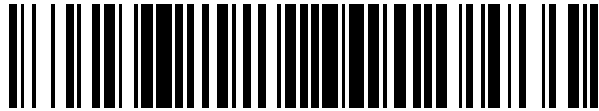


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 450 891**

51 Int. Cl.:

C07C 237/42	(2006.01)	C07D 309/00	(2006.01)
C07D 213/00	(2006.01)	C07D 333/00	(2006.01)
C07D 233/00	(2006.01)	C07D 231/00	(2006.01)
C07D 241/00	(2006.01)	C07D 305/00	(2006.01)
C07D 261/00	(2006.01)	A61K 31/166	(2006.01)
C07D 263/00	(2006.01)	A61K 31/33	(2006.01)
C07D 265/00	(2006.01)		
C07D 277/00	(2006.01)		
C07D 285/00	(2006.01)		
C07D 307/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2010 E 10725188 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2013 EP 2445868**

54 Título: **Bifenilamidas útiles como moduladores de receptores P2X₃ y/o P2X_{2/3}**

30 Prioridad:

22.06.2009 US 219016 P

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

25.03.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BROKA, CHRIS ALLEN y
HAWLEY, RONALD CHARLES**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 450 891 T3

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

DESCRIPCIÓN

Bifenilamidas útiles como moduladores de receptores P2X₃ y/o P2X_{2/3}

5 La presente invención se refiere a compuestos que resultan útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas a receptores purinérgicos P2X, y más particularmente a antagonistas de P2X₃ y/o P2X_{2/3} utilizables para el tratamiento de enfermedades, condiciones y trastornos genitourinarios, del dolor, inflamatorios, gastrointestinales y respiratorios.

10 La vejiga urinaria es responsable de dos funciones fisiológicas importantes: almacenamiento de orina y vaciado de orina. Este proceso implica dos etapas principales. (1) la vejiga se llena progresivamente hasta que la tensión en sus paredes se eleva sobre un nivel umbral, y (2) se produce un reflejo nervioso, denominado reflejo miccional, que vacía la vejiga o, en caso de que ello no se produzca, por lo menos provoca un deseo consciente de orinar. Aunque el reflejo miccional es un reflejo autónomo de la médula espinal, también puede resultar inhibido o mediado por centros en el córtex cerebral o cerebro.

15 Las purinas, que actúan mediante los purinorreceptores extracelulares, se han implicado en una diversidad de funciones fisiológicas y patológicas (ver Burnstock, Drug Dev. Res. 28:195-206, 1993). El ATP, y en menor grado la adenosina, pueden estimular las terminaciones de los nervios sensoriales, resultando en dolor intenso y en un incremento pronunciado de la descarga de los nervios sensoriales. Los receptores de ATP se han clasificado en dos familias principales, los purinorreceptores P2Y y P2X, basándose en la estructura molecular, los mecanismos de transducción y la caracterización farmacológica. Los purinorreceptores P2Y son receptores acoplados a proteína G, mientras que los purinorreceptores P2X son una familia de canales catiónicas activados por ATP. Los receptores purinérgicos, en particular los receptores P2X, es conocido que forman homomultímeros o heteromultímeros. Hasta el momento, se han clonado los ADNc de varios subtipos de receptores P2X, incluyendo: seis receptores homoméricos: P2X₁; P2X₂; P2X₃; P2X₄; P2X₅ y P2X₇; y varios receptores heteroméricos: P2X_{2/3}; P2X_{4,6} y P2X_{1/5} (ver, por ejemplo, Chen, Nature 377:428-431, 1995; Lewis *et al.*, Nature 377:432-435, 1995; y Burnstock, Neuropharmacol. 36:1127-1139, 1997). La estructura y mapeado cromosómico de la subunidad del receptor P2X₃ genómico de ratón también han sido descritos (Souslova *et al.*, Gene 195:101-111, 1997). *In vitro*, la coexpresión de las subunidades de los receptores P2X₂ y P2X₃ resulta necesaria para producir corrientes activadas por ATP con las propiedades observadas en algunas neuronas sensoriales (Lewis *et al.*, Nature 377:432-435, 1995).

20 Se encuentran subunidades de receptores P2X en aferentes en urotelio de vejiga de roedor y humana. Existen datos que sugieren que podría liberarse ATP de las células epiteliales/endoteliales de la vejiga urinaria o de otros órganos huecos como resultado de la distensión (Burnstock, J. Anatomy 194:335-342, 1999; y Ferguson *et al.*, J. Physiol. 505:503-511, 1997). El ATP liberado de esta manera puede presentar una función en la transmisión de información a las neuronas sensoriales situadas en componentes subepiteliales, por ejemplo lámina propia suburotelial (Namasivayam *et al.*, BJU Intl. 84:854-860, 1999). Los receptores P2X han sido estudiados en varias neuronas, incluyendo neuronas sensoriales, simpáticas, parasimpáticas, mesentéricas y centrales (Zhong *et al.*, Br. J. Pharmacol. 125:771-781, 1998). Estos estudios indican que los receptores purinérgicos desempeñan un papel en la neurotransmisión aferente de la vejiga y que los moduladores de los receptores P2X resultan potencialmente útiles en el tratamiento de trastornos de la vejiga y otras enfermedades y condiciones genitourinarias.

35 La evidencia reciente también sugiere un papel para el ATP endógeno y los receptores purinérgicos en las respuestas nociceptivas en ratones (Tsuda *et al.*, Br. J. Pharmacol. 128:1497-1504, 1999). La activación inducida por ATP de los receptores P2X en las terminaciones de nervios ganglionares de la raíz dorsal en la médula espinal se ha demostrado que estimula la liberación de glutamato, un neurotransmisor clave implicado en la señalización nociceptiva (Gu y MacDermott, Nature 389:749-753, 1997). Se han identificado receptores P2X₃ en neuronas nociceptivas en la pulpa dental (Cook *et al.*, Nature 387:505-508, 1997). El ATP liberado de células dañadas puede inducir, de esta manera, dolor al activar receptores que contienen P2X₃ y/o P2X_{2/3} en terminaciones de nervios sensoriales nociceptivos. Ello es consistente con la inducción de dolor por ATP aplicado intradérmicamente en el modelo de base de ampolla humana (Bleehen, Br. J. Pharmacol. 62:573-577, 1978). Se ha demostrado que los antagonistas de P2X son analgésicos en modelos animales (Driessen y Starke, Naunyn Schmiedebergs, Arch. Pharmacol. 350:618-625, 1994). Esta evidencia sugiere que P2X₂ y P2X₃ participan en la nocicepción y que los moduladores de los receptores de P2X resultan potencialmente útiles como analgésicos.

45 Otros investigadores han demostrado que los receptores P2X₃ se expresan en el colon humano y se expresan a niveles más altos en colon inflamado que en colon normal (Yiangou *et al.*, Neurogastroenterol. Mot. 13:365-69, 2001). Otros investigadores han implicado el receptor P2X₃ en la detección de la distensión o presión intraluminal en el intestino y en el inicio de contracciones reflejas (Bian *et al.*, J. Physiol. 551.1:309-22, 2003) y lo han relacionado con la colitis (Wynn *et al.*, Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 287:G647-57, 2004).

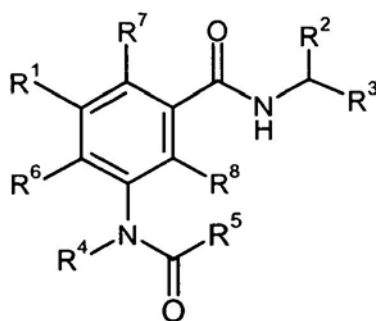
60 Brouns *et al.* (Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 23:52-61, 2000) han encontrado que los receptores P2X₃ se expresan en cuerpos neuroepiteliales pulmonares (CNP), implicando el receptor en la transmisión del dolor en el pulmón. Más

recientemente, otros han implicado los receptores P2X₂ y P2X₃ en la detección de pO₂ en los CNP pulmonares (Rong *et al.*, J. Neurosci. 23(36):11315-21, 2003) y la tos.

5 La patente US nº 2008/004442 da a conocer 3-tetrazol-arilamidas, sustituidas en la posición 5 con un fenilo, pirimidinilo, piridazinilo, piridinilo o tiofenilo sustituido opcionalmente, útiles como moduladores de receptores P2X₃ y/o P2X_{2/3}, más particularmente útiles en el tratamiento de una enfermedad del tracto urinario o en una condición dolorosa. La solicitud PCT nº WO 2009/058298 da a conocer arilamidas, sustituidas en la posición 3 con un fenilo, piridinilo o pirimidinilo sustituido opcionalmente, con un sustituyente opcional en la posición 5, útiles como
10 moduladores del receptor P2X₃, más particularmente útiles en el tratamiento de una condición dolorosa. Entre otros, la arilamida del documento WO nº 2009/058298 puede sustituirse en posición 5 con una pirrolidinona fijada en el grupo fenilo por el átomo de nitrógeno.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, existe una necesidad de compuestos que actúen como moduladores de los receptores P2X, incluyendo antagonistas de receptores P2X₃ y P2X_{2/3}, así como una necesidad de métodos de
15 tratamiento de enfermedades, condiciones y trastornos mediados por receptores P2X₃ y/o P2X_{2/3}.

La invención proporciona compuestos de fórmula I:



I

20 en las que:

R¹ es fenilo sustituido en la posición 4 con metilo o halo y sustituido opcionalmente en la posición 2 con halo:

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆,

R³ es alquilo-C₁₋₆, hidroxialquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, haloalquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilalquilo-C₁₋₆, o cicloalquil-C₃₋₇-alquilo-C₁₋₆, o R² y R³ conjuntamente forman un
25 cicloalquilo-C₃₋₇,

R⁴ es hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, cicloalquil-C₃₋₇-alquilo-C₁₋₆ o pirimidinilo,

R⁵ es alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, alcoxi-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, aminoalquilo-C₁₋₆, amino, oxetanilo sustituido opcionalmente una o dos veces con alquilo-C₁₋₆, fenilo sustituido opcionalmente una o dos veces con un grupo o grupos seleccionados independientemente de entre alquilo-C₁₋₆, halo, haloalquilo-C₁₋₆ y
30 alcoxi-C₁₋₆, tienilo sustituido opcionalmente una o dos veces con un grupo o grupos seleccionados independientemente de entre alquilo-C₁₋₆ y alcoxi-C₁₋₆; furanilo sustituido opcionalmente una o dos veces con alquilo-C₁₋₆, tiazolilo sustituido opcionalmente una o dos veces con alquilo-C₁₋₆, oxazolilo sustituido opcionalmente una o dos veces con alquilo-C₁₋₆, isoxazolilo sustituido opcionalmente una o dos veces con un grupo o grupos seleccionados independientemente de entre alquilo-C₁₋₆ y fenilo; pirazolilo sustituido
35 opcionalmente una o dos veces con alquilo-C₁₋₆; tiadiazolilo sustituido opcionalmente una vez con alquilo-C₁₋₆; tetrahidropiraniilo, morfolinilo, piperidinilo sustituido opcionalmente con alquilo-C₁₋₆ o acetilo, pirazinilo, o piridinilo sustituido opcionalmente una o dos veces con alquilo-C₁₋₆,

y R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógenos.

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

A menos que se indique lo contrario, los términos y expresiones utilizados en la presente solicitud, incluyendo la memoria y las reivindicaciones, presentan las definiciones proporcionadas posteriormente.

45 El término "agonista" se refiere a un compuesto que incrementa la actividad de otro compuesto o sitio de receptor.

El término "alquilo" se refiere a una fracción hidrocarburo saturada lineal o ramificada monovalente que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que presenta entre uno y doce átomos de carbono. La expresión "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo con uno a seis átomos de carbono, es decir, alquilo-C₁₋₆. Entre los ejemplos de grupos alquilo o grupos de alquilo inferior se incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, n-hexilo, octilo y dodecilo.

- 5 El término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal de dos a seis átomos de carbono o a un radical hidrocarburo monovalente ramificado de tres a seis átomos de carbono, que contiene por lo menos un doble enlace, por ejemplo etenilo y propenilo.
- 10 El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal de dos a seis átomos de carbono o a un radical hidrocarburo monovalente ramificado de tres a seis átomos de carbono, que contiene por lo menos un triple enlace, por ejemplo etinilo y propinilo.
- 15 El término "alquilenilo" se refiere a un radical hidrocarburo divalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o a un radical hidrocarburo divalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno y pentileno.
- Los términos "alcoxi" y "alquiloxi", que pueden utilizarse intercambiamente, se refieren a un dominio de fórmula -OR, en la que R es una fracción alquilo tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de fracciones alcoxi se incluyen metoxi, etoxi e isopropoxi.
- 20 El término "alcoxialquilo" se refiere a una fracción de fórmula $R^{a'}-O-R^{b'}$, en la que $R^{a'}$ es alquilo y $R^{b'}$ es alquilenilo tal como se define en la presente memoria. Entre los grupos alcoxialquilo ejemplares se incluyen, a título de ejemplo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 1-metil-2-metoxietilo, 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo y 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo.
- El término "alquilcarbonilo" se refiere a una fracción de fórmula -R'-R'', en la que R' es oxo y R'' es alquilo tal como se define en la presente memoria.
- 25 El término "alquilsulfonilo" se refiere a una fracción de fórmula -R'-R'', en la que R' es -SO₂- y R'' es alquilo tal como se define en la presente memoria.
- El término "alquilsulfonilalquilo" se refiere a una fracción de fórmula -R'-R''-R''', en la que R' es alquilenilo, R'' es -SO₂- y R''' es alquilo tal como se define en la presente memoria.
- 30 El término "amino" se refiere a una fracción de fórmula -NRR', en la que R y R' son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo tal como se define en la presente memoria. El término "amino", de esta manera, incluye "alquilamino" (en el que uno de entre R y R' es alquilo y el otro es hidrógeno) y "dialquilamino" (en el que R y R' son ambos alquilo).
- 35 El término "alcoxiamino" se refiere a una fracción de fórmula -NR-OR', en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es alquilo tal como se define en la presente memoria.
- 40 El término "alquilsulfanilo" se refiere a una fracción de fórmula -SR, en la que R es alquilo tal como se define en la presente memoria.
- El término "aminoalquilo" se refiere a un grupo -R-R', en el que R' es amino y R es alquilenilo tal como se define en la presente memoria. El término "aminoalquilo" incluye aminometilo, aminoetilo, 1-aminopropilo y 2-aminopropilo. La fracción amino de "aminoalquilo" puede sustituirse una o dos veces con alquilo, proporcionando "alquilaminoalquilo" y "dialquilaminoalquilo", respectivamente. El término "alquilaminoalquilo" incluye metilaminometilo, metilaminoetilo, metilaminopropilo y etilaminoetilo. El término "dialquilaminoalquilo" incluye dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dimetilaminopropilo y N-metil-N-etilaminoetilo.
- 45 El término "aminoalcoxi" se refiere a un grupo -OR-R', en el que R' es amino y R es alquilenilo tal como se define en la presente memoria.
- 50 El término "alcoxiamino" se refiere a una fracción de fórmula -NR-OR', en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es hidrógeno o alquilo.
- 55 El término "aminocarboniloxialquilo" o "carbamilalquilo" se refiere a un grupo de fórmula -R-O-C(O)-NR'R'', en la que R es alquilenilo y R' y R'' son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo tal como se define en la presente memoria.
- 60 El término "alquinilalcoxi" se refiere a un grupo de fórmula -O-R-R', en la que R es alquilenilo y R' es alquinilo tal como se define en la presente memoria.
- El término "antagonista" se refiere a un compuesto que reduce o impide la acción de otro compuesto o sitio de receptor.

El término "arilo" se refiere a una fracción hidrocarburo aromático cíclico monovalente que consiste de un anillo aromático mono-, bi- o tri-cíclico. El grupo arilo puede sustituirse opcionalmente tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de fracciones arilo se incluyen fenilo, naftilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azuleno, oxidifenilo, bifenilo, metilendifenilo, aminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo, difenilisopropilidenilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzodioxililo, benzopirano, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperadinilo, benzopiperazinilo, benzopirrolidinilo, benzomorfolinilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo, incluyendo derivados parcialmente hidrogenados de los mismos, encontrándose cada uno sustituido opcionalmente. En determinadas realizaciones, "arilo" se refiere a fenilo o naftilo, encontrándose cada uno sustituido opcionalmente. En muchas realizaciones, "arilo" es fenilo sustituido opcionalmente.

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

El término "arilsulfonilo" se refiere a un grupo de fórmula $-SO_2-R$, en la que R es arilo tal como se define en la presente memoria.

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

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

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

El término "cicloalquilo" se refiere a una fracción carbocíclica saturada monovalente que consiste de anillos mono- o bi-cíclicos. Los cicloalquilos pueden sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes, en los que cada sustituyente es independientemente hidroxilo, alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino, a menos que se indique específicamente lo contrario. Entre los ejemplos de fracciones cicloalquilo se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, incluyendo los derivados parcialmente insaturados de los mismos.

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

El término "heteroarilo" se refiere a un radical monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos anulares que presenta por lo menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos anulares seleccionados de entre N, O o S, siendo de C los átomos anulares restantes, con la condición de que el punto de unión del radical heteroarilo se encuentre en un anillo aromático. El anillo heteroarilo puede encontrarse sustituido opcionalmente tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de fracciones heteroarilo se incluyen imidazolilo sustituido opcionalmente, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, tienilo, benzotienilo, tiofenilo, furanilo, piranilo, piridilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzotiopiranilo, bencimidazolilo, benzoaxazolilo, benzoaxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzopirano, indolilo, isoindolilo, triazolilo, triazinilo, quinoxalinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolizínilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepinilo, diazepinilo, acridinilo, incluyendo derivados parcialmente hidrogenados de los mismos, estando cada uno sustituido opcionalmente.

El término "heteroarilalquilo" o "heteroaralquilo" se refiere a un grupo de fórmula $-R-R'$, en la que R es alquileo y R' es heteroarilo tal como se define en la presente memoria.

El término "heteroarilsulfonilo" se refiere a un grupo de fórmula $-SO_2-R$, en la que R es heteroarilo tal como se define en la presente memoria.

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

El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo de fórmula $-O-R-R'$, en la que R es alquileo y R' es heteroarilo tal como se define en la presente memoria.

Los términos "halo", "halógeno" y "haluro", que pueden utilizarse intercambiamente, se refieren a un sustituyente flúor, cloro, bromo o yodo.

- 5 El término "haloalquilo" se refiere a alquilo tal como se define en la presente memoria en el que uno o más hidrógenos han sido sustituidos por el mismo halógeno o halógenos diferentes. Entre los haloalquilos ejemplares se incluyen $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$, perfluoroarilo (por ejemplo- CF_3).
- 10 El término "haloalcoxi" se refiere a una fracción de fórmula $-\text{OR}$, en la que R es una fracción haloalquilo tal como se define en la presente memoria. Un haloalcoxi ejemplar es difluorometoxi.
- 15 El término "heterocicloamino" se refiere a un anillo saturado en el que por lo menos un átomo anular es N, NH o N-alquilo y los átomos anulares restantes forman un grupo alquileo.
- 20 El término "heterociclilo" se refiere a una fracción saturada monovalente, que consiste de uno a tres anillos, que incorpora uno, dos, tres o cuatro heteroátomos (seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno o azufre). El anillo heterociclilo puede encontrarse sustituido opcionalmente tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de dominios heterociclilo se incluyen piperidinilo sustituido opcionalmente, piperazinilo, homopiperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, tiadiazoliloidinilo, benzotiazolidinilo, benzoazoliloidinilo, dihidrofurilo, tetrahidrofurilo, dihidropirano, tetrahidropirano, tiamorfolinilo, tiamorfolinilosulfóxido, tiamorfolinilosulfona, dihidroquinolinilo, dihidrisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo y tetrahidrisoquinolinilo.
- 25 El término "heterocicilalquilo" se refiere a una fracción de fórmula $-\text{R}-\text{R}'$, en la que R es alquileo y R' es heterociclilo tal como se define en la presente memoria.
- 30 El término "heterocicilalcoxi" se refiere a una fracción de fórmula $-\text{OR}-\text{R}'$, en la que R es alquileo y R' es heterociclilo tal como se define en la presente memoria.
- 35 El término "hidroxialcoxi" se refiere a una fracción de fórmula $-\text{OR}$, en la que R es hidroxialquilo tal como se define en la presente memoria.
- 40 El término "hidroxialquilamino" se refiere a una fracción de fórmula $-\text{NR}-\text{R}'$, en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es hidroxialquilo tal como se define en la presente memoria.
- 45 El término "hidroxialquilaminoalquilo" se refiere a una fracción de fórmula $-\text{R}-\text{NR}'-\text{R}''$, en la que R es alquileo, R' es hidrógeno o alquilo y R'' es hidroxialquilo tal como se define en la presente memoria.
- 50 El término "hidroxicarbonilalquilo" o "carboxialquilo" se refiere a un grupo de fórmula $-\text{R}-(\text{CO})-\text{OH}$, en la que R es alquileo tal como se define en la presente memoria.
- 55 El término "hidroxialquilo" se refiere a una fracción alquilo tal como se define en la presente memoria, sustituida con uno o más, preferentemente uno, dos o tres grupos hidroxilo, con la condición de que el mismo átomo de carbono no porte más de un grupo hidroxilo. Entre los ejemplos representativos se incluyen hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-hidroxil-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo.
- 60 El término "hidroxicicloalquilo" se refiere a una fracción cicloalquilo tal como se define en la presente memoria, en la que uno, dos o tres átomos de hidrógeno en el radical cicloalquilo se han sustituido por un sustituyente hidroxilo. Entre los ejemplos representativos se incluyen 2-, 3- ó 4-hidroxiciclohexilo.
- El término "urea" o "ureido" se refiere a un grupo de fórmula $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})-\text{NR}''\text{R}'''$, en la que cada uno de R', R'' y R''' es independientemente hidrógeno o alquilo.
- El término "carbamato" se refiere a un grupo de fórmula $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}'\text{R}''$, en la que cada uno de R' y R'' es independientemente hidrógeno o alquilo.
- El término "carboxi" se refiere a un grupo de fórmula $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$.

El término "sulfonamido" se refiere a un grupo de fórmula $-\text{SO}_2\text{-NR}'\text{R}''$, en la que cada uno de R' y R'' es independientemente hidrógeno o alquilo.

5 La expresión "sustituido opcionalmente", utilizada asociada a "arilo", "fenilo", "heteroarilo", "cicloalquilo" o "heterociclilo" se refiere a arilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo que se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cuatro sustituyentes, preferentemente uno o dos sustituyentes seleccionados de entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, hidroalquilo, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, amino, acilamino, mono-alquilamino, di-alquilamino, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, $-\text{COR}$, $-\text{SO}_2\text{R}$ (en el que R es hidrógeno, alquilo, fenilo o fenilalquilo), $-(\text{CR}'\text{R}'')_n\text{-COOR}$ (en el que n es un número entero entre 0 y 5, R' y R'' son, independientemente, hidrógeno o alquilo, y R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo) o $-(\text{CR}'\text{R}'')_n\text{-CONR}^a\text{R}^b$ (en el que n es un número entero entre 0 y 5, R' y R'' son, independientemente, hidrógeno o alquilo, y R^a y R^b son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo). En determinadas realizaciones, entre los sustituyentes opcionales de "arilo", "fenilo", "heteroarilo", "cicloalquilo" o "heterociclilo" se incluyen alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, ciano, amino y alquilsulfonilo. En muchas realizaciones, los sustituyentes son metilo, flúor, cloro, trifluorometilo, metoxi, amino y metanosulfonilo.

