 1H, J=2, 8 Hz), 7,46 (dd, 1H, J=4,8, 8 Hz), 5,48 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,65 (q, 2H, J=6,4 Hz), 3,48 (t, 2H, J=5,2 Hz), 2,50 (m, 2H), 2,42 (m, 2H) ; MS: 508 ($M + H^+$), 530 (M + Na).

[0330] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5 usando reactivos apropiados:

[0331] 2, 2, 2- trifluoroetilamida de ácido 1'- (4- trifluorometoxibencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [3, 4'] bipiridinil- 2- carboxílico: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,55 (dd, 1H, J=1,6, 4,8 Hz), 8,54 (bd, 1H, NH), 7,91 (m, 2H), 7,56 (dd, 1H, J=1,6, 7,6 Hz), 7,47 (dd, 1H, J=4,8, 7,6 Hz), 7,40 (m, 2H), 5,49 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,48 (t, 2H, J=5,6 Hz), 2,49 (m, 2H) ; MS: 510 ($M + H^+$), 532 (M + Na).

[0332] 3, 3, 3- trifluoropropilamida de ácido 1'- (4- trifluorometoxibencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [3, 4'] bipiridinil- 2- carboxílico: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 8,52 (dd, 1H, J=2, 4,8 Hz), 8,47 (bt, 1H, NH), 7,91 (m, 2H), 7,54 (dd, 1H, J=2, 8 Hz), 7,45 (dd, 1H, J=3,2, 8 Hz), 7,40 (m, 2H), 5,47 (m, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,65 (q, 2H, J=6,4, 6,8 Hz), 3,48 (t, 2H, J=5,2 Hz), 2,51 (m, 2H), 2,42 (m, 2H) ; MS: 524 (M + H^+), 546 (M + Na).

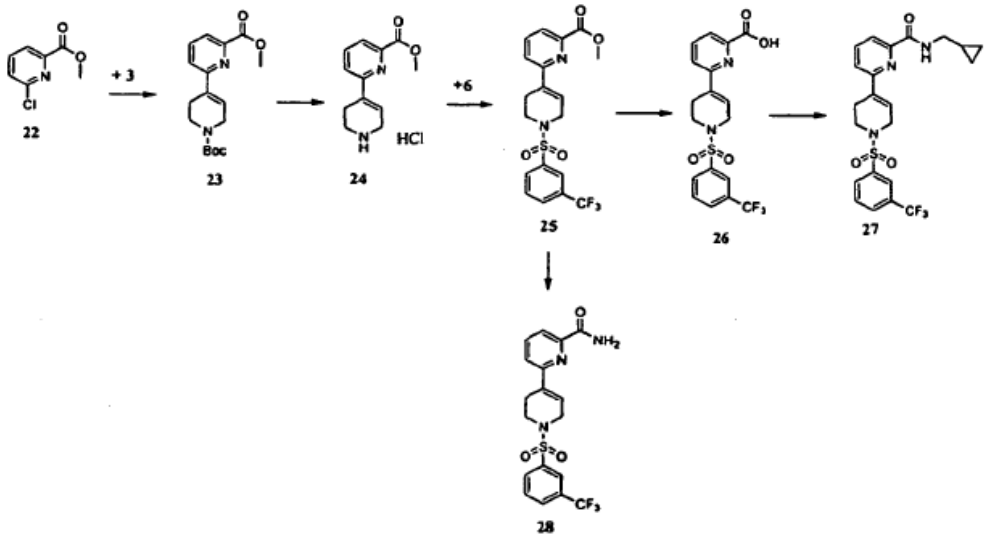
[0333] Ciclopropilmetilamida de ácido 1'- (4- Trifluorometoxibencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [3, 4'] bipiridinil- 2- carboxílico: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 8,29 (dd, 1H, J=2, 4,8 Hz), 8,07 (bt, 1H, NH), 7,65 (m, 2H), 7,31 (dd, 1H, J=1,6, 7,6 Hz), 7,20 (dd, 1H, J=4,8, 7,6 Hz), 7,16 (d, 2H, J=8 Hz), 5,22 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,23 (t, 2H, J=5,2 Hz), 3,00 (dd, 2H, J=5,6, 7,2 Hz), 2,28 (m, 2H), 0,81 (m, 1H), 0,32 (m, 2H), 0,026 (m, 2H) ; MS: 482 (M + H^+), 504 (M + Na).

Ejemplo 6

Ciclopropilmetilamida de ácido 1'-(3-trifluorometilbencenosulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-6-carboxílico (27)

Amida de ácido 1'-(3-trifluorometilbencenosulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-6-carboxílico (28)

[0334]



[0335] a) Se sintetizó ciclopropilmetilamida de ácido 1'- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4']- bipiridinil- 6- carboxílico (27) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 5 para preparar el compuesto 21 del Ejemplo 5 usando el compuesto 22 como material de partida en lugar del compuesto 16. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ8,01 (s, 1H), 7,98 (dd, 1H, J=0,8, 8 Hz), 7,95 (d, 1H, J=8 Hz), 7,91 (bt, 1H, NH), 7,77 (d, 1H, J=8 Hz), 7,71 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,62 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,38 (dd, 1H, J=0,8, 8 Hz), 6,46 (m, 1H), 3,81 (m, 2H), 3,34 (t, 2H, J=6 Hz), 3,24 (dd, 2H, J=6, 6,8 Hz), 2,71 (m, 2H), 0,98 (m, 1H), 0,45 (m, 2H), 0,79 (m, 2H) ; MS: 466 (M + H^+), 489 (M + Na).

[0336] De modo similar, los siguientes compuestos se prepararon partiendo del compuesto 26 usando un reactivo apropiado (entre paréntesis):

[0337] 2, 2, 2- trifluoroetilamida de ácido 1'- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4']- bipiridinil- 6- carboxílico (2, 2, 2- trifluoroetilamina): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 8,24 (bt, 1H, NH), 8,13 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J=7,6 Hz), 8,07 (d, 1H, J=8 Hz), 7,89 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,88 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,74 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,56 (d, 1H, J=8 Hz), 6,59 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,46 (t, 2H, J=5,6 Hz), 2,81 (m, 2H) ; MS: 494 (M + H^+), 516 (M + Na).

[0338] 3, 3, 3- trifluoropropilamida de ácido 1'- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4]- bipiridinil- 6- carboxílico (3, 3, 3- trifluoropropilamina): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 8,25 (bt, 1H, NH), 8,13 (s, 1H), 8,081 (m, 1H), 7,90 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,85 (t, 1H, J=8 Hz), 7,74 (t, 1H, J=8 Hz), 7,53 (dd, 1H, J=0,8, 8,4 Hz), 6,58 (m, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,78 (q, 2H, J=6,4 Hz), 3,45 (t, 2H, J=6 Hz), 2,81 (m, 2H), 2,49 (m, 2H) ; MS: 508 (M + H^+), 530 (M + Na).

[0339] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 6 usando reactivos apropiados:

[0340] 2, 2, 2- trifluoroetilamida de ácido 1'- (4- trifluorometoxibencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4']- bipiridinil- 6- carboxílico: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 8,256 (bd, 1H, NH), 8,12 (dd, 1H, J=0,8, 7,6 Hz), 7,93 (m, 2H), 7,88 (t, 1H, J=8 Hz), 7,56 (dd, 1H, J=1,2, 8 Hz), 7,40 (m, 2H), 6,58 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,44 (t, 2H, J=5,6 Hz), 2,82 (m, 2H) ; MS: 510 (M + H^+), 532 (M + Na).

[0341] , 3, 3- trifluoropropilamida de ácido 1'- (4- trifluorometoxibencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4']- bipiridinil- 6- carboxílico: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,29 (bt, 1H, NH), 8,10 (dd, 1H, J=0,8, 7,6 Hz), 7,93 (m, 2H), 7,86 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,54 (dd, 1H, J=1,2, 8 Hz), 7,40 (dd, 2H, J=0,8, 8,8 Hz), 6,58 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,43 (t, 2H, J=5,6 Hz), 2,81 (m, 2H), 2,49 (m, 2H) ; MS: 524 (M + H^+), 546 (M + Na).

[0342] 4- fluorofenilamida de ácido 1'- (4- trifluorometoxibencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4']- bipiridinil- 6- carboxílico: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 8,09- 7,96 (m, 4H), 7,80 (m, 2H), 7,76 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,46 (t, 2H, J=6 Hz), 2,88 (m, 2H); MS: 522 (M + H^+), 544 (M + Na).

[0343] b) se preparó amida de ácido 1'- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico (28) de la manera siguiente. Una solución de compuesto 25 (55 mg, 0,13 mmol) en NH_3 2 M en metanol se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se concentró y el sólido se lavó con EtOAc al 20% en hexano y se secó para proporcionar el compuesto del título 28 (44 mg, rendimiento 85%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 8,16 (d, 1H, J=7,6 Hz), 8,12 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=8 Hz), 7,98 (dd, 1H, J=1,2, 7,6 Hz), 7,91 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,86 (t, 1H, J=8 Hz), 7,70 (dd, 1H, J=1,2, 8 Hz), 6,78 (m, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,45 (t, 2H, J=6 Hz), 2,79 (m, 2H) ; MS: 412 (M + H^+), 434 (M + Na).

[0344] De modo similar, los siguientes compuestos se prepararon a partir del compuesto 25 usando un reactivo apropiado (entre paréntesis):

[0345] 2- hidroxietilamida de ácido 1'- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico (etanol amina) [el producto se purificó sin elaboración (*work-up*) acuosa en un CombiFlash® (44 mg, rendimiento 70%)]: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) : 8,15 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,022- 7,85 (m, 4H), 7,69 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 2,80 (m, 2H) ; MS: 456 (M + H^+), 478 (M + Na).

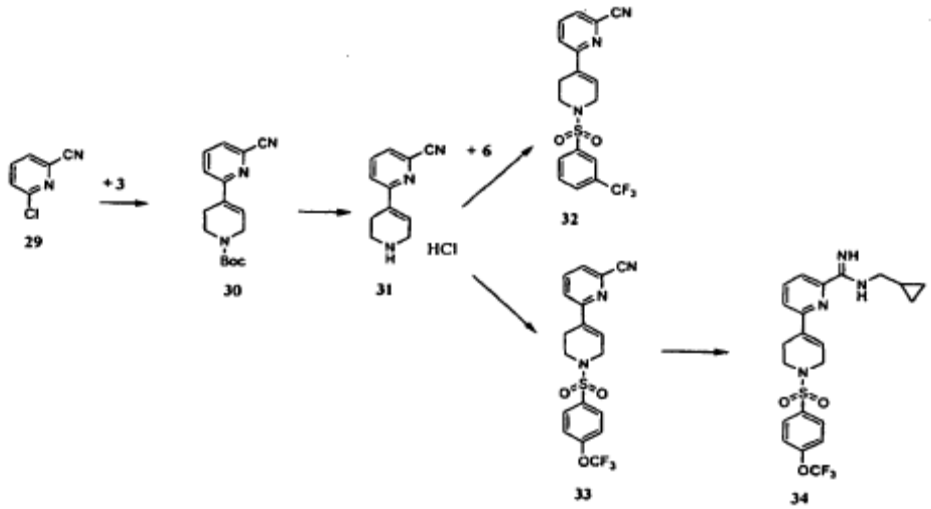
[0346] 1, 3- dihidroxiprop- 2- ilamida de ácido 1'- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico (2- amino- 1, 3- propanodiol) [el producto se purificó sin elaboración (*work-up*) acuosa en un CombFlash® (57 mg, rendimiento 53%)]: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 8,16 (d, 1H, J=8 Hz), 8,13 (s, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,93 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,86 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,71 (dd, 1H, J=1,2, 8 Hz), 6,77 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,81 (dd, 2H, J=5,2, 11 Hz), 3,74 (dd, 2H, J=5,2, 11 Hz), 3,45 (t, 2H, J=6 Hz), 2,80 (m, 2H) ; MS: 486 (M + H^+).

