

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 457 543**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2010 E 10724096 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.03.2014 EP 2445897**

64 Título: **Nuevas arilamidas de indazol como antagonistas de P2X₃ y/o P2X_{2/3}**

30 Prioridad:

22.06.2009 US 219177 P

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

28.04.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DILLON, MICHAEL PATRICK y
KRAUSS, NANCY ELISABETH**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 457 543 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevas arilamidas de indazol como antagonistas de P2X₃ y/o P2X_{2/3}

5 Esta invención está relacionada con los compuestos útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas con los receptores purinérgicos P2X, y más en particular con los antagonistas de P2X₃ y/o P2X_{2/3} útiles en el tratamiento de enfermedades, condiciones y trastornos genitourinarios, dolorosos, inflamatorios, gastrointestinales y respiratorios.

10 La vejiga urinaria es responsable de dos funciones fisiológicas importantes: el almacenamiento de la orina y el vaciado de orina. Este proceso implica dos pasos principales: (1) la vejiga se llena progresivamente hasta que la tensión en sus paredes se eleva por encima de un nivel de umbral, y (2) ocurre un reflejo nervioso, llamado reflejo de micción, que vacía la vejiga o, si esto no funciona, por lo menos genera un deseo consciente de orinar. Aunque el reflejo de micción es un reflejo autónomo de la médula espinal, también puede inhibirse o estar mediado por los centros en la corteza cerebral o el cerebro.

15 Las purinas, actuando a través de los purinoreceptores extracelulares, se ven implicadas en una variedad de papeles patológicos y fisiológicos (véase, Burnstock (1993) Drug Dev. Res. 28: 195-206). El ATP, y en menor medida, la adenosina, pueden estimular las terminaciones nerviosas sensoriales, lo que resulta en dolor intenso y un aumento pronunciado de la descarga de los nervios sensoriales. Los receptores de ATP se han clasificado en dos familias principales, los purinoreceptores P2Y y P2X, en base a la estructura molecular, los mecanismos de transducción y su caracterización farmacológica. Los purinoreceptores P2Y son receptores acoplados a proteína G, mientras que los purinoreceptores P2X son una familia de canales de cationes activados por ATP. Se sabe que los receptores purinérgicos, en particular, los receptores P2X, forman homomultímeros o heteromultímeros. Hasta la fecha, se ha clonado el cDNA de varios subtipos de receptores P2X, lo que incluye: seis receptores homoméricos, P2X₁, P2X₂, P2X₃, P2X₄, P2X₅ y P2X₇, y tres receptores heteroméricos: P2X_{2/3}, P2X_{4/6} y P2X_{1/5} (véase, por ejemplo, Chen et al. (1995) Nature 377: 428-431, Lewis et al. (1995) Nature 377: 432-435, y Burnstock (1997) Neuropharmacol. 36: 1127-1139). También se ha descrito la estructura y el mapado cromosómico de la subunidad genómica del receptor P2X₃ de ratón (Souslova et al. (1997) Gene 195: 101-111). *In vitro*, es necesaria la coexpresión de las subunidades P2X₂ y P2X₃ del receptor para producir corrientes activadas por ATP con las propiedades que se han observado en algunas neuronas sensoriales (Lewis et al. (1995) Nature 377: 432-435).

20 Las subunidades de receptor P2X se encuentran en los aferentes del urotelio de la vejiga de roedores y humanos. Existen datos que sugieren que el ATP puede liberarse desde las células epiteliales/endoteliales de la vejiga urinaria u otros órganos huecos como resultado de la distensión (Burnstock (1999) J. Anatomy 194:335-342, y Ferguson et al. (1997) J. Physiol. 505:503-511). El ATP liberado de esta manera puede tener un papel en la transmisión de la información a las neuronas sensoriales localizadas en los componentes subepiteliales, por ejemplo, la lamina propia suburotelial (Namasivayam et al. (1999) BJU Intl. 84:854-860). Los receptores P2X se han estudiado en un número de neuronas, incluyendo las neuronas sensoriales, simpáticas, parasimpáticas, mesentéricas y centrales (Zhong et al. (1998) Br. J. Pharmacol. 125:771-781). Estos estudios indican que los receptores purinérgicos desempeñan un papel en la neurotransmisión aferente desde la vejiga, y que los moduladores de receptores P2X son potencialmente útiles en el tratamiento de los trastornos de la vejiga y otras enfermedades o condiciones genitourinarias.

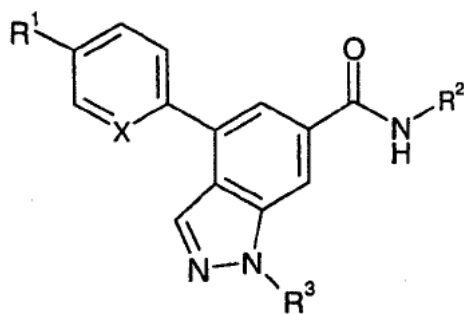
25 Evidencias recientes también sugieren un papel del ATP endógeno y los receptores purinérgicos en las respuestas nociceptivas en ratones (Tsuda et al. (1999) Br. J. Pharmacol. 128:1497-1504). La activación inducida por ATP de los receptores P2X en las terminaciones nerviosas ganglionares de la raíz 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 las neuronas nociceptivas de la pulpa dental (Cook et al., Nature 387:505-508 (1997)). La liberación de ATP de las células dañadas puede así dar lugar a dolor mediante la activación de los receptores P2X₃ y/o P2X_{2/3} que contienen las terminaciones nerviosas sensoriales nociceptivas. Esto es consistente con la inducción de dolor mediante ATP aplicado por vía intradérmica en el modelo humano de la base de la ampolla (Bleehen, Br Pharmacol 62:573-577 (1978)). Los antagonistas de P2X han demostrado ser analgésicos en modelos animales (Driessen y Starke, Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 350:618-625 (1994)). Esta evidencia sugiere que P2X₂ y P2X₃ están implicados en la nocicepción, y que los moduladores de los receptores P2X son potencialmente útiles como analgésicos.

30 Otros investigadores han demostrado que los receptores P2X₃ se expresan en el colon humano, y se expresan en niveles más altos en el colon inflamado que en el colon normal (Yiangou et al, Mot Neuro-gastroenterol (2001) 13:365-69). Otros investigadores han implicado al receptor de P2X₃ en la detección de distensión o presión intraluminal en el intestino, y en la iniciación de contracciones reflejas (Bian et al., J Physiol (2003) 551,1:309-22), y han vinculado esto con la colitis (Wynn et al., Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol (2004) 287: G647-57).

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

De acuerdo con esto, existe la necesidad de compuestos que actúen como moduladores de los receptores P2X, lo que incluye los antagonistas de los receptores P2X₃ y P2X_{2/3}, así como la necesidad de métodos para el tratamiento de enfermedades, estados y trastornos mediados por los receptores P2X₃ y/o P2X_{2/3}. La presente invención satisface estas necesidades así como otras adicionales.

La invención proporciona compuestos de fórmula III:



1.

III;

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

R¹ es: alquilo C₁₋₆ o halo,

R² es: cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, o heteroaril-alquilo C₁₋₆ seleccionado de entre el grupo que consiste en pirazinil-metilo, piridazinil-metilo, pirimidinil-metilo, 1-pirazinil-etilo, 1-piridazinil-etilo y 1-pirimidinil-etilo, en el que las porciones pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo de los mismos pueden estar opcionalmente sustituidos una vez con metilo,

R³ es: alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, fenilo opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o halo-alquilo C₁₋₆, o fenil-alquilo C₁₋₆ en el que la porción fenilo de los mismos está opcionalmente sustituida con halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o halo-alquilo C₁₋₆

X es: N, o CR^a en el que R^a es alquilo C₁₋₆ o halo.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, la utilización de los compuestos para la preparación de un medicamento, y los métodos para preparar los compuestos.

A no ser que se indique de otro modo, los siguientes términos usados en esta solicitud, incluyendo la especificación y las reivindicaciones, poseen las definiciones que figuran a continuación. Cabe señalar que, tal y como se utiliza en la especificación y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una," y "el", "la" incluyen los referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

"Agonista" se refiere a un compuesto que potencia la actividad de otro compuesto o sitio receptor.

"Alquilo" significa la porción de hidrocarburo monovalente lineal o ramificado saturado, que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que poseen de uno a doce átomos de carbono. "Alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo de uno a seis átomos de carbono, es decir, alquilo C₁₋₆. Ejemplos de grupos alquilo incluyen el metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, n-hexilo, octilo y dodecilo.

"Alqueno" significa un radical hidrocarburo monovalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical de hidrocarburo monovalente ramificado de tres a seis átomos de carbono, que contiene al menos un doble enlace, por ejemplo, etenilo y propenilo.

"Alquino" significa un radical hidrocarburo monovalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente ramificado de tres a seis átomos de carbono, que contiene al menos un triple enlace, por ejemplo, etinilo y propinilo.

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

- "Alcoxi" y "alquiloxi", que pueden utilizarse de forma intercambiable, significan una porción de la fórmula -OR, en la que R es una porción alquilo tal y como se ha definido en este documento. Ejemplos de porciones alcoxi incluyen metoxi, etoxi e isopropoxi.
- 5 "Alcoxialquilo" significa una porción de la fórmula $Ra'-O-Rb'$, en la que Ra' es alquilo y Rb' es alquileo tal y como se ha definido en este documento. Ejemplos de grupos alcoxialquilo incluyen, por ejemplo, el 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 1-metil-2-metoxietilo, 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo, y 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo.
- 10 "Alquilcarbonilo" significa una porción de la fórmula $-R'-R''$, en la que R' es oxo y R'' es alquilo tal y como se ha definido en este documento.
- "Alquilsulfonilo" significa una porción de la fórmula $-R'-R''$, en la que R' es $-SO_2-$ y R'' es alquilo tal y como se ha definido en este documento.
- 15 "Alquilsulfonilalquilo" significa una porción de la fórmula $-R'-R''-R'''$ en la que R' es alquileo, R'' es $-SO_2-$ y R''' es alquilo tal y como se ha definido en este documento.
- "Amino" significa una porción de la fórmula $-NRR'$ en la que R y R' son cada una de ellas de forma independiente hidrógeno o alquilo como se ha definido en este documento. "Amino" por lo tanto incluye "alquilamino" (en el que una de entre R y R' es alquilo y la otra es hidrógeno) y "dialquilamino" (en las que ambas R y R' son alquilo).
- 20 "Alcoxiamino" significa una porción de la fórmula $-NR-OR'$ en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es alquilo tal y como se ha definido en este documento.
- 25 "Alquilsulfanilo" significa una porción de la fórmula $-SR$ en la que R es alquilo tal y como se ha definido en este documento.
- "Aminoalquilo" significa un grupo $-R-R'$ en el que R' es amino y R es alquileo tal y como se ha definido en este documento. "Aminoalquilo" incluye aminometilo, aminoetilo, 1-aminopropilo y 2-aminopropilo. La porción amino del "aminoalquilo" puede estar sustituida con uno o dos alquilos para proporcionar "alquilaminoalquilo" y "dialquilaminoalquilo" respectivamente. "Alquilaminoalquilo" incluye metilaminometilo, metilaminoetilo, metilaminopropilo y etilaminoetilo. "Dialquilaminoalquilo" incluye dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dimetilaminopropilo y N-metil-N-etilaminoetilo.
- 30 "Aminoalcoxi" significa un grupo $-OR-R'$ en la que R' es amino y R es alquileo tal y como se ha definido en este documento.
- "Alquilsulfonilamido" significa una porción de la fórmula $-NR'SO_2-R$ en la que R es alquilo y R' es hidrógeno o alquilo.
- 40 "Aminocarboniloxialquilo" o "carbamilalquilo" significa un grupo de la fórmula $-R-O-C(O)-NR'R''$ en la que R es alquileo y R' , R'' son cada uno de ellos independientemente hidrógeno o alquilo tal y como se ha definido en este documento.
- 45 "Alquinalcoxi" significa un grupo con la fórmula $-O-R-R'$ en la que R es alquileo y R' es alquileo tal y como se ha definido en este documento.
- "Antagonista" se refiere a un compuesto que reduce o evita la acción de otro compuesto o punto de unión de receptor.
- 50 "Ariilo" significa una porción hidrocarburo aromática cíclica monovalente que consiste en un anillo aromático mono-, bi- o tricíclico. El grupo ariilo puede estar opcionalmente sustituido tal y como se ha definido en este documento. Ejemplos de porciones ariilo incluyen fenilo, naftilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azuleno, oxidifenilo, bifenilo, metilendifenilo, aminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo, difenilisopropilidenilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzodioxililo, benzopirano, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperidinilo, benzopiperazinilo, benzopirrolidinilo, benzomorfolinilo, metilendioxifenilo y etilendioxifenilo, lo que incluye los derivados parcialmente hidrogenados de los mismos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones "ariilo" significa fenilo o naftilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido. En muchas realizaciones, "ariilo" es fenilo opcionalmente sustituido.
- 55 "Ariilalquilo" y "aralquilo", que pueden utilizarse de forma intercambiable, significan un radical $-Ra'Rb'$, en el que Ra' es un grupo alquileo y Rb' es un grupo ariilo, tal como se han definido en este documento, por ejemplo, los fenilalquilos como bencilo, feniletilo y 3-(3-clorofenil)-2-metilpentilo son ejemplos de arilalquilo.
- 60 "Ariilsulfonilo" significa un grupo con la fórmula $-SO_2-R$ en la que R es ariilo tal y como se ha definido en este documento.
- 65