20 La expresión "grupo saliente" se refiere al grupo que presenta el significado asociado convencionalmente al mismo en química orgánica sintética, es decir, un átomo o grupo desplazable bajo condiciones de reacción de sustitución. Entre los ejemplos de grupos salientes se incluyen halógeno, alcano- o arileno-sulfonilo, tales como metanosulfonilo, etanosulfonilo, tiometilo, benzenosulfonilo, tosilo y tienilo, dihalofosfinoilo, bencilo sustituido opcionalmente, isopropilo y acilo.

25 El término "modulador" se refiere a una molécula que interactúa con una diana. Entre las interacciones se incluyen agonista y antagonista, tal como se definen en la presente memoria.

El término "opcional" u "opcionalmente" se refiere a que el suceso o circunstancia descrito posteriormente puede producirse, aunque no necesariamente, y que la descripción incluye casos en los que se produce el suceso o circunstancia y casos en los que no se produce.

30 "Enfermedad" y "estado de enfermedad" se refieren a cualquier enfermedad, condición, síntoma, trastorno o indicación.

35 Las expresiones "solvente orgánico inerte" o "solvente inerte" se refieren a que el solvente es inerte bajo las condiciones de la reacción que se describen conjuntamente con el mismo, incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetoniitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno o diclorometano, dicloroetano, éter dietílico, acetato de etilo, acetona, metiletilcetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, terc-butanol, dioxano, piridina. A menos que se indique lo contrario, los solventes utilizados en las reacciones de la presente invención son solventes inertes.

40 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a que resulta útil para preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y ni biológica ni de otro modo no deseable, e incluye lo que resulta aceptable para el uso farmacéutico tanto veterinario como humano.

45 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" de un compuesto se refiere a sales que son farmacéuticamente aceptables, tal como se define en la presente memoria, y que presentan la actividad farmacológica deseada del compuesto parental. Entre dichas sales se incluyen: sales de adición de ácido formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, o formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido benzenosulfónico, ácido benzoico, ácido canforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trimetilacético, o sales formadas al sustituirse un protón ácido presente en el compuesto parental por un ión metálico, por ejemplo un ión de metal alcalino, un ión de metal alcalino-térreo o un ión de aluminio, o que se coordina con una base orgánica o inorgánica. Entre las bases orgánicas aceptables se incluyen dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina, trometamina. Entre las bases inorgánicas aceptables se incluyen hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido potásico, carbonato sódico e hidróxido sódico. Las sales farmacéuticamente aceptables preferentes son las sales formadas a partir de ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, sodio, potasio, calcio, cinc y magnesio. Debe entenderse que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas de adición de solvente (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) tal como se define en la presente memoria, de la misma sal de adición de ácido.

La expresión "grupo protector" se refiere al grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo en un compuesto multifuncional de manera que puede llevarse a cabo una reacción química selectivamente en otro sitio reactivo no protegido en el sentido convencionalmente asociado en la química sintética. Determinados procedimientos de la presente invención se basan en grupos protectores para bloquear átomos de nitrógeno y/o oxígeno reactivos presentes en los reactivos. Por ejemplo, las expresiones "grupo protector de amino" y "grupo protector de nitrógeno" se utilizan intercambiamente en la presente memoria y se refieren a los grupos orgánicos destinados a proteger el átomo de nitrógeno frente a reacciones no deseables durante procedimientos sintéticos. Entre los grupos protectores de nitrógeno ejemplares se incluyen trifluoroacetilo, acetamido, bencilo (Bn), benciloxicarbonilo (carbobenciloxi, CBZ), p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo (BOC). El experto en la materia conocerá cómo seleccionar un grupo por su facilidad de eliminación y por su capacidad de resistir las reacciones siguientes.

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

El término "sujeto" se refiere a mamíferos y no mamíferos. El término "mamíferos" se refiere a cualquier elemento de la clase Mammalia, incluyendo seres humanos; primates no humanos, tales como chimpancés y otros primates y especies de mono; animales de granja, tales como vacas, caballos, ovejas, cabras y cerdos; animales domésticos, tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio, incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y cobayas. Entre los ejemplos de no mamíferos se incluyen aves. El término "sujeto" no se refiere a ninguna edad o sexo en particular.

Las expresiones "trastornos del tracto urinario" o "uropatía", utilizadas intercambiamente con "síntomas del tracto urinario", se refieren a los cambios patológicos en el tracto urinario. Entre los ejemplos de trastornos del tracto urinario se incluyen incontinencia, hipertrofia prostática benigna (HPB), prostatitis, hiperreflexia del detrusor, obstrucción de la salida, polaquiuria, nocturia, urgencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad pélvica, incontinencia de urgencia, uretritis, prostatodinia, cistitis e hipersensibilidad idiopática de la vejiga.

Las expresiones "estados de enfermedad asociados al tracto urinario" o "estados de enfermedad del tracto urinario" o "uropatía" utilizadas intercambiamente con "síntomas del tracto urinario" se refieren a los cambios patológicos en el tracto urinario, o disfunción del músculo liso de la vejiga urinaria o su innervación causadas por el almacenamiento o vaciado urinario. Entre los síntomas del tracto urinario se incluyen la vejiga hiperactiva (también conocida como hiperactividad del detrusor), la obstrucción de la salida, la insuficiencia de la salida y la hipersensibilidad pélvica.

La expresión "vejiga hiperactiva" o "hiperactividad del detrusor" incluye los cambios manifestados sintómicamente como urgencia, frecuencia, capacidad alterada de la vejiga, incontinencia, umbral de micción, contracciones inestables de la vejiga, espasticidad esfintérica, hiperreflexia del detrusor (vejiga neurogénica) e inestabilidad del detrusor.

La expresión "obstrucción de la salida" incluye la hipertrofia prostática benigna (HPB), la enfermedad de estenosis uretral, tumores, tasas de flujo bajas, dificultad para iniciar la micción, urgencia y dolor suprapúbico.

La expresión "insuficiencia de la salida" incluye la hipermotilidad uretral, la deficiencia esfintérica intrínseca, la incontinencia mixta y la incontinencia por estrés.

La expresión "hipersensibilidad pélvica" incluye el dolor pélvico, la cistitis (celular) intersticial, la prostatodinia, la prostatitis, la vulvadinia, la uretritis, la orquialgia y la vejiga hiperactiva.

La expresión "trastorno respiratorio" se refiere a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el asma y el broncoespasmo.

La expresión "trastorno gastrointestinal" ("trastorno GI") se refiere al síndrome del intestino irritable (SII), la enfermedad del intestino inflamatorio (EII), al trastorno cólico biliar y a otros trastornos biliares, al cólico renal, al SII con diarrea dominante y al dolor asociado a la distensión GI.

El término "dolor" incluye el dolor inflamatorio, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemaduras, migraña o cefaleas en racimo, lesión nerviosa, neuritis, neuralgias,

envenenamiento, dolor isquémico, cistitis intersticial, dolor del cáncer, infección vírica, parasitaria o bacteriana, lesión post-traumática o dolor asociado al síndrome del intestino irritable.

5 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto que, administrada en un sujeto para el tratamiento de un estado de enfermedad, resulta suficiente para llevar a cabo dicho tratamiento para el estado de enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará según el compuesto, estado de enfermedad bajo tratamiento, la gravedad o la enfermedad tratada, la edad y salud relativa del sujeto, la vía y forma de administración, el criterio del médico o veterinario responsable, y otros factores.

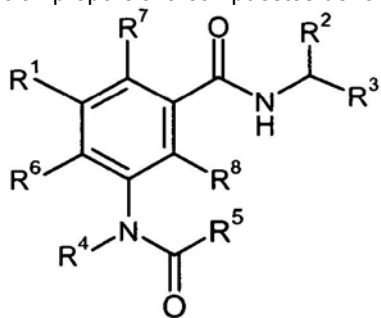
10 Las expresiones "las definidas anteriormente" y "las definidas en la presente memoria" en referencia a una variable incorporan como referencia la definición amplia de la variable, así como las definiciones preferentes, más preferentes y todavía más preferentes, en caso de existir.

15 El término "tratar" o "tratamiento" de un estado de enfermedad incluye: (i) prevenir el estado de enfermedad, es decir, causar que los síntomas clínicos del estado de enfermedad no se desarrollen en un sujeto que puede encontrarse expuesto o predispuesto al estado de enfermedad, pero que todavía no experimenta o manifiesta los síntomas del estado de enfermedad, (ii) inhibir el estado de enfermedad, es decir, detener el desarrollo del estado de enfermedad o sus síntomas clínicos, o (iii) aliviar el estado de enfermedad, es decir, causar una regresión temporal o permanente del estado de enfermedad o de sus síntomas clínicos.

20 Los términos "tratar", "contactar" y "reaccionar" en referencia a una reacción química se refieren a añadir o mezclar dos o más reactivos bajo condiciones apropiadas para producir el producto indicado y/o deseado. Debe apreciarse que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado puede no resultar necesariamente de manera directa de la combinación de dos reactivos que han sido añadidos inicialmente, es decir, puede existir uno o más intermediarios que se producen en la mezcla, que finalmente conducen a la formación del producto indicado y/o deseado.

30 En general, la nomenclatura utilizada en la presente solicitud se basa en AutoNom™ v.4.0, un sistema computerizado del Beilstein Institute para la generación de nomenclatura sistemática de la IUPAC. Las estructuras químicas mostradas en la presente memoria se prepararon utilizando el programa ISIS®, versión 2.2. Cualquier valencia abierta que aparezca en un átomo de carbono, oxígeno, azufre o nitrógeno en las estructuras de la presente memoria indica la presencia de un átomo de hidrógeno, a menos que se indique lo contrario. En el caso de que exista un centro quiral en una estructura, pero no se muestre ninguna estereoquímica específica para el centro quiral, ambos enantiómeros asociados al centro quiral se encuentran comprendidos por la estructura. En el caso de que una estructura mostrada en la presente memoria pueda existir en múltiples formas tautoméricas, la totalidad de dichos tautómeros se encuentra comprendida en la estructura.

En determinadas realizaciones, la invención proporciona compuestos de fórmula I:



40 en las que:

R¹ es: fenilo sustituido en la posición 4 con metilo o halo y sustituido opcionalmente en la posición 2 con halo:

R² es: hidrógeno o alquilo C₁₋₆; R³ es: alquilo-C₁₋₆, hidroxialquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, haloalquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, heteroarilo, heterociclilo o cicloalquil-C₃₋₇-alquilo-C₁₋₆, o R² y R³ conjuntamente forman un cicloalquilo-C₃₋₇,

45 R⁴ es: hidrógeno o alquilo C₁₋₆, o piridinilo,

50 R⁵ es: alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, alcoxi-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, aminoalquilo-C₁₋₆, oxetanilo sustituido opcionalmente una o dos veces con alquilo-C₁₋₆, fenilo sustituido opcionalmente una o dos veces con un grupo o grupos seleccionados independientemente de entre alquilo-C₁₋₆, halo, haloalquilo-C₁₋₆ y alcoxi-C₁₋₆, tienilo sustituido opcionalmente una o dos veces con un grupo o grupos seleccionados independientemente de entre alquilo-C₁₋₆ y alcoxi-C₁₋₆; furanilo sustituido opcionalmente una o dos veces con alquilo-C₁₋₆, tiazolilo sustituido opcionalmente una o dos veces con alquilo-C₁₋₆, oxazolilo sustituido opcionalmente una o dos veces con alquilo-C₁₋₆, isoxazolilo sustituido opcionalmente una o dos veces con un grupo o grupos

seleccionados independientemente de entre alquilo-C₁₋₆ y fenilo; pirazolilo sustituido opcionalmente una o dos veces con alquilo-C₁₋₆; tiadiazolilo sustituido opcionalmente una vez con alquilo-C₁₋₆; tetrahidropiraniilo, morfolinilo, piperidinilo sustituido opcionalmente con alquilo-C₁₋₆ o acetilo, piridinilo sustituido opcionalmente una o dos veces con alquilo C₁₋₆,

5 y R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógenos.

En determinadas realizaciones, se utilizan compuestos de fórmula (I) como sales farmacéuticamente aceptables.

10 En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es 4-metilfenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 2-cloro-4-fluoro-fenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo ó 2-cloro-4-metilfenilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es 4-metilfenilo ó 4-clorofenilo.

15 En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es 4-metilfenilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es 2-fluoro-4-metilfenilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es 2-cloro-4-fluorofenilo.

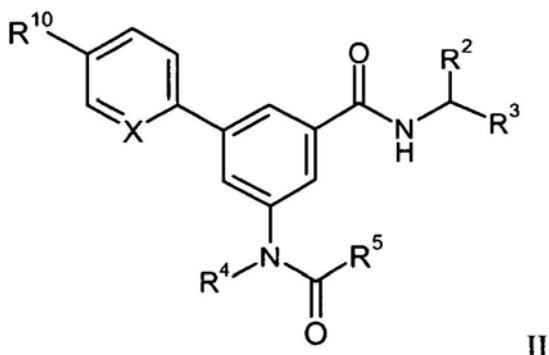
20 En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es 4-cloro-2-fluorofenilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es 2,4-diclorofenilo.

25 En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es 2,4-difluorofenilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es 2-cloro-4-metilfenilo.

En muchas realizaciones, los compuestos de fórmula I también pueden representarse por la fórmula II:



II

30 en la que:

X es: -CR^a, en la que R^a es hidrógeno, halo o metilo,

R¹⁰ es: metilo o halo, y

35 R², R³, R⁴ y R⁵ son tal como se define en la presente memoria.

En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R² es hidrógeno.

En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R² es alquilo C₁₋₆.

40 En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R² es metilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R² y R³ conjuntamente forman un cicloalquilo C₃₋₇.

45 En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R² y R³ conjuntamente forman un ciclopropilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R³ es: alquilo-C₁₋₆, alquiloxi-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, hidroxialquilo-C₁₋₆, alquil-C₁₋₆-sulfanil-alquilo-C₁₋₆, alquil-C₁₋₆-sulfonil-alquilo-C₁₋₆, aminoalquilo-C₁₋₆, N-alquilamino-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, N,N-dialquil-C₁₋₆-aminoalquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, fenilo sustituido opcionalmente, heteroarilo o heterociclilalquilo-C₁₋₆.

50 En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R³ es: alquiloxi-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, hidroxialquilo-C₁₋₆, heteroarilo o heterociclilalquilo-C₁₋₆.

En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R³ es alquiloxi-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆. Un alquiloxi-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆ es metoximetilo.

5 En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R³ es hidroxialquilo-C₁₋₆. Un hidroxialquilo-C₁₋₆ preferente es hidroximetilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R³ es heteroarilo.

10 En determinadas realizaciones en las que R³ es heteroarilo, dicho heteroarilo puede ser piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, 3-oxo-2,3-dihidroisoxazolilo, tetrazolilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[4,5-b]piridinilo y bencimidazolilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente una, dos o tres veces con un grupo o grupos seleccionados independientemente de entre alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, haloalquilo-C₁₋₆, halo, amino, N-alquilamino-C₁₋₆ o N,N-dialquilamino-C₁₋₆. Más preferentemente, dicho heteroarilo puede sustituirse opcionalmente
15 una o dos veces con un grupo o grupos seleccionados independientemente de entre metilo, etilo, n-propilo, flúor, cloro, trifluorometilo, amino, metilamino o dimetilamino.

20 En determinadas realizaciones, en las que R³ es heteroarilo, dicho heteroarilo puede ser piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo o tiazolilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente una o dos veces con un grupo o grupos seleccionados independientemente de entre metilo, etilo, n-propilo, flúor, cloro, amino, metilamino o dimetilamino.

25 En determinadas realizaciones, en las que R³ es heteroarilo, dicho heteroarilo puede ser piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente una o dos veces con un grupo o grupos seleccionados independientemente de entre metilo, flúor, cloro, amino, metilamino o dimetilamino.

En determinadas realizaciones en las que R³ es heteroarilo, dicho heteroarilo puede ser piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente una o dos veces con metilo.

30 En determinadas realizaciones en las que R³ es heteroarilo, dicho heteroarilo puede ser pirimidinilo o pirazinilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente una o dos veces con metilo.

35 En determinadas realizaciones en las que R³ es heteroarilo, dicho heteroarilo puede ser pirazinilo sustituido opcionalmente una o dos veces con metilo.

40 En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, en las que R³ es heteroarilo, dicho heteroarilo puede ser tiofén-2-ilo, piridín-2-ilo, piridín-3-ilo, piridín-4-ilo, oxazol-2-ilo, pirimidin-2-ilo, piridazín-4-ilo, pirazín-2-ilo, 5-metilpirazín-2-ilo, imidazol-1-ilo, pirazol-1-ilo, 3,5-dimetilpirazol-1-ilo, 2-metiltiazol-4-ilo, 3-(2-clorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, 3-(piridín-4-ilo)-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, piridazín-3-ilo, 2-metilpirazol-3-ilo, tiazol-5-ilo, 1-metilimidazol-2-ilo, 6-cloro-pirimidín-4-ilo, 4-etilo-[1,2,4]-triazol-3-ilo, 1,3,5-trimetilo-pirazol-4-ilo, 1,5-dimetilpirazol-4-ilo, 1,3-dimetilo-pirazol-4-ilo, 3-(2-metoxietil)-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, 3-(piridín-3-ilo)-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, tetrazol-5-ilo, pirazol-3-ilo, 4-amino-2-metilpirimidín-5-ilo, 2-amino-pirimidín-4-ilo, 6-metoxi-piridazín-3-ilo, 3-oxo-2,3-dihidro-isoxazol-5-ilo, 3-metilo-tiofén-2-ilo, 5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-ilo, 4-metil-isoxazol-3-ilo, 3-trifluorometilpirazol-1-ilo, 1-metilpirazol-3-ilo, 3-metilpirazol-1-ilo, 5-metil-3-trifluorometilo-pirazol-1-ilo, 5-ciclopropil-3-trifluorometilpirazol-1-ilo, imidazo[2,1-b]-tiazol-6-ilo, tiazol-4-ilo, 2-propilpirazol-3-ilo, 2-etilpirazol-3-ilo, 5-amino-piridazín-2-ilo, 3-amino-piridazín-2-ilo, 3-cloro-piridazín-2-ilo, 2-amino-pirimidin-5-ilo, 1-metilimidazol-4-ilo, 6-amino-piridín-3-ilo, 6-amino-piridazín-2-ilo, 2-amino-piridín-4-ilo, 2-dimetiloamino-pirimidín-5-ilo, 6-amino-piridín-2-ilo, 2-metiloamino-piridín-4-ilo, 2-dimetiloamino-piridín-4-ilo, 3-metil-2-dimetiloamino-piridín-4-ilo, pirimidín-5-ilo, 2-metilpiridín-4-ilo, 6-metiloamino-piridín-3-ilo, 6-dimetiloamino-piridín-3-ilo, 6-metiloamino-pirimidín-4-ilo, 6-dimetiloamino-piridín-3-ilo, 6-metiloamino-piridín-3-ilo, 2-metiloamino-pirimidin-5-ilo, 6-metilpiridín-3-ilo, 4-metiltiazol-2-ilo, 2,6-dimetilpiridín-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridín-2-ilo, 6-metilpiridín-2-ilo, 1-etilpirazol-3-ilo, 3-metilpiridín-2-ilo, 4-metiltiazol-5-ilo, 1-etilimidazol-2-ilo, 1-metilpirazol-4-ilo, imidazo[4,5-b]piridín-2-ilo, 3,5-difluoro-piridín-2-ilo, 6-fluoro-piridín-2-ilo, 1,5-dimetilpirazol-3-ilo, 5-metilpiridín-2-ilo, 6-trifluorometilpiridín-3-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 5-metilimidazol-2-ilo, 5-metoxi-benzimidazol-2-ilo, [1,2,4]triazol-3-ilo, 6-metilpiridazín-3-ilo, 1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-ilo ó 8-metilo-imidazo[1,2-a]piridín-2-ilo.

55 En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R³ es heterociclil-alquilo-C₁₋₆.

60 En realizaciones en las que R³ es heterociclil-alquilo-C₁₋₆, dicho heterociclil-alquilo-C₁₋₆ puede ser heterociclilmétilo, tal como morfolinometilo, piperidinilmétilo, piperazinilmétilo, tiomorfolinilmétilo, pirrolidinilmétilo o azetidiniilmétilo, la parte heterociclilo de los cuales puede sustituirse opcionalmente una o dos veces con un grupo o grupos seleccionados independientemente de entre metilo, metoxi, halo, metanosulfonilo, oxo o acetilo.

- 5 En realizaciones en las que R^3 es heterociclil-metil, such heterociclilmetil may be morfolín-4-il-metilo, 4-metanosulfonil-piperazín-1-il-metilo, 4-acetil-piperazín-1-il-metilo, piperidín-1-il, tiomorfolín-4-il-metilo, 4-metilpiperazín-1-il-metilo, 3-oxo-piperazín-1-il-metilo, 3-metoxi-piperidín-1-il-metilo, 4-metoxi-piperidín-1-il-metilo, 4-hidroxipiperidín-1-il-metilo, 1-oxotiomorfolín-4-il-metilo, 3-hidroxipirrolidín-1-il-metilo, azetidín-3-il-metilo, 4-metanosulfonil-piperidín-1-il-metilo, 4-fluoro-piperidín-1-il-metilo, 4-acetil-3-metil-piperazín-1-il-metilo, 4-acetil-3,5-dimetil-piperazín-1-il-metilo, 2,6-dimetil-morfolín-4-il-metilo, 4,4-difluoro-piperidín-1-il-metilo, 3-fluoro-piperidín-1-il-metilo, 4-metil-4-hidroxi-piperidín-1-il-metilo, ó 3-fluoro-4-metoxi-piperidín-1-il-metilo.
- 10 En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R^3 es hidroximetilo, metoximetilo o pirazín-2-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R^3 es hidroximetilo, metoximetilo, pirazín-2-ilo o morfolín-4-ilmetilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R^3 es hidroximetilo, metoximetilo, pirazín-2-ilo ó 5-metil-pirazín-2-ilo.
- 15 En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R^3 es hidroximetilo, metoximetilo, pirazín-2-ilo, 5-metil-pirazín-2-ilo, 6-metilpiridazín-3-ilo ó 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R^3 es hidroximetilo, metoximetilo, 5-metil-pirazín-2-ilo, 2-metilpirimidín-5-ilo, 5-metilpirimidín-2-ilo, hidroximetilo o metoximetilo.
- 20 En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R^3 es hidroximetilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R^3 es metoximetilo.
- 25 En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R^3 es pirazín-2-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R^3 es 5-metilpirazín-2-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R^3 es morfolín-4-ilmetilo.
- 30 En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R^3 es 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R^3 es 2-metilpirimidín-5-ilo.
- 35 En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R^3 es 6-metilpiridazín-3-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R^4 es hidrógeno.
- En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R^4 es alquilo- C_{1-6} .
- 40 En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R^4 es cicloalquilo- C_{3-7} .
- En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R^4 es cicloalquilo- C_{3-7} .
- 45 En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R^4 es pirimidinilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R^4 es metilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R^4 es etilo.
- 50 En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R^4 es hidrógeno, metilo, etilo o pirimidín-4-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R^4 es hidrógeno, metilo o etilo.
- 55 En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R^4 es metilo o etilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R^4 es hidrógeno o metilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R^5 es alquilo- C_{1-6} .
- 60 En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R^5 es alcoxi- C_{1-6} .