Ejemplo 7

1'-(3-Trifluorometilbencenosulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-6-carbonitrilo (32)

N-Ciclopropilmetil-1'-(4-trifluorometoxibencenosulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-6-carboxamidina (34)

[0347]



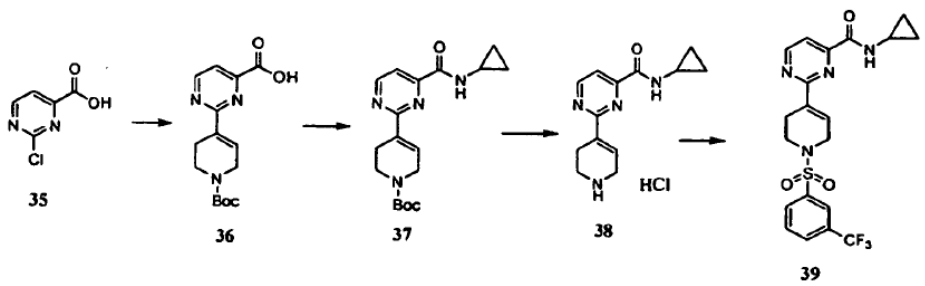
[0348] a) se sintetizó 1'- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carbonitrilo (32) de modo similar al compuesto 7 del Ejemplo 1 comenzando con 2- cloro- 6- cianopiridina (22) en lugar del compuesto 1. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3O) : δ 8,15 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,12 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,92 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 2,73 (m, 2H) ; MS: 394 (M + H^+).

[0349] b) se sintetizó N- Ciclopropilmetil-1'- (4 -trifluorometoxibencenosulfonil)-1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxamidina (34) de la manera siguiente. El compuesto 33 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para preparar el compuesto 32 usando cloruro de 4- (trifluorometoxi) bencenosulfonilo en lugar de cloruro de 3- trifluorometilbencenosulfonilo. A una solución del compuesto 33 (154 mg, 0,37 mmol) en etanol se le adicionó ciclopropilmetilamina (52 mg, 0,75 mmol) y la solución resultante se calentó a 55 ºC durante 12 horas. La mezcla se purificó, sin elaboración (*work-up*) acuosa, en un CombiFlash® y se purificó adicionalmente mediante TLC preparativa para obtener el compuesto del título 34 (7 mg, rendimiento 4%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,97- 7,85 (m, 4H), 7,77 (d, 1H, J=8 Hz), 7,43 (d, 2H, J=8,8 Hz), 6,76 (m, 1H), 3,81 (m, 2H), 3,32 (m, 4H), 2,71 (m, 2H), 1,14 (m, 1H), 0,58 (m, 2H), 0,31 (m, 2H) ; MS: 481 (M + H^+).

Ejemplo 8

Ciclopropilamida de ácido 2-[1-(3-trifluorometilbencenosulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo]pirimidin-4-carboxílico (39)

[0350]



[0351] Se preparó ciclopropilamida de ácido 2- [1- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1, 2, 3, 6- tetrahidropiridin- 4- ilo] pirimidin- 4- carboxílico (39) de la manera siguiente:

[0352] a) Se sintetizó el compuesto 37 de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para preparar el compuesto 4 a partir del compuesto 35 (158 mg, 1 mmol, Chem-Impex) con el fin de obtener primero el compuesto 36. Se adicionaron secuencialmente diisopropil etil amina (138 µl, 0,75 mmol) y ciclopropilamina (20 µl, 0,27 mmol) a una solución del compuesto 36 (75 mg, 0,25 mmol), HOBt (33 mg, 0,25 mmol), clorhidrato de N- (3- dimetilaminopropil)- N'etilcarbodiimida (53 mg, 0,27 mmol) en diclorometano a 0ºC. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto crudo 37 (150 mg, rendimiento 50%).

[0353] b) el residuo de la etapa a) se disolvió en EtOAc y a continuación se adicionó HCl en 1, 4- dioxano a 0 ºC. La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. El sólido se filtró y se lavó con hexano y se secó para proporcionar el compuesto 38. A una suspensión del compuesto 38 en diclorometano a 0 ºC se le adicionó diisopropiletil amina (138 ml, 0,75 mmol) seguida por cloruro de 3- trifluorometilbencenosulfonilo. La reacción se completó antes de 10 minutos y el producto crudo se purificó en un CombiFlash® sin elaboración (*work-up*) acuosa para proporcionar el compuesto del título 39 (28 mg, rendimiento 25% a partir del compuesto 36). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) : 8,81 (m, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,86 (m, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 0,74 (m, 2H), 0,59 (m, 2H) ; MS: 453 (M + H^+).

[0354] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento antes descrito:

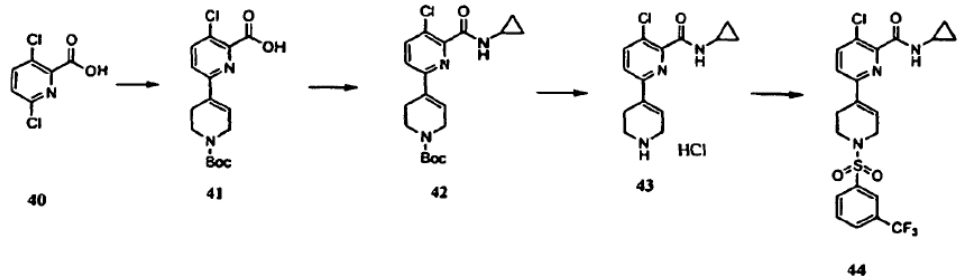
[0355] Ciclopropilmetilamida de ácido 2- [1- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1, 2, 3, 6- tetrahidropiridin- 4- il] pirimidin- 4- carboxílico: ^{1}H NMR (400 MHz, $CACl_3$) : δ 8,82 (d, 1H, J=4,8 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,89 (bt, 1H, NH), 7,87 (d, 1H, J=4,8 Hz), 7,81 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,65 (t, 1H, J=7,2 Hz), 7,17 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,37 (t, 2H, J=5,6 Hz), 3,28 (dd, 2H, J=5,6, 7,2 Hz), 2,80 (m, 2H), 1,01 (m 1H), 0,52 (m, 2H), 0,23 (m, 2H) ; MS: 467 (M + H^+).

[0356] Ciclopropilmetilamida de ácido 2- [1- (4- trifluorometoxibencenosulfonil)- 1, 2, 3, 6- tetrahidropiridin- 4- il] pirimidin- 4- carboxílico: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 8,78 (d, 1H, J=5,2 Hz), 7,85 (m, 2H), 7,70 (d, 1H, J=5,2 Hz), 7,38 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,27 (t, 2H, J=6 Hz), 2,75 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 0,73 (m, 2H), 0,58 (m, 2H) ; MS: 469 (M + H^+).

Ejemplo 9

Ciclopropilamida de ácido 5-cloro-1'-(3-trifluorometilbencenosulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-6-carboxílico (44)

[0357]



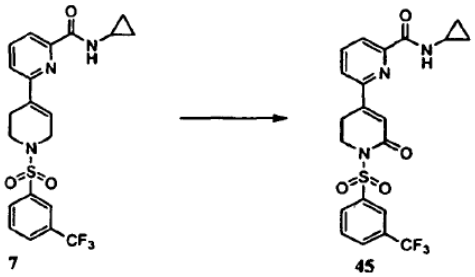
[0358] Se sintetizó ciclopropilamida de ácido 5-cloro-1'-(3-trifluorometilbencenosulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-6-carboxílico (44) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 para preparar el compuesto 39 a partir de ácido 3, 6- dicloropiridin- 2- carboxílico (40) (Matrix) en lugar del compuesto 35. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 8,15 (d, 1H, J=7,6 Hz), 8,12 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,86 (m, 2H), 7,59 (d, 1H, J=8,4 Hz), 6,72 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,42 (t, 2H, J=5,6 Hz), 2,87 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 0,84 (m, 2H), 0,66 (m, 2H) ; MS: 486 ($M + H^+$).

[0359] De modo similar, se sintetizó ciclopropilamida de ácido 5- cloro-1'- (4- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'-tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico usando cloruro de 4- trifluorometoxibencenosulfonilo en la última etapa en lugar de cloruro de 3- trifluorometilbencenosulfonilo. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 7,99 (m, 2H), 7,85 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,59 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,54 (m, 2H), 6,72 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,39 (t, 2H, J=5,6 Hz), 2,87 (m, 1H), 2,73 (m, 2H), 0,83 (m, 2H), 0,66 (m, 2H) ; MS: 502 ($M + H^+$).

Ejemplo 10

Ciclopropilamida de ácido 6'-oxo-1'-(3-trifluorometilbencenosulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-6-carboxílico (45)

[0360]

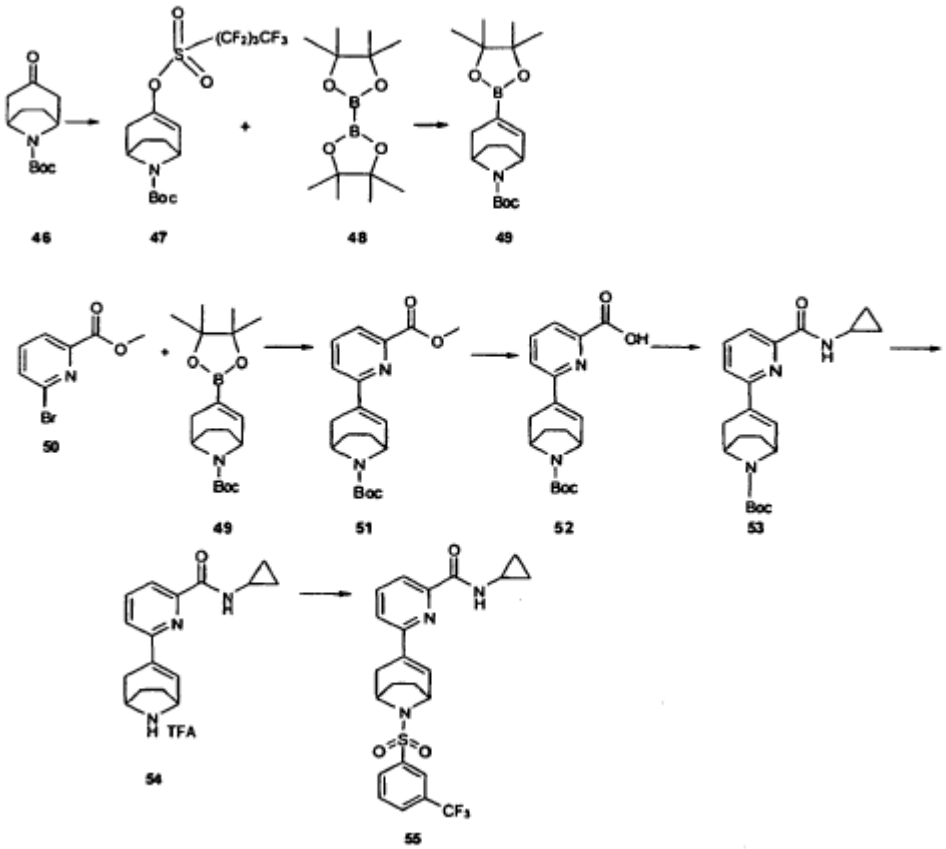


[0361] Se preparó ciclopropilamida de ácido 6'- oxo- 1'- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico (45) de la manera siguiente. Se adicionó MnO_2 en exceso a una solución del compuesto 7 preparado en el Ejemplo 2 (140 mg, 0,31 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó durante 12 horas. La mezcla se filtró a través de papel y se purificó en el CombiFlash® sin elaboración (*work-up)* acuosa para proporcionar el compuesto del título 45 (11 mg, rendimiento 8%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 8,27 (d, 1H, J=9,6 Hz), 8,26 (s, 1H), 8,18 (dd, 1H, J=0,8, 7,6 Hz), 7,87 (t, 1H, J=8 Hz), 7,84 (d, 1H, J=8 Hz), 7,77 (bd, 1H, NH), 7,65 (m, 2H), 6,54 (m, 1H), 4,19 (t, 2H, J=6,4 Hz), 3,09 (dt, J=1,2, 6,8 Hz), 2,84 (m, 1H), 0,86 (m, 2H), 0,60 (m, 2H) ; MS: 466 ($M + H^+$).