- "Arioxi" significa un grupo con la fórmula -O-R en la que R es arilo tal y como se ha definido en este documento.
- 5 "Aralquiloxi" significa un grupo de la fórmula -O-R-R' en la que R es alquileo y R' es arilo, tal y como se han definido en este documento.
- "Cianoalquilo" significa una porción de la fórmula -R'-R", en la que R' es alquileo, tal y como se ha definido en este documento, y R" es ciano o nitrilo.
- 10 "Cicloalquilo" significa una porción carbocíclica saturada monovalente que consiste en anillos mono o bicíclicos. Un cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, en los que cada sustituyente es independientemente hidroxilo, alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino, a no ser que se indique específicamente de otro modo. Ejemplos de porciones cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, lo que incluye los derivados parcialmente insaturados de los mismos.
- 15 "Cicloalquilalquilo" significa una porción de fórmula -R'-R", en la que R' es alquileo y R" es cicloalquilo tal y como se ha definido en este documento.
- 20 "Heteroarilo" significa un radical monocíclico o bicíclico con de 5 a 12 átomos en el anillo y con al menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo seleccionados de entre N, O, o S, siendo los restantes átomos del anillo C, y entendiéndose que el punto de unión del radical heteroarilo será en un anillo aromático. El anillo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido, tal y como se ha definido en este documento. Ejemplos de porciones heteroarilo incluyen imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, tienilo, benzotienilo, tiofenilo, furanilo, piranilo, piridilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzotipirano, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzopirano, indolilo, isoindolilo, triazolilo, triazinilo, quinoxalino, purinilo, quinazolinilo, quinolizino, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepinilo, diazepinilo y acridinilo, opcionalmente sustituidos, incluyendo los derivados parcialmente hidrogenados de los mismos, cada uno de ellos opcionalmente sustituido.
- 25 "Heteroarilalquilo" o "heteroaralquilo" significa un grupo con la fórmula -R-R' en la que R es alquileo y R' es heteroarilo, tal y como se ha definido en este documento.
- 30 "Heteroarilsulfonilo" significa un grupo con la fórmula -SO₂-R en la que R es heteroarilo, tal y como se ha definido en este documento.
- 35 "Heteroariloxi" significa un grupo con la fórmula -O-R en la que R es heteroarilo, tal y como se ha definido en este documento.
- 40 "Heteroaralquiloxi" significa un grupo de la fórmula -O-R-R' en la que R es alquileo y R' es heteroarilo, tal y como se ha definido en este documento.
- Los términos "halo", "halógeno" y "haluro", que pueden utilizarse de forma intercambiable, se refieren a un sustituyente flúor, cloro, bromo o yodo.
- 45 "Haloalquilo" significa un alquilo tal y como se ha definido en este documento en el que uno o más hidrógenos se han reemplazado con el mismo o diferentes halógenos. Ejemplos de haloalquilos incluyen -CH₂Cl, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃ y perfluoroalquilo (por ejemplo, -CF₃).
- 50 "Haloalcoxi" significa una porción de la fórmula -OR, en la que R es una porción haloalquilo, tal y como se ha definido en este documento. Un ejemplo de haloalcoxi es difluorometoxi.
- "Heterocicloamino" significa un anillo saturado en el que al menos un átomo del anillo es N, NH o N-alquilo y el resto de átomos del anillo forman un grupo alquileo.
- 55 "Heterociclilo" significa una porción saturada monovalente, que consiste en de uno a tres anillos, que incorporan uno, dos, tres o cuatro heteroátomos (escogidos de entre nitrógeno, oxígeno o azufre). El anillo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido, tal y como se ha definido en este documento. Ejemplos de porciones heterociclilo incluyen piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, tiadiazolidinilo, benzotiazolidinilo, benzoazolidinilo, dihidrofurilo, tetrahydrofurilo, dihidropirano, tetrahydropirano, tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfóxido, tiamorfolinilsulfona, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo y tetrahydroisoquinolinilo opcionalmente sustituidos.
- 60

- "Heterociclicilalquilo" significa una porción de la fórmula -R-R' en la que R es alquileno y R' es heterociclico, tal y como se ha definido en este documento.
- 5 "Heterocicliciloxi" significa una porción de la fórmula -OR en la que R es heterociclico, tal y como se ha definido en este documento.
- "Heterociclicilalcoxi" significa una porción de la fórmula -OR-R' en la que R es alquileno y R' es heterociclico, tal y como se ha definido en este documento.
- 10 "Hidroxicilalcoxi" significa una porción de la fórmula -OR en la que R es hidroxicilalquilo, tal y como se ha definido en este documento.
- "Hidroxicilalquilamino" significa una porción de la fórmula -NR-R' en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es hidroxicilalquilo, tal y como se ha definido en este documento.
- 15 "Hidroxicilalquilaminoalquilo" significa una porción de la fórmula -R-NR'-R" en la que R es alquileno, R' es hidrógeno o alquilo, y R" es hidroxicilalquilo, tal y como se han definido en este documento.
- "Hidroxicarbonilalquilo" o "carboxialquilo" significa un grupo con la fórmula -R-(CO)-OH en la que R es alquileno tal y como se ha definido en este documento.
- 20 "Hidroxicilalquilocarbonilalquilo" o "hidroxicilalcoxycarbonilalquilo" significa un grupo de la fórmula -R-C(O)-OR-OH en el que cada R es alquileno y pueden ser el mismo o diferentes.
- 25 "Hidroxicilalquilo" significa una porción alquilo, tal y como se ha definido en este documento, sustituida con uno o más, preferiblemente uno, dos o tres grupos hidroxilo, siempre que el mismo átomo de carbono no sea portador de más de un grupo hidroxilo. Ejemplos representativos 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.
- 30 "Hidroxicicloalquilo" significa una porción cicloalquilo, tal y como se ha definido en este documento en el que uno, dos o tres átomos de hidrógeno en el radical cicloalquilo, se han reemplazado con un sustituyente hidroxilo. Ejemplos representativos incluyen 2-, 3- y 4-hidroxiciclohexilo.
- 35 "Urea" o "ureido" significa un grupo de la fórmula -NR'-C(O)-NR''R''' en la que R', R'' y R''' cada uno de ellos independientemente son hidrógeno o alquilo.
- "Carbamato" significa un grupo de la fórmula -O-C(O)-NR'R'' en la que R' y R'' cada uno de ellos independientemente son hidrógeno o alquilo.
- 40 "Carboxi" significa un grupo de la fórmula -O-C(O)-OH.
- "Sulfonamido" significa un grupo de la fórmula -SO₂-NR'R'' en la que R', R'' y R''' cada uno de ellos independientemente son hidrógeno o alquilo.
- 45 "Opcionalmente sustituido", cuando se utiliza en asociación con "arilo", "fenilo", "heteroarilo", "cicloalquilo" o "heterociclico", significa un arilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclico que está opcionalmente sustituido de forma independiente con de uno a cuatro sustituyentes, preferiblemente uno o dos sustituyentes seleccionados de entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, hidroxicilalquilo, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, amino, acilamino, monoalquilamino, dialquilamino, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, -COR, -SO₂R (en el que R es hidrógeno, alquilo, fenilo o fenilalquilo), -(CR'R'')_n-COOR (en el que n es un número entero de 0 a 5, R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo, y R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo), o -(CR'R'')_n-CONRa'Rb' (en la que n es un número entero de 0 a 5, R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo, y Ra' y Rb' son, independientemente el uno del otro, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo). En ciertas realizaciones los sustituyentes opcionales del "arilo", "fenilo", "heteroarilo", "cicloalquilo" o "heterociclico" incluyen alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, ciano, amino y alquilsulfonilo. En muchas realizaciones los sustituyentes son metilo, flúor, cloro, trifluorometilo, metoxi, amino y metanosulfonilo.
- 50 "Grupo saliente" significa un grupo con el significado que de forma convencional se le asocia en química orgánica sintética, es decir, un átomo o grupo desplazable bajo condiciones de reacción de sustitución. Ejemplos de grupos salientes incluyen halógeno, alcano o arilenosulfonilo, como metanosulfonilo, etanosulfonilo, tiometilo, bencenosulfonilo, tosilo y tienilo, dihalofosfinoilo, bencilo, isopropilo y acilo opcionalmente sustituidos.
- 60 "Modulador" significa una molécula que interacciona con una diana. Las interacciones incluyen agonismo y antagonismo, tal y como se ha definido en este documento.
- 65

"Opcional" o "opcionalmente" significan que el evento o circunstancia que se describe a continuación puede ocurrir pero no es necesario, y que la descripción incluye ejemplos en los que el evento o circunstancia ocurren y ejemplos en los que no.

5 "Enfermedad" y "estado de una enfermedad" significan cualquier enfermedad, trastorno, síntoma, desorden o indicación.

10 "Solvente orgánico inerte" o "solvente inerte" significa que el solvente es inerte bajo las condiciones de la reacción que se han descrito junto a éste, incluyendo por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno o DCM, dicloroetano, éter de dietilo, acetato de etilo, acetona, metiletilcetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, terc-butanol, dioxano y piridina. A no ser que se especifique lo contrario, los solventes utilizados en las reacciones de la presente invención son solventes inertes.

15 "Aceptable a nivel farmacéutico" significa que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es en general segura, no tóxica y ni indeseable a nivel biológico ni de otro modo, e incluye tanto que sea aceptable para su utilización veterinaria como para su uso farmacéutico en humanos.

20 "Sales aceptables a nivel farmacéutico" de un compuesto significa las sales que son farmacéuticamente aceptables, tal y como se ha definido en este documento, y que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto parental. Tales sales incluyen: sales de adición ácida formadas con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, o formadas con ácidos orgánicos 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-hidroxi-etanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico y ácido trimetilacético, o sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto parental es reemplazado por un ion metálico, por ejemplo, un ion alcalinometálico, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio, o se coordina con una base orgánica o inorgánica. Las bases orgánicas aceptables incluyen dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina y trometamina. Las bases inorgánicas aceptables incluyen hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato sódico e hidróxido sódico. Las sales aceptables a nivel farmacéutico preferibles 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, zinc y magnesio. Debe entenderse que todas las referencias a sales aceptables a nivel farmacéutico incluyen las formas de adición de solvente (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) tal y como se han definido en este documento, de la misma sal de adición ácida.

40 "Grupo protector" o "grupo de protección" significa el grupo que bloquea selectivamente un lugar reactivo en un compuesto multifuncional de forma que una reacción química puede realizarse selectivamente en otro lugar reactivo desprotegido, con el significado que se asocia con ello de forma convencional en la química sintética. Ciertos procesos de esta invención se basan en los grupos protectores para bloquear átomos de nitrógeno y/o de oxígeno reactivos presentes en los reactivos. Por ejemplo, los términos "grupo protector de amino" y "grupo protector de nitrógeno" se utilizan aquí de forma intercambiable y se refieren a aquellos grupos orgánicos que pretenden proteger el átomo de nitrógeno frente a reacciones no deseadas durante los procedimientos sintéticos. Ejemplos de grupos protectores de nitrógeno incluyen trifluoroacetilo, acetamido, bencilo (Bn), benciloxicarbonilo (carbobenciloxi, CBZ), p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo (BOC). El experto en la materia sabrá como escoger un grupo por su facilidad de eliminación y su capacidad de resistencia a las reacciones posteriores.

50 "Solvatos" significa formas de adición de solvente que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de solvente. Algunos compuestos poseen la tendencia de atrapar una proporción molar fija de moléculas de solvente en el estado sólido cristalino, formando así un solvato. Si el solvente es agua, el solvato formado es un hidrato, cuando el solvente es 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, de forma que el agua retiene su estado molecular como H₂O, y tal combinación es capaz de formar uno o más hidratos.