- En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R⁵ es cicloalquilo-C₃₋₇.
- 5 En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R⁵ es oxetanilo sustituido opcionalmente una o dos veces con alquilo-C₁₋₆.
- En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R⁵ es alcoxi-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆.
- En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R⁵ es cicloalquil-C₃₋₇-alquilo-C₁₋₆.
- 10 En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R⁵ es fenilo sustituido opcionalmente una o dos veces con un grupo o grupos seleccionados independientemente de entre alquilo-C₁₋₆, halo, haloalquilo-C₁₋₆ y alcoxi-C₁₋₆.
- En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R⁵ es tienilo sustituido opcionalmente una o dos veces con un grupo o grupos seleccionados independientemente de entre alquilo-C₁₋₆ y alcoxi-C₁₋₆.
- 15 En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R⁵ es furanilo sustituido opcionalmente una o dos veces con alquilo-C₁₋₆.
- En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R⁵ es tiazolilo sustituido opcionalmente una o dos veces con alquilo-C₁₋₆.
- 20 En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R⁵ es oxazolilo sustituido opcionalmente una o dos veces con alquilo-C₁₋₆.
- 25 En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R⁵ es isoxazolilo sustituido opcionalmente una o dos veces con un grupo o grupos seleccionados independientemente de entre alquilo-C₁₋₆ y fenilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R⁵ es pirazolilo sustituido opcionalmente una o dos veces con alquilo-C₁₋₆.
- 30 En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R⁵ es tiadiazolilo sustituido opcionalmente una o dos veces con alquilo-C₁₋₆.
- En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R⁵ es tetrahidropiranilo.
- 35 En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R⁵ es morfolinilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R⁵ es piperidinilo sustituido opcionalmente con alquilo-C₁₋₆ o acetilo.
- 40 En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R⁵ es pirazinilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R⁵ es piridinilo sustituido opcionalmente una o dos veces con alquilo-C₁₋₆.
- 45 En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R⁵ es alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇ o cicloalquil-C₃₋₇-alquilo-C₁₋₆.
- En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R⁵ es alquilo-C₁₋₆ o cicloalquilo-C₃₋₇.
- 50 En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R⁵ es alquilo ramificado C₃₋₅, tal como isopropilo, isobutilo y terc-butilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R⁵ es metilo, etilo, isopropilo, isobutilo o terc-butilo.
- 55 En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R⁵ es isopropilo, isobutilo o terc-butilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R⁵ es isopropilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R⁵ es isobutilo.
- 60 En determinadas realizaciones de fórmula I ó II, R⁵ es terc-butilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula II, R¹⁰ es metilo.

En determinadas realizaciones de fórmula II, R¹⁰ es halo.

En determinadas realizaciones de fórmula II, X es CR^a.

5 En determinadas realizaciones de fórmula II, X es CR^a y R^a es hidrógeno o halo.

En determinadas realizaciones de fórmula II, X es CH.

10 En el caso de que cualquiera de entre R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R¹⁰ y R^a sea alquilo o contenga una fracción alquilo, dicho alquilo preferentemente es alquilo inferior, es decir alquilo-C₁-C₆, y más preferentemente alquilo-C₁-C₄.

En determinadas realizaciones, el compuesto se selecciona de entre el grupo que consiste de:

15 [5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-amida de ácido 4-metil-tiofén-2-carboxílico, [5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-amida de ácido 5-metil-tiofén-2-carboxílico ácido, [5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-amida de ácido furán-2-carboxílico ácido, [5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-amida de ácido tiofén-2-carboxílico ácido, (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-benzoilamino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, [5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-amida de ácido piridín-2-carboxílico, (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(ciclohexanocarbonil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(2,4-dimetil-benzoilamino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(2-cloro-4-fluoro-benzoilamino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(2-cloro-4-trifluorometil-benzoilamino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, [5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-amida de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico, [5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-amida de ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico, [5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-amida de ácido 3-metil-tiofén-2-carboxílico, [5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-amida de ácido 2,5-dimetil-2*H*-pirazol-3-carboxílico, [5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-amida de ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico, [5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-amida de ácido 4-metoxi-tiofén-3-carboxílico, (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-(metil-propionil-amino)-bifenil-3-carboxílico, ((R)-1-metil-2-morpholin-4-il-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-(metil-propionil-amino)-bifenil-3-carboxílico, (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5-(acetil-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5-(acetil-etil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5-[(2-metoxi-acetil)-metil-amino]-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5-(acetil-pirimidín-4-il-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-(propionil-pirimidín-4-il-amino)-bifenil-3-carboxílico, (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5-(isobutiril-pirimidín-4-il-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, etil-[4'-metil-5-(1-pirazín-2-il-etilcarbamoil)-bifenil-3-il]-amida de ácido pirazín-2-carboxílico, *N*-etil-*N*-[5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-isonicotinamida, (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5-[etil-(3-metil-butiril)-amino]-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, (2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-[etil-(3-metil-butiril)-amino]-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, *N*-etil-*N*-[4'-metil-5-(1-pirazín-2-il-etilcarbamoil)-bifenil-3-il]-nicotinamida, (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5-[(2,2-dimetil-propionil)-metil-amino]-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5-(isobutiril-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5-(ciclopropanocarbonil-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, isobutil-éster de ácido etil-[4'-metil-5-(1-pirazín-2-il-etilcarbamoil)-bifenil-3-il]-carbámico, metil-[4'-metil-5-(1-pirazín-2-il-etilcarbamoil)-bifenil-3-il]-amida de ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico, isopropil-éster de ácido etil-[4'-metil-5-(1-pirazín-2-il-etilcarbamoil)-bifenil-3-il]-carbámico, (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5-(etil-isobutiril-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, metil-éster de ácido etil-[4'-metil-5-(1-pirazín-2-il-etilcarbamoil)-bifenil-3-il]-carbámico, ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(isobutiril-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, etil-[4'-metil-5-(1-pirazín-2-il-etilcarbamoil)-bifenil-3-il]-amida de ácido tetrahidro-pirán-4-carboxílico, ácido (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5-isobutirilamino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, metil-[4'-metil-5-(1-pirazín-2-il-etilcarbamoil)-bifenil-3-il]-amida de ácido tetrahidro-pirán-4-carboxílico, [4'-cloro-5-(1-pirazín-2-il-etilcarbamoil)-bifenil-3-il]-metil-amida de ácido morfólin-4-carboxílico, (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 4'-cloro-5-(3-etil-1-metil-ureido)-bifenil-3-carboxílico, (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-[metil-(2-metil-butiril)-amino]-bifenil-3-carboxílico, (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5-[(2-etil-butiril)-metil-amino]-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5-[(2,2-dimetil-butiril)-metil-amino]-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, ácido ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(etil-isobutiril-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, ácido ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(ciclopentanocarbonil-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5-(ciclopentanocarbonil-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5-(ciclohexanocarbonil-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-[metil-(2-metil-butiril)-amino]-bifenil-3-carboxílico, (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 2'-cloro-5-(isobutiril-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-5-(isobutiril-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, (pirazín-2-il-metil)-amida de ácido 2'-cloro-5-(isobutiril-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 4'-cloro-5-(trimetil-ureido)-bifenil-3-carboxílico, (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 2'-fluoro-5-(isobutiril-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-fluoro-5-(isobutiril-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, (pirazín-2-il-metil)-amida de ácido 2'-fluoro-5-(isobutiril-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, metil-[4'-metil-5-(1-pirazín-2-il-etilcarbamoil)-bifenil-3-il]-amida de ácido 1-acetil-

5 piperidín-4-carboxílico, pirazín-2-ilmetil)-amida de ácido 5-(isobutilil-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, ((R)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2',4'-dicloro-5-(isobutilil-metil-amino)-bifenil-3-carboxílico, (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 2',4'-dicloro-5-(isobutilil-metil-amino)-bifenil-3-carboxílico, ((R)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2',4'-difluoro-5-(isobutilil-metil-amino)-bifenil-3-carboxílico, (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 2',4'-difluoro-5-(isobutilil-metil-amino)-bifenil-3-carboxílico.

10 La invención proporciona además compuestos de fórmula I ó II tal como se define en la presente memoria, para la utilización en el tratamiento de una enfermedad o condición mediada o de otro modo asociada a un antagonista del receptor P2X₃, antagonista del receptor P2X_{2/3}, o ambos, comprendiendo el tratamiento la administración en un sujeto que lo necesita de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

15 La enfermedad puede ser una enfermedad genitourinaria o una enfermedad del tracto urinario. En otros casos la enfermedad puede ser una enfermedad asociada a dolor. La enfermedad del tracto urinario puede ser: una capacidad reducida de la vejiga, micción frecuente, incontinencia de urgencia, incontinencia por estrés, hiperreactividad de la vejiga, hipertrofia prostática benigna, prostatitis, hiperreflexia del detrusor, polaquiuria, nicturia, urgencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad pélvica, uretritis, síndrome del dolor pélvico, prostatodinia, cistitis o hipersensibilidad idiopática de la vejiga.

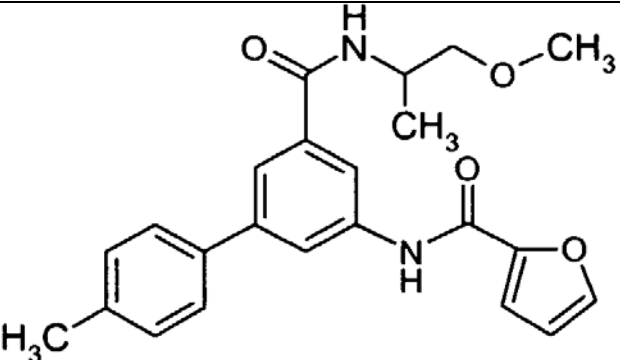
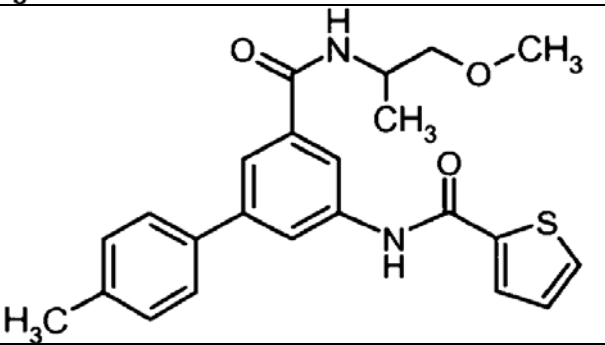
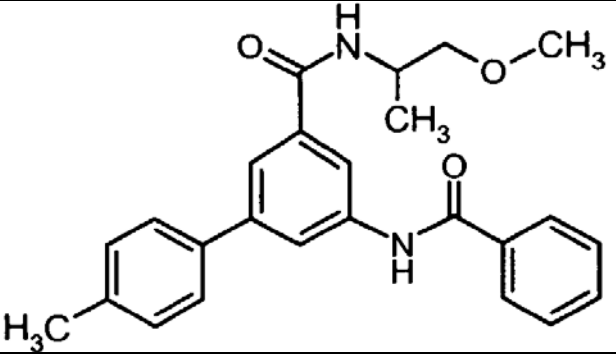
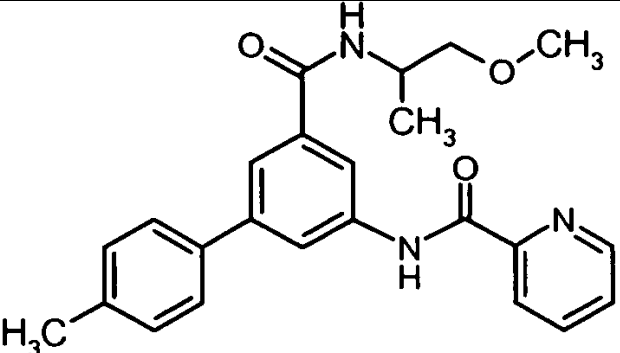
20 La enfermedad asociada al dolor puede ser: dolor inflamatorio, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemaduras, migraña o cefaleas en racimo, lesión nerviosa, neuritis, neuralgias, envenenamiento, dolor isquémico, cistitis intersticial,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

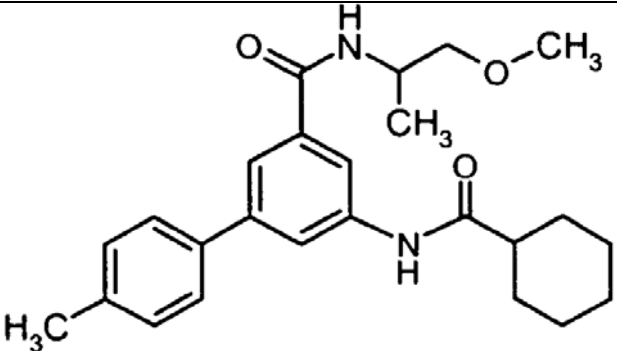
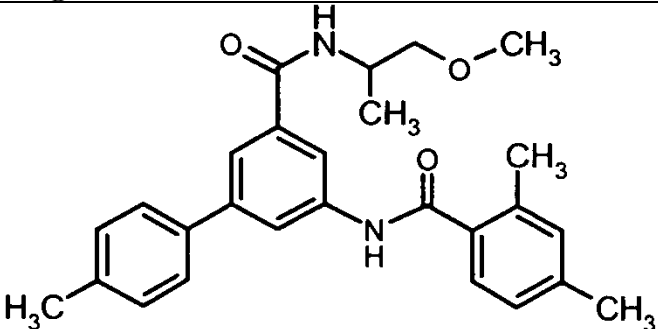
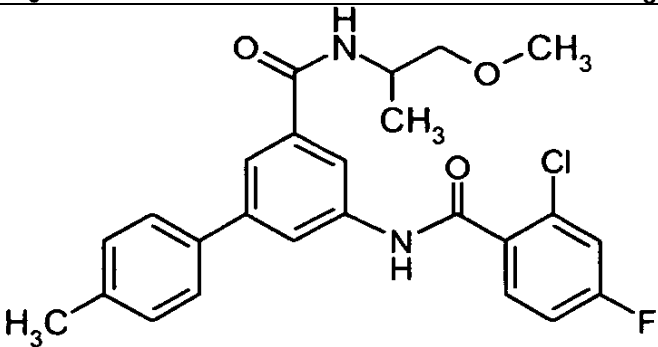
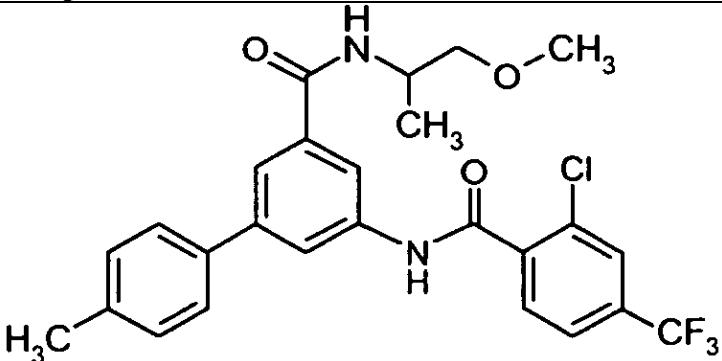
25 La enfermedad puede ser un trastorno respiratorio, tal como el trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC), el asma o el broncoespasmo, o un trastorno gastrointestinal (GI), tal como el síndrome del intestino irritable (SII), la enfermedad del intestino inflamatorio (EII), el trastorno cólico biliar y otros trastornos biliares, el cólico renal, el SII con diarrea dominante y el dolor asociado a la distensión GI.

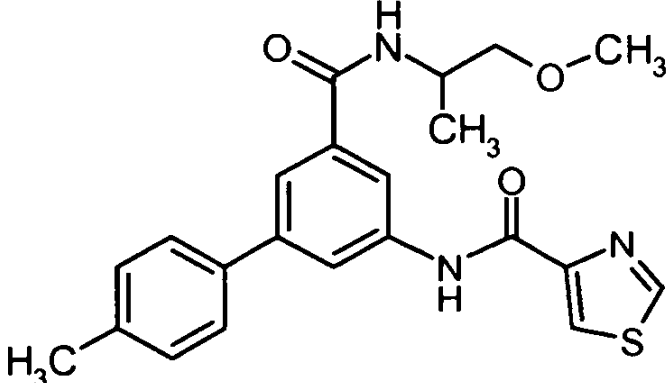
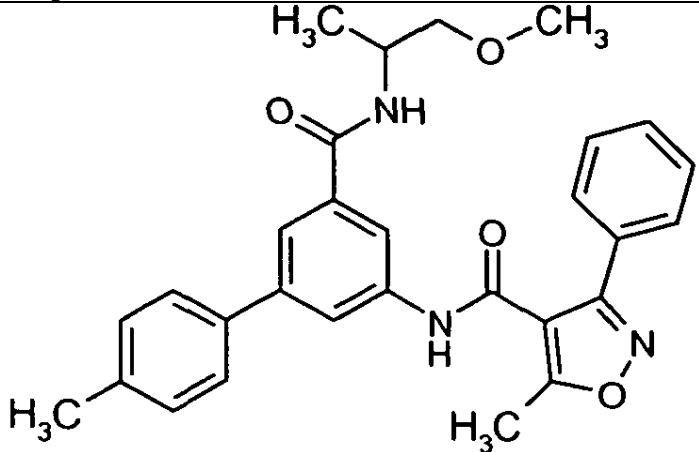
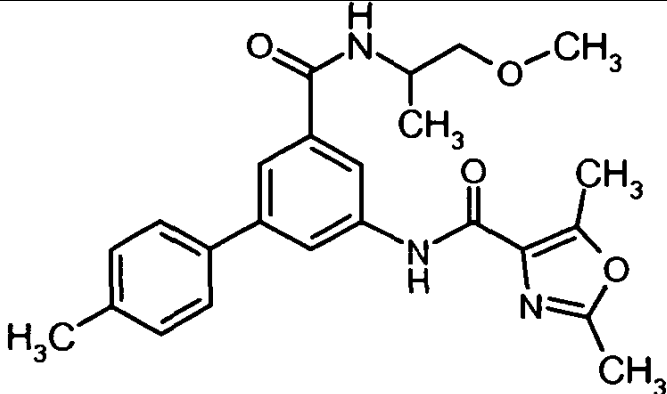
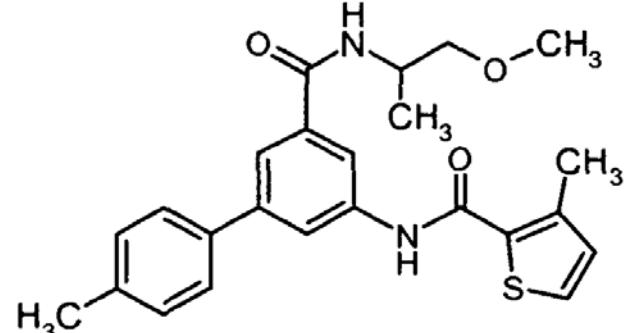
30 Se muestran en la Tabla 1 compuestos representativos según los métodos de la invención, con los valores de pIC₅₀ para el receptor P2X₃.