Ejemplo 11

Ciclopropilamida de ácido 6-[8-(3-trifluorometilbencenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il]piridin-2-carboxílico (55)

[0362]



46 47 48 49 50 49 51 52 53 54 55

[0363] Se preparó ciclopropilamida de ácido 6- [8- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 8- aza- biciclo [3.2.1] oct- 2- en- 3-il] piridin- 2- carboxílico (55) de la manera siguiente:

[0364] a) Una solución del compuesto 46 (1 g, 4,4 mmol, Chem-Impex) en THF (5 ml) se adicionó a hexametildisilato de dosio (2,4 ml, 2M/THF, Aldrich) en 10 ml de TFH a -60ºC. Después de la adición, la mezcla se dejó calentar a -20ºC y esta temperatura se mantuvo durante 20 minutos. Se adicionó fluoruro de perfluorobutanosulfonilo (1,35 g, 4,4 mmol, Aldrich) a -20ºC y la mezcla se agitó a -20ºC durante 20 minutos. El producto crudo se purificó en una columna de gel de sílice con entre un 0 y un 10% de EtOAc en hexano para obtener el compuesto 47 (1,9 g, rendimiento 85%).

[0365] b) La suspensión del compuesto 47 (1,9 g, 3,75 mmol), el compuesto 48 (948 mg, 3,75 mmol, Carbocore), $PdCl_2$ (dppf) CH_2Cl_2 (86 mg, 0,11 mmol, Aldrich), difenilfosfinoferroceno (61 mg, 0,11 mmol, Aldrich) y KOAc (1,03 g, 10,5 mmol) en 1, 4- dioxano (15 ml) se calentó a 85ºC durante 1 hora. Después de un enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con salmuera. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 100 ml) y la fase orgánica combinada se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó en un CombiFlash® con entre un 10 y un 20% de EtOAc en hexano para obtener el compuesto 49 (688 mg, rendimiento 55%).

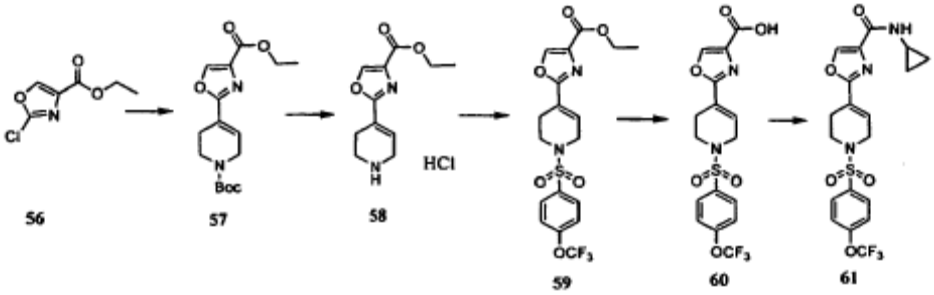
[0366] c) Se sintetizo el compuesto 51 de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 para preparar el compuesto 23 partiendo del compuesto 50 (Aldrich). A la solución del compuesto 51 (72 mg, 0,21 mmol) en metanol (1 ml) se le adicionó NaOH acuoso (1 ml, 2N). La solución resultante se agitó durante 12 horas. Se extrajo metanol bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se acidificó con HCl acuoso a un pH 5 a 0ºC. La suspensión con precipitado blanco se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y la fase orgánica combinada se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto 52 (60 mg, rendimiento 87%).

[0367] d) Se sintetizó a continuación ciclopropilamida de ácido 6- [8- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 8- aza- biciclo [3.2.1] oct- 2- en- 3-il] piridin- 2- carboxílico (55) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 para preparar el compuesto 39 partiendo del compuesto 52 en un rendimiento del 50%. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 8,16 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J=8 Hz), 8,09 (dd, 1H, J=0,8, 7,6 Hz), 7,97 (bd, 1H, NH), 7,78 (t, 1H, J=8 Hz), 7,70 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,56 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,34 (dd, 1H, J=0,8, 8 Hz), 6,84 (dt, 1H, J=6, 1,6 Hz), 4,60 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,45 (d, 1H, J=16 Hz), 2,18 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 0,92 (m, 2H), 0,68 (m, 2H) ; MS: 478 ($M + H^+$), 500 (M + Na).

Ejemplo 12

Ciclopropilamida de ácido 2-[1-(4-trifluorometoxibencenosulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]oxazol-4-carboxílico (61)

[0368]



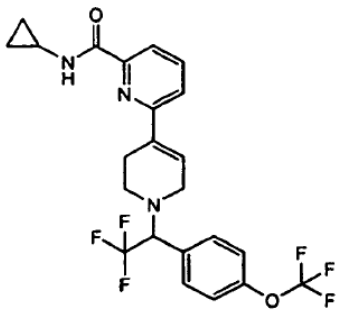
56 57 58 59 60 61

[0369] Se sintetizó ciclopropilamida de ácido 2- [1- (4- trifluorometoxibencenosulfonil)- 1, 2, 3, 6- tetrahidropiridin- 4- il] oxazol- 4- carboxílico (61) de acuerdo con el procedimiento descrito para preparar el compuesto 21 en el Ejemplo 5 comenzando con el compuesto 56 (Synchen). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 8,03 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,58 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,28 (t, 2H, J=5,6 Hz), 2,78 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 0,79 (m, 2H), 0,57 (m, 2H) ; MS: 458 ($M + H^+$), 480 (M + Na).

Ejemplo 13

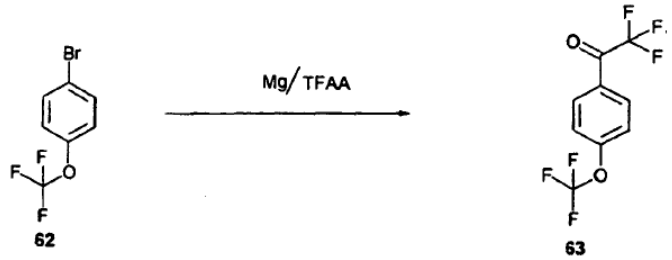
Ciclopropilamida de ácido 1'-[2,2,2-trifluoro-1-(4-trifluorometoxifenil)etil]-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-6- carboxílico (64)

[0370]



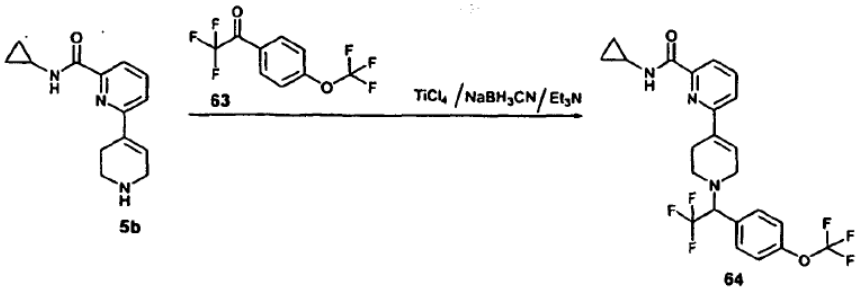
64

[0371] a) Una solución de 1- bromo- 4- (trifluorometoxi) benceno (62) (23,4 g, 97,0 mmol, WACO) en éter dietílico (30 ml) se adicionó gota a gota durante 30 minutos a una suspensión de magnesio (2,60 g, 107 mmol) y la cantidad catalítica de yodo en éter dietílico (8 ml) y el conjunto se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de la reacción se le adicionó gota a gota anhídrido trifluoroacético (TFAA) (17,8 ml, 126 mmol) a 0 ºC y el mismo se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se templó (*quenched*) con solución de HCl acuosa, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución de $NaHCO_3$, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía de columna (acetato de etilo/hexano: 1/99 a 20/80) para proporcionar 2, 2, 2- trifluoro- 1- (4- trifluorometoxifenil) etanona (63) (599 mg, rendimiento 2%) en forma de un aceite incoloro.



62 63

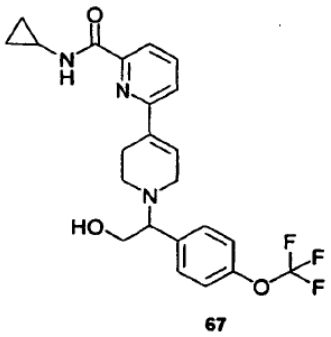
[0372] b) Se adicionó cloruro de titanio (IV) (0,098 ml, 0,887 mmol) a una solución de base libre de N- ciclopropil- 6- (1, 2, 3, 6- tetrahidropiridin- 4- il) picolinamida (5b) (432 mg, 1,77 mmol), 2, 2, 2- trifluoro- 1- (4- trifluorometoxifenil) etanona (63) (458 mg, 1, 77 mmol) y trietilamina (0,492 ml, 3,55 mmol) en CH_2Cl_2 (12 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se adicionó cianoborohidruro de sodio (334 mg, 5,32 mmol) en metanol (4 ml) a la mezcla de la reacción y se agitó durante 19 horas. La reacción se templó (*quenched*) con solución de NaOH acuosa (2 N), se extrajo con CH_2Cl_2, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía de columna (acetato de etilo/hexano: 67/33) para proporcionar ciclopropilamida de ácido 1'- [2, 2, 2- trifluoro- 1- (4- trifluorometoxifenil) etil]- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico (64) (226 mg, rendimiento 26%) en forma de un aceite naranja pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 8,04 (m, 1H), 8,00 (brs, 1H), 7,77 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,26 (m, 2H), 6,58 (m, 1H), 4,21 (q, J = 7,9 Hz, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 0,88 (m, 2H), 0,65 (m, 2H) ; MS: 486 (M + H^+).



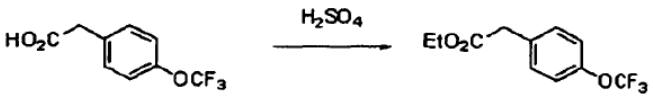
Ejemplo 14

Ciclopropilamida de ácido 1'-[2-hidroxi-1-(4-trifluorometoxifenil)etil]-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-6-carboxílico (67)

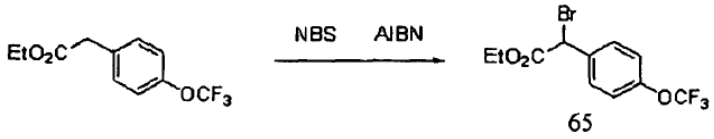
[0373]



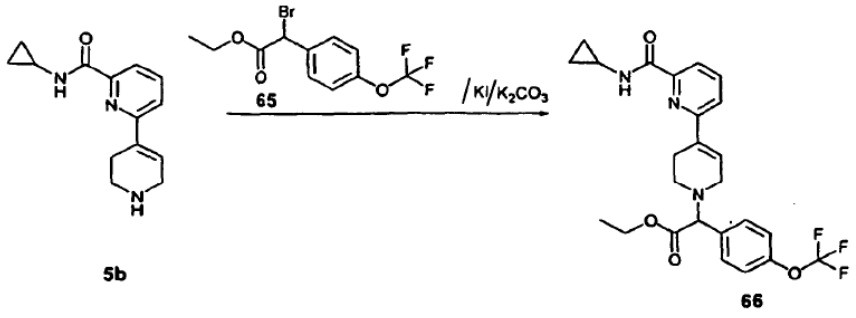
[0374] a) Se adicionó ácido sulfúrico (0,484 ml, 9,08 mmol) gota a gota a una solución de ácido 2- (4- (trifluorometoxi) fenil) acético (2,0 g, 9,08 mmol) en etanol (20 ml), y se calentó bajo reflujo durante 5 horas. La mezcla de la reacción se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con solución de $NaHCO_3$ saturada y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna (acetato de etilo/hexano: 0/100 a 20/80) para proporcionar 2- (4- (trifluorometoxi) fenil) acetato (2,06 g, rendimiento 91%) en forma de aceite amarillo.