55 "Sujeto" significa mamíferos y no mamíferos. Mamíferos significa cualquier miembro de la clase mammalia, lo que incluye los humanos, los primates no humanos como chimpancés y otras especie de simios y monos, animales de granja como vacas, caballos, ovejas, cabras y cerdos, animales domésticos como conejos, perros y gatos, animales de laboratorio, lo que incluye los roedores, como ratas, ratones y cobayas. Ejemplos de no mamíferos incluyen los pájaros. El término "sujeto" no indica una edad o género en particular.

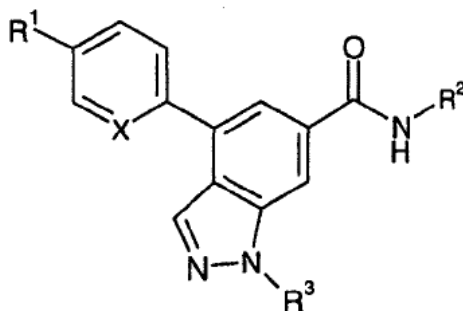
60 "Trastornos del tracto urinario" o "uropatía", que se utilizan de manera intercambiable con "síntomas del tracto urinario" significan cambios patológicos en el tracto urinario. Los ejemplos de trastornos del tracto urinario incluyen incontinencia, la hipertrofia prostática benigna (HPB), prostatitis, hiperreflexia del detrusor, obstrucción de la salida, frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad pélvica, incontinencia de urgencia, uretritis, prostatodinia, cistitis e hipersensibilidad idiopática de la vejiga.

- 5 "Estados de enfermedad asociados con el tracto urinario" o "estados de enfermedad del tracto urinario" o "uropatía", que se utilizan de manera intercambiable con "síntomas del tracto urinario" significan los cambios patológicos en el tracto urinario, o disfunción de la musculatura lisa de la vejiga urinaria o de su innervación causando trastornos en el almacenamiento de orina o micción. Los síntomas del tracto urinario incluyen la vejiga hiperactiva (también conocida como hiperactividad del detrusor), obstrucción de la salida, insuficiencia de salida e hipersensibilidad pélvica.
- 10 "Vejiga hiperactiva" o "hiperactividad del detrusor" incluye los cambios manifestados sintomáticamente como urgencia, frecuencia, capacidad vesical alterada, incontinencia, umbral de micción, contracciones inestables de la vejiga, espasticidad del esfínter, hiperreflexia del detrusor (vejiga neurogénica) e inestabilidad del detrusor.
- 15 "Obstrucción de la salida" incluye la hipertrofia prostática benigna (HPB), enfermedad de estrechez uretral, tumores, tasas bajas de flujo, dificultad para iniciar la micción, urgencia y dolor suprapúbico.
- 20 "Insuficiencia de la salida" incluye la hipermovilidad uretral, deficiencia intrínseca del esfínter, incontinencia mixta e incontinencia de estrés.
- "Hipersensibilidad pélvica" incluye el dolor pélvico, cistitis intersticial (celular), prostatodinia, prostatitis, vulvodinia, uretritis, orquialgia y vejiga hiperactiva.
- 25 "Trastorno respiratorio" se refiere a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma y broncoespasmo.
- "Trastorno gastrointestinal" ("trastorno GI") se refiere al síndrome del intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), cólico biliar y otros trastornos biliares, cólico renal, diarrea dominante IBS, y dolor asociado con la distensión GI.
- 30 "Dolor " incluye dolor inflamatorio, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemaduras, migraña o dolores de cabeza en racimo, lesión del nervio, neuritis, neuralgias, intoxicaciones, lesión isquémica, cistitis intersticial, dolor por cáncer, infección vírica, parasitaria o bacteriana, lesión post-traumática o dolor asociado con el síndrome de intestino irritable.
- 35 "Cantidad efectiva a nivel terapéutico" significa una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado de enfermedad, es suficiente para efectuar tal tratamiento del estado de enfermedad. La "cantidad efectiva a nivel terapéutico" variará dependiendo del compuesto, el estado de la enfermedad a tratar, la gravedad o la enfermedad tratada, la edad y estado de salud relativa del sujeto, la vía y forma de administración, el juicio del médico o veterinario al cargo, y de otros factores.
- 40 Los términos "como se han definido anteriormente" y "como se han definido aquí" cuando se refieren a una variable incorporan como referencia la definición amplia de la variable así como las definiciones preferibles, más preferibles y las más preferibles, si las hubiera.
- 45 "Tratar" o "tratamiento" de un estado de enfermedad incluye: (i) prevenir el estado de enfermedad, es decir, lograr que los síntomas clínicos del estado de enfermedad no se desarrollen en un sujeto que puede estar expuesto o predispuesto al estado de enfermedad, pero que aún no experimenta o muestra síntomas del estado de enfermedad, (ii) inhibir el estado de enfermedad, es decir, detener el desarrollo del estado de enfermedad o sus síntomas clínicos, o (iii) aliviar el estado de enfermedad, es decir, lograr una regresión temporal o permanente del estado de enfermedad o sus síntomas clínicos.
- 50 Los términos "tratar", "poner en contacto" y "hacer reaccionar" cuando se refieren a una reacción química significan añadir o mezclar dos o más reactivos bajo las condiciones apropiadas para obtener el producto indicado y/o deseado. Debe tenerse en cuenta que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado puede no ser necesariamente un resultado directo de la combinación de los dos reactivos que se añadieron inicialmente, es decir, pueden existir uno o más intermediarios que se produzcan en la mezcla que en último término den lugar a la formación del producto indicado y/o deseado.
- 55 En general, la nomenclatura utilizada en esta 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 que se muestran aquí se prepararon utilizando la versión 2.2 de ISIS®. Cualquier valencia abierta que aparezca en un átomo de carbono, oxígeno o nitrógeno en las estructuras indica la presencia de un átomo de hidrógeno, a no ser que se indique de otro modo. Cuando se muestra un anillo heteroarilo que contiene nitrógeno con una valencia abierta en un átomo de nitrógeno, y se muestran variables como R^a, R^b o R^c sobre el anillo heteroarilo, estas variables pueden estar enlazadas o unidas al nitrógeno de valencia abierta. Cuando existe un centro quiral en una estructura pero no se indica una estereoquímica específica para el centro quiral, ambos enantiómeros asociados con el centro quiral están incluidos en esa estructura. Cuando se muestra una estructura puede existir en múltiples formas tautoméricas, y todos estos tautómeros están incluidos por esa estructura.
- 60
- 65

Además debe entenderse que cada realización que se refiere a un residuo específico de R¹ a R³, y X como se describen en el presente documento, puede combinarse con cualquier otra realización en relación con otro residuo de R¹ a R³ y X como se describen en el presente documento.

5

La invención proporciona compuestos de fórmula III:



I.

III;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en el que:

R¹ es: alquilo C₁₋₆ o halo,

15 R² es: cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, o heteroaril-alquilo C₁₋₆ seleccionado de entre el grupo que consiste en pirazinil-metilo, piridazinil-metilo, pirimidinil-metilo, 1-pirazinil-etilo, 1-piridazinil-etilo y 1-pirimidinil-etilo, en el que las porciones pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo de los mismos pueden estar opcionalmente sustituidos una vez con metilo,

20 R³ es: alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, fenilo opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o halo-alquilo C₁₋₆, o fenil-alquilo C₁₋₆ en el que la porción fenilo de los mismos está opcionalmente sustituida con halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o halo-alquilo C₁₋₆

X es: N, o CR^a en el que R^a es alquilo C₁₋₆ o halo.

25 Si cualquiera de entre R¹, R², R³ y R^a es alquilo o contiene una porción alquilo, tal alquilo es preferiblemente un alquilo inferior, es decir alquilo C₁₋₆, y más preferiblemente un alquilo C₁₋₄.

En ciertas realizaciones R¹ es metilo.

30 En ciertas realizaciones R² es ciclopropilo, 2-metoxi-1-metil-etilo, 2-hidroxialquilo C₁₋₆, 5-metilpirazin-2-il-metilo, 1-pirazin-2-il-etilo, pirimidin-5-il-metilo, 6-metil-piridazin-3-il-metilo, piridazin-3-il-metilo, 5-metil-pirimidin-il-metilo, o 2-metil-pirimidin-5-il-metilo.

35 En ciertas realizaciones R³ es alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, o fenil-Alquilo C₁₋₆ en el que la porción fenilo de los mismos está opcionalmente sustituido con Alquilo C₁₋₆.

En ciertas realizaciones R³ es isopropilo, isobutilo, n-propilo, 3-metil-butilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-metoxietilo, fenilo, bencilo, 2-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, o 2-isopropil-fenilo.

40 En ciertas realizaciones R³ es isopropilo, isobutilo, n-propilo, o 3-metil-butilo.

En ciertas realizaciones R³ es fenilo, 2-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, o 2-isopropil-fenilo.

En ciertas realizaciones, X es -N-.

45

En ciertas realizaciones, X es -CR^a-.

En ciertas realizaciones R^a es hidrógeno o halo.

50 En ciertas realizaciones el compuesto se selecciona de entre el grupo que consiste en:

(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-amida del ácido 1-isobutil-4-(5-metil-piridin-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico;

(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-amida del ácido 1-butil-4-(5-metil-piridin-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico,

5 ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 1-butil-4-(5-metil-piridin-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico,
 (5-metil-pirazin-2-ilmetil)-amida del ácido 1-isopropil-4-(5-metil-piridin-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico,
 ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 1-isopropil-4-(5-metil-piridin-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico,
 (5-metil-pirazin-2-ilmetil)-amida del ácido 1-((2-metoxi-etil)-4-(5-metil-piridin-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico,
 (5-metil-pirazin-2-ilmetil)-amida del ácido 1-((3-metil-butil)-4-(5-metil-piridin-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico,
 (6-metil-piridazin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-((3-metil-butil)-4-(5-metil-piridin-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico,
 (5-metil-pirazin-2-ilmetil)-amida del ácido 1-bencil-4-(5-metil-piridin-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico,
 ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 1-bencil-4-(5-metil-piridin-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico,
 (6-metil-piridazin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-bencil-4-(5-metil-piridin-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico,
 10 (5-metil-pirazin-2-ilmetil)- amida del ácido 4-((5-metil-piridin-2-il)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indazol-6-carboxílico,
 (6-metil-piridazin-3-ilmetil)- amida del ácido 4-((5-metil-piridin-2-il)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indazol-6-carboxílico,
 (5-metil-pirazin-2-ilmetil)-amida del ácido 4-((5-metil-piridin-2-il)-1-fenil-1H-indazol-6-carboxílico,
 ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 4-((5-metil-piridin-2-il)-1-fenil-1H-indazol-6-carboxílico,
 (5-metil-pirazin-2-ilmetil)-amida del ácido 4-((5-metil-piridin-2-il)-1-p-tolil-1H-indazol-6-carboxílico,
 15 ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 4-((5-metil-piridin-2-il)-1-p-tolil-1H-indazol-6-carboxílico,
 (5-metil-pirazin-2-ilmetil)-amida del ácido 4-((5-metil-piridin-2-il)-1-o-tolil-1H-indazol-6-carboxílico,
 ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 4-((5-metil-piridin-2-il)-1-o-tolil-1H-indazol-6-carboxílico, y
 ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 1-((2-isopropil-fenil)-4-(5-metil-piridin-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico, y
 20 las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

También se describen los métodos para el tratamiento de una enfermedad o estado mediado o asociada de otro modo con un antagonista del receptor P2X3, un antagonista del receptor P2X2/3, o ambos, y este método comprende la administración a un sujeto en necesidad del mismo de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