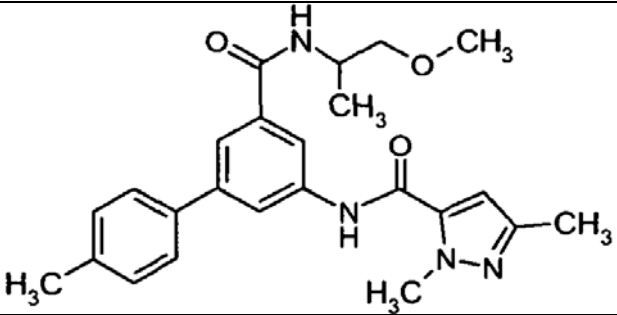
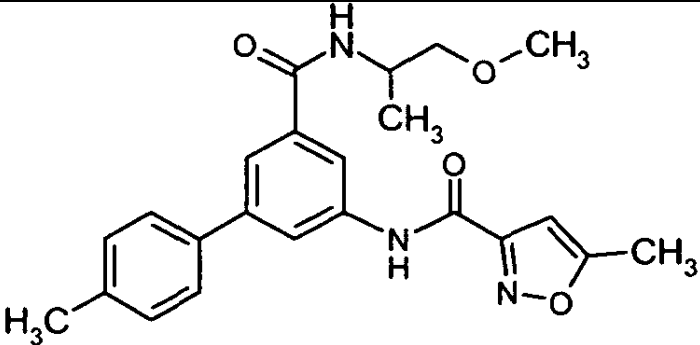
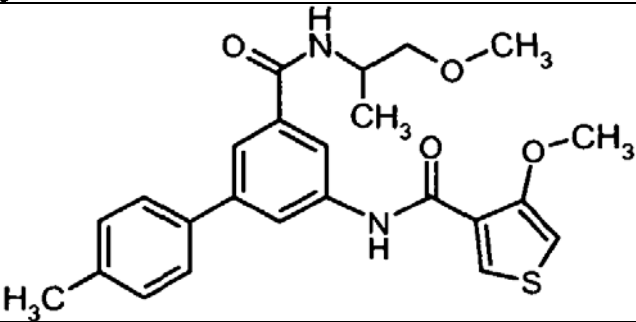
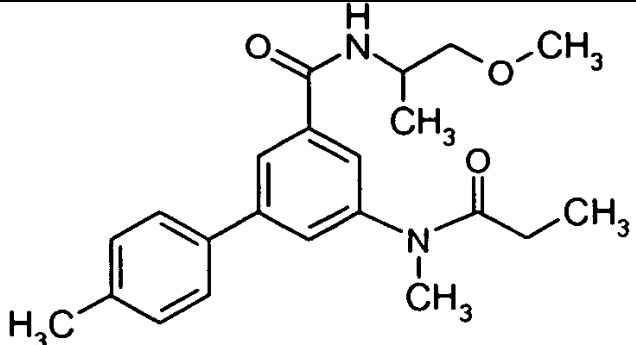
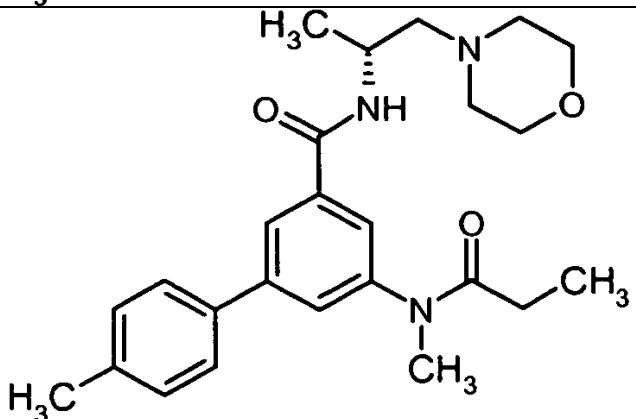
TABLA 1

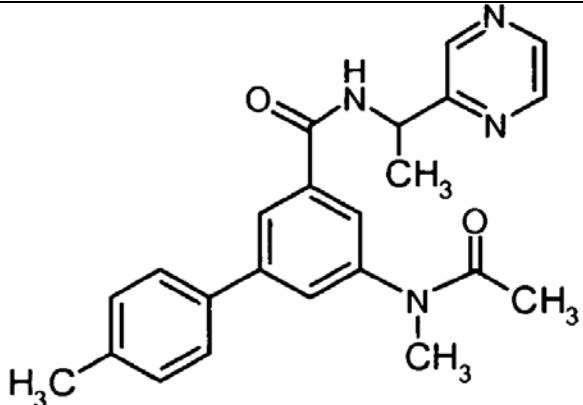
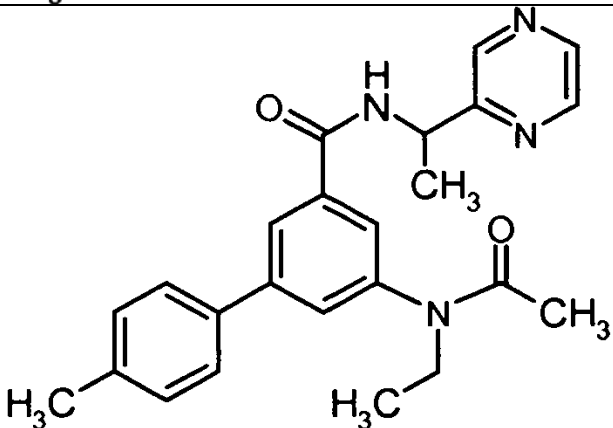
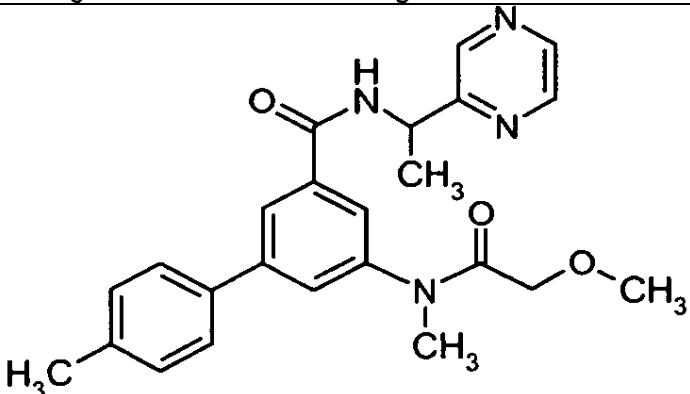
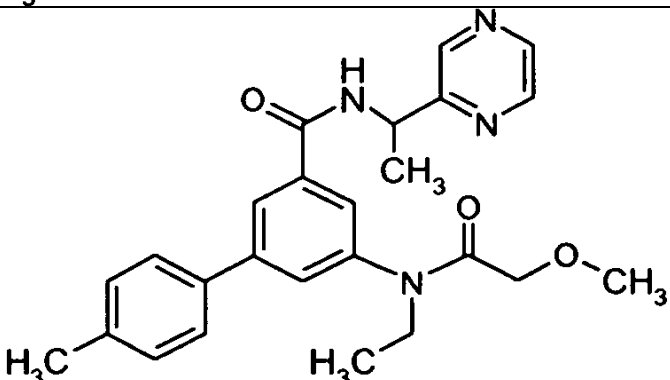
Nº	Estructura	Nombre	P2X ₃
1		[5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-amida de ácido 4-metil-tiofén-2-carboxílico	6,31
2		[5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-amida de ácido 5-metil-tiofén-2-carboxílico	5,2

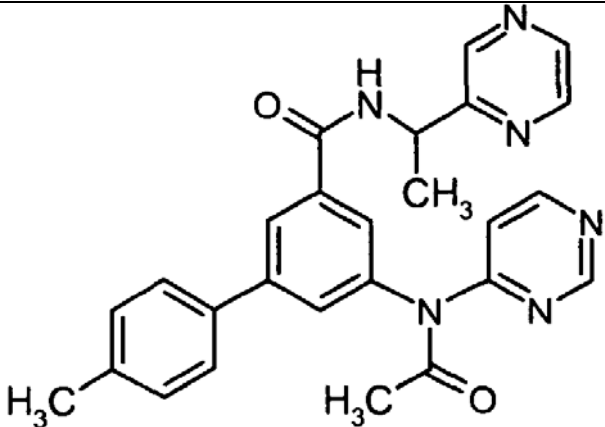
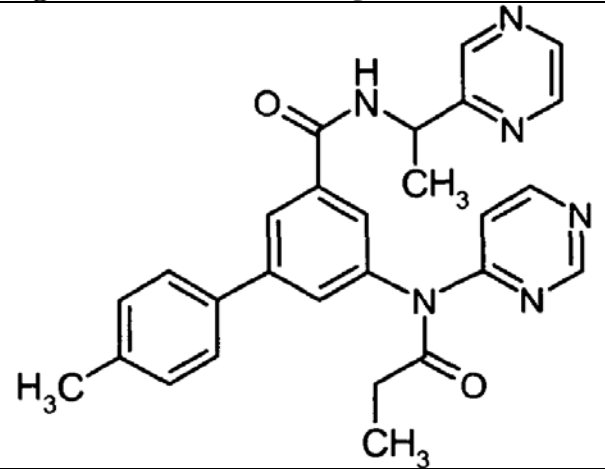
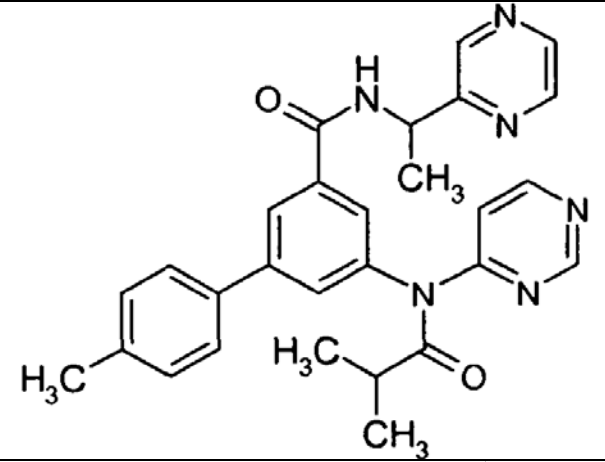
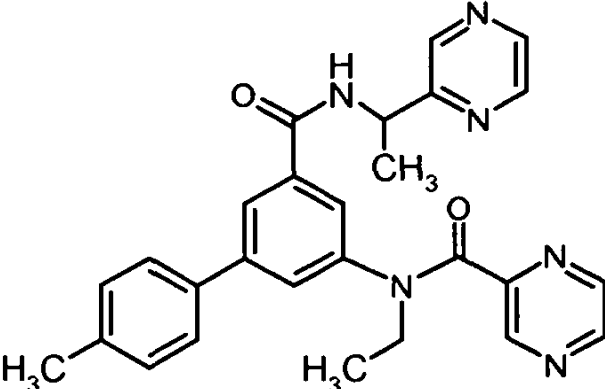
3		[5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-amida de ácido furán-2-carboxílico	5,66
4		[5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-amida de ácido tiofén-2-carboxílico	5,51
5		(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-benzoilamino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	5,69
6		[5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-amida de ácido piridín-2-carboxílico	5,62

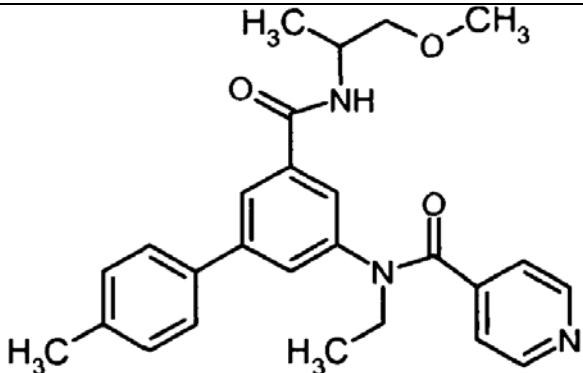
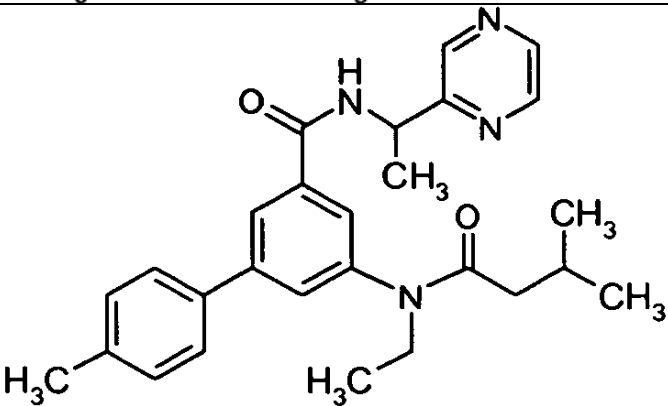
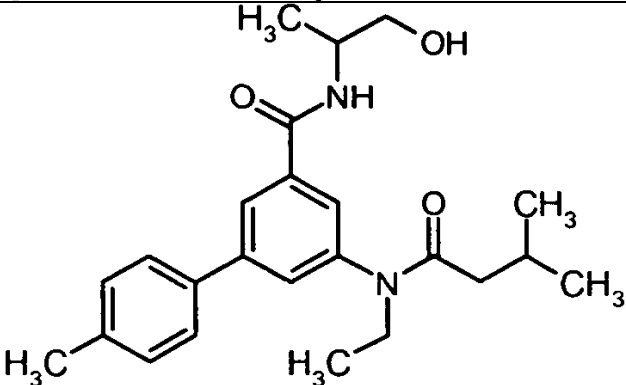
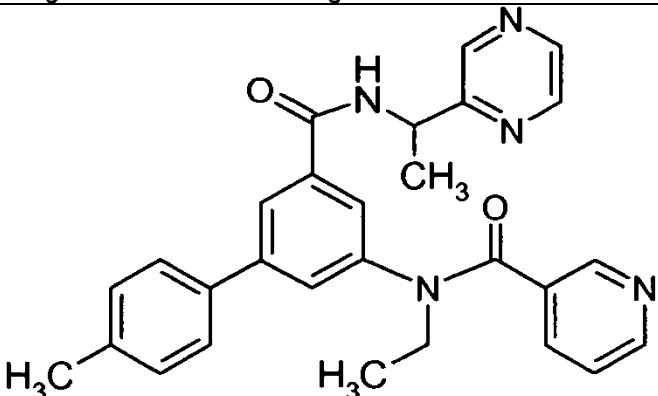
7		(2-metoxi-1-metil-etil)- amida de ácido 5- (ciclohexanocarbonil- amino)-4'-metil-bifenil-3- carboxílico	5,49
8		(2-metoxi-1-metil-etil)- amida de ácido 5-(2,4- dimetil-benzoilamino)-4'- metil-bifenil-3-carboxílico	5,35
9		(2-metoxi-1-metil-etil)- amida de ácido 5-(2- cloro-4-fluoro- benzoilamino)-4'-metil- bifenil-3-carboxílico	5,44
10		(2-metoxi-1-metil-etil)- amida de ácido 5-(2- cloro-4-trifluorometil- benzoilamino)-4'-metil- bifenil-3-carboxílico	5,87

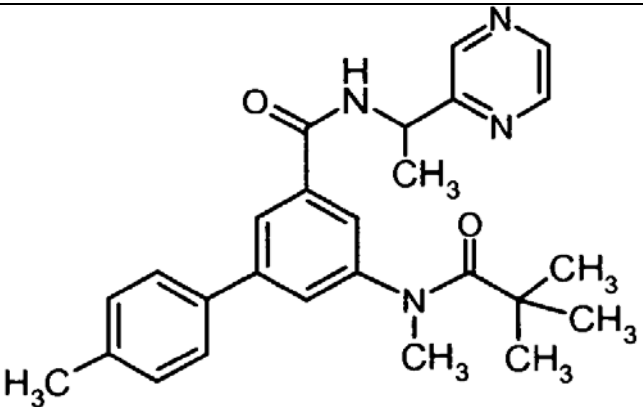
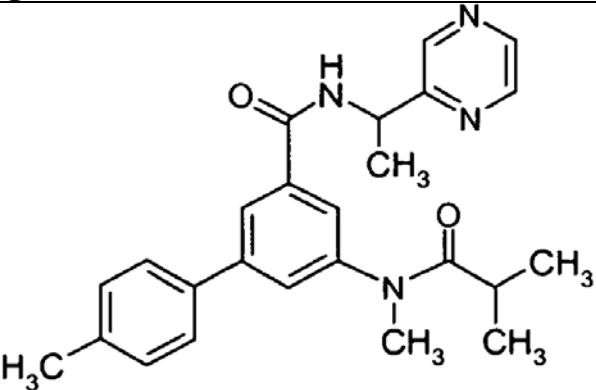
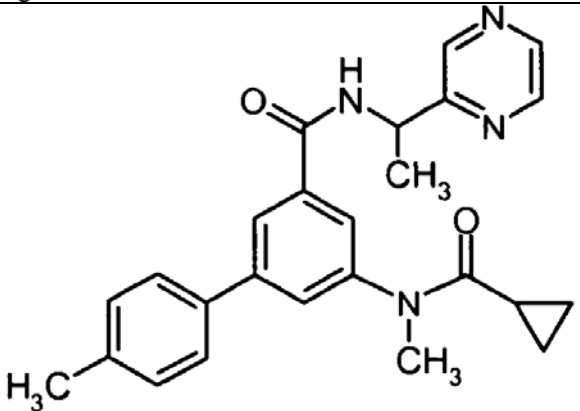
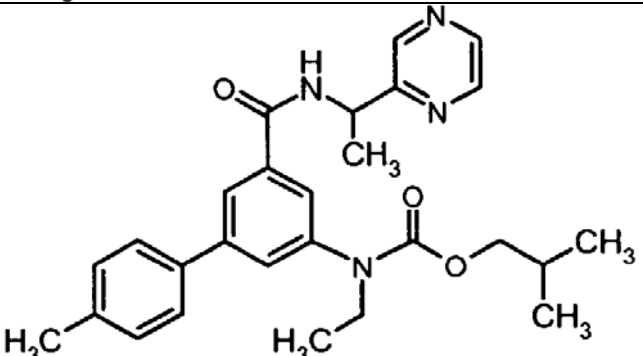
11		[5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-amida de ácido tiazol-4-carboxílico	5,56
12		[5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-amida de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico	5,59
13		[5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-amida de ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico	5,93
14		[5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-amida de ácido 3-metil-tiofén-2-carboxílico	5,35

15		[5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-amida de ácido 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico	5,34
16		[5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-amida de ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico	5,4
17		[5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-amida de ácido 4-metoxi-tiofén-3-carboxílico	5,87
18		(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-(metil-propionilamino)-bifenil-3-carboxílico	5,35
19		((R)-1-metil-2-morfolín-4-il-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-(metil-propionil-amino)-bifenil-3-carboxílico	6,88

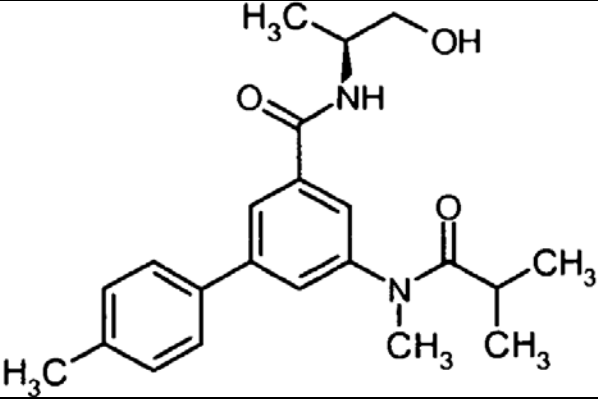
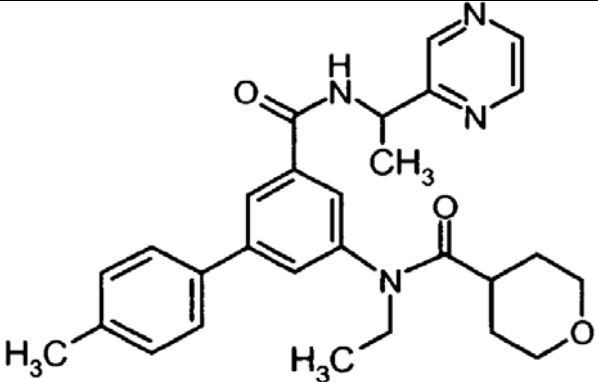
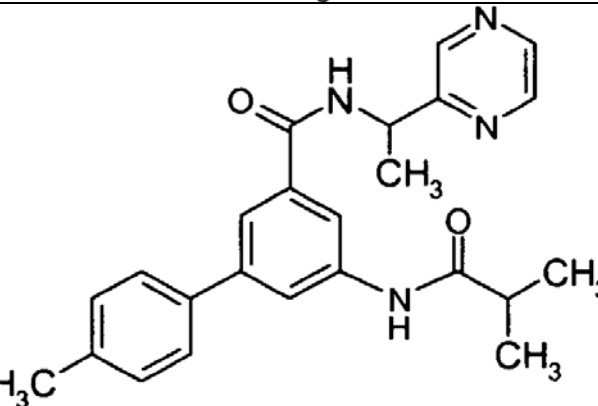
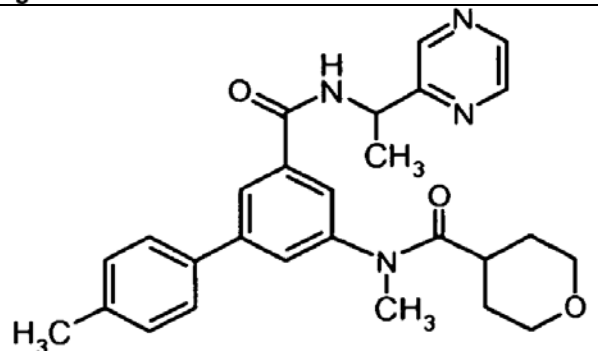
20		(1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5-(acetil-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	6,05
21		(1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5-(acetil-etil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	7,28
22		(1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5[(2-metoxi-acetil)-metil-amino]-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	6,69
23		(1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5[etil-(2-metoxi-acetil)-amino]-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	6,5

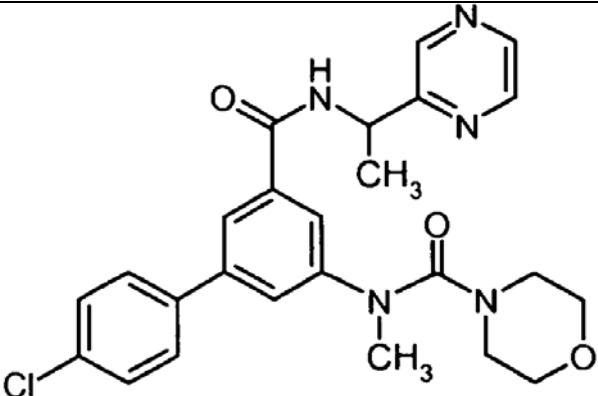
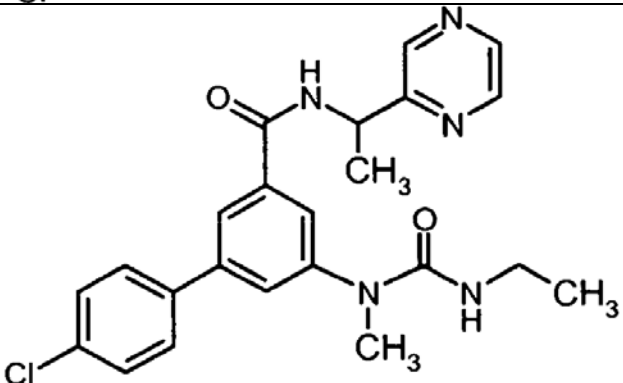
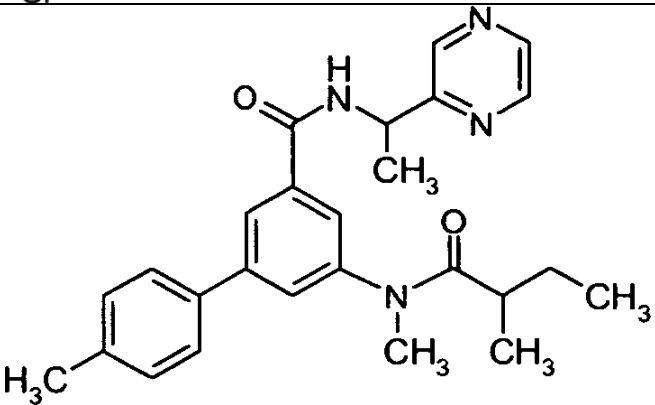
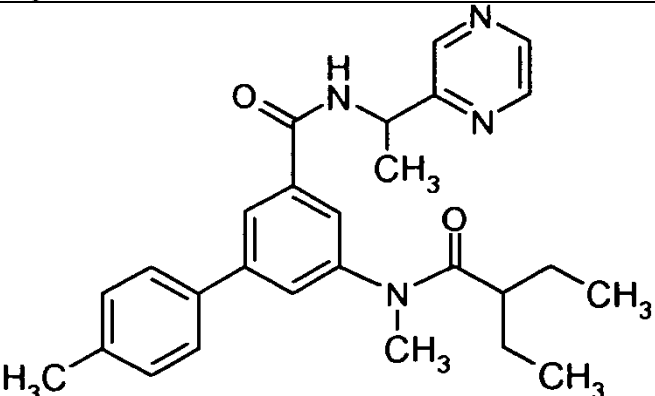
24		(1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5-(acetil-pirimidín-4-il-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	6,31
25		(1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-(propionil-pirimidín-4-il-amino)-bifenil-3-carboxílico	6,16
26		(1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5-(isobutil-pirimidín-4-il-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	6,99
27		etil-[4'-metil-5-(1-pirazín-2-il-etilcarbamoil)-bifenil-3-il]-amida de ácido pirazín-2-carboxílico	5,35