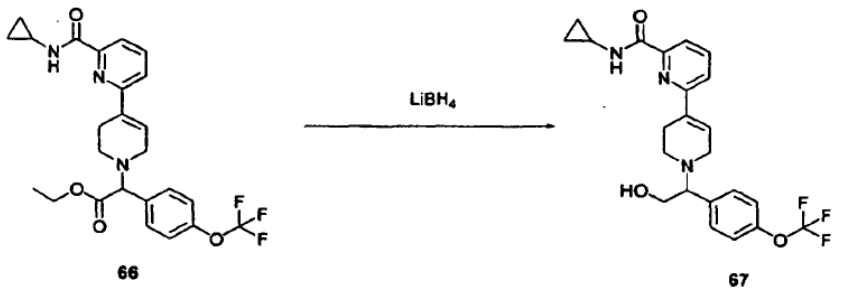
[0375] b) Una mezcla de 2- (4- (trifluorometoxi) fenil) acetato de etilo (1,99 g, 8,00 mmol), N- bromosuccinimida (NBS) (1,57 g, 8,80 mmol) y 2, 2'- azobis (2- metilpropionitrilo) (AIBN) (66 mg, 0,400 mmol) en tetracloruro de carbono (10 ml) se calentó bajo reflujo durante 5 horas. La mezcla de la reacción se concentró al vacío, se diluyó con éter dietílico (200 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 2- bromo- 2- (4- (trifluorometoxi) fenil) acetato de etilo (65) (2,70 g, rendimiento cuantitativo) en forma de aceite amarillo.



[0376] c) Una mezcla de base libre de N- ciclopropil- 6- (1, 2, 3, 6- tetrahidropiridin- 4- il) picolinamida (5b) (200 mg, 0,822 mmol), 2- bromo- 2- (4- (trifluorometoxi) fenil) acetato de etilo (65) (403 mg, 1,23 mmol), K_2CO_3 (227 mg, 1,64 mmol) y Ki (14 mg, 0,082 mmol) se sometió a reflujo en acetonitrilo (2 ml) durante 2 horas. La reacción se templó (*quenched*) con H_2O, se extrajo con $CHCl_3$, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna (acetato de etilo/hexano: 67/33) para proporcionar éster etílico de ácido 4- [1- (6- ciclopropilcarbamoil- 3', 6'- dihidro- 2'H- [2, 4'] bipiridinil- 1'- il)- 2, 2, 2- trifluoroetil] benzoico (66) (289 mg, rendimiento 72%) en forma de un jarabe amarillo.



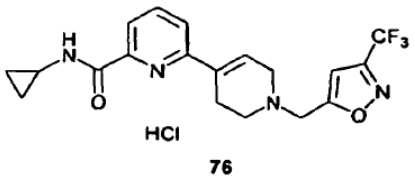
[0377] d) Borohidruro de litio (34 mg, 1,6 mmol) se adicionó a una solución de éster etílico de ácido 4- [1- (6- ciclopropilcarbamoil- 3', 6'- dihidro- 2'H- [2, 4'] bipiridinil- 1'- il)- 2, 2, 2- trifluoroetil] benzoico (66) (282 mg, 0,576 mmol) en tetrahidrofurano/etanol (3: 1,4 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas. La reacción se templó (*quenched*) con H_2O, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía de columna (metanol/$CHCl_3$: 10/90) para proporcionar ciclopropilamida de ácido 1'- [2- hidroxi- 1- (4- trifluorometoxifenil) etil]- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico (67) (187 mg, rendimiento 73%) en forma de una espuma incolora. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$: δ 8,05 (dd, J = 1,2, 7,8 Hz, 1H), 8,00 (brs, 1H), 7,78 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 1,2, 7,8 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 6,60 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 0,88 (m, 2H), 0,65 (m, 2H) ; MS: 448 (M + H^+).



Ejemplo 15

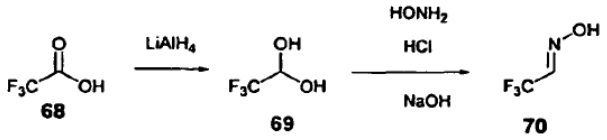
Hidrocloruro de N-ciclopropil-6-{1-[(3-trifluorometilisoxazol-5-il)metil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il}picolinamida (76)

[0378]



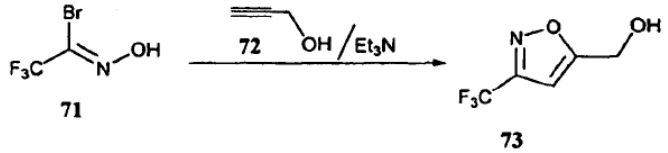
[0379] a) Una solución ácido 2, 2, 2- trifluoroacético (68) (6,0 g, 52,6 mmol) en éter dietílico (80 ml) se adicionó gota a gota durante 80 minutos a una suspensión de hidruro de litio aluminio (1, 52 g, 40,0 mmol) en éter dietílico (100 ml) a 0 ºC y se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La reacción se templó (*quenched*) con metanol (3,6 ml), H_2O (3,2 ml) y H_2SO_4 concentrado (6,4 ml) y la precipitación resultante se filtró. El filtrado se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un producto crudo de 2, 2, 2- trifluoroetano- 1, 1- diol (69). Este se diluyó con metanol (10 ml) y agua de hielo (20 g), y a continuación se adicionó sucesivamente a la mezcla clorhidrato de hidroxilamina (4,06 g, 58,4 mmol) y solución acuosa de NaOH (50%, 8,8 g, 110 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se lavó con éter dietílico (50 ml). La fase acuosa así obtenida se neutralizó (pH = 6) con ácido clorhídrico concentrado, se extrajo con éter dietílico (100 ml x 3), se lavó con

H_2O y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por destilación para proporcionar (E)- 2, 2, 2- trifluoroacetaldehído oxima (70) (4,94 g, rendimiento 53%) en forma de un aceite incoloro (bp: 75 ºC).

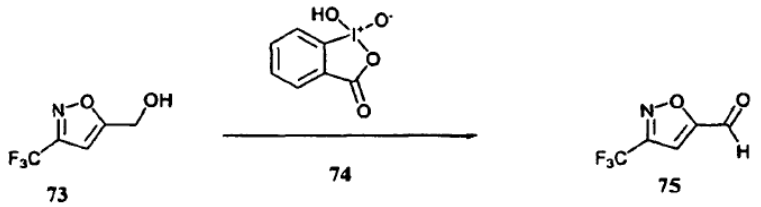


[0380] b) Una solución de N- bromosuccinimida (NBS) (4,98 g, 28,0 mmol, Aldrich) en N, N- dimetilformamida (15 ml) se adicionó gota a gota durante 15 minutos a una solución de (E)- 2, 2, 2- trifluoroacetaldehído oxima (70) (4,93 g, 28,0 mmol) en N, N- dimetilformamida (6 ml) y el conjunto se agitó durante 16 horas. La mezcla de la reacción se vertió en agua de hielo (60 g), se extrajo con éter dietílico (60 ml x 3), se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por destilación para proporcionar bromuro de (Z)- 2, 2, 2- trifluoro- N-hidroxiacetimidoilo (71) (5,37 g, rendimiento 69 %) en forma de un aceite naranja (bp: 80 a 116 ºC).

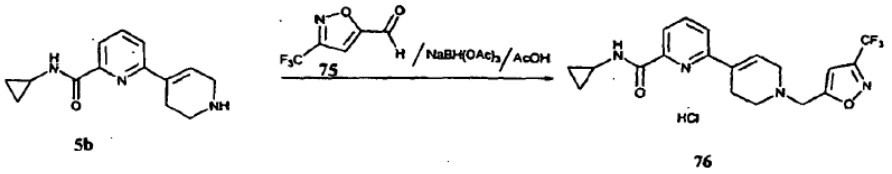
[0381] c) Una solución de trietilamina (5,35 ml, 38,6 mmol) en tolueno (15 ml) se adicionó gota a gota durante 10 minutos a una solución de bromuro de (Z)- 2, 2, 2- trifluoro- N- hidroxiacetimidoilo (71) (5,35 g, 19,3 mmol) y prop- 2- in-1- ol (72) (3,25 g, 57,9 mmol, TCI_JP) en tolueno (37,5 ml) y se agitó durante 10 horas a temperatura ambiente. La reacción se templó (*quenched*) con H_2O (30 ml), se extrajo con acetato de etilo (50 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar un producto crudo de (3- (trifluorometil) isoxazol- 5- il) metanol (73) (1,88 g, rendimiento 47 %) en forma de un aceite marrón.



[0382] d) Se adicionó ácido 2- yodoxibenzoico (74) (804 g, 2,87 mmol, Aldrich) a una solución de (3- trifluorometil) isoxazol- 5- il) metanol (73) (300 mg, 1,44 mmol) en acetato de etilo (3 ml) a temperatura ambiente y se agitó a 80 ºC durante 4 horas. Después de un enfriamiento a 0 ºC, se filtraron materiales insolubles y el filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar un producto crudo de 3- (trifluorometil) isoxazol- 5- carbaldehído (75) (270 mg, 57) en forma de un sólido amarillo pálido.



[0383] e) Una mezcla de base libre de N- ciclopropil- 6- (1, 2, 3, 6- tetrahidropiridin- 4- il) picolinamida (5b) (133 mg, 0,545 mmol), 3- (trifluorometil) isoxazol- 5- carbaldehído (75) (270 mg, 0,818 mmol) y ácido acético (0,037 ml, 0,654 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de la reacción se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (347 mg, 1,636 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La reacción se templó (*quenched*) con solución de $NaHCO_3$ saturada (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3), se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna (acetato de etilo/hexano 75/25 a 85/15) para proporcionar la base libre deseada. Esto se diluyó con acetato de etilo y a la solución se le adicionó solución de HCl (4 N en 1, 4- dioxano). El sólido resultante se trituró con hexano para proporcionar hidrocloruro de N- ciclopropil- 6- (1- [(3- trifluorometilisoxazol- 5- il) metil]- 1, 2, 3, 6- tetrahidropiridin -4- il) picolinamida (76) (33 mg, rendimiento 14 %) en forma de un sólido amarillo pálido, ^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 8,52 (brs, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,77 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 2,83- 3,20 (m, 5H), 0,72 (m, 2H), 0,64 (m, 2H) ; MS: 393 ($M + H^+$).