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

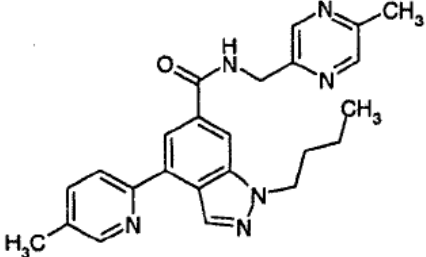
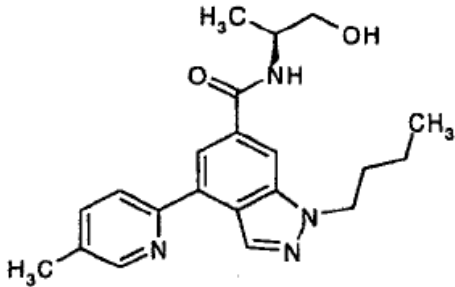
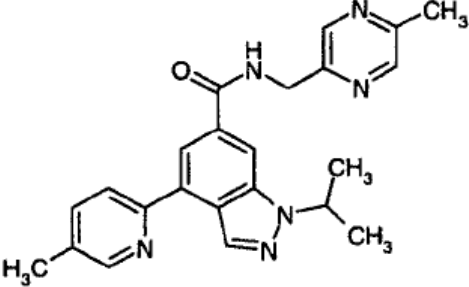
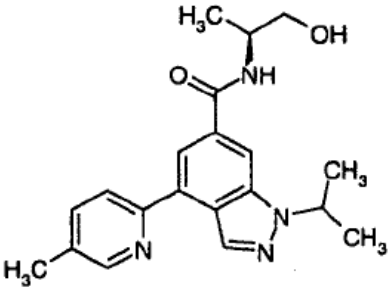
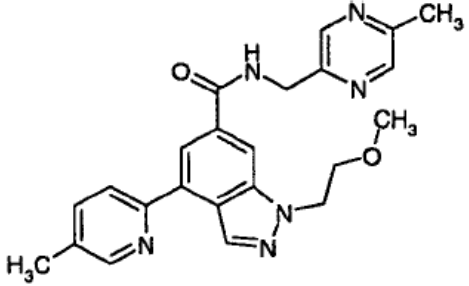
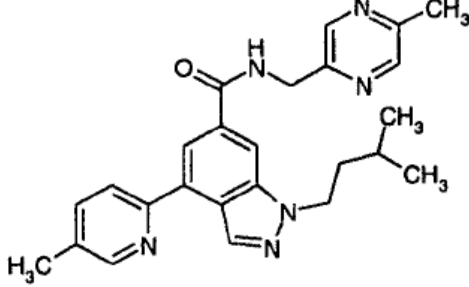
La enfermedad asociada con el dolor puede ser: dolor inflamatorio, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemaduras, dolores de cabeza en racimo o migraña, lesión nerviosa, neuritis, neuralgias, intoxicaciones, lesión isquémica, cistitis intersticial, dolor por cáncer, infección vírica, parasitaria o bacteriana, lesión post-traumática, o dolor asociado con el síndrome de intestino irritable.

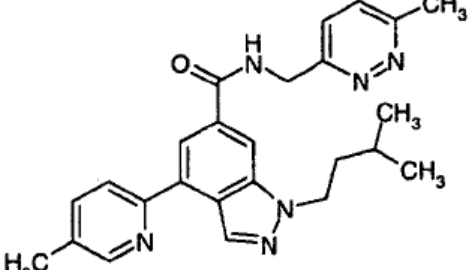
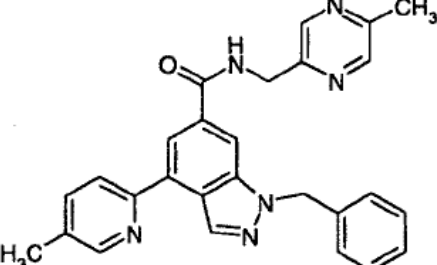
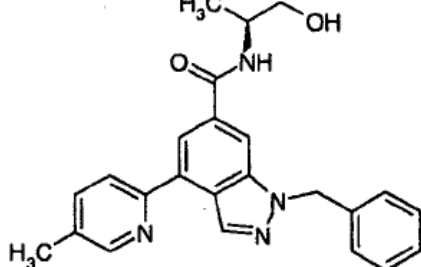
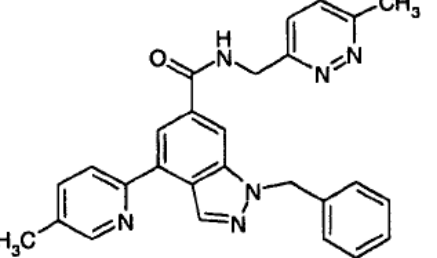
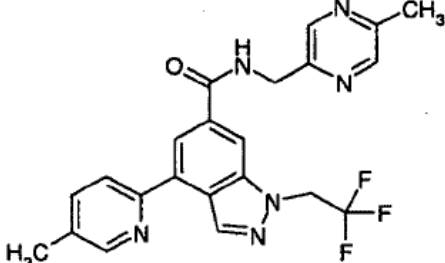
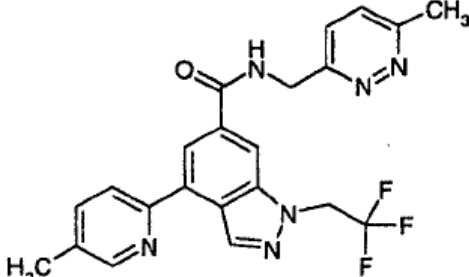
La enfermedad puede ser un trastorno respiratorio, como el trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC), asma o broncoespasmo, o un trastorno gastrointestinal (GI) como el síndrome del intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), cólicos biliares y otros trastornos biliares,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

Los compuestos representativos de acuerdo con los métodos de la invención se muestran en la Tabla 1, con los valores de pKi para los receptores P2X3 y P2X2/3.

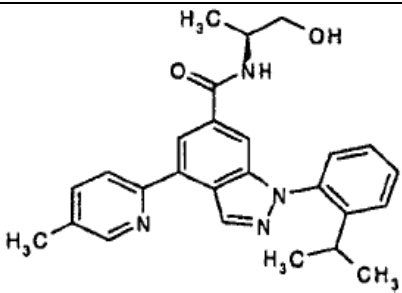
TABLA 1

Nº	Estructura	Nombre	P2X3	P2X2/3
1		(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-amida del ácido 1-isobutil-4-(5-metil-piridin-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico	7,3	5,78

2		(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-amida del ácido 1-butil-4-(5-metil-piridin-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico	7,38	6,34
3		((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 1-butil-4-(5-metil-piridin-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico	6,31	
4		(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-amida del ácido 1-isopropil-4-(5-metil-piridin-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico	6,58	4,92
5		((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 1-isopropil-4-(5-metil-piridin-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico		5
6		(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-amida del ácido 1-((2-metoxi-etil)-4-(5-metil-piridin-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico	5,51	5
7		(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-amida del ácido 1-((3-metil-butil)-4-(5-metil-piridin-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico	7,47	6,17

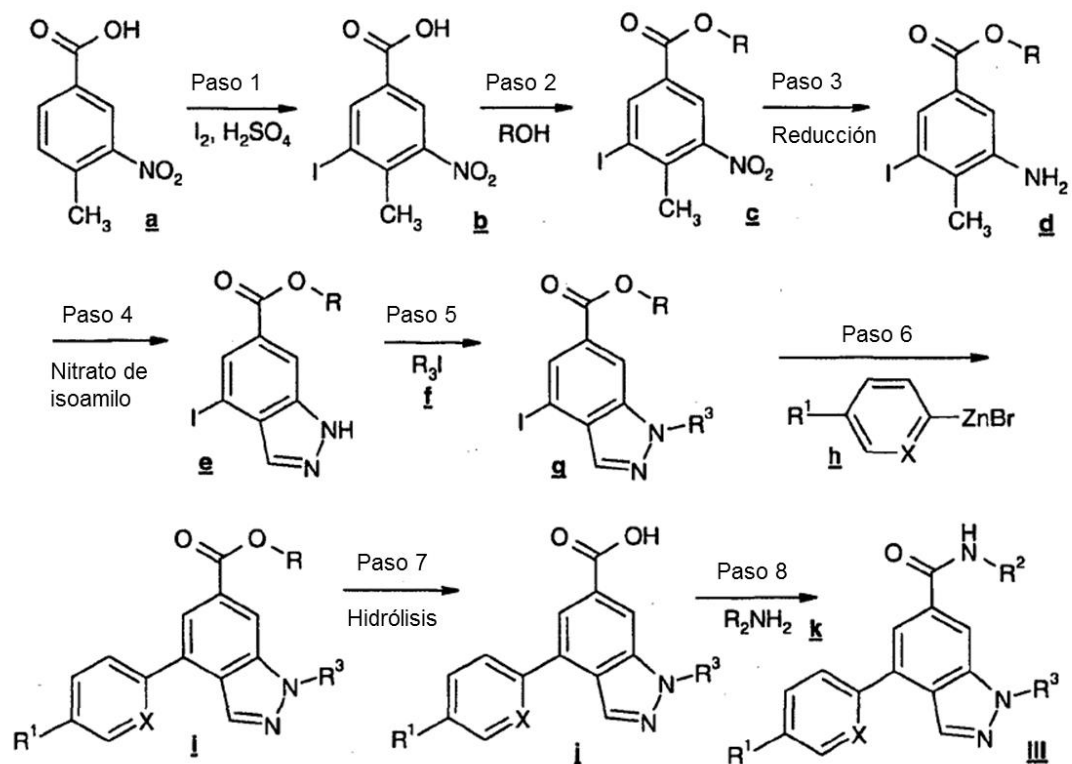
8		(6-metil-piridazin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-((3-metil-butil)-4-(5-metil-piridin-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico	7,66	6,23
9		(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-amida del ácido 1-bencil-4-(5-metil-piridin-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico	7,25	6,25
10		((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 1-bencil-4-(5-metil-piridin-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico	6,2	5,61
11		(6-metil-piridazin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-bencil-4-(5-metil-piridin-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico	7,62	6,56
12		(5-metil-pirazin-2-ilmetil)- amida del ácido 4-((5-metil-piridin-2-il)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indazol-6-carboxílico	6,52	5,7
13		(6-metil-piridazin-3-ilmetil)- amida del ácido 4-((5-metil-piridin-2-il)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indazol-6-carboxílico	7,19	6,51

14		(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-amida del ácido 4-((5-metil-piridin-2-il)-1-fenil-1H-indazol-6-carboxílico	7,44	6,54
15		((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 4-((5-metil-piridin-2-il)-1-fenil-1H-indazol-6-carboxílico	6,19	5,34
16		(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-amida del ácido 4-((5-metil-piridin-2-il)-1-p-tolil-1H-indazol-6-carboxílico	7,7	6,4
17		((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 4-((5-metil-piridin-2-il)-1-p-tolil-1H-indazol-6-carboxílico	7,38	4,97
18		(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-amida del ácido 4-((5-metil-piridin-2-il)-1-o-tolil-1H-indazol-6-carboxílico	8,01	7,26
19		((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 4-((5-metil-piridin-2-il)-1-o-tolil-1H-indazol-6-carboxílico	7,98	6

20		((S)-2-hidroxi-1-metiletil)-amida del ácido 1-((2-isopropil-fenil)-4-(5-metil-piridin-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico	7,55	6,19
----	---	--	------	------

Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse mediante una variedad de métodos que se indican en los esquemas ilustrativos de reacción sintética que se muestran y se describen a continuación.

- 5 Los materiales de partida y reactivos utilizados en la preparación de estos compuestos generalmente se encuentran disponibles de distribuidores comerciales, como Aldrich Chemical Co., o se preparan mediante métodos conocidos para los expertos en la materia siguiendo procedimientos que se exponen en referencias como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Wiley & Sons: Nueva York, 1991, volúmenes 1-15, Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, volúmenes 1-5 y suplementos, y Organic Reactions, Wiley & Sons: Nueva York, 1991, volúmenes 1-40. Los siguientes esquemas de reacción sintética son meramente ilustrativos de algunos métodos mediante los que los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse, y pueden realizarse varias modificaciones a estos esquemas de reacción sintética y le serán sugeridos al experto en la materia en referencia a la descripción contenida en esta 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, destilación, cristalización y la cromatografía. Tales materiales pueden caracterizarse utilizando métodos convencionales, incluyendo las constantes físicas y datos espectrales.
- 20 A no ser que se especifique lo contrario, las reacciones descritas aquí preferiblemente se realizan bajo una atmósfera inerte a presión atmosférica a un rango de temperatura de reacción de alrededor de -78 °C a alrededor de 150 °C, más preferiblemente de alrededor de 0 °C a alrededor de 125 °C, y más preferiblemente y convenientemente a alrededor de temperatura ambiente, por ejemplo, alrededor de 20 °C.
- 25 El esquema A a continuación ilustra un procedimiento sintético que puede utilizarse para preparar los compuestos específicos de fórmula (I) en los que R es alquilo inferior y X, R¹, R² y R³ son como se han definido en este documento.