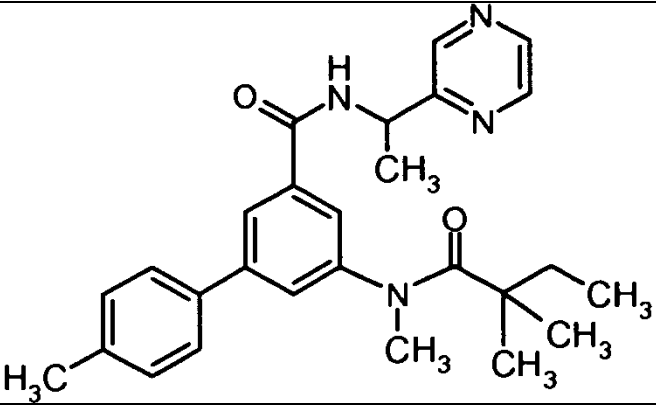
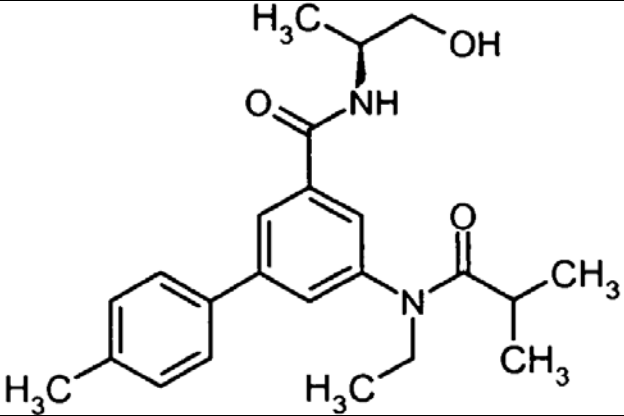
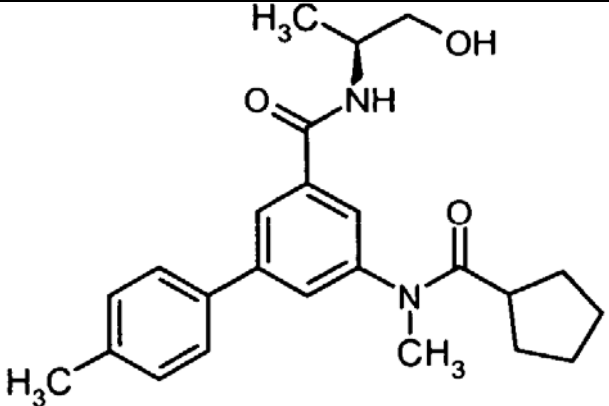
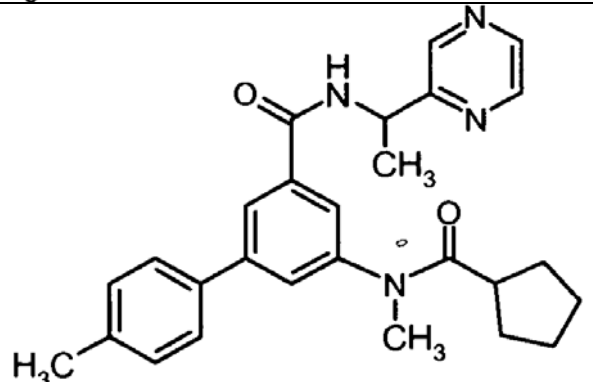
28		N-Etil-N-[5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3il]-isonicotinamida	5,4
29		(1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5[etil-(3-metil-butiril)-amino]-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	7,38
30		(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5[etil-(3-metil-butiril)-amino]-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	7,33
31		N-Etil-N-[4'-metil-5(1-pirazín-2-il-etilcarbamoil)-bifenil-3-il]-nicotinamida	5,91

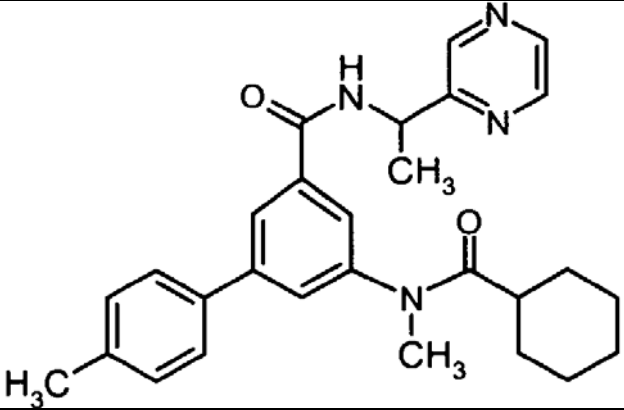
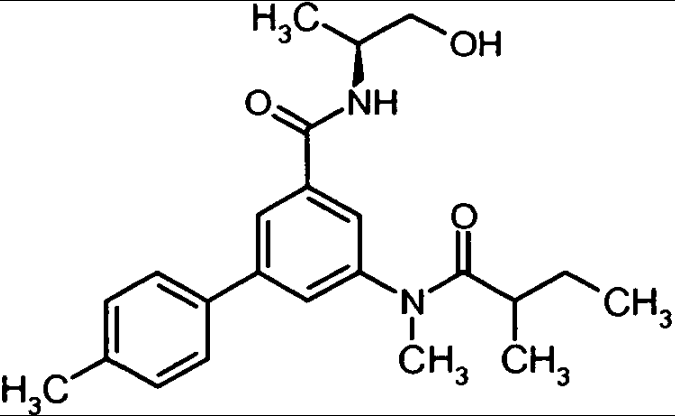
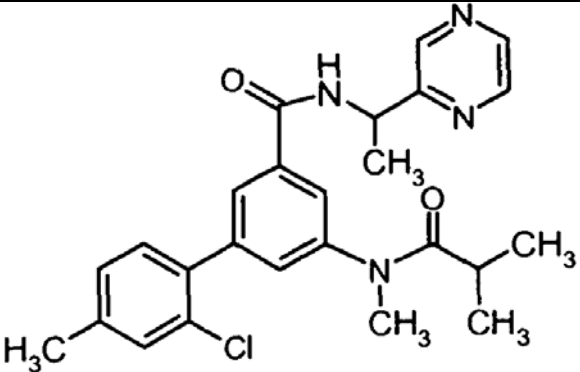
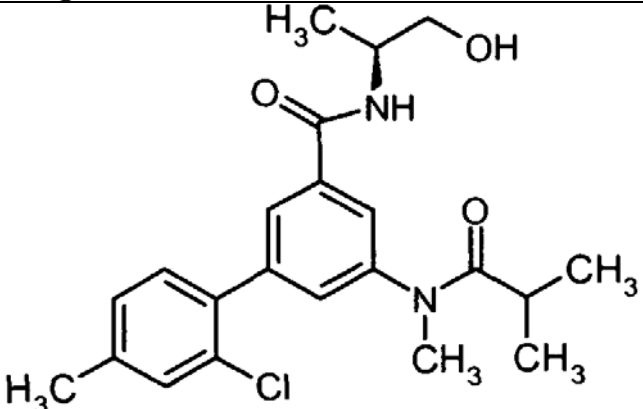
32		(1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5[(2,2-dimetilpropionil)-metil-amino]-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	8,01
33		(1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5-(isobutirilmetil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	8,3
34		(1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5-(ciclopropanocarbonilmetil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	7,97
35		Isobutil-éster de ácido etil-[4'-metil-5(1-pirazín-2-il-etilcarbamoil)-bifenil-3-il]-carbámico	6,82

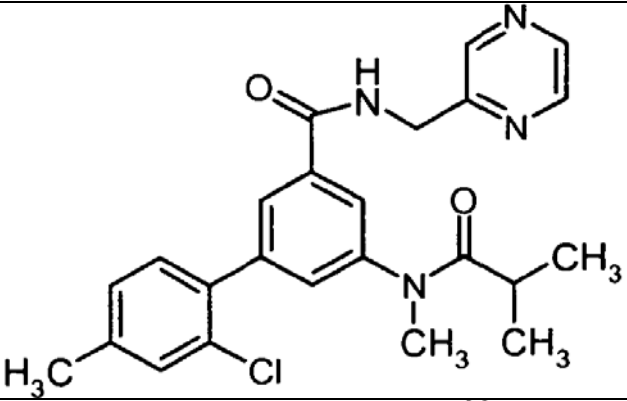
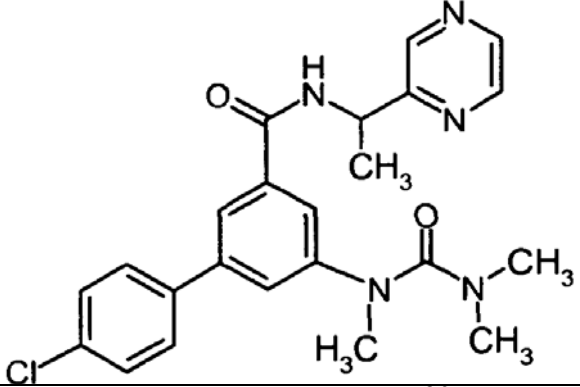
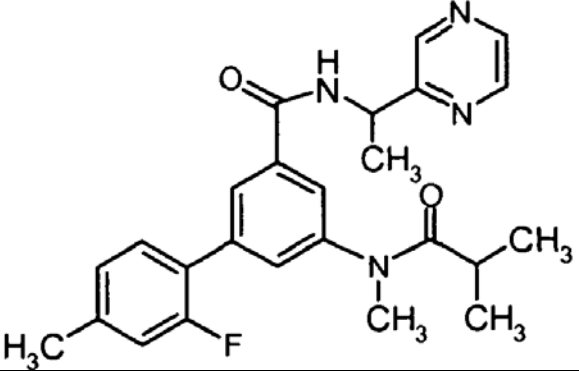
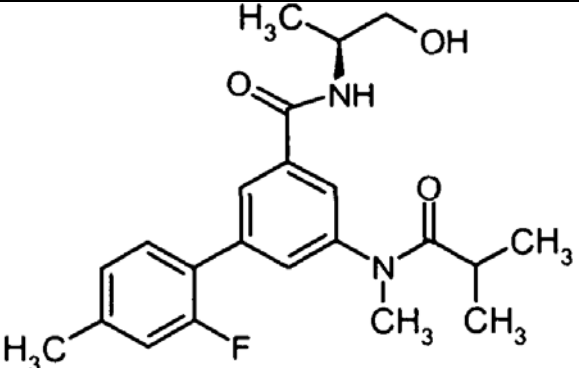
36		metil-[4'-metil-5(1-pirazín-2-il-etilcarbamoil)-bifenil-3-il]-amida de ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico	5,3
37		Isopropil-éster de ácido etil-[4'-metil-5(1-pirazín-2-il-etilcarbamoil)-bifenil-3-il]-carbámico	7,12
38		(1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5-(etil-isobutiril-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	8,11
39		Metil-éster de ácido etil-[4'-metil-5(1-pirazín-2-il-etilcarbamoil)-bifenil-3-il]-carbámico	7,28

40		((S)-2-hidroxi-1-metiletil)-amida de ácido 5-(isobutilil-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	8,3
41		etil[4'-metil-5-(1-pirazín-2-il-etilcarbamoil)-bifenil-3-il]-amida de ácido tetrahidro-pirán-4-carboxílico	6,86
42		(1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5-isobutilamino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	5,53
43		metil-[4'-metil-5(1-pirazín-2-il-etilcarbamoil)-bifenil-3-il]-amida de ácido tetrahidro-pirán-4-carboxílico	5,86

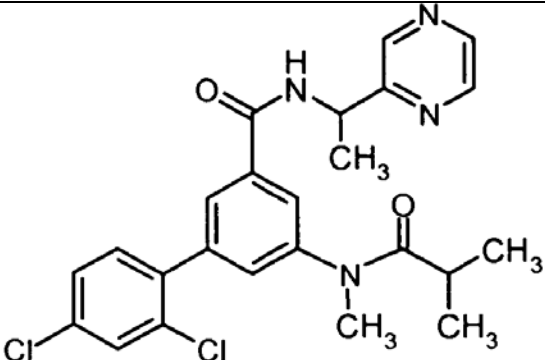
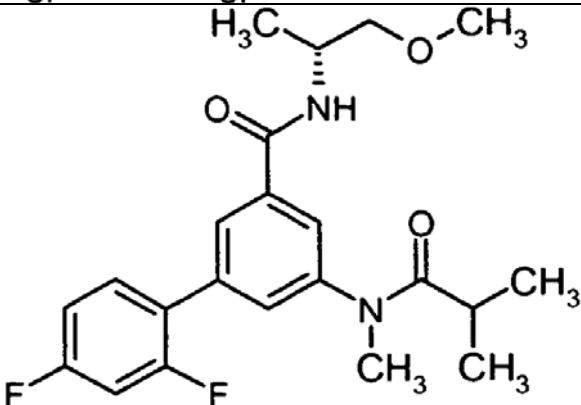
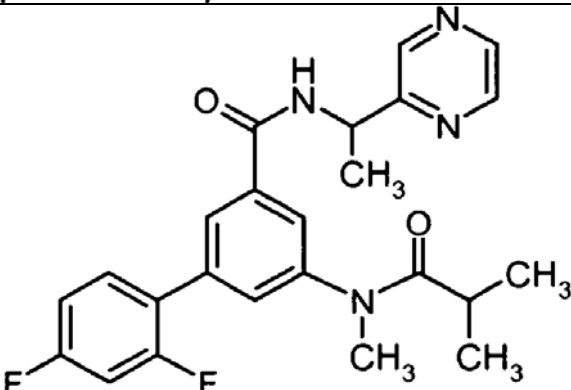
44		[4'-cloro-5-(1-pirazín-2-il-etilcarbamoil)-bifenil-3-il]-metil-amida de ácido morfólin-4-carboxílico	5,17
45		(1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 4'-cloro-5-(3-etil-1-metil-ureido)-bifenil-3-carboxílico	5,38
46		(1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 4'-metil-5[metil-(2-metil-butiril)-amino]-bifenil-3-carboxílico	8,04
47		(1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5[(2-etil-butiril)-metil-amino]-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	7,12

48		(1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5[(2,2-dimetil-butiril)-metil-amino]-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	7,55
49		((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(etil-isobutiril-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	8,38
50		((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(ciclopentanocarbonil-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	7,85
51		(1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5-(ciclopentanocarbonil-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	7,57

52		(1-pirazin-2-il-etil)-amida de ácido 5-(ciclohexanocarbonyl-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	5,9
53		((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5[metil-(2-metil-butiril)-amino]-bifenil-3-carboxílico	7,37
54		(1-pirazin-2-il-etil)-amida de ácido 2'-cloro-5-(isobutiril-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	6,29
55		2((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-5-(isobutiril-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	5,53

56		(pirazín-2-ilmetil)-amida de ácido 2'-cloro-5-(isobutilil-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	5,6
57		(1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 4'-cloro-5-(trimetil-ureido)-bifenil-3-carboxílico	6,26
58		(1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 2'-fluoro-5-(isobutilil-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	8,25
59		((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-fluoro-5-(isobutilil-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	8,16

60		(pirazín-2-ilmetil)-amida de ácido 2'-fluoro-5-(isobutiril-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	7,8
61		metil-[4'-metil-5(1-pirazín-2-il-etilcarbamoil)-bifenil-3-il]-amida de ácido 1-acetil-piperidín-4-carboxílico	5,7
62		(pirazín-2-ilmetil)-amida de ácido 5-(isobutiril-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	8,14
63		((R)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2',4'-dicloro-5-(isobutiril-metil-amino)-bifenil-3-carboxílico	5,94

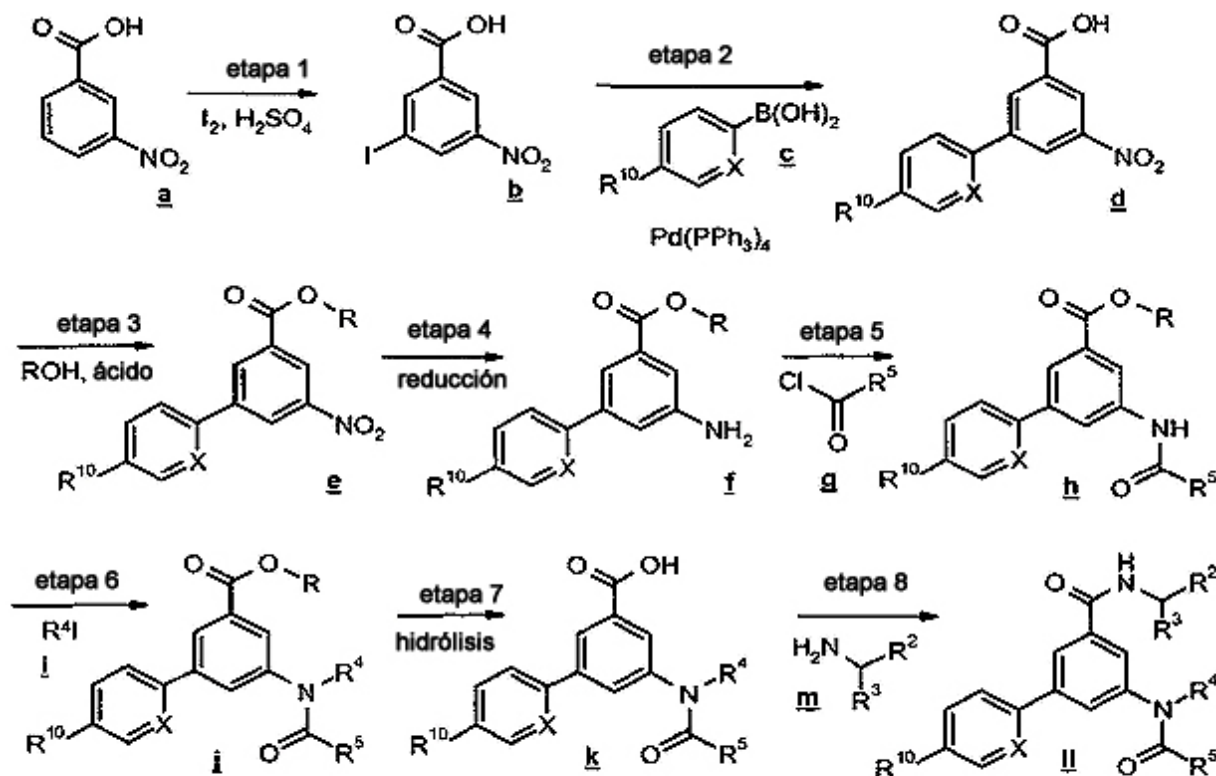
64		(1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 2',4'-dicloro-5-(isobutiril-metil-amino)-bifenil-3-carboxílico	7,5
65		((R)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2',4'-difluoro-5-(isobutiril-metil-amino)-bifenil-3-carboxílico	5,38
66		(1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 2',4'-difluoro-5-(isobutiril-metil-amino)-bifenil-3-carboxílico	6,63

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante una diversidad de métodos ilustrados en los esquemas de reacción sintética ilustrativos que se muestran y describen posteriormente.

- 5 Los materiales de partida y reactivos utilizados en la preparación de dichos compuestos generalmente son los disponibles de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co., o se preparan mediante métodos conocidos por el experto en la materia siguiendo procedimientos proporcionados en referencias tales como Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: New York, 1991, volúmenes 1 a 15; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, volúmenes 1 a 5 y suplementos, y Organic Reactions, Wiley & Sons: New York, 1991, volúmenes 1 a 40. Los esquemas de reacción sintética siguientes son meramente ilustrativos de algunos métodos mediante los que pueden sintetizarse los compuestos de la presente invención, y diversas modificaciones de estos esquemas de reacción sintética podrán ser realizados y concebidos por el experto en la materia tras hacer referencia a la exposición contenida en la presente solicitud.
- 10
- 15 Los materiales de partida y los intermediarios de los esquemas de reacción sintética pueden aislarse y purificarse si se desea utilizando técnicas convencionales, incluyendo la filtración, la destilación, la cristalización y la cromatografía. Dichos materiales pueden caracterizarse por medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.
- 20 A menos que se indique lo contrario, las reacciones descritas en la presente memoria preferentemente se llevan a cabo bajo una atmósfera inerte a presión atmosférica en un intervalo de temperaturas de entre -78°C y 150°C, más

preferentemente de entre 0°C y 125°C, y más preferente y convenientemente a temperatura de laboratorio (o ambiente), por ejemplo a 20°C.

El Esquema A, a continuación, ilustra un procedimiento sintético utilizable para preparar compuestos específicos de fórmula I, en la que R es alquilo inferior y X, R², R³, R⁴, R⁵ y R¹⁰ son tal como se define en la presente memoria.



ESQUEMA A

En la etapa 1 del Esquema A, el ácido nitrobenzoico a se somete a yodación bajo condiciones de ácido sulfúrico, proporcionando el ácido yodonitrobenzoico b. El compuesto ácido benzoico b se hace reaccionar con el compuesto ácido arilborónico c en presencia de catalizador de tetrakis-(trifenilfosfina)paladio, proporcionando el compuesto ácido bifenílico d. El grupo ácido del ácido bifenílico d se protege mediante esterificación en la etapa 3 para formar metil-éster de ácido bifenílico e. El éster bifenílico e seguidamente se somete a reducción, formando bifenilamina f en la etapa 4. Tiene lugar una acilación en la etapa 5, en la que la bifenilamina f se trata con haluro de ácido g, rindiendo el compuesto bifenilamida h. En la etapa 6, la bifenilamida h se somete opcionalmente a N-alquilación mediante reacción con el haluro de alquilo j, proporcionando el compuesto i. El grupo éster del compuesto i se hidroliza en la etapa 7, proporcionando el compuesto ácido correspondiente k. En la etapa 8, el compuesto k se somete a formación de amida mediante reacción con la amida m, proporcionando el compuesto II, que es un compuesto de fórmula I según la invención.

Resultan posibles muchas variaciones del Esquema A y podrán ser concebidas por el experto en la materia. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la funcionalidad ácido borónico del compuesto c puede intercambiarse por la funcionalidad halo del compuesto b, tal como se muestra en la Preparación 6 en los Ejemplos, posteriormente. En algunas realizaciones puede omitirse la etapa 6 (proporcionando compuestos en los que R⁴ es hidrógeno). En otras realizaciones, la alquilación de la etapa 6 puede llevarse a cabo antes de la etapa 5. En todavía otras realizaciones, puede utilizarse un anhídrido de ácido en la etapa 5 en lugar del haluro de ácido g. Se proporcionan detalles específicos para producir compuestos de la invención en la sección de Ejemplos, posteriormente.

Los compuestos de la invención son utilizables para el tratamiento de un amplio abanico de enfermedades, condiciones y trastornos genitourinarios, incluyendo estados de enfermedad del tracto urinario asociados a la obstrucción de la salida de la vejiga y condiciones de incontinencia urinaria, tales como una capacidad reducida de la vejiga, polaquiuria, incontinencia de urgencia, incontinencia por estrés, hiperreactividad de la vejiga, hipertrofia prostática benigna, prostatitis, hiperreflexia del detrusor, polaquiuria, nicturia, urgencia urinaria, vejiga hiperactiva,

hipersensibilidad pélvica, uretritis, síndrome del dolor pélvico, prostatodinia, cistitis o hipersensibilidad idiopática de la vejiga, y otros síntomas relacionados con la vejiga hiperactiva.