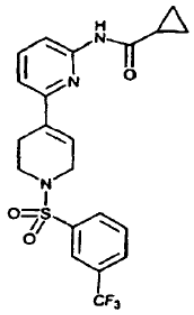


5b 75 76

Ejemplo 16

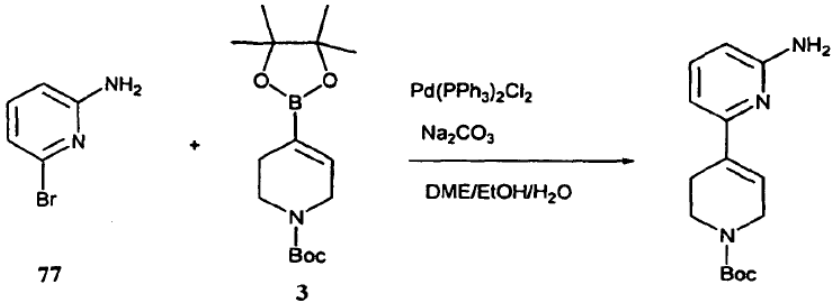
1'-(3-Trifluorometilbencenosulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro[2,4']bipiridinil-6-ciclopropanoilamina (82)

[0384]



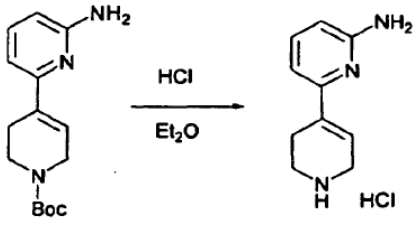
82

[0385] a) El compuesto 77 (2,5 g, 10,3 mmol, Aldrich), el compuesto 3 (3,8 g, 12,4 mmol), Na_2CO_3 (2,12 g, 20,6 mmol) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (362 mg, 0,5 mmol) se disolvieron en una mezcla de DME (10 ml), EtOH (5 ml) y H_2O (10 ml) en un matraz de fondo redondo. La mezcla se agitó a 95 ºC durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se elaboró (*worked-up*) con EtOAc, el cual se separó, se secó y se evaporó bajo evaporador rotatorio. El residuo se sometió a columna flash (hexanos/EtOAc) para proporcionar el compuesto 78 (2,6 g, rendimiento 70%).



77 3 78

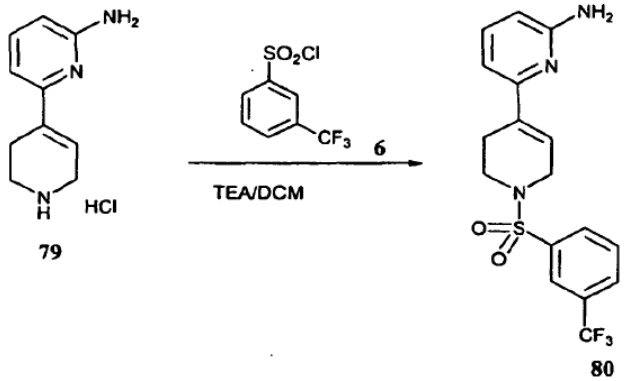
[0386] b) El compuesto 78 se disolvió en aproximadamente 5 ml de DCM, y a continuación se adicionaron aproximadamente 20 ml de HCl 2N en Et_2O. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El compuesto precipitado 79 se filtró al vacío y se secó para proporcionar el compuesto 79 cuantitativamente.



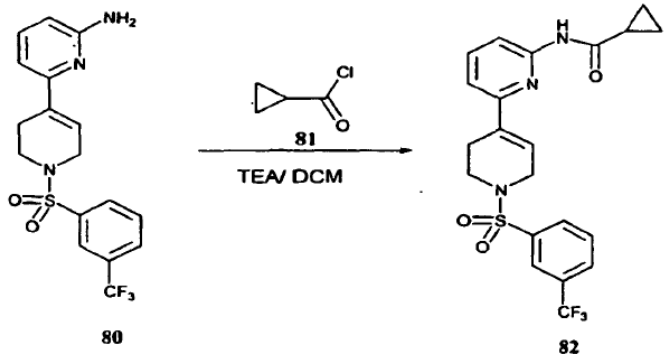
78 79

[0387] c) A -20 ºC, cloruro de bencenosulfonilo (6) (0,65 ml, 4,06 mmol) en DCM (5 ml) se adicionó a una suspensión DCM del compuesto 79 (1,0 g, 4,06 mmol) y TEA (2,2 ml, 16 mmol) gota a gota. Después de completar la adición, la mezcla se dejó lentamente calentar a temperatura ambiente durante 2 horas, y a continuación se lavó con agua. La

capa de DCM se separó y se secó sobre $MgSO_4$. El disolvente se evaporó y el compuesto crudo 80 se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



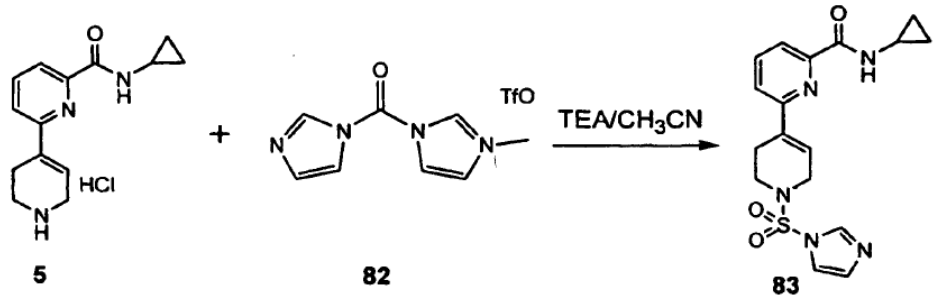
[0388] d) A 0 ºC, el compuesto 81 (0,1 ml, 0,55 mmol) se adicionó a una solución en DCM (5 ml) del compuesto 80 (191 mg, 0,5 mmol) y TEA (0,1 ml) gota a gota. Después de completar la adición, la mezcla de la reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se cargó directamente en una columna de gel de sílice (Cromatografía Flash; hexanos/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título 82 en forma de un sólido blanco (160 mg, rendimiento 71 %). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 8,02 (d, 1H, J=7,2 Hz), 8,00 (s, 1H), 7,89 (d, 1H, J=8 Hz), 7,81 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,74 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,56 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,07 (d, 1H, J=7,6 Hz), 6,53 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,29 (t, 2H, J=6 Hz), 2,60 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 0,86 (m, 2H), 0,76 (m, 2H) ; MS: 452 (M + H^+).



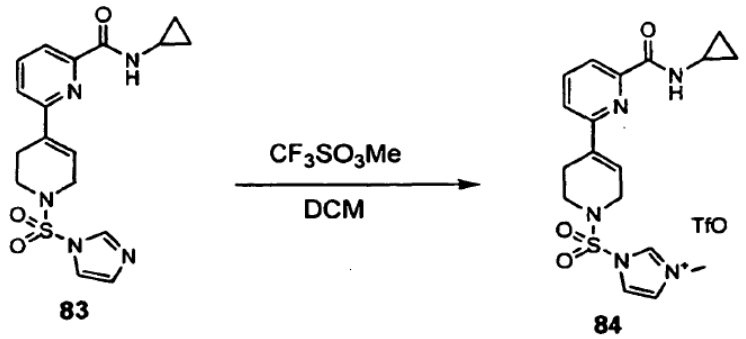
Ejemplo 17

Ciclopropilamida de ácido 1'-[(3-trifluorometilbenzene)aminosulfonil]-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-6-carboxílico (86)

[0389] a) A una suspensión del compuesto 5 en acetonitrilo (5 ml) se adicionaron TEA y el compuesto 82 (Aldrich). Después de que la mezcla se agitase a temperatura ambiente durante la noche, la misma se diluyó con EtOAc, el cual se lavó con agua. La capa orgánica se aisló, se secó y se evaporó. El residuo se sometió a columna flash para proporcionar el compuesto 83 en forma de una espuma blanca (0,23 g, rendimiento 70%).

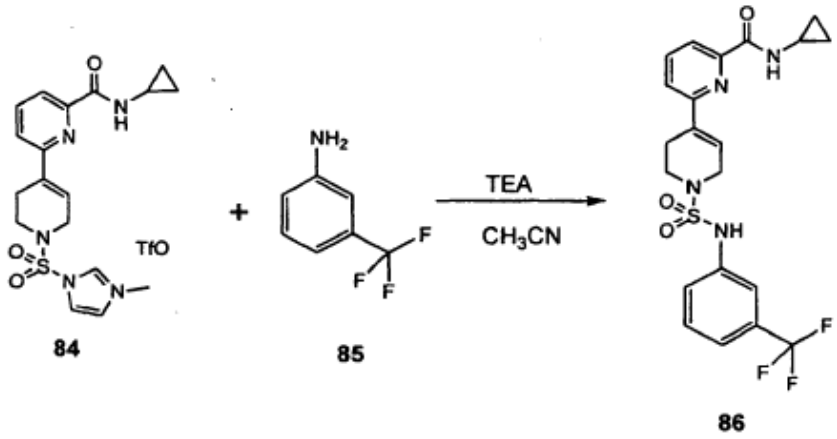


[0390] b) Se adicionó CF_3SO_3Me (0,07 ml, 0,62 mmol) a una solución en DCM del compuesto 83 (0,23 g, 0,6 mmol) a 0ºC y la mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se recogió por filtración al vacío para proporcionar el compuesto 84 en forma de un sólido blanco (200 mg, 85%).



83 84

[0391] c) El compuesto 84 (100 mg, 0,18 mmol) y una anilina correspondiente 85 (32 mg, 0,2 mmol) se mezclaron con acetonitrilo, y se adicionó posteriormente TEA (0,2 ml) a la mezcla. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas, y a continuación el disolvente se extrajo mediante un evaporador rotatorio. El residuo se sometió a columna flash para proporcionar el compuesto del título 86 en forma de una espuma blanca (60 mg, rendimiento 71%). ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,30- 8,1 (m, 7H), 6,85 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,54 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 0,60- 0,80 (m, 4H) ; MS: 467 ($M + H^+$).



84 85 86

Ejemplo 18

[0392] Compuestos de la invención se han sometido a prueba en el ensayo de movilización de calcio y/o electrofisiológico en relación con la actividad de bloqueo de canales de calcio de tipo N, que se han descrito de forma detallada anteriormente. En la TABLA 2 se presentan valores representativos.

TABLA 2

Evaluación de los compuestos sometidos a prueba como bloqueantes de canales de calcio de tipo N (NTCC) después de un ensayo *in vitro* de movilización de calcio	
COMPUESTO	NTCC IC_{50} (μM)
Ciclopropilamida de ácido 1'-(3-trifluorometilbencenosulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-6-carboxílico (7)	0,03
Ciclopropilamida de ácido 1'-(4-trifluorometilbencenosulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-6-carboxílico	0,29
Ciclopropilamida de ácido 1'-(3-clorobencenosulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-6-carboxílico	0,08
Ciclopropilamida de ácido 1'-(2-trifluorometilbencenosulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'] bipiridinil-6-carboxílico	0,08
Ciclopropilamida de ácido 1'-(4-trifluorometilbencenosulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'] bipiridinil-6-carboxílico	0,11
Ciclopropilamida de ácido 1'-(4-fluorobencenosulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-6-carboxílico	0,35