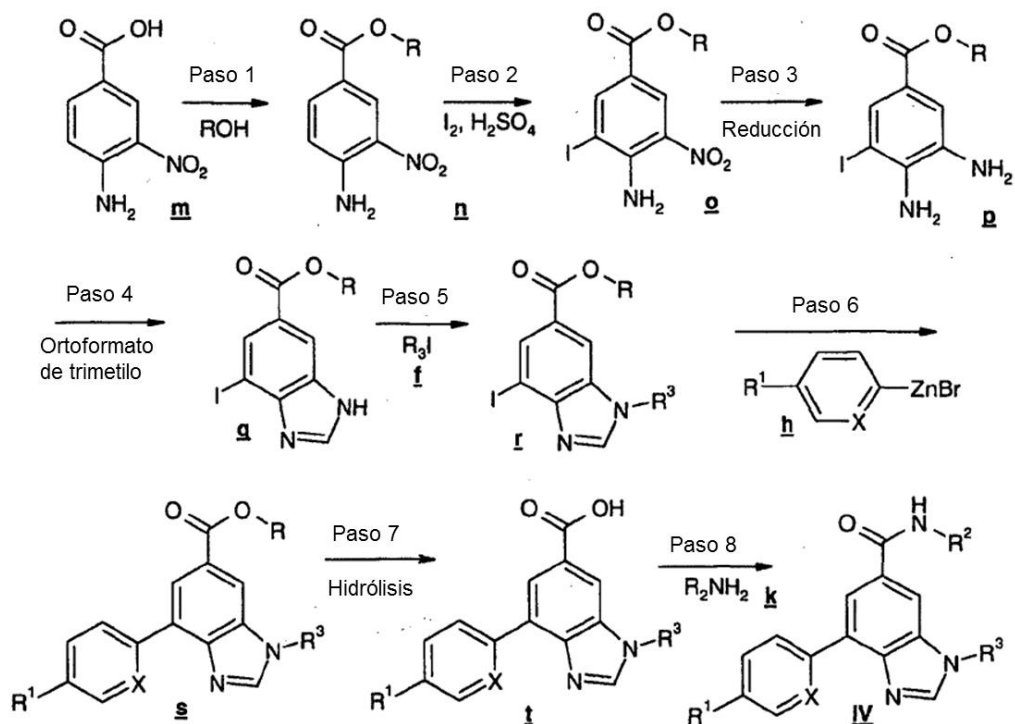


ESQUEMA A

- 5 En el paso 1 del esquema A, ácido nitrobenzoico a se somete a yodación bajo condiciones de ácido sulfúrico para producir ácido yodonitrobenzoico b. El ácido benzoico compuesto B se somete a continuación a esterificación en el paso 2 mediante una reacción con el alcohol ROH en condiciones ácidas o básicas, o alternativamente, por una reacción de -O-alkilación con un agente de alquilación adecuado, para producir el éster del ácido nitrobenzoico compuesto c. El grupo nitro del compuesto c se reduce en el paso 3 para proporcionar el correspondiente éster de anilina compuesto d. En el paso 4, el éster de anilina compuesto d se somete a una reacción de ciclado con nitrato de isoamilo para proporcionar el éster de indazol compuesto e. En el paso 5 se produce una N-alkilación en la que el compuesto e es tratada con el agente alquilante f para conseguir el éster de indazol N-alkilo compuesto g. En el paso 6 el compuesto g se hace reaccionar con bromuro de arilo de zinc compuesto h para dar lugar a un éster de indazol arilo compuesto i. La hidrólisis se lleva a cabo en el paso 7 en condiciones ácidas o básicas para convertir el compuesto i en el correspondiente ácido carboxílico compuesto j. En el paso 8 se produce la formación de una amida en la que el ácido carboxílico compuesto J se hace reaccionar con la amina compuesto k para dar lugar a la amida de indazol arilo compuesto III, que es un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención.

20 Muchas variaciones del Esquema A son posibles y serán evidentes para los expertos en la materia. Por ejemplo, en algunas realizaciones el éster de indazol compuesto E se puede hacer reaccionar con bromuro de arilo de zinc compuesto h antes de la reacción de alquilación de la etapa 5.

25 El Esquema B proporciona otra vía de síntesis de los compuestos de la invención, en la que R es alquilo inferior y X, R_1 , R_2 y R_3 son como se definen en el presente documento.



5 En el paso 1 del esquema B, el ácido carboxílico de nitroanilina de arilo compuesto m se somete a esterificación, como se ha descrito en el paso 2 del esquema A, para dar lugar al éster de nitroanilina compuesto n. El compuesto n se somete a una reacción de yodado en el paso 2 para formar el compuesto yodado o. El grupo nitro del compuesto o se reduce en el paso 3 para proporcionar el diamino compuesto p. En el paso 4, el compuesto p se trata con ortoformato de trietilo para efectuar un ciclado y proporcionar el éster de benzimidazol compuesto q. En los pasos 5, 6, 7 y 8 del esquema B se procede entonces del mismo modo que en el esquema A, para proporcionar el compuesto IV, que es un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención.

10 Como con el esquema A, son posibles muchas variaciones en el procedimiento del esquema B y serán evidentes para los expertos en la materia. Los detalles específicos para producir compuestos de la invención se describen en la sección de Ejemplos a continuación.

15 Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades, estados y trastornos genitourinarios, lo que incluye estados de enfermedad del tracto urinario asociados con la obstrucción de la salida de la vejiga y estados de incontinencia urinaria como la disminución de la capacidad de la vejiga, micción frecuente, incontinencia de urgencia, incontinencia por estrés, hiperreactividad de la vejiga, hipertrofia prostática benigna (BPH), prostatitis, hiperreflexia del detrusor, frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad pélvica, uretritis, síndrome de dolor pélvico, prostatodinia, cistitis o hipersensibilidad idiopática de la vejiga, y otros síntomas relacionados con la hiperreactividad de la vejiga.

25 Se espera que los compuestos de la invención sean útiles como analgésicos en el tratamiento de enfermedades y estados asociados con el dolor de una amplia variedad de causas, lo que incluye el dolor inflamatorio como el dolor asociado con la artritis (incluyendo la artritis reumatoide y la osteoartritis), dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemaduras, dolores de cabeza en racimo o migraña, lesión nerviosa, neuritis, neuralgias, intoxicaciones, lesión isquémica, cistitis intersticial, dolor por cáncer, infección vírica, parasitaria o bacteriana, lesiones post-traumáticas (incluyendo fracturas y lesiones deportivas), y dolor asociado con trastornos funcionales del intestino, como el síndrome del intestino irritable.

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

35 Además, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de trastornos gastrointestinales, lo que incluye el síndrome del intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), cólico biliar y otros trastornos biliares, cólico renal, IBS con diarrea dominante, y dolor asociado a la distensión gastrointestinal.

La Invención abarca los compuestos como los que se han descrito anteriormente para su utilización como ingredientes activos a nivel terapéutico.

5 La invención también incluye los compuestos como los que se han descrito anteriormente para su utilización en el tratamiento de una enfermedad relacionada con los receptores P2X₃ o P2X_{2/3}.

10 La invención también incluye los compuestos como los que se han descrito anteriormente para su 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, frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad pélvica, uretritis, síndrome de dolor pélvico, prostatodinia, cistitis o hipersensibilidad idiopática de la vejiga, o para su utilización en el tratamiento de un estado de dolor seleccionado de entre dolor inflamatorio, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemaduras, dolores de cabeza en racimo o migraña, lesión nerviosa, neuritis, neuralgias, intoxicaciones, lesión isquémica, cistitis intersticial, dolor por cáncer, infección bacteriana, viral o parasitaria, lesión postraumática o dolor asociado con el síndrome de intestino irritable.

15 La solicitud también incluye un método para el tratamiento de una enfermedad relacionada con los receptores P2X₃ o P2X_{2/3}, y dicho método comprende la administración a un sujeto en necesidad del mismo de una cantidad efectiva de un compuesto como se ha definido anteriormente.

20 La solicitud también incluye un método para 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, frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad pélvica, uretritis, síndrome de dolor pélvico, prostatodinia, cistitis o hipersensibilidad idiopática de la vejiga, o para su utilización en el tratamiento de un estado de dolor seleccionado de entre dolor inflamatorio, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemaduras, dolores de cabeza en racimo o migraña, lesión nerviosa, neuritis, neuralgias, intoxicaciones, lesión isquémica, cistitis intersticial, dolor por cáncer, infección bacteriana, viral o parasitaria, lesión postraumática o dolor asociado con el síndrome de intestino irritable, y dicho método comprende la administración a un sujeto en necesidad del mismo de una cantidad efectiva de un compuesto como el descrito anteriormente.

25 La solicitud también incluye la utilización de un compuesto como los que se han descrito anteriormente para el tratamiento de una enfermedad relacionada con los receptores P2X₃ o P2X_{2/3}.

30 La solicitud también incluye la utilización de un compuesto como los que se han descrito anteriormente para 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, frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad pélvica, uretritis, síndrome de dolor pélvico, prostatodinia, cistitis o hipersensibilidad idiopática de la vejiga, o para su utilización en el tratamiento de un estado de dolor seleccionado de entre dolor inflamatorio, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemaduras, dolores de cabeza en racimo o migraña, lesión nerviosa, neuritis, neuralgias, intoxicaciones, lesión isquémica, cistitis intersticial, dolor por cáncer, infección bacteriana, viral o parasitaria, lesión postraumática o dolor asociado con el síndrome de intestino irritable.

35 La invención también incluye la utilización de un compuesto como los que se han descrito anteriormente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad relacionada con los receptores P2X₃ o P2X_{2/3}.

40 La invención también incluye la utilización de un compuesto como los que se han descrito anteriormente para la preparación de un medicamento para 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, frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad pélvica, uretritis, síndrome de dolor pélvico, prostatodinia, cistitis o hipersensibilidad idiopática de la vejiga, o para su utilización en el tratamiento de un estado de dolor seleccionado de entre dolor inflamatorio, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemaduras, dolores de cabeza en racimo o migraña, lesión nerviosa, neuritis, neuralgias, intoxicaciones, lesión isquémica, cistitis intersticial, dolor por cáncer, infección bacteriana, viral o parasitaria, lesión postraumática o dolor asociado con el síndrome de intestino irritable.

45 La invención incluye las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la presente invención, o un isómero individual, mezcla de isómeros racémica o no racémica o una sal o solvato de los mismos

aceptable a nivel farmacéutico, junto con al menos un transportador aceptable a nivel farmacéutico, y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

5 La invención también incluye una composición farmacéutica que comprende: (a) un transportador aceptable a nivel farmacéutico, y (b) un compuesto de la presente invención.

10 En general, los compuestos de la invención se administrarán en una cantidad efectiva a nivel terapéutico mediante cualquiera de los modos aceptados de administración para los agentes utilizados para usos similares. Los rangos de dosificación adecuados son típicamente de 1-500 mg diarios, preferiblemente de 1-100 mg diarios, y más preferiblemente de 1-30 mg diarios, dependiendo de numerosos factores, como la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, la vía y forma de administración, la indicación frente a la que se dirige la administración, y las preferencias y experiencia del médico involucrado. Un experto en la materia del tratamiento de tales enfermedades será capaz, sin experimentación indebida y dependiendo del conocimiento personal y la descripción de esta solicitud, de discernir la cantidad efectiva a nivel terapéutico de los compuestos de la presente invención para una enfermedad dada.

15 Los compuestos de la invención pueden administrarse como formulaciones farmacéuticas incluyendo las adecuadas para su 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. Las forma preferible de administración es generalmente la oral utilizando un régimen de dosificación diario conveniente que puede ajustarse de acuerdo con el grado de enfermedad.

20 Un compuesto o compuestos de la invención, junto con uno o más adyuvantes convencionales, transportadores o diluyentes, pueden unirse en forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosis unitaria pueden comprender los ingredientes convencionales en las proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y las formas de dosis unitaria pueden contener cualquier cantidad efectiva adecuada del ingrediente activo en el rango adecuado de dosis diaria deseada a utilizar. Las composiciones farmacéuticas pueden utilizarse como sólidos, como comprimidos o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, o líquidos como las soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, o cápsulas rellenas para su utilización oral, o en forma de supositorios para su administración rectal o vaginal, o en forma de soluciones inyectables estériles para su uso parenteral. Las formulaciones que contienen alrededor de un (1) miligramo de ingrediente activo, o de forma más amplia, de alrededor de 0,01 a alrededor de cien (100) miligramos, por comprimido, son de acuerdo con esto, formas de dosificación unitaria representativas y adecuadas.