5 Se espera que los compuestos de la invención resulten útiles como analgésicos en el tratamiento de enfermedades y condiciones asociadas a dolor de una amplia diversidad de causas, incluyendo dolor inflamatorio, tal como dolor asociado a artritis (incluyendo la artritis reumatoide y la osteoartritis), dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemaduras, migraña o cefaleas en racimo, lesiones nerviosas, neuritis, neuralgias, envenenamiento, daño isquémico, cistitis intersticial, dolor del cáncer, infección vírica, parasitaria o bacteriana, lesiones post-traumáticas (incluyendo fracturas y lesiones deportivas) y dolor asociado a trastornos
10 funcionales del intestino, tales como el síndrome del intestino irritable.

Además, los compuestos de la invención resultan útiles para tratar trastornos respiratorios, incluyendo el trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC), el asma o el broncoespasmo. Además, los compuestos de la invención resultan útiles para tratar trastornos gastrointestinales, incluyendo el síndrome del intestino irritable (SII), la enfermedad del intestino inflamatorio (EII), el trastorno cólico biliar y otros trastornos biliares, el cólico renal, el SII con diarrea dominante y el dolor asociado a la distensión GI.

La invención comprende compuestos tales como los indicados anteriormente para la utilización como sustancias terapéuticamente activas.

La invención comprende además compuestos tales como los indicados anteriormente para la utilización en el tratamiento de una enfermedad relacionada con los receptores P2X₃ ó P2X_{2/3}.

La invención comprende además compuestos tales como los indicados anteriormente para la utilización en el tratamiento de una enfermedad del tracto urinario seleccionada de entre capacidad reducida de la vejiga, micción frecuente, incontinencia de urgencia, incontinencia por estrés, hiperreactividad de la vejiga, hipertrofia prostática benigna, prostatitis, hiperreflexia del detrusor, polaquiuria, nicturia, urgencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad pélvica, uretritis, síndrome del dolor pélvico, prostatodinia, cistitis o hipersensibilidad idiopática de la vejiga, o para la utilización en el tratamiento de una condición del dolor seleccionada de entre dolor inflamatorio, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemaduras, migraña o cefaleas en racimo, lesión nerviosa, neuritis, neuralgias, envenenamiento, dolor isquémico, cistitis intersticial, dolor del cáncer, infección vírica, parasitaria o bacteriana, lesión post-traumática o dolor asociado al síndrome del intestino irritable.

La invención comprende además la utilización de compuestos tales como los indicados anteriormente para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad relacionada con los receptores P2X₃ ó P2X_{2/3}.

La invención comprende además la utilización de un compuesto tal como los indicados anteriormente para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad del tracto urinario seleccionada de entre capacidad reducida de la vejiga, micción frecuente, incontinencia de urgencia, incontinencia por estrés, hiperreactividad de la vejiga, hipertrofia prostática benigna, prostatitis, hiperreflexia del detrusor, polaquiuria, nicturia, urgencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad pélvica, uretritis, síndrome del dolor pélvico, prostatodinia, cistitis o hipersensibilidad idiopática de la vejiga, o para la utilización en el tratamiento de una condición del dolor seleccionada de entre dolor inflamatorio, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemaduras, migraña o cefaleas en racimo, lesión nerviosa, neuritis, neuralgias, envenenamiento, dolor isquémico, cistitis intersticial, dolor del cáncer, infección vírica, parasitaria o bacteriana, lesión post-traumática o dolor asociado al síndrome del intestino irritable.

La invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuestos de la presente invención o un isómero individual, mezcla racémica o no racémica de isómeros o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, conjuntamente con por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

La invención incluye además una composición farmacéutica que comprende: (a) un portador farmacéuticamente aceptable, y (b) un compuesto tal como se indica anteriormente.

En general, los compuestos de la invención se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz mediante cualquiera de los modos aceptados de administración para agentes que presentan utilidades similares. Los intervalos de dosis adecuados son de típicamente 1 a 500 mg diarios, preferentemente de 1 a 100 mg diarios, y más preferentemente de 1 a 30 mg diarios, dependiendo de numerosos factores tales como la gravedad de la enfermedad que debe tratarse, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, la vía y forma de administración, la indicación a la que se refiere la administración, y las preferencias y experiencia del

médico responsable. El experto ordinario en la materia del tratamiento de dichas enfermedades podrá, sin necesidad de experimentación indebida y basándose en sus conocimientos personales y la exposición de la presente solicitud, determinar una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad dada.

5 Los compuestos de la invención pueden administrarse en forma de formulaciones farmacéuticas, incluyendo las adecuadas para la administración oral (incluyendo bucal y sublingual), rectal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal o parenteral (incluyendo intramuscular, intraarterial, intratecal, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para la administración mediante inhalación o insuflado. El modo preferente de administración generalmente es oral
10 utilizando un régimen de dosificación diaria conveniente que puede ajustarse según el grado de la afección.

15 Un compuesto o compuestos de la invención, conjuntamente con uno o más adyuvantes, portadores o diluyentes convencionales, pueden presentarse en forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitaria pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y las formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del ingrediente activo adecuada al intervalo de dosificación diaria que se pretende utilizar. Las composiciones farmacéuticas pueden utilizarse en forma de sólidos, tales como tabletas o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, o líquidos, tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas para la utilización oral, o en forma de supositorios para la administración rectal o vaginal, o en forma de soluciones inyectables estériles para la utilización parenteral. Las formulaciones que contienen un (1) miligramo de ingrediente activo o, más generalmente, entre 0,01 y cien (100) miligramos, en cada tableta, son, por consiguiente, formas de dosificación unitaria representativas adecuadas.

25 Los compuestos de la invención pueden formularse en una amplia diversidad de formas de dosificación de administración oral. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación pueden comprender un compuesto o compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos a modo de componente activo. Los portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Entre las preparaciones en forma sólida se incluyen polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispersables. Un portador sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizadores, lubricantes, agentes de suspensión, ligantes, conservantes, agentes desintegrantes de tableta o un material de encapsulado. En polvo, el portador generalmente es un sólido finamente dividido que es una mezcla con el componente activo finamente dividido. En tabletas, el componente activo generalmente se mezcla con el portador, que presenta la capacidad ligante necesaria, en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados. Los polvos y tabletas preferentemente contienen entre uno (1) y setenta (70) por ciento de compuesto activo. Entre los portadores adecuados se incluyen carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión y manteca de cacao. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material de encapsulado como portador, proporcionando una cápsula en la que el componente activo, con o sin portadores, se encuentra circundado por un portador, que se encuentra asociado con el mismo. De manera similar se encuentran incluidos sellos y pastillas. Las tabletas, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas pueden encontrarse como formas sólidas adecuadas para la administración oral.

45 Entre otras formas adecuadas para la administración oral se incluyen preparaciones en forma líquida, incluyendo emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas o preparaciones en forma sólida destinadas a convertirse poco antes de la utilización en preparaciones en forma líquida. Pueden prepararse emulsiones en soluciones, por ejemplo en soluciones acuosas de propilenglicol, o pueden contener agentes emulsionantes, por ejemplo, tales como lecitina, monooleato de sorbitán o acacia. Pueden prepararse soluciones acuosas mediante la disolución del componente activo en agua y la adición de colorantes, saborizantes, estabilizadores y agentes espesantes adecuados. Pueden prepararse suspensiones acuosas mediante la dispersión del componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión bien conocidos. Entre las preparaciones en forma sólida se incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, y pueden contener, además del componente activo, colorantes, saborizantes, estabilizadores, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes y agentes solubilizadores.

55 Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración parenteral (por ejemplo mediante inyección, por ejemplo la inyección de bolo o la infusión continua) y pueden presentarse en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas prerrellenas, infusión de volúmenes reducidos o recipientes multidosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden presentarse en formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Entre los ejemplos de portadores, diluyentes, solventes o vehículos aceitosos o no acuosos se incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (por ejemplo aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (por ejemplo oleato de etilo) y pueden contener agentes de formulación tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizadores y/o

dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede encontrarse en forma de polvos, obtenidos mediante el aislamiento aséptico de sólido estéril o mediante la liofilización a partir de solución, para la constitución antes del uso con un vehículo adecuado, por ejemplo agua sin pirógenos estéril.

5 Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración tópica en la epidermis en forma de pomadas, cremas o lociones, o como parche transdérmico. Las pomadas y cremas pueden formularse, por ejemplo, con una base acuosa o aceitosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las lociones
10 pueden formularse con una base acuosa o aceitosa y en general también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizadores, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes. Entre las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca se incluyen pastillas que comprenden agentes activos en una base saborizada, habitualmente sacarosa y acacia o tragacanto, pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia, y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un portador líquido adecuado.

15 Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración como supositorios. Una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácido graso o manteca de cacao, en primer lugar se funde y el componente activo se dispersa homogéneamente, por ejemplo mediante agitación. La mezcla homogénea fundida seguidamente se vierte en moldes de tamaño conveniente, se deja que se enfríe y que solidifique.

20 Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración vaginal. Los pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o sprays que contienen además el ingrediente activo dichos portadores es conocido de la técnica que resultan apropiados.

25 Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente en la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo con un cuentagotas, pipeta o pulverizador. Las formulaciones pueden proporcionarse en una forma de dosis única o multidosis. En este último caso, de un cuentagotas o pipeta, ello puede conseguirse al administrar el paciente un volumen predeterminado apropiado de la solución o suspensión. En el caso de un pulverizador, ello puede conseguirse, por ejemplo, mediante una bomba de pulverización-atomización dosificadora.

30 Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración de aerosol, particularmente en el tracto respiratorio e incluyendo la administración intranasal. El compuesto generalmente presenta un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo del orden de cinco (5) micrómetros o menos. Dicho tamaño de partícula puede obtenerse por medios conocidos de la técnica, por ejemplo mediante micronizado. El ingrediente activo se proporciona en un paquete presurizado con un propelente adecuado, tal como clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo
35 diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano, o dióxido de carbono u otro gas adecuado. El aerosol puede contener convenientemente además un surfactante, tal como lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante una válvula dosificadora. Alternativamente, los ingredientes activos pueden proporcionarse en forma de polvos secos, por ejemplo una mezcla de polvos del compuesto en una base de polvos adecuada, tal como
40 lactosa, almidón, derivados de almidón, tal como hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). El portador de polvos formará un gel en la cavidad nasal. La composición de polvos puede presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o paquetes blíster a partir de los que pueden administrarse los polvos mediante un inhalador.

45 En caso de que se desee, las formulaciones pueden prepararse con recubrimientos entéricos adaptados para la administración mediante liberación sostenida o controlada del ingrediente activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos de administración de fármaco transdérmica o subcutánea. Estos sistemas de administración resultan ventajosos en el caso de que resulte necesaria la liberación sostenida del compuesto y en el caso de que el cumplimiento por parte del paciente de un régimen de tratamiento resulte crucial.
50 Los compuestos en los sistemas de administración transdérmica frecuentemente se adhieren a un soporte sólido adhesivo en la piel. El compuesto de interés también puede agruparse con un intensificador de la penetración, por ejemplo azona (1-dodecilazacicloheptán-2-ona). Los sistemas de administración de liberación sostenida se insertan subcutáneamente en la capa subdérmica quirúrgicamente o mediante inyección. Los implantes subdérmicos encapsulan el compuesto en una membrana liposoluble, por ejemplo goma de silicona, o en un polímero biodegradable, por ejemplo ácido poliláctico.

Las preparaciones farmacéuticas preferentemente se encuentran en formas de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación empaquetada, conteniendo el paquete cantidades discretas de
60 preparación, tal como tabletas empaquetadas, cápsulas y polvos en viales o ampollas. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser la cápsula, tableta, sello o pastilla misma, o puede ser el número apropiado de cualquiera de ellos en forma empaquetada.

Otros portadores farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19a edición, Easton, Pennsylvania. Se describen a continuación formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la presente invención.

Ejemplos

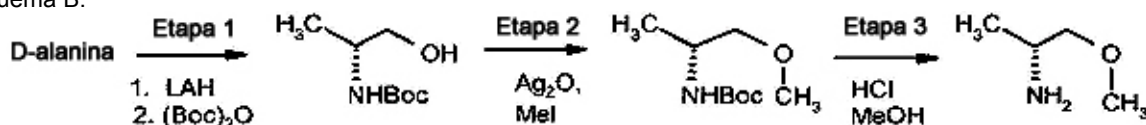
Las preparaciones y ejemplos siguientes se proporcionan con el fin de permitir al experto en la materia que entienda más claramente y ponga en práctica la presente invención. No debe considerarse que son limitativos del alcance de la invención, sino meramente ilustrativos y representativos de la misma.

A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas, incluyendo los puntos de fusión (es decir, PF), se expresan en grados Celsius (°C). Debe apreciarse que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado puede no resultar directamente de manera necesaria de la combinación de dos reactivos que han sido añadidos inicialmente, es decir, puede existir uno o más intermediarios que se producen en la mezcla que finalmente conduce a la formación del producto indicado y/o deseado. Pueden utilizarse las abreviaturas siguientes en las preparaciones y Ejemplos.

DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno), DCM (diclorometano/cloruro de metileno), DIPEA (diisopropiletilamina), DME (1,2-dimetoxietano (glima)), DMF (N,N-dimetilformamida), DMFDMA (dimetilacetal de N,N-dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), DMAP (4-dimetilaminopiridina), ECDI (1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida), EtOAc (acetato de etilo), EtOH (etanol), Et₃N (triethylamina), cg (cromatografía de gases), HMPA (hexametilfosforamida), HOBT (N-Hidroxibenzotriazol), hplc (cromatografía líquida de alto rendimiento), IPA (isopropanol), mCPBA (ácido m-cloroperbenzoico), MeCN (acetonitrilo), NMM (N-metilmorfolina), NMP (N-metilpirrolidinona), TEA (triethylamina), THF (tetrahydrofurano), LDA (diisopropilamina de litio), CCF (cromatografía en capa fina).

Preparación 1 (S)-2-Metoxi-1-metiletilamina

El procedimiento sintético utilizado en la presente preparación se describe de manera general a continuación, en el Esquema B.



ESQUEMA B

Etapa 1 (S)-Boc-2-aminopropanol

Se añadió D-alanina (3,5 g, 39,3 mmoles) en porciones pequeñas a una suspensión de LiAlH₄ (2,89 g, 76,26 mmoles) en THF bajo reflujo. Se continuó el reflujo durante 12 horas, después la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y el exceso de reactivo se desactivó mediante la adición cuidadosa de una solución acuosa de NaOH al 15% (3 ml) y agua (9 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, se añadió una solución de (Boc)₂O (8,31 g, 38,13 mmoles) en CH₂Cl₂ (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 6 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de Na₂SO₄ anhidro y el filtrado se concentró bajo vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice proporcionó (S)-Boc-2-aminopropanol en forma de un sólido blanco, rendimiento: 63%. EM (M+H)=176.

Etapa 2 (S)-Boc-2-metoxi-1-metiletilamina

A una solución de (S)-Boc-2-aminopropanol (2,00 g, 11,4 mmols) se añadió sucesivamente Ag₂O (5,89 g, 25,4 mmoles) y yoduro de metilo (16,00 g, 112,7 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se separó el sólido mediante filtración y el filtrado se concentró bajo vacío, proporcionando (S)-Boc-2-metoxi-1-metil-etilamina en forma de un aceite incoloro que se utilizó sin purificación adicional.

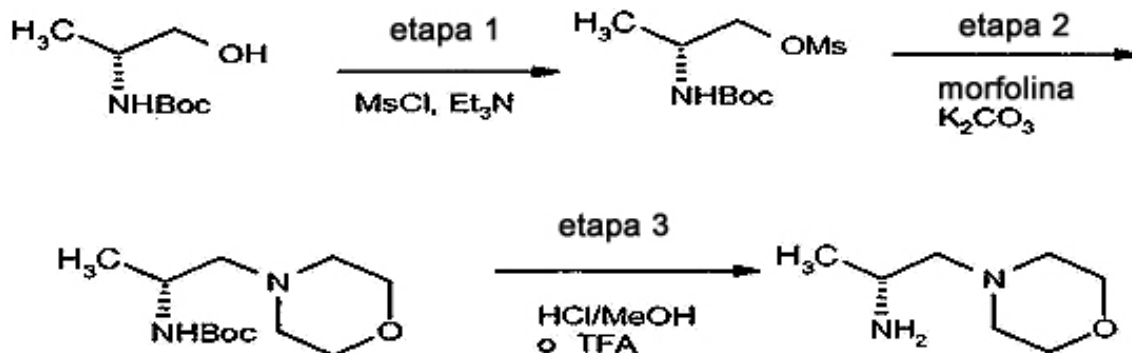
Etapa 3 (S)-2-metoxi-1-metiletilamina

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

Se preparó de manera similar (S)-2-etoxi-1-metiletilamina. Se prepararon de manera similar a partir de L-alanina, (R)-2-metoxi-1-metiletilamina y (R)-2-etoxi-1-metiletilamina.

5 Preparación 2 (S)-2-Metil-2-morfolín-4-il-etilamina

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



ESQUEMA C

10

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

15 A una solución de (S)-Boc-2-aminopropanol (4,91g, 0,028 mmoles), Et₃N (1,5 equiv.) en CH₂Cl₂ a 0°C se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,1-1,2 equiv.). La reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió agua (5 ml) y la capa orgánica se separó, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y solución hipersalina, y se secó con MgSO₄. Se eliminó el solvente bajo vacío, proporcionando 2-terc-butoxicarbonilamino-propil-éster de ácido metanosulfónico en forma de un sólido blanco, rendimiento: 98%. EM (M+H)=254.

Etapa 2 terc-Butil-éster de ácido (1-metil-2-morfolín-4-iletíl)-carbámico

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

30

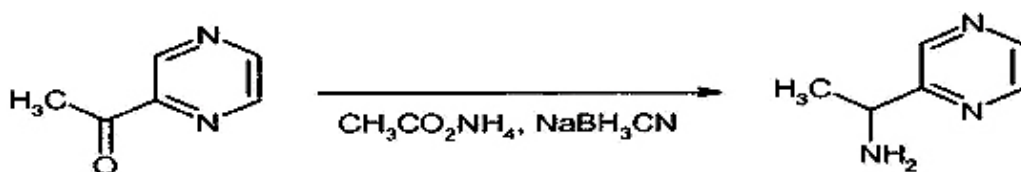
Etapa 3 (S)-1-Metil-2-morfolín-4-il-etilamina

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

40 Se prepararon de manera similar (S)-1-metil-2-tiomorfolín-4-iletilamina, (S)-1-[4-(2-aminopropil)-piperazín-1-il]-etanona, (S)-1-(2-aminopropil)-piperidín-4-ol, (S)-1-(2-aminopropil)-piperidín-3-ol, (S)-1-metil-2-(4-metilpiperazín-1-il)-etilamina, (S)-1-metil-2-(4-metanosulfonil-piperazín-1-il)-etilamina, (S)-4-(2-aminopropil)-piperazín-2-ona, 1-metil-2-piperidín-1-iletilamina, 1-(2-aminopropil)-pirrolidín-3-ol, (S)-2-(4-metoxipiperidín-1-il)-1-metiletilamina, (S)-2-(3-metoxipiperidín-1-il)-1-metiletilamina, (S)-2-(4-metanosulfonil-piperidín-1-il)-1-metiletilamina y otros 2-amino-1-hetreocililpropanos.

45 Preparación 3 1-Pirazín-2-iletilamina

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

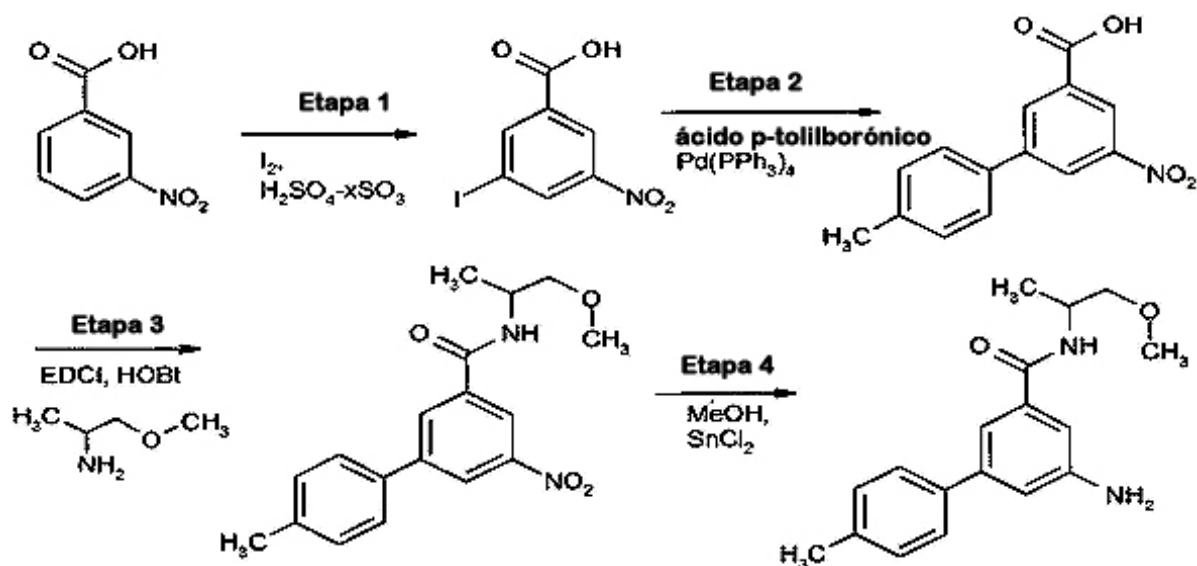
**ESQUEMA D**

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

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

Preparación 4 (2-metoxi-1-metiletil)-amida de ácido 5-amino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

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

**ESQUEMA E****Etapa 1 Ácido 3-yodo-5-nitrobenzoico**

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

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

A una solución bajo agitación de ácido 3-yodo-5-nitrobenzoico (15,48 g, 52,83 mmoles) y Pd(Ph₃P)₄ (1,84 g, 1,69 mmoles) en 300 ml de tolueno y 50 ml de etanol se añadió ácido p-tolilborónico (7,87 g, 58,11 mmoles) y una

solución de Cs_2CO_3 (18,89 g, 58,11 mmoles) en 20 ml de agua a temperatura ambiente. La reacción se llevó a reflujo durante 18 horas y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. A la solución se añadió NaOH 2 N y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se separó la fase orgánica y se ajustó la fase acuosa a $\text{pH} < 4$ utilizando HCl 12 N. El precipitado sólido resultante se filtró y se lavó con tolueno, proporcionando 13,2 g de ácido 4'-metil-5-nitro-bifenil-3-carboxílico en forma de sólido amarillo pálido (97,2%). EM (M+H)=258.