Evaluación de los compuestos sometidos a prueba como bloqueantes de canales de calcio de tipo N (NTCC) después de un ensayo *in vitro* de movilización de calcio	
COMPUESTO	NTCC IC_{50} (μM)
Ciclopropilamida de ácido 1'-(3-cianobencenosulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-6-carboxílico	0,05
Ciclopropilamida de ácido 1'-dimetilsulfamoil-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-6-carboxílico	> 20
Ciclopropilamida de ácido 1'-(3,3,3-trifluoropropilsulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'] bipiridinil-6-carboxílico	3,10
Ciclopropilamida de ácido 1'-ciclohexilsulfonil-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-6-carboxílico	0,32
Ciclopropilamida de ácido 1'-(2,4-diclorobencenosulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'] bipiridinil-6-carboxílico	0,19
Ciclopropilamida de ácido 1'-(3-trifluorometoxibencenosulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'] bipiridinil-6-carboxílico	0,04
Ciclopropilamida de ácido 1'-(3-ciano-4-fluorobencenosulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'] bipiridinil-6-carboxílico	0,77
Ciclopropilamida de ácido 1'-(piridin-2-ilsulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-6-carboxílico	9,92
Ciclopropilamida de ácido 1'-(piridin-3-ilsulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-6-carboxílico	6,18
Ciclopropilamida de ácido 1'-(3-trifluorometilbencilsulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'] bipiridinil-6-carboxílico	0,67
Ciclopropilamida de ácido 1'-(3,5-diclorobencenosulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'] bipiridinil-6-carboxílico	0,05
Ciclopropilamida de ácido 1'-(2,4,6-trifluorobencenosulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'] bipiridinil-6-carboxílico	0,99
Ciclopropilamida de ácido 1'-(2-metilprop-1-ilsulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-6-carboxílico	1,46
Ciclopropilamida de ácido 1'-ciclopentilsulfonil-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-6-carboxílico	2,70
Ciclopropilamida de ácido 1'-(tiofen-3-ilsulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-6-carboxílico	1,05
Ciclopropilamida de ácido 1'-(4-trifluorometoxibencil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-6-carboxílico (9)	0,93
Amida de ácido 2-[1-(4-trifluorometoxibencenosulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-pirimidin-4-carboxílico (15)	> 20
Amida de ácido 2-[1-(3-trifluorometilbencenosulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-pirimidin-4-carboxílico	0,36
Éster metílico de ácido 1'-(3-trifluorometilbencenosulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[3,4'] bipiridinil-2-carboxílico	> 20
Ciclopropilmetilamida de ácido 1'-(3-trifluorometilbencenosulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[3,4] bipiridinil-2-carboxílico	0,14
2,2,2-trifluoroetilamida de ácido 1'-(3-trifluorometilbencenosulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[3,4'] bipiridinil-2-carboxílico	0,66
3,3,3-trifluoropropilamida de ácido 1'-(3-trifluorometilbencenosulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[3,4'] bipiridinil-2-carboxílico	0,42
2,2,2-trifluoroetilamida de ácido 1'-(4-trifluorometoxibencenosulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[3,4'] bipiridinil-2-carboxílico	0,96
3,3,3-trifluoropropilamida de acido 1'-(4-trifluorometoxibencenosulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[3,4'] bipiridinil-2-carboxílico	0,94
Ciclopropilmetilamida de ácido 1'-(4-trifluorometoxibencenosulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[3,4'] bipiridinil-2-carboxílico	0,69
Ciclopropilmetilamida de ácido 1'-(3-Trifluorometilbencenosulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'] bipiridinil-6-carboxílico (27)	0,01
2,2,2-trifluoroetilamida de ácido 1'-(3-trifluorometilbencenosulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']-bipiridinil-6-carboxílico	0,03
3,3,3-trifluoropropilamida de ácido 1'-(3-trifluorometilbencenosulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']-bipiridinil-6-carboxílico	0,05
2,2,2-trifluoroetilamida de ácido 1'-(4-trifluorometoxibencenosulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']-bipiridinil-6-carboxílico	0,43

Evaluación de los compuestos sometidos a prueba como bloqueantes de canales de calcio de tipo N (NTCC) después de un ensayo *in vitro* de movilización de calcio	
COMPUESTO	NTCC IC_{50} (μM)
3,3,3-trifluoropropilamida de ácido 1'-(4-trifluorometoxibencenosulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']-bipiridinil-6-carboxílico	0,25
4-fluorofenilamida de ácido 1'-(4-trifluorometoxibencenosulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']-bipiridinil-6-carboxílico	1,92
Amida de ácido 1'-(3-trifluorometilbencenosulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4] bipiridinil-6-carboxílico (28)	0,59
2-hidroxietilamida de ácido 1'-(3-trifluorometilbencenosulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'] bipiridinil-6-carboxílico	0,07
1,3-dihidroxiprop-2-ilamida de ácido 1'-(3-trifluorometilbencenosulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'] bipiridinil-6-carboxílico	0,09
1'-(3-Trifluorometilbencenosulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'] bipiridinil-6-carbonitrilo (32)	1,60
N-Ciclopropilmetil-1'-(4-trifluorometoxibencenosulfonil)-1',2',3', 6-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-6-carboxamidina (34)	0,32
Ciclopropilamida de ácido 2-[1-(3-trifluorometilbencenosulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]pirimidin-4-carboxílico (39)	0,06
Ciclopropilmetilamida de ácido 2-[1-(3-trifluorometilbencenosulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]pirimidin-4-carboxílico	0,13
Ciclopropilamida de ácido 2-[1-(4-trifluorometoxibencenosulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]pirimidin-4-carboxílico	0,24
Ciclopropilamida de ácido 5-cloro-1'-(3-trifluorometilbencenosulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-6-carboxílico (44)	0,06
Ciclopropilamida de ácido 5-cloro-1'-(4-trifluorometoxibencenosulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-6-carboxílico	0,49
Ciclopropilamida de ácido 6'-oxo-1'-(3-trifluorometilbencenosulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-6-carboxílico (45)	0,02
Ciclopropilamida de ácido 6-[8-(3-trifluorometilbencenosulfonil)-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-2-en-3-il]piridin-2-carboxílico (55)	0,05
Ciclopropilamida de ácido 2-[1-(4-trifluorometoxibencenosulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]oxazol-4-carboxílico (61)	0,32
Ciclopropilamida de ácido 1'-[2,2,2-trifluoro-1-(4-trifluorometoxifenil)-etil]-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-6-carboxílico (64)	0,32
Ciclopropilamida de ácido 1'-[2,2,2-trifluoro-1-(4-hidroximetilfenil)-etil]-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-6-carboxílico (67)	1,34
Clorhidrato de N-ciclopropil-6-{1-[(3-trifluorometilisoxazol-5-il)metil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il}picolinamida (76)	2,76
Éster metílico de ácido 1'-(3-trifluorometilbencenosulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'] bipiridinil-6-carboxílico (25)	0,92
Ácido 1'-(3-trifluorometilbencenosulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'] bipiridinil-6-carboxílico (26)	> 20
1'-(3-Trifluorometilbencenosulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'] bipiridinil-6-il]metanol	4,24
1'-(3-Trifluorometilbencenosulfonil)-1',2',3',6'-tetrahidro[2,4'] bipiridinil-6-ciclopropanoilamina (82)	0,30
Ciclopropilamida de ácido 1'-[(3-trifluorometilbenceno)aminosulfonil]-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-6-carboxílico (86)	1,05

[0393] Los compuestos ciclopropilamida de ácido 1'- (4- trifluorometoxibencil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6-carboxílico (9) y ciclopropilamida de ácido 6'- oxo- 1'- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico (45) también se han sometido a prueba en el ensayo de movilización de calcio en relación con la actividad bloqueante de canales de calcio de tipo L, que se ha descrito de forma detallada anteriormente, y presentan un valor de IC_{50} LTCC de > 20 μM en ese ensayo.

[0394] Tras haber descrito en su totalidad esta invención, aquellos con conocimientos habituales en la materia entenderán que la misma se puede llevar a cabo en un intervalo amplio equivalente de condiciones, formulaciones y otros parámetros sin afectar al alcance de la invención o cualquier realización de la misma.

[0395] Aquellos expertos en la materia les resultarán evidentes otras realizaciones de la invención a partir de la consideración de la memoria descriptiva y la práctica de la invención dadas a conocer en la presente. Se pretende que la memoria descriptiva y los ejemplos se consideren únicamente como ejemplificativos.

LISTADO DE SECUENCIAS

[0396]

<110> Mikamiyama, Hidenori
Ni, Chiyou
Shao, Bin
Tafesse, Laykea
Purdue Pharma L.P.
Shionogi & Co., Ltd.

<120> Compuestos de tetrahidropiridinilo y dihidropirrolilo y uso de los mismos

<130> P 11116/ DV

<150> US 61/129,956
<151> 2008-08-01

<160> 12

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1
<211> 22
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Cebador Sintético

<400> 1
caccatggtc cgcttcgggg ac 22

<210> 2
<211> 19
<212> ADN
<213> > Secuencia Artificial

<220>
<223> Cebador Sintético

<400> 2
ccgttcagtg gcctcctcc 19

<210> 3
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Cebador Sintético

<400> 3
ctagcaccag tgatcctggt ctg 23

<210> 4
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Cebador Sintético

<400> 4
agtgcgttgt gagcgcagta 20

<210> 5
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Cebador Sintético

<400> 5
caccatggtc cagaagagcg g 21

<210> 6
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Cebador Sintético

<400> 6
tctcagcgga tgtagacgcc t 21

<210> 7
<211> 22
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Cebador Sintético

<400> 7
caccatgtat gacgactcct ac 22

<210> 8
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Cebador Sintético

<400> 8
ggtggtcagt agctgtcctt agg 23

<210> 9
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Cebador Sintético

<400> 9
caccatggct gctggctgcc t 21

<210> 10
<211> 25
<212> ADN

<213> > Secuencia Artificial

<220>
<223> Cebador Sintético

<400> 10
agagggtcac catagatagt gtctg 25

<210> 11
<211> 22
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Cebador Sintético

<400> 11
caccatgatt cgggccttcg ct 22

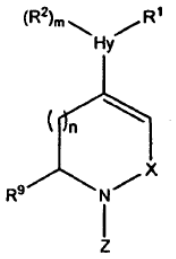
<210> 12
<211> 25
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Cebador Sintético

<400> 12
agcctgcgga ctacaggttg ctgac 25

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que presenta la Fórmula I:



I

o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

Hy es un anillo heteroaromático de 6 miembros, un anillo heteroaromático de 5 miembros, o un anillo heterocíclico de 5 miembros, en donde dicho Hy tiene por lo menos un átomo de nitrógeno, y en donde dicho Hy está unido al anillo de tetrahidropiridinilo o dihidropirrolilo por un átomo de carbono;

R^1 está unido a un átomo de carbono de dicho anillo de Hy y se selecciona del grupo compuesto por

a)- C (=W) NR^3R^4;
b)- $C(=O)OR^5$;
c)- NR^6- C (=O) R^7;
d) ciano;
e) hidroxi (C_{1-10}) alquilo; y
f) un heteroarilo que contiene N, de 5 miembros, o un heterociclo que contiene N, parcialmente insaturado, de 5 miembros, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo compuesto por (C_{1-10}) alquilo, (C_{1-10}) alcoxi, halógeno, halo (C_{1-10}) alquilo, halo (C_{1-10}) alcoxi, hidroxi, hidroxi (C_{1-10}) alquilo, ciano, amino, amino (C_{1-10}) alquilo, (C_{1-10}) alquilamino, y di (C_{1-10}) alquilamino; en donde

W es O o NR^{14}, en donde

R^{14} es hidrógeno o (C_{1-10}) alquilo;

R^3, R^4, y R^7 se seleccionan cada uno independientemente del grupo compuesto por hidrógeno, (C_{1-10}) alquilo, (C_{2-6}) alquenilo, (C_{2-6}) alquinilo, halo (C_{1-10}) alquilo, hidroxi (C_{1-10}) alquilo, (C_{3-12}) cicloalquilo, ((C_{3-12}) cicloalquilo) (C_{1-10}) alquilo, (C_{3-12}) cicloalquenilo, ((C_{3-12}) cicloalquenilo) (C_{1-10}) alquilo, heterociclo, heterociclo (C_{1-10}) alquilo, (C_{6-14}) arilo, (C_{6-14}) aril (C_{1-10}) alquilo, heteroarilo, y heteroaril (C_{1-10}) alquilo, en donde las fracciones de cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo de los mismos están sustituidas opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por (C_{1-10}) alquilo, (C_{1-10}) alcoxi, halogeno, halo (C_{1-10}) alquilo, halo (C_{1-10}) alcoxi, hidroxi, hidroxi (C_{1-10}) alquilo, ciano, amino, amino (C_{1-10}) alquilo, (C_{1-10}) alquilamino, di (C_{1-10}) alquilamino, e hidroxi (C_{1-10}) alquilamino; y

R^5 y R^6 son hidrógeno o (C_{1-10}) alquilo;