25 Los compuestos de la invención pueden formularse en una amplia variedad de formas de dosificación para la administración oral. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación pueden comprender un compuesto o compuestos de la presente invención o sales aceptables a nivel farmacéutico de los mismos como componente activo. Los transportadores aceptables a nivel farmacéutico pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sobres, supositorios y gránulos dispersables. Un transportador sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de resuspensión, aglutinantes, conservantes, agentes de desintegración del comprimido o material de encapsulado. En los polvos, el transportador generalmente es un sólido finamente dividido que se mezcla con el componente activo finamente dividido. En los comprimidos, el componente activo generalmente se mezcla con el transportador con la capacidad de unión necesaria en proporciones adecuadas y compactado en la forma y tamaño deseados. Los polvos y comprimidos preferiblemente contienen de alrededor del uno (1) a alrededor del setenta (70) por ciento de compuesto activo. Los transportadores adecuados 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 coco. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material de encapsulado como transportador, proporcionando una cápsula en la que el componente activo, con o sin transportadores, está rodeado de un transportador, que se encuentra en asociación con éste. De forma similar, están incluidos los sellos y pastillas. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas pueden ser formas sólidas adecuadas para la administración oral.

30 Otras formas adecuadas para la administración oral incluyen las preparaciones en forma líquida, lo que incluye las emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas o preparaciones en forma sólida que se pretende convertir justo antes de su uso en preparaciones de forma líquida. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, en soluciones acuosas de propilenglicol o pueden contener agentes emulsificantes, por ejemplo, como la lecitina, sorbitan monooleato o acacia. Las soluciones acuosas pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo los agentes colorantes, aromatizantes, estabilizantes y espesantes adecuados. Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso, como las gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y otros agentes de suspensión bien conocidos. Las preparaciones de forma sólida incluyen las soluciones,

suspensiones y emulsiones, y pueden contener, además del componente activo, agentes colorantes, aromatizantes, estabilizantes, tampones, endulzantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes y solubilizantes.

5 Los compuestos de la invención pueden formularse para su administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección, por ejemplo inyección en bolo o infusión continua) y puede presentarse en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas precargadas, contenedores de infusión de pequeño volumen o multidosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden tener forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Ejemplos de transportadores, diluyentes, solventes o vehículos oleosos o no acuosos, incluyen el propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (por ejemplo, aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables (por ejemplo, oleato de etilo), y pueden contener agentes de formulación como los agentes conservantes, humectantes, emulsificantes o de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo, obtenido mediante un aislamiento aséptico del sólido estéril o mediante liofilización a partir de una solución, con una reconstitución previa a su uso con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua apirógena estéril.

15 Los compuestos de la invención pueden formularse para su administración tópica en la epidermis como ungüentos, cremas o lociones, o como un parche transdérmico. Los ungüentos y cremas pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa y en general también contendrán uno o más agentes emulsificantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes. Las formulaciones adecuadas para su administración tópica en la boca incluyen las pastillas que comprenden los agentes activos en una base aromatizada, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto, las pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia, y los enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un transportador líquido adecuado.

25 Los compuestos de la invención pueden formularse para su administración como supositorios. Una cera de bajo punto de fusión, como la mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de coco se funde en primer lugar y el componente activo se dispersa de forma homogénea, por ejemplo, mediante agitación. La mezcla fundida homogénea se vierte entonces en moldes del tamaño conveniente, se dejan enfriar y solidificar.

30 Los compuestos de la invención pueden formularse para su administración vaginal. Los pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que contienen además del ingrediente activo, los transportadores adecuados como es conocido en la materia.

35 Los compuestos sujeto pueden formularse para su administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente en la cavidad nasal mediante métodos convencionales, por ejemplo, con un gotero, pipeta o pulverizador. Las formulaciones pueden proporcionarse en forma unitaria o multidosis. En este último caso de un gotero o pipeta, esto puede conseguirse por la administración del paciente de un volumen apropiado, predeterminado de la solución o suspensión. En el caso de un pulverizador, esto puede conseguirse por ejemplo mediante una bomba pulverizadora de atomización con medida.

40 Los compuestos de la invención pueden formularse para su administración en aerosol, en particular para el tracto respiratorio e incluyendo la administración intranasal. El compuesto generalmente tendrá un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo del orden de cinco (5) micras o menos. Tal tamaño de partícula puede obtenerse mediante métodos conocidos en la materia, por ejemplo la micronización. El ingrediente activo se proporciona en un paquete presurizado con un propelente adecuado como el clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano, o dióxido de carbono u otro gas adecuado. El aerosol puede también contener convenientemente un surfactante como la lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante una válvula dosificadora. Alternativamente, los ingredientes activos pueden proporcionarse en forma de un polvo seco, por ejemplo una mezcla de polvo del compuesto en una base de polvo adecuada como la lactosa, almidón, derivados del almidón como la hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidina (PVP). El transportador en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria por ejemplo en cápsulas o cartuchos por ejemplo, de gelatina o paquetes de ampollas con las que el polvo puede administrarse mediante un inhalador.

55 Cuando sea deseable, las formulaciones pueden prepararse con recubrimientos entéricos adaptados para la administración con liberación sostenida o controlada del ingrediente activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos de liberación del fármaco transdérmicos o subcutáneos. Estos sistemas de liberación son ventajosos cuando es necesaria una liberación sostenida del compuesto y cuando el cumplimiento del paciente con un régimen de tratamiento es crucial. Los compuestos en los sistemas de liberación transdérmica frecuentemente están unidos a un soporte sólido adherido a la piel. El compuesto de interés también puede combinarse con un potenciador de la penetración, por ejemplo, azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona). Los sistemas de liberación sostenida se insertan de forma subcutánea en la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos encapsulan el compuesto en una membrana soluble lipídica, por ejemplo, goma de silicona, o un polímero biodegradable, por ejemplo, ácido poliláctico.

65

Las preparaciones farmacéuticas preferiblemente están en formas de dosis unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen las cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosis unitaria puede ser una preparación empaquetada, en la que el paquete contiene cantidades discretas de preparación, como comprimidos, cápsulas y polvos empaquetados en viales o ampollas. También, la forma de dosis unitaria puede ser una cápsula, comprimido, sello o pastilla en sí misma, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estos en forma empaquetada.

Otros transportadores 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. Las formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la presente invención se describen a continuación.

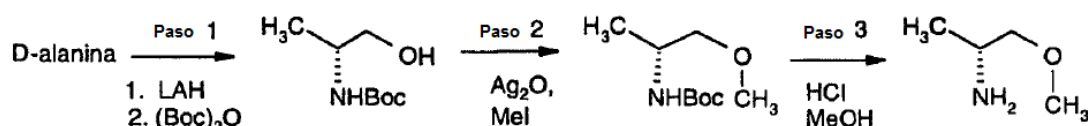
Ejemplos

Las siguientes preparaciones y ejemplos se proporcionan para permitir a los expertos en la materia entender más claramente y para practicar la presente invención. No deben ser considerados como limitativos del alcance de la invención, sino como meramente ilustrativos y representativos de la misma. A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas incluyendo puntos de fusión (es decir, PF) son en grados Celsius ($^{\circ}$ C). Se apreciará que la reacción que produce el producto indicado y / o deseado puede no necesariamente resultar directamente de la combinación de dos reactivos que se añadieron inicialmente, es decir, puede haber uno o más intermediarios que se producen en la mezcla, que en última instancia conduce a la formación del producto indicado y / o deseado. Las siguientes abreviaturas se pueden utilizar en las preparaciones y ejemplos.

CDI (1,1'-carbonil diimidazol), DBU (1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno), DCM (diclorometano/cloruro de metileno), DIPEA (diisopropil etilamina), DME (1,2-dimetoxietano (glyme)), DMF (N,N-dimetilformamida), DMFDMA (N,N-dimetilformamida dimetil acetal), DMSO (dimetil sulfóxido), DMAP (4-dimetilaminopiridina), ECDI (1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida), EtOAc (acetato de etilo), EtOH (etanol), Et3N (triethylamina), cg (cromatografía gaseosa), HMPA (hexametilfosforamida), HOAt (1-hidroxi-7-azabenzotriazol), HOBt (N-hidroxibenzotriazol), hplc (cromatografía líquida de alta resolución), IPA (isopropanol), mCPBA (ácido m-cloroperbenzoico), MeCN (acetonitrilo), NMM (N-metil morfolina), NMP (N-metil pirrolidiona), TEA (triethylamina), THF (tetrahydrofurano), LDA (diisopropilamina de litio), TLC (cromatografía de capa fina).

Preparación 1 (S)-2-Metoxi-1-metil-etilamina

El procedimiento sintético utilizado en esta preparación se describe a continuación en el esquema C.



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

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

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

A una solución de (S)-Boc-2-amino-propanol (2,00 g, 11,4 mmol) se le añadió sucesivamente Ag_2O (5,89 g, 25,4 mmol) y yoduro de metilo (16,00 g, 112,7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El sólido se eliminó por filtración y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar (S)-Boc-2-metoxi-1-metiletilamina como un aceite incoloro que se utilice sin una posterior purificación.

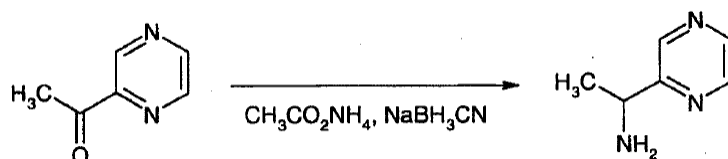
Paso 3 (S)-2-metoxi-1-metil-etilamina

(S)-Boc-2-metoxi-1-metil-etilamina se disolvió en MeOH (40 mL) y se añadió HCl 3 M (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después el solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se coevaporó con EtOH adicional (20 mL) para proporcionar (S)-2-metoxi-1-metil-etilamina como un aceite marrón claro en forma de clorhidrato (1,42 g, 100%). EM (M+H) = 90.

Se preparó de forma similar (S)-2-etoxi-1-metil-etilamina. Se preparó de forma similar (R)-2-metoxi-1-metil-etilamina y (R)-2-etoxi-1-metil-etilamina a partir de L-alanina.

Preparación 2 1-Pirazin-2-il-etilamina

El procedimiento sintético utilizado en esta preparación se describe a continuación en el esquema D.



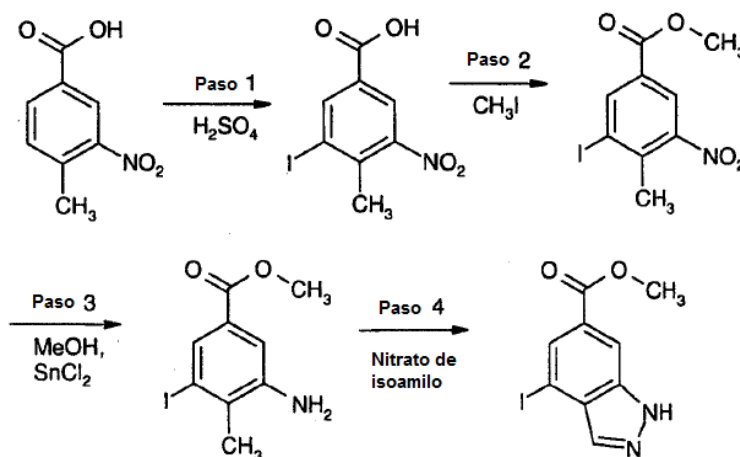
ESQUEMA D

A una solución de 1-pirazin-2-il-etanona (2,0 g, 15,85 mmol) y acetato de amonio (19,337 g, 158,5 mmol) en metanol (50 mL) se añadió cianoborhidruro de sodio (0,7 g, 11,1 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Tras la eliminación de metanol, se añadió agua (20 mL) al residuo y la solución resultante se basificó mediante la adición de hidróxido de sodio a pH = 13. La solución acuosa se extrajo con diclorometano y la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del solvente bajo presión reducida proporcionó 1,462 g de 1-pirazin-2-il-etilamina, rendimiento: 75%. EM (M+H) = 124.

Se preparó de forma similar a partir de las heteroaril metil cetonas o fenil metil cetonas apropiadas: 1-piridin-2-il-etilamina, 1-piridin-3-il-etilamina, 1-piridin-4-il-etilamina, 1-(2-fluoro-fenil)-etilamina, 1-(3-fluoro-fenil)-etilamina, 1-(4-metanosulfonil-fenil)-etilamina, 1-tien-3-il-etilamina, 1-furan-2-il-etilamina, 1-(5-metil-furan)-2-il-etilamina, 1-tiazol-2-il-etilamina, 1-tien-2-il-etilamina, 1-pirimidin-2-il-etilamina, C-(6-metilpiridazin-3-il)-metilamina, C-(5-metil-pirazin-2-il)-metilamina, y 1-piridazin-4-il-etilamina.

Preparación 3 4-yodo-1H-indazol-6-carboxilato de metilo

El procedimiento sintético utilizado en esta preparación se describe a continuación en el esquema E.