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

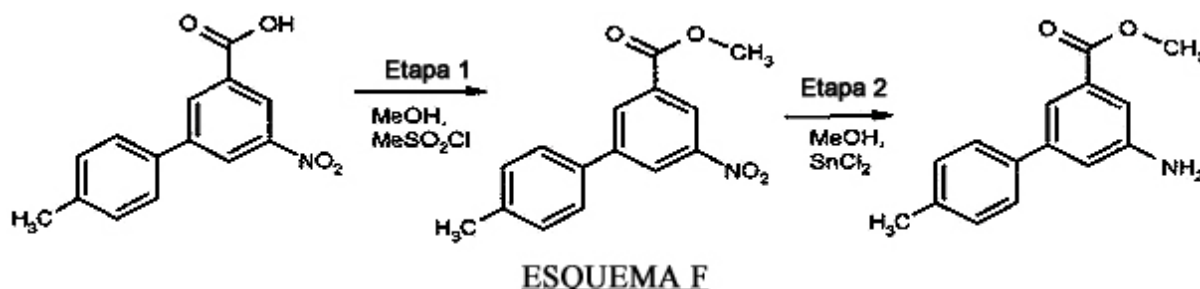
Se añadió EDCI (16,17 g, 84,38 mmoles) en partes a una solución bajo agitación de ácido 4'-metil-5-nitrobifenil-3-carboxílico (15,49 g, 60,27 mmoles), HOBT (11,44 g, 84,38 mmoles) y 2-amino-1-metoxi-1-propano (7 ml, 66,31 mmoles) en NMP (9,29 ml, 84,38 mmoles), CH_2Cl_2 (180 ml) y DMF (20 ml) a 0°C . Se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante 14 horas. Se lavó la mezcla de reacción con HCl 2 N, NaOH 2 N, NaHCO_3 acuoso saturado, solución hipersalina, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío, proporcionando (2-metoxi-1-metiletil)-amida de ácido 4'-metil-5-nitro-bifenil-3-carboxílico en forma de un aceite amarillo (16,5 g, 83,5%). EM (M+H)=329.

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

A una solución bajo agitación de (2-metoxi-1-metiletil)-amida de ácido 4'-metil-5-nitro-bifenil-3-carboxílico (39 mmoles) en 250 ml de metanol se añadió SnCl_2 (117 mmoles) en una parte a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 3 horas. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo y se trató con solución saturada de NaHCO_3 . Se separaron los sólidos mediante filtración y el filtrado se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, solución hipersalina, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío, proporcionando (2-metoxi-1-metiletil)-amida de ácido 5-amino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico en forma de un aceite amarillo (10,5 g, 90,3%). EM (M+H)=299.

Preparación 5 Metil-éster de ácido 5-amino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

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



Etapa 1 Metil-éster de ácido 4'-metil-5-nitro-bifenil-3-carboxílico

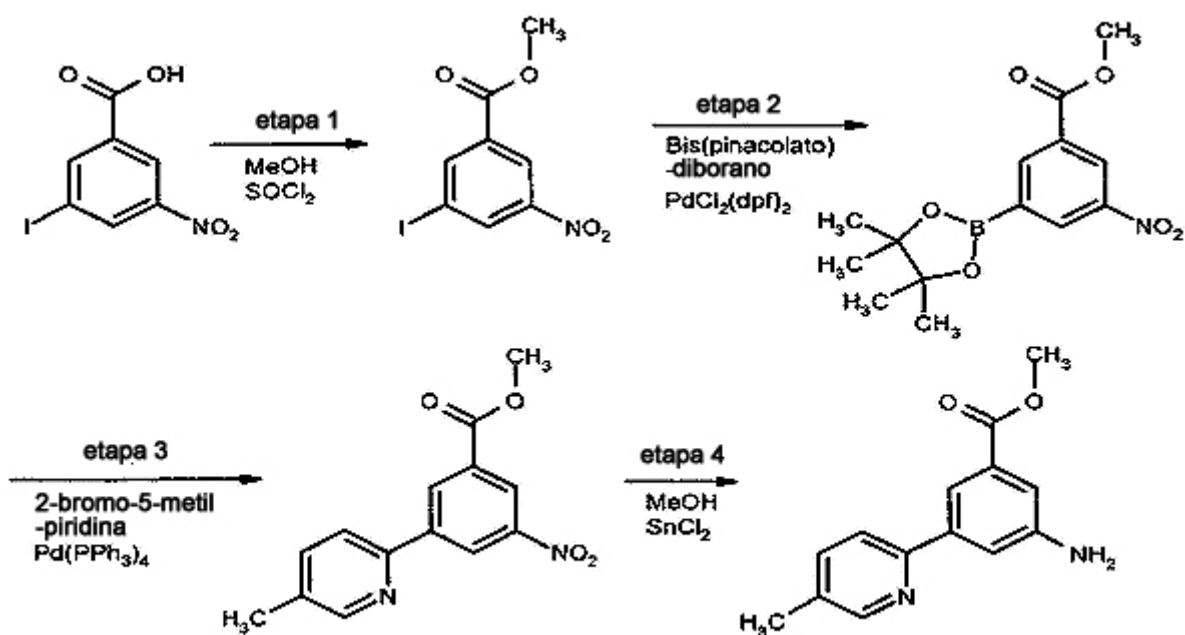
A una solución de ácido 4'-metil-5-nitro-bifenil-3-carboxílico (10,00 g, 0,039 moles) en metanol se añadió SOCl_2 (5,09 g, 0,043 moles) a 0°C . La mezcla de reacción se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente y seguidamente se calentó bajo reflujo durante 2 horas. Se eliminó el solvente bajo vacío, proporcionando metil-éster de ácido 4'-metil-5-nitro-bifenil-3-carboxílico (9,72 g, 92%) en forma de sólido amarillo pálido. EM (M+H)=273.

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

Se redujo metil-éster de ácido 4'-metil-5-nitro-bifenil-3-carboxílico utilizando SnCl_2 mediante el procedimiento de la etapa 4 de la preparación 4, proporcionando metil-éster de ácido 5-amino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=242.

Preparación 6 Metil-éster de ácido 3-amino-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico (no forma parte de la presente invención)

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



ESQUEMA G

Etapa 1 Metil-éster de ácido 3-yodo-5-nitrobenzoico

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

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

10 Una solución de metil-éster de ácido 3-yodo-5-nitro-benzoico (10 g, 0,0326 moles), bis(pinacolato)diboro (9,1 g, 0,0358 moles), KOAc (9,59 g, 0,098 moles) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (798 mg, 0,98 mmoles) en DMSO (40 ml) se calentó a 80°C durante 4 horas bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se extrajo con Et_2O . Las fases orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina y se secaron sobre Na_2SO_4 . Se evaporó el solvente bajo presión reducida y el metil-éster de ácido 3-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-benzoico en bruto resultante se utilizó sin purificación en la etapa siguiente.

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

20 A una solución de 2-bromo-5-metilpiridina (1,24 g, 7 mmoles), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (226 mg, 0,2 mmoles) y K_3PO_4 (2,76 g, 13 mmoles) en DME/ H_2O (5 ml/1 ml) se añadió metil-éster de ácido 3-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-benzoico (2,00 g, 6,5 mmoles) bajo una atmósfera de N_2 .

25 La mezcla se sometió a radiación de microondas a 130°C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó el solvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$), proporcionando metil-éster de ácido 3-(5-metil-piridín-2-il)-5-nitro-benzoico en forma de un sólido blanco (700 mg, 40%).

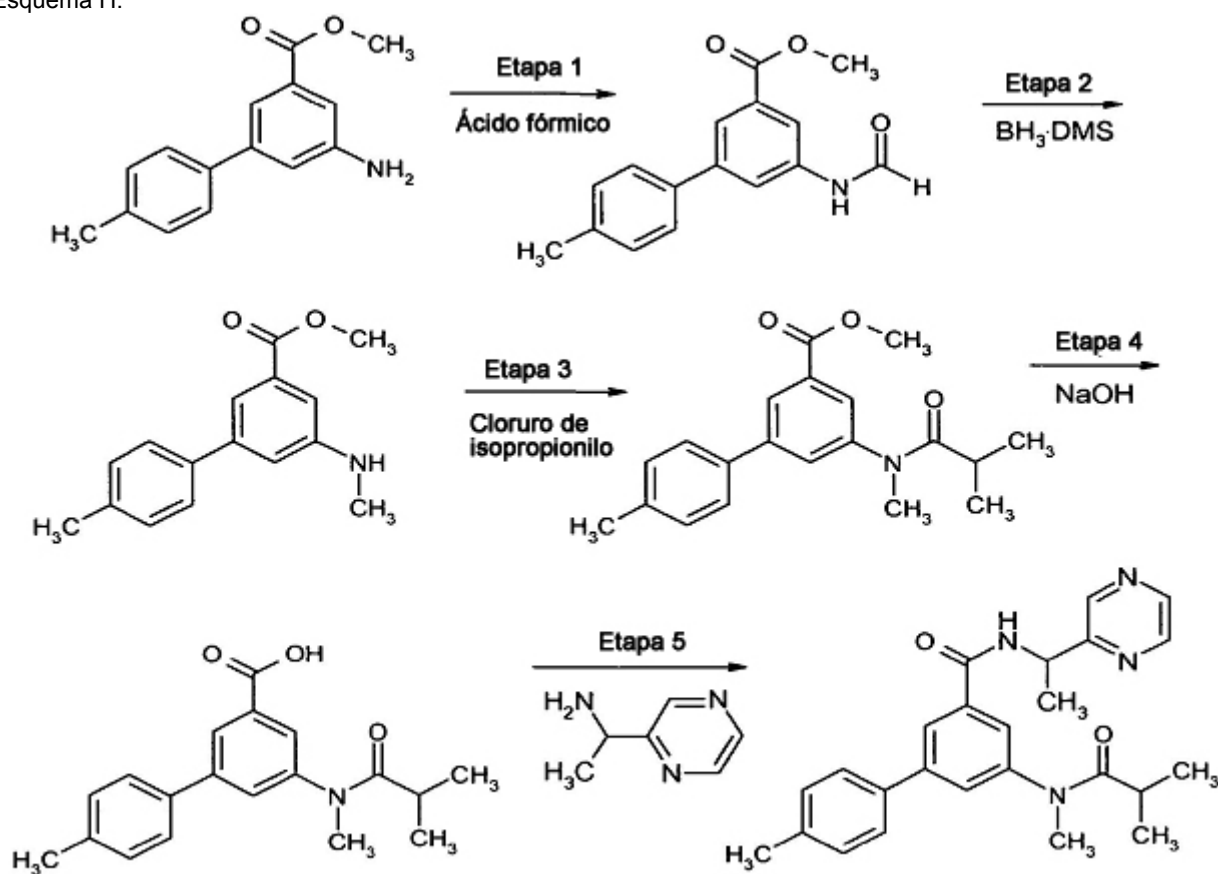
Etapa 4 Metil-éster de ácido 3-amino-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico

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

40 Se preparó de manera similar metil-éster de ácido 3-amino-5-(5-cloro-piridín-2-il)-benzoico

Ejemplo 1 (1-pirazín-2-iletil)-amida de ácido 5-(isobutilil-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

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

**ESQUEMA H**

5

Etapa 1 Metil-éster de ácido 5-formilamino-4'-metil-fenil-3-carboxílico

Se añadió anhídrido acético (11,0 g, 108 mmoles) a THF (15 ml), seguido de la adición de ácido fórmico (5,09 g, 133 mmoles). La mezcla se calentó a 65°C durante 2,5 horas y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió metil-éster de ácido 5-amino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (5,0 g, 21 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante tres horas a 70°C y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando metil-éster de ácido 5-formilamino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, que se utilizó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 2 Metil-éster de ácido 4'-metil-5-metilamino-bifenil-3-carboxílico

Se calentó a 60°C metil-éster de ácido 4'-metil-5-metilamino-bifenil-3-carboxílico (5,3 g, 20 mmoles) en THF (50 ml). Se añadió lentamente mediante una jeringa BH₃-dimetilsulfuro (2,95 ml de solución 10 M en THF, 30 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 75°C durante 90 minutos bajo agitación. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con CH₃OH (50 ml) y se agitó durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y solución hipersalina, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando 4,9 g de metil-éster de ácido 4'-metil-5-metilamino-bifenil-3-carboxílico en forma de un sólido blanco.

Etapa 3 Metil-éster de ácido 5-(isobutilil-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

Se añadieron metil-éster de ácido 4'-metil-5-metilamino-bifenil-3-carboxílico (1,0 g, 4 mmoles) y trietilamina (0,79 g, 8 mmoles) a cloruro de metileno (15,0 ml) y se agitaron. Se añadió cloruro de isobutililo (0,459 g, 4 mmoles),

conjuntamente con DMAP (0,1 g). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con HCl acuoso 1 N y solución hipersalina, se secó sobre MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida, proporcionando 1,1 g de metil-éster de ácido 5-(isobutilil-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico en forma de una espuma blanca.

5

Etapa 4 Ácido 5-(isobutilil-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

Se añadió metil-éster de ácido 5-(isobutilil-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (85 mg, 0,26 mmoles) a una mezcla de metanol (2 ml) y solución acuosa 1 N de NaOH (2 ml) y la mezcla se agitó durante una hora. Se añadió gota a gota HCl (solución acuosa 1 N) a la solución bajo agitación hasta que se formó un precipitado. Se añadieron 0,5 ml adicionales de HCl 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando 67 mg de ácido 5-(isobutilil-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico.

10

Etapa 5 (1-pirazín-2-iletíl)-amida de ácido 5-(isobutilil-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

Se añadió metil-éster de ácido 5-(isobutilil-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (67 mg, 0,22 mmoles) a cloruro de metileno (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Se añadieron TEA (0,87 g), 1-pirazín-2-il-etilamina (32 mg, 0,25 mmoles), HOBt (29 mg) y EDCI (54 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se introdujo directamente en una columna de sílice y se eluyó con 50% acetato de etilo/hexanos, proporcionando 32 mg de (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5-(isobutilil-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico en forma de un sólido blanco; EM (M+H)=417.

20

Se preparó de manera similar, utilizando metil-éster de ácido 3-amino-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico en lugar de metil-éster de ácido 5-amino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, 3-(isobutilil-metil-amino)-5-(5-metil-piridín-2-il)-N-(1-pirazín-2-il-etil)-benzamida; EM (M+H)=418.

25

Se preparó de manera similar, utilizando cloruro de acetilo en lugar de cloruro de isobutililo, (1-pirazín-2-iletíl)-amida de ácido 5-(acetil-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico; EM (M+H)=389.

30

Se preparó de manera similar, utilizando cloruro de 2,2-dimetil-propionilo en lugar de cloruro de isobutililo, (1-pirazín-2-iletíl)-amida de ácido 5-[(2,2-dimetil-propionil)-metil-amino]-4'-metil-bifenil-3-carboxílico; EM (M+H)=431.

35

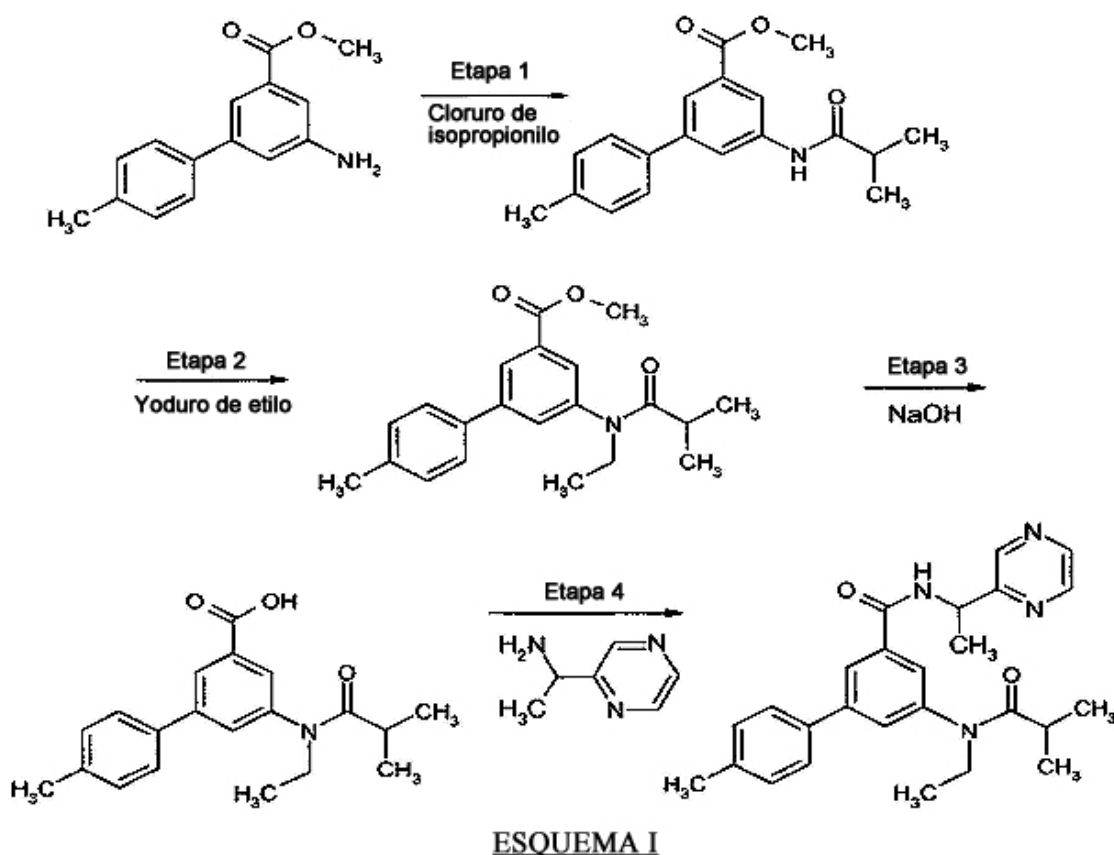
Se preparó de manera similar, utilizando C-pirazín-2-il-metilamina en lugar de 1-pirazín-2-il-etilamina, (pirazín-2-ilmetil)-amida de ácido 5-(isobutilil-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico; EM (M+H)=403.

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

40

Ejemplo 2 (1-pirazín-2-iletíl)-amida de ácido 5-(etil-isobutilil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

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



Etapa 1 Metil-éster de ácido 5-isobutirilamino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

- 5 Se añadieron metil-éster de ácido 5-amino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (0,10 g, 2,49 mmoles) y trietilamina (6,75 g, 7,47 mmoles) a diclorometano (40 ml) y se agitaron bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió lentamente cloruro de isobutirilo (0,318 g, 2,98 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y solución acuosa 1 N de HCl y la capa orgánica se separó, se lavó con agua y solución hipersalina, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida, proporcionando 0,786 g de metil-éster de ácido 5-(isobutiril-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico.
- 10

Etapa 2 Metil-éster de ácido 5-(etil-isobutiril-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

- 15 Se añadieron metil-éster de ácido 5-isobutirilamino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (0,786 g, 2,32 mmoles) y NaH (6,2 g, 2,55 mmoles) a DMF (20 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se enfrió a 0°C. Se añadió yoduro de etilo (1,181 g, 11,6 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante cinco días a temperatura ambiente. La reacción se desactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de NH₄Cl y agua, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. Las capas orgánicas agrupadas se separaron, se lavaron con agua y solución hipersalina, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (acetato de etilo al 30% en hexanos), proporcionando 0,461 g de metil-éster de ácido 5-(etil-isobutiril-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico.
- 20

Etapa 3 Ácido 5-(etil-isobutiril-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

- 25 Se disolvió en THF (10 ml) metil-éster de ácido 5-(etil-isobutiril-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (0,461 g, 1,36 mmoles). A esta solución en THF se añadió una solución de LiOH (0,342 g) en agua (8 ml). La mezcla se calentó a 50°C durante tres horas y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se acidificó mediante la adición de HCl acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando 0,46 g de ácido 5-(etil-isobutiril-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico en forma de una espuma transparente.
- 30

Etapa 4 (1-pirazín-2-iletíl)-amida de ácido 5-etil-isobutiril-amino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

Se hizo reaccionar ácido 5-(etil-isobutiril-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico con 1-pirazín-2-il-etilamina siguiendo el procedimiento de la etapa 5 del Ejemplo 1, proporcionando (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5-(etil-isobutiril-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico; EM (M+H)=431.

- 5 Se preparó de manera similar, sustituyendo el cloruro de isobutirilo por cloruro de 3-metil-butirilo, (1-pirazín-2-iletil)-amida de ácido 5-[etil-(3-metil-butiril)-amino]-4'-metil-bifenil-3-carboxílico; EM (M+H)=445.

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

10 **Ejemplo 3** Formulaciones

Se formularon preparaciones farmacéuticas para la administración por diversas vías, tal como se muestra en las Tablas siguientes. Las expresiones "ingrediente activo" o "compuesto activo" utilizadas en las Tablas se refieren a uno o más de los compuestos de fórmula I.

15

Composición para la administración oral

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

- 20 Se mezclaron los ingredientes y se dispensaron en cápsulas que contenían 100 mg cada una; una cápsula se aproximaría a una dosis diaria total.

Composición para la administración oral

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

- 25 Se agruparon los ingredientes y se granularon utilizando un solvente tal como metanol. A continuación se secó la formulación y se formó en tabletas (que contenían 20 mg de compuesto activo) con una tableteadora apropiada.

Composición para la administración oral

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

30

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

Formulación parenteral

Ingrediente	% p/p
Ingrediente activo	0,25 g
Cloruro sódico	c.s. para hacer isotónico

Agua para inyección	100 ml
---------------------	--------

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

Formulación para supositorios

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

- 10 Se fundieron juntos los ingredientes y se mezclaron en un baño de vapor y se vertieron en moldes que contenían 2,5 g de peso total.

Formulación tópica

Ingredientes	Gramos
Compuesto activo	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2
Aceite mineral	5
Petrolato	10
Metilparabeno	0,15
Propilparabeno	0,05
BHA (hidroxianisol butilado)	0,01
Agua	c.s. para 100

- 15 Se agruparon todos los ingredientes, excepto el agua, y se calentaron a 60°C bajo agitación. A continuación, se añadió una cantidad suficiente de agua a 60°C bajo agitación vigorosa para emulsionar los ingredientes y seguidamente se añadió agua, c.s. para 100 g.

Formulaciones de spray nasal

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

Ejemplo 4 Ensayo FLIPR (lector de placas de imágenes fluorimétricas) de P2X₃/P2X_{2/3}

- 30 Se transfectaron células CHO-K1 con subunidades de receptor P2X₃ de rata clonada o P2X_{2/3} humano y se subcultivaron en matraces. 18-24 horas antes del experimento de FLIPR, se liberaron las células de sus matraces, se centrifugaron y se resuspendieron en medio nutritivo a una densidad de 2,5x10⁵ células/ml. Se dividieron las células en alícuotas en placas de 96 pocillos de paredes negras a una densidad de 50.000 células/pocillo y se
35 incubaron durante la noche en 5% de CO₂ a 37°C. El día del experimento, las células se lavaron en tampón de FLIPR (solución salina equilibrada de Hank sin calcio ni magnesio, HEPES 10 mM, CaCl₂ 2 mM, probenecid 2,5 mM, FB). Cada pocillo recibió 100 ml de FB y 100 ml del pigmento fluorescente Fluo-3 AM [conc. final: 2 mM]. Tras una incubación de carga de pigmento de 1 hora a 37°C, se lavaron las células 4 veces con FB y se dejaron 75 ml/pocillo finales de FB en cada pocillo.