R^2 se selecciona del grupo compuesto por (C_{1-10}) alquilo, (C_{2-6}) alquenilo, (C_{2-6}) alquinilo, halógeno, hidroxi (C_{1-10}) alquilo, hidroxi, (C_{1-10}) alcoxi, (C_{1-10}) alcoxi (C_{1-10}) alquilo, halo (C_{1-10}) alquilo, halo (C_{1-10}) alcoxi, halo (C_{1-10}) alcoxi (C_{1-10}) alquilo, nitro, ciano, amino, (C_{1-10}) alquilamino, y di (C_{1-10}) alquilamino;

m es 0, 1, 2, ó 3;

n es 0 ó 1;

X es -CHR^8- o -C(=O)-;

R^8 y R^9 son ambos hidrógeno o juntos forman un puente - $(CH_2)_p$-, en donde

p es 2, 3 ó 4;

Z es Z^1 o Z^2, en donde

Z^1 es $-SO_2-$ R^{10} en donde

R^{10} se selecciona del grupo compuesto por $C_{(3-12)}$ alquilo, halo (C_{3-12}) alquilo, (C_{5-12}) cicloalquilo, (C_{3-12} cicloalquil) (C_{1-10}) alquilo, (C_{5-12}) cicloalquenilo, (C_{3-12} cicloalquenil) (C_{1-10}) alquilo, heterociclo, heterociclo (C_{1-10}) alquilo, (C_{6-14}) arilo, (C_{6-14}) aril (C_{1-10}) alquilo, heteroarilo, heteroaril (C_{1-10}) alquilo, (C_{6-14}) arilamino, y (C_{6-14}) aril ((C_{1-10}) alquil) amino, en donde las fracciones de cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo de los mismos están sustituidas opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por (C_{1-10}) alquilo, (C_{1-10}) alcoxi, halógeno, halo (C_{1-10}) alquilo, halo (C_{1-10}) alcoxi, hidroxi, hidroxi (C_{1-10}) alquilo, ciano, amino, amino (C_{1-10}) alquilo, (C_{1-10}) alquilamino, di (C_{1-10}) alquilamino, e hidroxi (C_{1-10}) alquilamino; y

Z^2 es –C ($R^{11}R^{12}$) R^{13}, en donde

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente del grupo compuesto por hidrógeno, (C_{1-10}) alquilo, halo (C_{1-10}) alquilo, hidroxi (C_{1-10}) alquilo, halógeno, hidroxi, (C_{1-10}) alcoxi, (C_{1-10}) alcoxi (C_{1-10}) alquilo, halo (C_{1-10}) alcoxi, halo (C_{1-10}) alcoxi (C_{1-10}) alquilo, ciano, amino, amino (C_{1-10}) alquilo, (C_{1-10}) alquilamino (C_{1-10}) alquilo, y di (C_{1-10}) alquilamino (C_{1-10}) alquilo; y

R^{13} se selecciona del grupo compuesto por (C_{6-14}) arilo, (C_{6-14}) aril (C_{1-10}) alquilo, heteroarilo, y heteroaril (C_{1-10}) alquilo, en donde las fracciones de arilo y heteroarilo de los mismos están sustituidas opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por (C_{1-10}) alquilo, (C_{1-10}) alcoxi, halógeno, halo (C_{1-10}) alquilo, halo (C_{1-10}) alcoxi, hidroxi, hidroxi (C_{1-10}) alquilo, ciano, amino, amino (C_{1-10}) alquilo, (C_{1-10}) alquilamino, di (C_{1-10}) alquilamino, e hidroxi (C_{1-10}) alquilamino;

en donde el término "heterocíclico" o "heterociclo" se refiere a un sistema de anillo saturado o insaturado total o parcialmente, monocíclico de 3 a 7 miembros, o bicíclico de 7a 10 miembros, que está compuesto por átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de O, N, y S, en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente; el nitrógeno se puede cuaternizar opcionalmente, incluyendo cualquier grupo bicíclico en el cual cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está fusionado a un anillo benceno; y el término “heteroarilo” o “heteroaromático” se refiere a grupos con entre 5 y 14 átomos en el anillo, con 6, 10 ó 14 electrones π compartidos en una agrupación cíclica, y que contienen átomos de carbono y con 1, 2 ó 3 heteroátomos de oxígeno, nitrógeno o azufre, ó 4 átomos de nitrógeno;

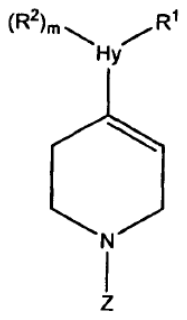
con las siguientes condiciones cuando X es - CHR^8- y R^8 es hidrógeno:

1) cuando R^{11} y R^{12} son ambos hidrógeno y R^{13} es arilo o arilalquilo, entonces la fracción de arilo de R^{13} está sustituida con por lo menos uno de haloalquilo o haloalcoxi; o

2) cuando Hy es un anillo de piridin-2-ilo, entonces R^1 es diferente de 2-aminofenilaminocarbonilo ó 2-hidroxifenilaminocarbonilo opcionalmente sustituido.

2. Compuesto de la reivindicación 1, en el que n es 1.

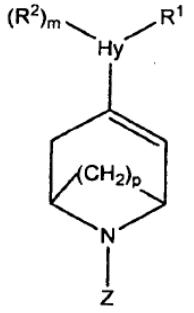
3. Compuesto de la reivindicación 2, en el que X es –CHR^8- y R^8 y R^9 son ambos hidrógeno, que presenta la Fórmula II:



II

o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, siempre que, cuando Hy es un anillo de piridin-2-ilo, entonces R^1 es diferente de 2-aminofenilaminocarbonilo ó 2-hidroxifenilaminocarbonilo opcionalmente sustituido.

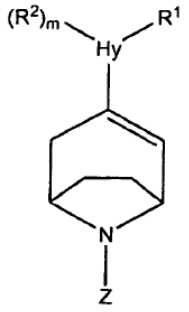
4. Compuesto de la reivindicación 2, en el que X es –CHR^8-, R^8 y R^9 forman conjuntamente un puente –(CH$_2$)$_p$-, y p es 2, 3, ó 4, que presenta la Fórmula III:



III

o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

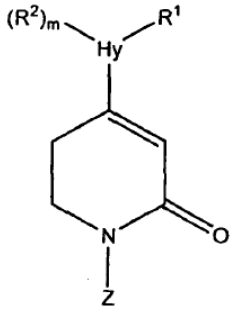
5. Compuesto de la reivindicación 4, en el que p es 2, que presenta la Fórmula IV:



IV

o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Compuesto de la reivindicación 2, en el que X es –C(=O)- y R^9 es hidrógeno, que presenta la Fórmula V:

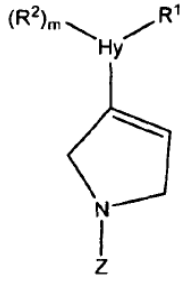


V

o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Compuesto de la reivindicación 1, en el que n es 0.

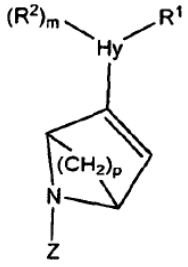
8. Compuesto de la reivindicación 7, en el que X es –CHR^8- y R^8 y R^9 son ambos hidrógeno, que presenta la Fórmula VI:



VI

o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, siempre que, cuando Hy es un anillo de piridin-2-ilo, entonces R^1 es diferente de 2-aminofenilaminocarbonilo ó 2-hidroxifenilaminocarbonilo opcionalmente sustituido.

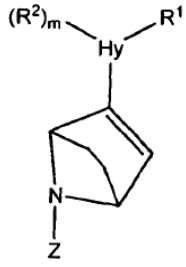
9. Compuesto de la reivindicación 7, en el que X es $–CHR^8-$, R^8 y R^9 forman conjuntamente un puente $–(CH_2)_p-$, y p es 2, 3, ó 4, que presenta la Fórmula VII:



VII

o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

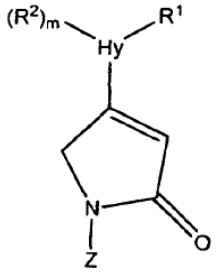
10. Compuesto de la reivindicación 9, en el que p es 2, que presenta la Fórmula VIII:



VIII

o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Compuesto de la reivindicación 7, en el que X es $–C(=O)-$ y R^9 es hidrógeno, que presenta la Fórmula IX:



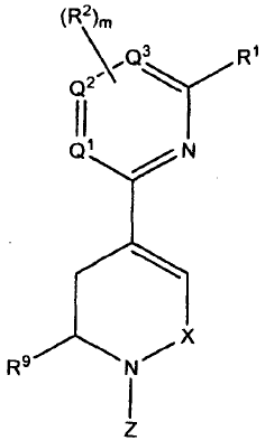
IX

o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que Hy se selecciona del grupo compuesto por piridilo, pirimidinilo, piracinilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, y 1, 2, 4- oxadiazolilo, y preferentemente se selecciona del grupo compuesto por piridin- 2- ilo, piridin- 3- ilo, pirimidin- 2- ilo, pirimidin- 4- ilo, piracin- 2-ilo, imidazol- 2-ilo, imidazol- 4-ilo, y oxazol- 2-ilo; y más preferentemente se selecciona del grupo compuesto por es piridin- 2-ilo, piridin- 3-ilo, pirimidin- 2-ilo, u oxazol- 2-ilo.

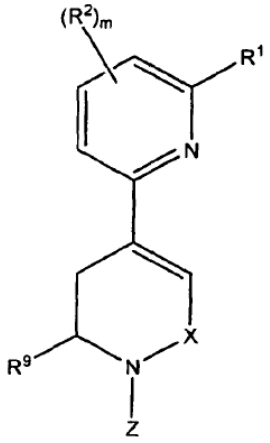
13. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R^1 está unido a un átomo de carbono adyacente a un átomo de nitrógeno de dicho anillo de Hy.

14. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4 a 6, que presenta la Fórmula X:



X

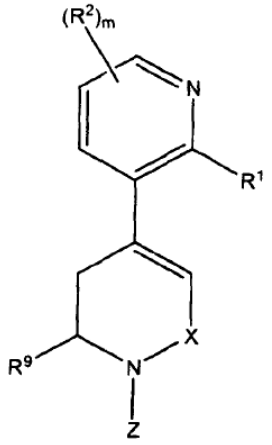
o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde uno de Q^1, Q^2, o Q^3 es N y los dos restantes son cada uno CH; o
Q^1, Q^2, y Q^3 son cada uno CH; y
X, Z, R^1, R^2, R^9 y m son tal como se ha definido en la reivindicación 1, y preferentemente presenta la Fórmula XI:



XI

o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

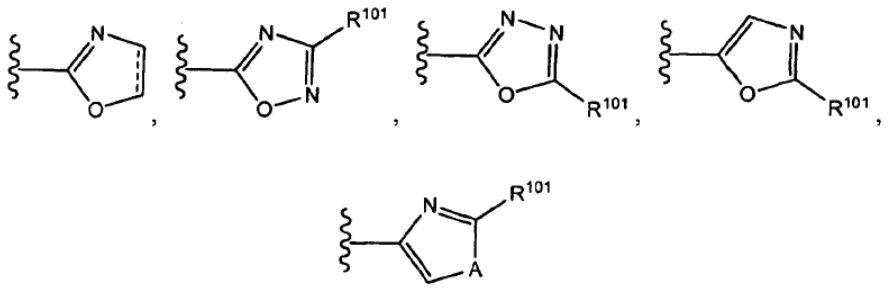
15. Compuesto de la reivindicación 1, que presenta la Fórmula XII:



XII

o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde X, R^1, R^2, y R^9 y m son tal como se ha definido en la reivindicación 1.

16. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que R^1 se selecciona del grupo compuesto por oxazolilo, 1, 2, 4- oxadiazolilo, 1, 3, 4- oxadiazolilo, y tiazolilo, cualquiera de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por (C_{1-10}) alquilo, (C_{1-10}) alcoxi, halógeno, halo (C_{1-10}) alquilo, halo (C_{1-10}) alcoxi, hidroxi, hidroxi (C_{1-10}) alquilo, ciano, amino, amino (C_{1-10}) alquilo, (C_{1-10}) alquilamino, y di (C_{1-10}) alquilamino, y preferentemente R^1 se selecciona del grupo compuesto por



y, en donde, R^{101} se selecciona del grupo compuesto por (C_{1-10}) alquilo, (C_{1-10}) alcoxi, halógeno, halo (C_{1-10}) alquilo, halo (C_{1-10}) alcoxi, hidroxi, hidroxi (C_{1-10}) alquilo, ciano, amino, amino (C_{1-10}) alquilo, (C_{1-10}) alquilamino, y di (C_{1-10}) alquilamino, A es O o S, y ---- es un enlace opcional que forma un enlace doble; y más preferentemente además R^2 se selecciona del grupo compuesto por (C_{1-4}) alquilo, halo (C_{1-4}) alquilo, halógeno, hidroxi (C_{1-4}) alquilo, hidroxi, (C_{1-4}) alcoxi, (C_{1-4}) alcoxi (C_{1-4}) alquilo, halo (C_{1-4}) alcoxi, halo (C_{1-4}) alcoxi (C_{1-4}) alquilo, nitro, ciano, amino, (C_{1-4}) alquilamino, y di (C_{1-4}) alquilamino.

17. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que m es 0 ó 1.

18. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en el que Z es Z^1.

19. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en el que Z es Z^2.

20. Compuesto de la reivindicación 14 ó 15, en el que el compuesto presenta una de entre la fórmula XI o XII, en donde

(i) R^1 es – C(=W) NR^3R^4, en donde

W es O;

R^3 es hidrógeno; y

R^4 es (C_{1-6}) alquilo, (C_{2-6}) alquenilo, halo (C_{1-6}) alquilo, monohidroxi (C_{1-6}) alquilo, dihidroxi (C_{1-6}) alquilo, (C_{3-7}) cicloalquilo, (C_{37}) cicloalquil (C_{1-4}) alquilo, (C_{3-7}) cicloalquenilo, (C_{3-7}) cicloalquenil (C_{1-4}) alquilo, fenilo, o

bencilo, en donde las fracciones de cicloalquilo, cicloalquenilo, y fenilo de los mismos están sustituidas opcionalmente con 1, 2, ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por (C_{1-10}) alquilo, (C_{1-10}) alcoxi, halógeno, halo (C_{1-10}) alquilo, halo (C_{1-10}) alcoxi, hidroxi, hidroxi (C_{1-10}) alquilo, ciano, amino, amino (C_{1-10}) alquilo, (C_{1-10}) alquilamino, di (C_{1-10}) alquilamino, e hidroxi (C_{1-10}) alquilamino;

R^2 es fluoro, cloro, o bromo;

m es 0 ó 1;

X es $-CHR^8-$;

R^8 y R^9 son ambos hidrógeno o forman conjuntamente un puente $-(CH_2)_p-$, en donde p es 2, 3, ó 4; y

R^{10} es fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por (C_{1-4}) alquilo, (C_{1-4}) alcoxi, halógeno, halo (C_{1-4}) alquilo, halo (C_{1-4}) alcoxi, hidroxi, hidroxi (C_{1-4}) alquilo, ciano, amino, amino (C_{1-4}) alquilo, (C_{1-4}) alquilamino, di (C_{1-4}) alquilamino, e hidroxi (C_{1-4}) alquilamino; y

en donde preferentemente R^8 y R^9 son

(a) ambos hidrógeno; o
(b) R^8 y R^9 forman conjuntamente un puente $-(CH_2)_p-$; o

(ii) R^1 es $-C(=W)NR^3R^4$, en donde

W es O;

R^3 es hidrógeno; y

R^4 es (C_{1-6}) alquilo, (C_{2-6}) alquenilo, halo (C_{1-6}) alquilo, monohidroxi (C_{1-6}) alquilo, dihidroxi (C_{1-6}) alquilo, (C_{3-7}) cicloalquilo, (C_{37}) cicloalquil (C_{1-4}) alquilo, (C_{3-7}) cicloalquenilo, (C_{3-7}) cicloalquenil (C_{1-4}) alquilo, fenilo, o bencilo, en donde las fracciones de cicloalquilo, cicloalquenilo, y fenilo de los mismos están sustituidas opcionalmente con 1, 2, ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por (C_{1-10}) alquilo, (C_{1-10}) alcoxi, halógeno, halo (C_{1-10}) alquilo, halo (C_{1-10}) alcoxi, hidroxi, hidroxi (C_{1-10}) alquilo, ciano, amino, amino (C_{1-10}) alquilo, (C_{1-10}) alquilamino, di (C_{1-10}) alquilamino, e hidroxi (C_{1-10}) alquilamino;

R^2 es fluoro, cloro, o bromo;

m es 0 ó 1;

X es $-C(=O)-$;

R^9 es hidrógeno; y

R^{10} es fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo compuesto por (C_{1-4}) alquilo, (C_{1-4}) alcoxi, halógeno, halo (C_{1-4}) alquilo, halo (C_{1-4}) alcoxi, hidroxi, hidroxi (C_{1-4}) alquilo, ciano, amino, amino (C_{1-4}) alquilo, (C_{1-4}) alquilamino, di (C_{1-4}) alquilamino, e hidroxi (C_{1-4}) alquilamino.

21. Compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es

ciclopropilamida de ácido 1'- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 1'- (4- trifluorometoxibencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 1'- (3- clorobencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 1'- (2- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 1'- (4- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 1'- (4- fluorobencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 1'- (3- cianobencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 1'- dimetilsulfamoil- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 1'- (3, 3, 3- trifluoropropilsulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 1'- ciclohexilsulfonil- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;

ciclopropilamida de ácido 1'- (2, 4- diclorobencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 1'- (3- trifluorometoxibencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 1'- (3- ciano- 4- fluorobencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 1'- (piridin- 2- ilsulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 1'- (piridin- 3- ilsutfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 1'- (3- trifluorometilbencilsulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 1'- (3, 5- diclorobencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 1'- (2, 4, 6- trifluorobencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 1'- (2- metilprop- 1- ilsulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 1'- ciclopentilsulfonil- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 1'- (tiofen- 3- ilsulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 1'- (4- trifluorometoxibencil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
amida de ácido 2- [1- (4- trifluorometoxibencenosulfonil)- 1, 2, 3, 6- tetrahidropiridin- 4- il]- pirimidin- 4- carboxílico;
amida de ácido 2- [1- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1, 2, 3, 6- tetrahidropiridin- 4- il]- pirimidin- 4- carboxílico;
éster metílico de ácido 1'- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [3, 4'] bipiridinil- 2- carboxílico;
ciclopropilmetilamida de ácido 1'- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [3, 4'] bipiridinil- 2- carboxílico;
2, 2, 2- trifluoroetilamida de ácido 1'- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [3, 4'] bipiridinil- 2- carboxílico;
3, 3, 3- trifluoropropilamida de ácido 1'- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [3, 4'] bipiridinil- 2- carboxílico;
2, 2, 2- trifluoroetilamida de ácido 1'- (4- trifluorometoxibencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [3, 4'] bipiridinil- 2- carboxílico;
3, 3, 3- trifluoropropilamida de ácido 1'- (4- trifluorometoxibencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [3, 4'] bipiridinil- 2- carboxílico;
ciclopropilmetilamida de ácido 1'- (4- trifluorometoxibencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [3, 4'] bipiridinil- 2- carboxílico;
ciclopropilmetilamida de ácido 1'- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
2, 2, 2- trifluoroetilamida de ácido 1'- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4']- bipiridinil- 6- carboxílico;
3, 3, 3- trifluoropropilamida de ácido 1'- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4']- bipiridinil- 6- carboxílico;
2, 2, 2- trifluoroetilamida de ácido 1'- (4- trifluorometoxibencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4']- bipiridinil- 6- carboxílico;
3, 3, 3- trifluoropropilamida de ácido 1'- (4- trifluorometoxibencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4']- bipiridinil- 6- carboxílico;
4- fluorofenilamida de ácido 1'- (4- trifluorometoxibencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4']- bipiridinil- 6- carboxílico;
amida de ácido 1'- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
2- hidroxietilamida de ácido 1'- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
1, 3- dihidroxiprop-2- ilamida de ácido 1'- (3- trifluorometilbencenosulfonil)-1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
1'- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carbonitrilo;
N- ciclopropilmetil- 1'- (4- trifluorometoxibencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxamidina;
ciclopropilamida de ácido 2- [1- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1, 2, 3, 6- tetrahidropiridin- 4- il] pirimidin- 4- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 2- [1- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1, 2, 3, 6- tetrahidropiridin- 4- il] pirimidin- 4- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 2- [1- (4- trifluorometoxibencenosulfonil)- 1, 2, 3, 6- tetrahidropiridin- 4- il] pirimidin- 4- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 5- cloro- 1'- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 5- cloro- 1'- (4- trifluorometoxibencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 6'- oxo- 1'- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 6- [8- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 8- aza- biciclo [3.2.1] oct- 2- en- 3- il] piridin- 2- carboxílico;

ciclopropilamida de ácido 2- [1- (4- trifluorometoxibencenosulfonil)- 1, 2, 3, 6- tetrahidropiridin- 4- il] oxazol- 4- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 1'- [2, 2, 2- trifluoro- 1- (4- trifluorometoxifenil)- etil]- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ciclopropilamida de ácido 1'- [2, 2, 2- trifluoro- 1- (4- hidroximetilfenil)- etil]- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
N- ciclopropil- 6- {1- [(3- trifluorometilisoxazol- 5- il) metil]- 1, 2, 3, 6- tetrahidropiridin- 4- il} picolinamida;
éster metílico de ácido 1'- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
ácido 1'- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;
1'- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'-- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- il] metanol ;
1'- (3- trifluorometilbencenosulfonil)- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro [2, 4'] bipiridinil- 6- ciclopropanoilamina;
ciclopropilamida de ácido 1'- [(3- trifluorometilbenceno) aminosulfonil]- 1', 2', 3', 6'- tetrahidro- [2, 4'] bipiridinil- 6- carboxílico;

o una sal, profármaco, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. Composición farmacéutica, que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

23. Compuesto para su uso en el tratamiento de un trastorno sensible al bloqueo de canales de calcio en un mamífero que padece dicho trastorno, que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 ó una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y en donde se trata preferentemente un trastorno sensible al bloqueo de canales de calcio de tipo N.

24. Compuesto para su uso en el tratamiento de ictus, daño neuronal consecuencia de traumatismo craneal, epilepsia, dolor, migraña, un trastorno del estado de ánimo, esquizofrenia, un trastorno neurodegenerativo, depresión, ansiedad, una psicosis, hipertensión o arritmia cardíaca en un mamífero, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 ó una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a un mamífero que necesite dicho tratamiento, y preferentemente está destinado al tratamiento de dolor, y más preferentemente está destinado a tratamiento preventivo o paliativo de dolor, e incluso más preferentemente dicho dolor se selecciona del grupo compuesto por dolor crónico, dolor neuropático, dolor agudo, y dolor quirúrgico.

25. Uso de un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 ó una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de ictus, daño neuronal consecuencia de traumatismo craneal, epilepsia, dolor, migraña, un trastorno del estado de ánimo, esquizofrenia, un trastorno neurodegenerativo, depresión, ansiedad, una psicosis, hipertensión o arritmia cardíaca en un mamífero, y en donde preferentemente el tratamiento de dolor se selecciona de entre dolor crónico, dolor neuropático, dolor agudo, y dolor quirúrgico.