ESQUEMA E

Paso 1 ácido 3-yodo-4-metil-5-nitro-benzoico

A una mezcla de yodo (19,6 g, 77,3 mmol) en ácido sulfúrico fumante (35 mL) se añadió ácido 4-metil-3-nitro-benzoico (10,0 g, 55,2 mmol). La mezcla se agitó at 85° C durante la noche, después se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y bisulfito sódico acuoso, y la capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 16,06 g (95%) de ácido 3-yodo-4-metil-5-nitrobenzoico.

Paso 2 3-yodo-4-metil-5-nitro-benzoato de metilo

A una solución de ácido 3-yodo-4-metil-5-nitro-benzoico (16,06 g, 52,3 mmol) en acetona (300 mL) se añadió K_2CO_3 (14,46 g, 104,6 mmol) seguido de yoduro de metilo ((3,91 mL, 62,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó at 40° C durante la noche, después se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 16,5 g (98%) de 3-yodo-4- metil-5-nitro-benzoato de metilo.

Paso 3 3-Amino-5-yodo-4-metil-benzoato de metilo

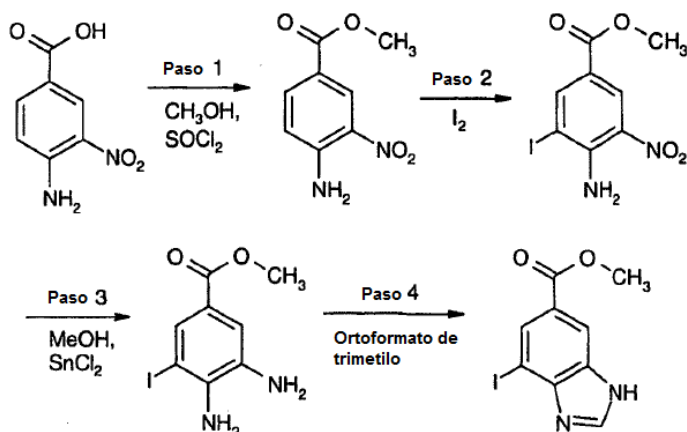
A una solución de 3-yodo-4-metil-5-nitro-benzoato de metilo (2,0 g, 6,23 mmol) en una mezcla de THF (40 mL) y metanol (1 mL) se añadió $SnCl_2$ dihidratado (4,22 g, 18,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó at 60° C durante seis horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico saturado acuoso. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 1,22 g (67%) de 3-amino-5-yodo-4-metil-benzoato de metilo.

Paso 4 4-yodo-1H-indazol-6-carboxilato de metilo

A una solución de 3-amino-5-yodo-4-metil-benzoato de metilo (1,22 g, 4,21 mmol) en ácido acético (20 mL) se añadió nitrato de isoamilo (0,675 mL, 4,63 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano y bicarbonato sódico saturado acuoso. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 1,15 g (91%) de 4-yodo-1H-indazol-6-carboxilato de metilo, EM (M+H) = 303.

Preparación 4 7-yodo-3H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo

El procedimiento sintético utilizado en esta preparación se describe a continuación en el esquema F.



ESQUEMA F

Paso 1 4-Amino-3-nitro-benzoato de metilo

A una mezcla de ácido 4-amino-3-nitro-benzoico (10,0 g, 54,9 mmol) suspendida en metanol (150 mL) se añadió cloruro de tionilo (3,99 mL, 54,9 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido recuperado mediante filtración se enjuagó con metanol frío y se secó para proporcionar 8,68 g (81%) de 4-amino-3-nitro-benzoato de metilo.

Paso 2 4-Amino-3-yodo-5-nitro-benzoato de metilo

A una solución de 4-amino-3-nitro-benzoato de metilo (4,6 g, 23,45 mmol) en etanol (120 mL) se añadió yodo (8,33 g, 32,83 mmol), seguido de Ag_2SO_4 (10,24 g 32,83 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 4,98 g (66%) de 4-amino-3-yodo-5-nitro-benzoato de metilo.

Paso 3 3,4-Diamino-5-yodo-benzoato de metilo

A una solución de 4-amino-3-yodo-5-nitro-benzoato de metilo en acetato de etilo (50 mL) se añadió $SnCl_2$ dihidratado. La mezcla se calentó a 70° C durante dos horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se

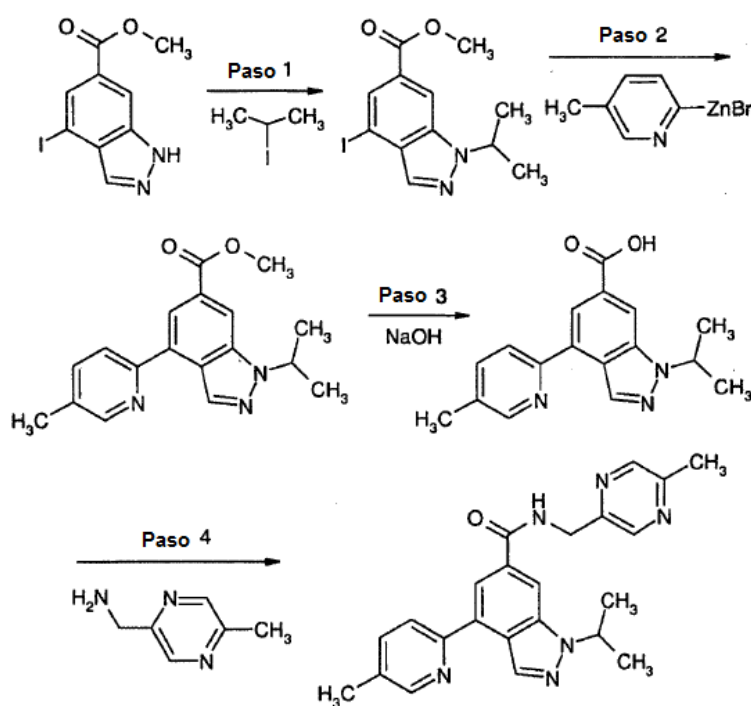
repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico saturado acuoso. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 1,68 g (cuantitativo) de 3,4-diamino-5-yodo-benzoato de metilo.

5 Paso 4 7-yodo-3H-benzoimidazol-5-carboxilato de metilo

A una solución de 3,4-diamino-5-yodo-benzoato de metilo (1,68 g, 5,75 mmol) en THF (20 mL) se añadió ortoformato de trimetilo (1,26 mL, 11,5 mmol) y ácido 4-toluenosulfónico (11 mg, 0,057 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 783 mg (45%) de 7-yodo-3H-benzoimidazol-5-carboxilato de metilo, EM (M+H) = 303.

Ejemplo 1 (5-metil-pirazin-2-ilmetil)-amida del ácido 1-isopropil-4-(5-metil-piridin-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico

15 El procedimiento sintético utilizado en esta preparación se describe a continuación en el esquema G.



ESQUEMA G

20 Paso 1 4-yodo-1-isopropil-1H-indazol-6-carboxilato de metilo

A una solución de 4-yodo-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (2,0 g, 6,62 mmol) en DMF (50 mL) se añadió Cs_2CO_3 (4,32 g, 13,24 mmol) seguido de 2-yodopropano (0,5 mL, 7,94 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 1,13 g (50%) de 4-yodo-1-isopropil-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (también se recuperó 0,73 g (32%) del regioisómero 4-yodo-2-isopropil-2H-indazol-6-carboxilato de metilo).

30 Paso 2 1-Isopropil-4-(5-metil-piridin-2-il)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo

A una solución de 4-yodo-1-isopropil-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (1,13 g, 3,28 mmol) en THF (30 mL) se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,2 g, 0,164 mmol), seguido de bromuro de 5-metil-piridinil zinc ((19,7 mL de solución 0,5M en THF, 9,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después se paró mediante la adición de solución saturada acuosa de NH_4Cl . La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna proporcionó 0,5 g (50%) de 1-isopropil-4-(5-metil-piridin-2-il)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo.

40 Paso 3 ácido 1-isopropil-4-(5-metil-piridin-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico

1-Isopropil-4-(5-metil-piridin-2-il)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (0,5 g, 1,62 mmol) se disolvió en metanol (30 mL) y se añadió NaOH acuosa 2N (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se repartió entre HCl acuoso 1N y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 0,48 g (100%) de ácido 1-isopropil-4-(5-metilpiridin-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico.

Paso 4 (5-metil-pirazin-2-ilmetil)-amida del ácido 1-isopropil-4-(5-metil-piridin-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico

A una solución de ácido 1-isopropil-4-(5-metil-piridin-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico (0,24 g, 0,814 mmol) en acetonitrilo se añadió C-(5-metil-pirazin-2-il)-metilamina (0,12 g, 0,976 mmol), EDCI (0,23 g, 1,22 mmol), HOBt (0,16 g, 1,22 mmol), y NMM (0,45 mL, 4,07 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación de el residuo mediante cromatografía en columna proporcionó 0,144 g (44%) de (5-metil-pirazin-2-ilmetil)-amida del ácido 1-isopropil-4-(5-metil-piridin-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico EM (M+H) = 401.

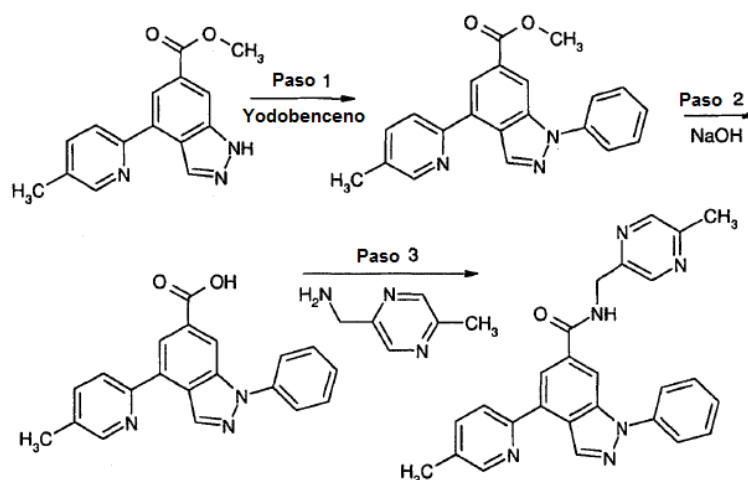
Se preparó de forma similar, ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 1-isopropil-4-(5-metil-piridin-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico sustituyendo C-(5-metil-pirazin-2-il)-metilamina con (S)-2-amino-propan-1-ol, EM (M+H) = 353.

Se preparó de forma similar, (5-metil-pirazin-2-ilmetil)-amida del ácido 1-Isobutil-4-(5-metil-piridin-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico, sustituyendo 2-yodopropano con 1-yodo-2-metil-propano, EM (M+H) = 415.

Los compuestos adicionales preparados mediante el procedimiento anterior se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo 2 (5-metil-pirazin-2-ilmetil)-amida del ácido 4-(5-metil-piridin-2-il)-1-fenil-1H-indazol-6-carboxílico

El procedimiento sintético utilizado en esta preparación se describe a continuación en el esquema H.



ESQUEMA H

Paso 1 4-(5-Metil-piridin-2-il)-1-fenil-1H-indazol-6-carboxilato de metilo

A una solución de 4-(5-metil-piridin-2-il)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (0,183 g, 0,684 mmol) en DMF (5 mL) se añadió yodobenceno (0,15 g, 0,753 mmol), CuI (0,028 g, 0,137 mmol), (1S,2S)-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,04 g, 0,274 mmol), y Cs₂CO₃ (0,15 g, 1,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó at 110° C durante la noche, después se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna proporcionó 0,12 g (53%) de 4-(5-Metil-piridin-2-il)-1-fenil-1H-indazol-6-carboxilato de metilo.

Paso 2 ácido 4-(5-metil-piridin-2-il)-1-fenil-1H-indazol-6-carboxílico

El 4-(5-metil-piridin-2-il)-1-fenil-1H-indazol-6-carboxilato de metilo se trató con NaOH utilizando el procedimiento del paso 3 del Ejemplo1 para proporcionar el ácido 4-(5-metil-piridin-2-il)-1-fenil-1H-indazol-6-carboxílico.

Paso 3 (5-metil-pirazin-2-ilmetil)-amida del ácido 4-(5-metil-piridin-2-il)-1-fenil-1H-indazol-6-carboxílico

El ácido 4-(5-metil-piridin-2-il)-1-fenil-1H-indazol-6-carboxílico reaccionó con C-(5-metil-pirazin-2-il)-metilamina en presencia de EDCI, HOBT y NMM utilizando el procedimiento del paso 4 del Ejemplo 1 para proporcionar (5-metil-pirazin-2-ilmetil)-amida del ácido 4-(5-metil-piridin-2-il)-1-fenil-1H-indazol-6-carboxílico, EM (M+H) = 435.