- 40 Se añadieron los compuestos de ensayo (disueltos en DMSO a 10 mM y diluidos en serie con FB) o vehículo a cada pocillo (25 ml de una solución 4X) y se dejó que se equilibrasen durante 20 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se introdujeron las placas en el FLIPR y se obtuvo una medición de fluorescencia de línea base (excitación a 488 nm y emisión a 510-570 nm) durante 10 segundos antes de la adición de 100 ml/pocillo de
45 agonista o vehículo. El agonista era una solución 2X de α,β -meATP productora de una concentración final de 1 mM (P2X₃) ó 5 mM (P2X_{2/3}). Se midió la fluorescencia durante 2 minutos adicionales a intervalos de 1 segundo tras la adición de agonista. Se realizó una adición final de yonomicina (5 mM, concentración final) a cada pocillo de la placa

de ensayo de FLIPR para determinar la viabilidad celular y la fluorescencia máxima del calcio citosólico ligado al pigmento. Se midió la fluorescencia máxima en respuesta a la adición de α,β -meATP (en ausencia y en presencia de compuestos de ensayo) y se generaron curvas de inhibición mediante regresión lineal. Se utilizó PPADS, un antagonista de P2X estándar, a modo de control positivo.

5 Utilizando el procedimiento anteriormente indicado, los compuestos de la invención mostraban actividad para los receptores P2X₃ y P2X_{2/3}, tal como se muestra en la Tabla 1.

10 **Ejemplo 5** Ensayo *in vivo* de asma y función pulmonar

Se inmunizaron ratones BALB/cJ mediante un protocolo de inmunización estándar. Brevemente, se inmunizaron ratones (N=8/grupo) i.p. con ovoalbúmina (OVA: 10 mg) en alúmina los días 0 y 14. A continuación, se retaron los ratones con OVA aerosolizado (al 5%) los días 21 y 22. Los animales recibieron vehículo (p.o.) o un compuesto de la invención (100 mg/kg p.o.) desde el día 20.

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

20 **Ejemplo 6** Ensayo de contracción de la vejiga inducida por volumen

Se anestesiaron ratas Sprague-Dawley hembra (200 a 300 g) con uretano (1,5 g/kg, s.c.). Se traqueotomizaron los animales y se canuló una arteria carótica y la vena femoral para la medición de la presión sanguínea y la administración de fármaco, respectivamente. Se llevó a cabo una laparotomía y se ligaron los uréteres y se realizó una sección de los mismos en posición proxima a la ligación. Se ligó el meato uretral externo con sutura de seda y se canuló la vejiga urinaria a través de la cúpula para la infusión de solución salina y la medición de la presión vesical.

30 Tras un periodo de estabilización de 15 a 30 minutos, se infundió la vejiga con solución salina a temperatura ambiente a 100 ml/min hasta observar contracciones de la vejiga inducidas por volumen continuo (CVIVC). A continuación se redujo la tasa de infusión a 3-5 ml/min durante 30 minutos antes de vaciar la vejiga y dejar reposar durante 30 minutos. Todas las infusiones posteriores se llevaron a cabo tal como se indica, excepto en que se mantuvo la tasa de infusión más baja durante sólo 15 minutos en lugar de 30 minutos. Se repitieron los ciclos de llenado y vaciado de la vejiga hasta que los volúmenes umbral (VU: el volumen necesario para inducir la primera contracción de micción de la vejiga) variaban en menos de 10% en dos líneas base consecutivas y la frecuencia de contracción era de 2 ó menos contracciones en cada periodo de 10 minutos tras la tasa de infusión más lenta. Tras establecer VU y CVIVC reproducibles, se vació la vejiga y el animal recibió una dosis de fármaco o vehículo (0,5 ml/kg, i.v.) 3 minutos antes de iniciar la siguiente infusión programada.

40 **Ejemplo 7** Ensayo de dolor con formalina

Se introdujeron ratas Sprague-Dawley macho (180 a 220 g) en cilindros individuales de Plexiglass y se dejó que se aclimatasen al ambiente experimental durante 30 minutos. Se administraron por vía subcutánea vehículo, fármaco o control positivo (morfina 2 mg/kg) a razón de 5 ml/kg. Quince minutos después de la dosificación se inyectó formalina (al 5% en 50 ml) en la superficie plantar de la pata trasera derecha utilizando una aguja de calibre 26. Las ratas fueron devueltas inmediatamente a la cámara de observación. Se colocaron espejos en torno a la cámara para permitir la observación sin obstáculos de la pata de inyección de formalina. Se registró la duración del comportamiento nocifensivo de cada animal por parte de un observador ciego al tratamiento utilizando un temporizador automático de comportamiento. Se registraron separadamente el lamido y agitación/elevación de pata trasera en intervalos de 5 min durante un total de 60 min. La suma del tiempo dedicado a lamer o agitar en segundos entre los tiempos 0 y 5 min se considera la fase temprana, mientras que la etapa tardía se considera la suma de los segundos dedicados a lamer o agitar entre los 15 y 40 min. Se recogió una muestra de plasma.

55 **Ejemplo 8** Ensayo de dolor en colon

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

Se distendieron el colon descendente y el recto mediante el hinchado de presión controlada de un balón de látex flexible de 7 a 8 cm de longitud atado en torno a un tubo flexible. Se lubricó el balón, se insertó en el colon por el ano y se ancló con cinta el catéter de balón a la base de la cola. Se consiguió la distensión colorrectal (DCR) mediante la apertura de una válvula de solenoide a un reservorio de aire a presión constante. Se controló la presión intracolónica y se realizó un seguimiento continuo mediante un dispositivo de control de la presión. Se cuantificó la respuesta como la respuesta visceromotora (RVM), una contracción de la musculatura abdominal y de la pata trasera. Se cuantificó la actividad de EMG producida por la contracción de la musculatura oblicua externa utilizando software Spike2 (Cambridge Electronic Design). Cada prueba de distensión duraba 60 s, y se cuantificó la actividad de EMG durante 20 s antes de la distensión (línea base), durante 20 s de distensión y 20 s después de la distensión. El incremento del número total de pulsos registrados durante la distensión superiores a la línea base se define como la respuesta. Se obtuvieron respuestas de línea base estables a la DCR (10, 20, 40 y 80 mmHg, 20 segundos, separados por 4 minutos) en ratas conscientes, no sedadas, antes de ningún tratamiento.

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

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

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

30 **Ejemplo 9** Alodinia al frío en ratas con una lesión de constricción crónica del nervio ciático

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

Concretamente, se anestesiaron ratas de LCC; se localizó la trifurcación del nervio ciático y se realizaron 4 ligaduras (sutura 4-0 ó 5-0 gut crómico) circulares en torno al nervio ciático en posición próxima a la trifurcación. A continuación se dejó que las ratas se recuperasen de la cirugía. Los días 4-7 después de la cirugía, se evaluaron inicialmente las ratas para alodinia inducida por frío introduciendo individualmente los animales en el baño de agua fría y registrando el número total de elevaciones de la pata lesionada durante un periodo de tiempo de 1 min: la pata lesionada se levanta sacándola del agua. Las elevaciones de pata asociados a la locomoción o recolocación del cuerpo no se registraron. Las ratas que mostraban 5 elevaciones por min o más el día 4-7 posterior a la cirugía se consideró que mostraban alodinia al frío y se utilizaron en los estudios posteriores. En los estudios agudos, se administraron vehículo, compuesto de referencia o compuestos de la presente invención, por vía subcutánea (s.c.) 30 minutos antes de los ensayos. Se determinaron los efectos de la administración repetida de los compuestos de la presente invención sobre la alodinia al frío 14, 20 ó 38 h después de la última dosis oral del régimen siguiente: administración oral (p.o.) de vehículo, referencia o un compuesto de la presente invención a intervalos de ~12 h (BID) durante 7 días.

50 **Ejemplo 10**

Dolor de cáncer óseo en ratones C3H/HeJ

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

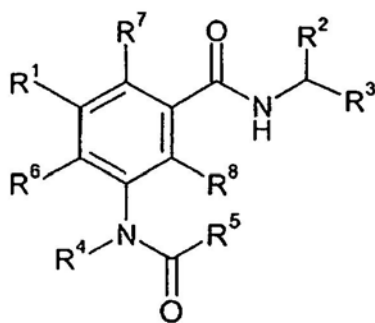
Concretamente, se cultivaron y mantuvieron según recomendaciones de la ATCC, células tumorales NCTC 2472 (American type Culture Collection, ATCC), que se ha demostrado previamente que forman lesiones líticas en el hueso tras la inyección intramedular. Se inyectaron aproximadamente 10^5 células directamente en la cavidad medular del fémur distal en ratones C3H/HeJ anestesiados. Desde el día 7, se evaluaron los ratones para comportamientos nocifensivos espontáneos (de evitación y de defensa; "flinching & guarding"), comportamientos nocifensivos inducidos por palpación (de evitación y de defensa), de defensa ambulatoria forzada y uso de las

extremidades. Se determinaron los efectos de los compuestos de la presente invención tras una única administración aguda (s.c.) el día 7-día 15. Además, se determinaron los efectos de la administración repetida (BID) de compuestos de la presente invención entre los días 7 y 15 dentro de la hora siguiente a la primera dosis los días 7, 9, 11, 13 y 15.

5

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:



I

5

en las que:

R¹ es: fenilo sustituido en la posición 4 con metilo o halo y sustituido opcionalmente en la posición 2 con halo:

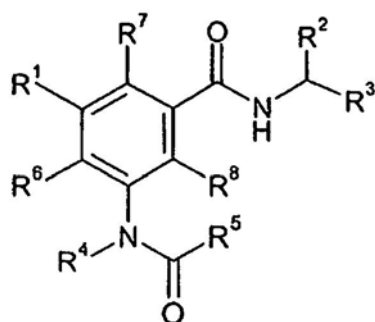
R² es: hidrógeno o alquilo C₁₋₆,

10 R³ es: alquilo-C₁₋₆, hidroxialquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, haloalquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, heteroarilo, heterociclilo, heterocicliil-alquilo-C₁₋₆, o cicloalquil-C₃₋₇-alquilo-C₁₋₆, o R² y R³ conjuntamente forman un cicloalquilo-C₃₋

7, R⁴ es: hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, cicloalquil-C₃₋₇-alquilo-C₁₋₆ o pirimidinilo,

15 R⁵ es: alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, alcoxi-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, aminoalquilo-C₁₋₆, amino, oxetanilo sustituido opcionalmente una o dos veces con alquilo-C₁₋₆, fenilo sustituido opcionalmente una o dos veces con un grupo o grupos seleccionados independientemente de entre alquilo-C₁₋₆, halo, haloalquilo-C₁₋₆ y alcoxi-C₁₋₆, tienilo sustituido opcionalmente una o dos veces con un grupo o grupos seleccionados independientemente de entre alquilo-C₁₋₆ y alcoxi-C₁₋₆; furanilo sustituido opcionalmente una o dos veces con alquilo-C₁₋₆, tiazolilo sustituido opcionalmente una o dos veces con alquilo-C₁₋₆, oxazolilo sustituido opcionalmente una o dos veces con alquilo-C₁₋₆, isoxazolilo sustituido opcionalmente una o dos veces con un grupo o grupos seleccionados independientemente de entre alquilo-C₁₋₆ y fenilo; pirazolilo sustituido opcionalmente una o dos veces con alquilo-C₁₋₆; tiadiazolilo sustituido opcionalmente una vez con alquilo-C₁₋₆; tetrahidropiranilo, morfolinilo, piperidinilo sustituido opcionalmente con alquilo-C₁₋₆ o acetilo, pirazinilo, o piridinilo sustituido opcionalmente una o dos veces con alquilo-C₁₋₆, y R⁶, R⁷ y R⁸ son: hidrógeno.

25 2. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula I:



I

en la que:

R¹ es: fenilo sustituido en la posición 4 con metilo o halo y sustituido opcionalmente en la posición 2 con halo:

30 R² es: hidrógeno o alquilo C₁₋₆,

R³ es: alquilo-C₁₋₆, hidroxialquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, haloalquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, heteroarilo, heterociclilo o cicloalquil-C₃₋₇-alquilo-C₁₋₆, o R² y R³ conjuntamente forman un cicloalquilo-C₃₋₇,

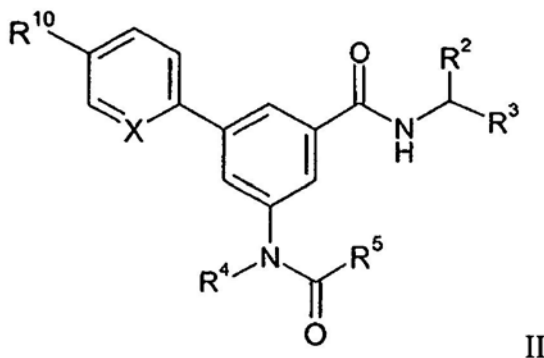
R⁴ es: hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o pirimidinilo,

35 R⁵ es: alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, alcoxi-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, aminoalquilo-C₁₋₆, oxetanilo sustituido opcionalmente una o dos veces con alquilo-C₁₋₆, fenilo sustituido opcionalmente una o dos veces con un grupo o grupos seleccionados independientemente de entre alquilo-C₁₋₆, halo, haloalquilo-C₁₋₆ y alcoxi-C₁₋₆, tienilo sustituido opcionalmente una o dos veces con un grupo o grupos seleccionados independientemente de entre alquilo-C₁₋₆ y alcoxi-C₁₋₆; furanilo sustituido opcionalmente una o dos veces con alquilo-C₁₋₆, tiazolilo sustituido opcionalmente una o dos veces con alquilo-C₁₋₆, oxazolilo sustituido opcionalmente una o dos veces con alquilo-C₁₋₆, isoxazolilo sustituido opcionalmente una o dos veces con un grupo o grupos seleccionados independientemente de entre alquilo-C₁₋₆ y fenilo; pirazolilo sustituido opcionalmente una o dos veces con alquilo-C₁₋₆; tiadiazolilo sustituido

40

opcionalmente una vez con alquilo-C₁₋₆; tetrahidropirano, morfolino, piperidino sustituido opcionalmente con alquilo-C₁₋₆ o acetilo, o piridinilo sustituido opcionalmente una o dos veces con alquilo C₁₋₆, y R⁶, R⁷ y R⁸ son: hidrógeno.

- 5 3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R¹ es 4-metil-fenilo.
4. Compuesto según la reivindicación 2, en el que dicho compuesto es de fórmula II:



10 en la que:

X es:

-CR^a, en la que R^a es hidrógeno, halo o metilo,

R¹⁰ es: metilo o halo, y

R², R³, R⁴ y R⁵ son tal como se ha definido en la reivindicación 2.

- 15 5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que R² es hidrógeno, o en el que R² es metilo.
6. Compuesto según la reivindicación 4, en el que R³ es:
alquilo-C₁₋₆, alquilo-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, hidroxialquilo-C₁₋₆, alquil-C₁₋₆-sulfanil-alquilo-C₁₋₆, alquil-C₁₋₆-sulfonil-alquilo-C₁₋₆, aminoalquilo-C₁₋₆, N-alquilamino-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, N,N-dialquil-C₁₋₆-aminoalquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, fenilo sustituido opcionalmente, heteroarilo o heterociclilalquilo-C₁₋₆.
- 20 7. Compuesto según la reivindicación 4, en el que R³ es:
alquilo-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, hidroxialquilo-C₁₋₆, heteroarilo o heterociclilalquilo-C₁₋₆.
- 25 8. Compuesto según la reivindicación 4, en el que R³ es heteroarilo seleccionado de entre piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente una o dos veces con metilo.
- 30 9. Compuesto según la reivindicación 4, en el que R³ es hidroximetilo, metoximetilo, pirazín-2-ilo ó 5-metil-pirazín-2-ilo.
10. Compuesto según la reivindicación 4, en el que R⁴ es hidrógeno, metilo, etilo o pirimidín-4-ilo.
- 35 11. Compuesto según la reivindicación 4, en el que R⁵ es alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇ o cicloalquil-C₃₋₇-alquilo-C₁₋₆.
12. Compuesto según la reivindicación 2, en el que dicho compuesto se selecciona de entre:
[5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-amida de ácido 4-metil-tiofén-2-carboxílico, [5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-amida de ácido 5-metil-tiofén-2-carboxílico ácido, [5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-amida de ácido furán-2-carboxílico ácido, [5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-amida de ácido tiofén-2-carboxílico ácido, (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-benzoilamino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, [5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-amida de ácido piridín-2-carboxílico, (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(ciclohexanecarbonil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(2,4-dimetil-benzoilamino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(2-cloro-4-fluoro-benzoilamino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(2-cloro-4-trifluorometil-benzoilamino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, [5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-amida de ácido tiazol-4-carboxílico, [5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-amida de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico, [5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-amida de ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico, [5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-amida de ácido 3-metil-tiofén-2-carboxílico, [5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-amida de ácido 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico, [5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-amida de ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico, [5-(2-metoxi-1-metil-

etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-amida de ácido 4-metoxi-tiofén-3-carboxílico, (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-(metil-propionil-amino)-bifenil-3-carboxílico, ((R)-1-metil-2-morpholin-4-il-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-(metil-propionil-amino)-bifenil-3-carboxílico, (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5-(acetil-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5-(acetil-etil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5-[(2-metoxi-acetil)-metil-amino]-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5-[etil-(2-metoxi-acetil)-amino]-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5-(acetil-pirimidín-4-il-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-(propionil-pirimidín-4-il-amino)-bifenil-3-carboxílico, (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5-(isobutiril-pirimidín-4-il-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, etil-[4'-metil-5-(1-pirazín-2-il-etilcarbamoil)-bifenil-3-il]-amida de ácido pirazín-2-carboxílico, *N*-etil-*N*-[5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-isonicotinamida, (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5-[etil-(3-metil-butiril)-amino]-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, (2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-[etil-(3-metil-butiril)-amino]-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, *N*-etil-*N*-[4'-metil-5-(1-pirazín-2-il-etilcarbamoil)-bifenil-3-il]-nicotinamida, (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5-[(2,2-dimetil-propionil)-metil-amino]-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5-(isobutiril-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5-(ciclopropanocarbonil-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, isobutil-éster de ácido etil-[4'-metil-5-(1-pirazín-2-il-etilcarbamoil)-bifenil-3-il]-carbámico, metil-[4'-metil-5-(1-pirazín-2-il-etilcarbamoil)-bifenil-3-il]-amida de ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico, isopropil-éster de ácido etil-[4'-metil-5-(1-pirazín-2-il-etilcarbamoil)-bifenil-3-il]-carbámico, (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5-(etil-isobutiril-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, metil-éster de ácido etil-[4'-metil-5-(1-pirazín-2-il-etilcarbamoil)-bifenil-3-il]-carbámico, ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(isobutiril-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, etil-[4'-metil-5-(1-pirazín-2-il-etilcarbamoil)-bifenil-3-il]-amida de ácido tetrahidro-pirán-4-carboxílico, ácido (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5-isobutirilamino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, metil-[4'-metil-5-(1-pirazín-2-il-etilcarbamoil)-bifenil-3-il]-amida de ácido tetrahidro-pirán-4-carboxílico, [4'-cloro-5-(1-pirazín-2-il-etilcarbamoil)-bifenil-3-il]-metil-amida de ácido morfólin-4-carboxílico, (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 4'-cloro-5-(3-etil-1-metil-ureido)-bifenil-3-carboxílico, (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-[metil-(2-metil-butiril)-amino]-bifenil-3-carboxílico, (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5-[(2-etil-butiril)-metil-amino]-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5-[(2,2-dimetil-butiril)-metil-amino]-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, ácido ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(etil-isobutiril-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, ácido ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(ciclopentanocarbonil-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5-(ciclohexanocarbonil-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-[metil-(2-metil-butiril)-amino]-bifenil-3-carboxílico, (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 2'-cloro-5-(isobutiril-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-5-(isobutiril-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, (pirazín-2-ilmetil)-amida de ácido 2'-cloro-5-(isobutiril-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 4'-cloro-5-(trimetil-ureido)-bifenil-3-carboxílico, (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 2'-fluoro-5-(isobutiril-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-fluoro-5-(isobutiril-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, (pirazín-2-ilmetil)-amida de ácido 2'-fluoro-5-(isobutiril-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, metil-[4'-metil-5-(1-pirazín-2-il-etilcarbamoil)-bifenil-3-il]-amida de ácido 1-acetil-piperidín-4-carboxílico, pirazín-2-ilmetil)-amida de ácido 5-(isobutiril-metil-amino)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, ((R)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2',4'-dicloro-5-(isobutiril-metil-amino)-bifenil-3-carboxílico, (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 2',4'-difluoro-5-(isobutiril-metil-amino)-bifenil-3-carboxílico y (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 2',4'-difluoro-5-(isobutiril-metil-amino)-bifenil-3-carboxílico.

13. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para la utilización como sustancias activas terapéuticamente activas.

14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para la utilización en el tratamiento de una enfermedad del tracto urinario seleccionada de entre capacidad reducida de la vejiga, micción frecuente, incontinencia de urgencia, incontinencia por estrés, hiperreactividad de la vejiga, hipertrofia prostática benigna, prostatitis, hiperreflexia del detrusor, polaquiuria, nicturia, urgencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad pélvica, uretritis, síndrome del dolor pélvico, prostatodinia, cistitis o hipersensibilidad idiopática de la vejiga, o para la utilización en el tratamiento de una condición del dolor seleccionada de entre dolor inflamatorio, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemaduras, migraña o cefaleas en racimo, lesión nerviosa, neuritis, neuralgias, envenenamiento, dolor isquémico, cistitis intersticial, dolor del cáncer, infección vírica, parasitaria o bacteriana, lesión post-traumática o dolor asociado al síndrome del intestino irritable.

15. Composición farmacéutica que comprende (a) un portador farmacéuticamente aceptable, y (b) un compuesto según la reivindicación 2.

16. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad del tracto urinario seleccionada de entre capacidad reducida de la vejiga, micción frecuente, incontinencia de urgencia, incontinencia por estrés, hiperreactividad de la vejiga, hipertrofia prostática benigna, prostatitis, hiperreflexia del detrusor, polaquiuria, nicturia, urgencia urinaria,

- 5 vejiga hiperactiva, hipersensibilidad pélvica, uretritis, síndrome del dolor pélvico, prostatodinia, cistitis o hipersensibilidad idiopática de la vejiga, o para la utilización en el tratamiento de una condición del dolor seleccionada de entre dolor inflamatorio, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemaduras, migraña o cefaleas en racimo, lesión nerviosa, neuritis, neuralgias, envenenamiento, dolor isquémico, cistitis intersticial, dolor del cáncer, infección vírica, parasitaria o bacteriana, lesión post-traumática o dolor asociado al síndrome del intestino irritable.