- 5 Se preparó de forma similar, ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 4-(5-metil-piridin-2-il)-1-fenil-1H-indazol-6-carboxílico, sustituyendo C-(5-metil-pirazin-2-il)-metilamina con (S)-2-amino-propan-1-ol, EM (M+H) = 387.

Se preparó de forma similar, (5-metil-pirazin-2-ilmetil)-amida del ácido 4-(5-metil-piridin-2-il)-1-p-tolil-1H-indazol-6-carboxílico, sustituyendo yodobenceno con 4-yodo-tolueno, EM (M+H) = 449.

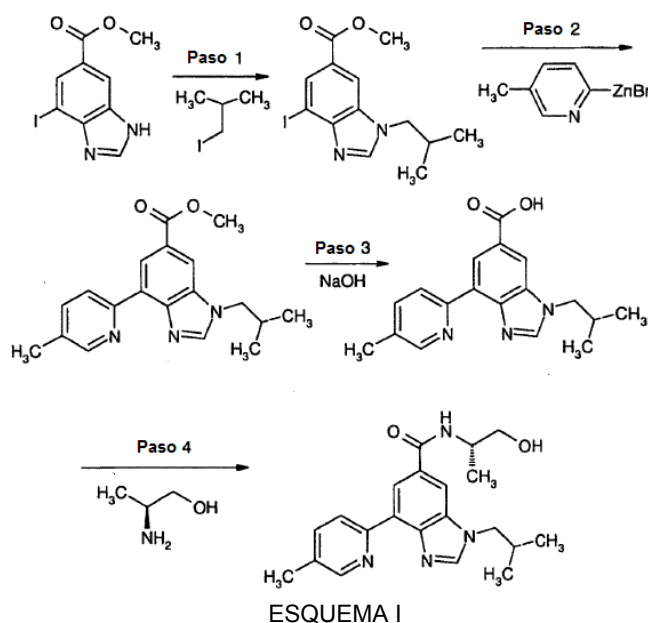
10

Los compuestos adicionales preparados mediante el procedimiento anterior se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo 3 ((S)-2-hidroxi-1-metiletil)- amida del ácido 3-isobutil-7-(5-metil-piridin-2-il)-3H-benzimidazol-5-carboxílico

- 15 Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.

El procedimiento sintético utilizado en esta preparación se describe a continuación en el esquema I.



20

Paso 1 7-yodo-3-isobutil-3H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo

- 25 A una solución de 7-yodo-3H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo (783 mg, 2,59 mmol) en DMF (50 mL) se añadió Cs_2CO_3 (1,69 g, 5,18 mmol), seguido de bromuro de isobutilo ((0,338 mL, 3,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna proporcionó 805 mg (87 %) de 7-yodo-3-isobutil-3H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo (el regioisómero 7-yodo-1-isobutil-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo (100 mg, 11%) se recuperó como una fracción separada).

30

Paso 2 3-Isobutil-7-(5-metil-piridin-2-il)-3H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo

- 35 A una solución de 7-yodo-3-isobutil-3H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo (400 mg, 1,12 mmol) en THF (4 mL) se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (65 mg, 0,056 mmol), seguido de bromuro de 5-metil-piridinil zinc (2,68 mL de solución 0,5M en THF, 1,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después se paró mediante adición de solución saturada acuosa de NH_4Cl . La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna proporcionó 207 mg (57%) de 3-Isobutil-7-(5-metil-piridin-2-il)-3H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo.

40

Paso 3 ácido 3-isobutil-7-(5-metil-piridin-2-il)-3H-benzimidazol-5-carboxílico

- 45 El 3-isobutil-7-(5-metil-piridin-2-il)-3H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo 207 mg, 0,64 mmol) se suspendió en una mezcla de metanol (10 mL) y agua (2 mL). A esta suspensión se añadió LiOH (46 mg, 1,92 mmol). La mezcla se

agitó durante la noche a temperatura ambiente, después se acidificó mediante la adición de HCl acuoso 1N, y se concentró hasta la sequedad bajo presión reducida. El residuo se redisolvió en metanol, se filtró para eliminar los insolubles, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 165 mg (84%) del ácido 3-isobutil-7-(5-metil-piridin-2-il)-3Hbenzoimidazol- 5-carboxílico.

5 Paso 4 ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 3-isobutil-7-(5-metil-piridin-2-1H)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico

10 A una solución de (g, 0 mmol) en una mezcla de diclorometano (2,5 mL) y DMF (2,5 mL) se añadió (S)-2-amino-propan-1-ol (0,17 mL, 0,22 mmol), EDCI (42 mg, 0,22 mmol), HOBT (30 mg, 0,22 mmol), y NMM (0,121 mL, 1,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna proporcionó 9 mg (11%) de ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 3-isobutil-7-(5-metil-piridin-2-il)-3H-benzoimidazol- 5-carboxílico, EM (M+H) = 367.

15 Se preparó de forma similar, (5-metil-pirazin-2-ilmetil)-amida del ácido 3-isobutil-7-(5-metil-piridin-2-il)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico, sustituyendo (S)-2-amino-propan-1-ol con C-(5-metil-pirazin-2-il)-metilamina, EM (M+H) = 415.

20 Ejemplo 4 Formulaciones

Las preparaciones farmacéuticas para la liberación mediante diferentes rutas se formulan tal como se muestra en las siguientes Tablas. "Ingrediente activo" o "Compuesto activo" tal como se utiliza en las Tablas significa uno o más de los compuestos de fórmula I.

25 Composición para administración oral

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

Los ingredientes se mezclan y dispensan en cápsulas que contienen alrededor de 100 mg de cada uno, una cápsula corresponde aproximadamente a una dosis total diaria.

30 Composición para administración oral

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

35 Los ingredientes se combinaron y granularon utilizando un solvente como metanol. La formulación se secó posteriormente y se formó en comprimidos (que contienen alrededor de 20 mg de compuesto activo) con una máquina de comprimidos apropiada.

Composición para administración oral

Ingrediente	Cantidad
Compuesto activo	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloruro de sodio	2,0 g
Metil parabeno	0,15 g
Propil parabeno	0,05 g
Azúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (solución 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Aromas	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	c.s. hasta 100 ml

40 Los ingredientes se mezclan para formar una suspensión para administración oral.

Formulación parenteral

Ingrediente	% p./p.
Ingrediente activo	0,25 g
Cloruro de sodio	cs para hacer isotónico
Agua para inyección	100 ml

5 El ingrediente activo se disolvió en una porción de agua para inyección. Una cantidad suficiente de cloruro de sodio se añade después con agitación para hacer la solución isotónica. La solución se realiza con el peso restante del agua para inyección, se filtró a través de filtro de membrana de 0,2 micras y se empaqueta bajo condiciones estériles.

Formulación para supositorio

10

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

15 Los ingredientes se funden juntos y se mezclan en un baño de vapor, y se vertieron en moldes que contienen 2,5 g de peso total.

15

Formulación tópica

Ingredientes	Gramos
Compuesto activo	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2
Aceite mineral	5
Petrolatum	10
Metil parabeno	0,15
Propil parabeno	0,05
BHA (hidroxi anisol butilado)	0,01
Agua c.s.	100

20 Todos los ingredientes, excepto el agua, se combinan y se calientan a alrededor de 60°C con agitación. Se añade posteriormente una cantidad de agua suficiente a alrededor de 60°C con agitación generosa para emulsificar los ingredientes, y luego se añade agua c.s. hasta alrededor de 100 g.

20

Formulaciones de pulverizador nasal

25 Varias suspensiones acuosas que contienen aproximadamente 0,025-0,5 por ciento de compuesto activo se prepararon como formulaciones de pulverizador nasal. Las formulaciones opcionalmente contienen ingredientes inactivos tales como, por ejemplo, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio y dextrosa. Puede añadirse ácido clorhídrico para ajustar el pH. Las formulaciones de pulverizador nasal pueden liberarse a través de una bomba de dosificación nasal que libera normalmente alrededor de 50 a 100 microlitros de formulación por actuación.

30 Un programa típico de dosificación es de 2-4 aplicaciones cada 4-12 horas.

30

Ejemplo 5 Ensayo FLIPR (lectura de placas mediante imágenes fluorométricas) para P2X₃/P2X_{2/3}

35 Células CHO-K1 se transfectaron con las subunidades clonadas del receptor P2X₃ de rata o P2X_{2/3} humano y se pasaron en frascos. 18-24 horas antes del experimento FLIPR, las células se liberaron de sus frascos, se centrifugaron, y resuspendieron en medio de nutrientes a 2,5 x 10⁵ células/ml. Las células se alicuotaron en placas negras opacas de 96 pocillos a una densidad de 50.000 células/ pocillo y se incubaron durante toda la noche en 5% de CO₂ a 37°C. El día del experimento, las células se lavaron en tampón FLIPR (solución salina equilibrada de Hank libre de calcio y magnesio, HEPES 10 mM, CaCl₂ 2 mM, probenecid 2,5 mM, FB). Cada pocillo recibió 100 µl de FB

40 y 100 µL de la tinción fluorescente Fluo-3 AM [conc. final 2 µM]. Tras a 1 hora de incubación de carga de la tinción a 37°C, las células se lavaron 4 veces con FB, y una concentración final de 75 µl/ pocillo de FB se dejó en cada pocillo.

40

45 Se añadieron los compuestos prueba (disueltos en DMSO a 10 mM y diluidos de forma seriada con FB) o vehículo a cada pocillo (25 µL de una solución 4X) y se permitió equilibrar durante 20 min a TA. Las placas se colocaron luego en el FLIPR y se obtuvo una línea basal de medición de fluorescencia (excitación a 488 nm y emisión a 510-570 nm)

45

5 durante 10 segundos antes de la adición de 100 μ l/ pocillo de agonista o vehículo. El agonista fue una solución 2X de α,β -meATP que produce una concentración final de 1 μ M (P2X₃) o 5 μ M (P2X_{2/3}). La fluorescencia se midió durante 2 minutos adicionales en intervalos de 1 segundo tras la adición del agonista. Se realizó una adición final de ionomicina (5 μ M, concentración final) a cada pocillo de la placa de ensayo FLIPR para establecer la viabilidad celular y la máxima fluorescencia de calcio citosólico unido al colorante. El pico de fluorescencia en respuesta a la adición de α,β -meATP (en ausencia y presencia de los compuestos prueba) se midió y las curvas de inhibición se generaron utilizando regresión no lineal. PPADS, un antagonista estándar de P2X, se utilizó como control positivo.

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

Ejemplo 6 Ensayo in vivo para el asma y la función pulmonar

15 Se inmunizaron ratones BALB/cJ con un protocolo estándar de inmunización. Brevemente, los ratones (N=8/grupo) se inmunizaron i.p. con ovoalbúmina (OVA, 10 μ g) en alúmina los días 0 y 14. Los ratones se exponen posteriormente con OVA en aerosol (5%) los días 21 y 22. Los animales recibieron vehículo (p.o.) o un compuesto de la invención (100 mg/kg p.o.) comenzando todos ellos el día 20.

20 La función pulmonar se evaluó el día 23 utilizando el sistema Buxco para medir PenH en respuesta a la exposición al aerosol de metacolina. Los ratones se eutanasiaron posteriormente y se recogen las muestras de plasma al final del estudio.

Ejemplo 7 Ensayo de contracción de vejiga inducido por volumen

25 Ratas hembra Sprague-Dawley (200-300g) se anestesiaron con uretano (1,5 g/ kg, sc). Los animales se traqueotomizaron, y la vena femoral y la arteria carótida se canularon para la medición de la presión arterial y la administración de fármacos, respectivamente. Una laparotomía se realizó y los uréteres se ligaron y seccionaron próximos a la ligadura. El meato uretral externo se ligó con sutura de seda y la vejiga urinaria se canuló a través de la cúpula para la medición de la presión de la vejiga y para la infusión de solución salina.

30 Después de un periodo de estabilización de 15-30 minutos, se infundió solución salina a la vejiga a temperatura ambiente a 100 μ l /min hasta que se observaron contracciones de la vejiga inducidas por volumen continuo (VIBC) . A continuación, la velocidad de infusión se redujo a 3-5 μ l / min durante 30 minutos antes de drenar la vejiga y se permitió descansar durante 30 minutos. Se llevaron a cabo todas las perfusiones posteriores como se ha indicado, salvo que se mantuvo la tasa de infusión menor por sólo 15 minutos en lugar de 30 minutos. Los ciclos de llenado y drenaje de la vejiga se repitieron hasta que los volúmenes umbral (VU, volumen necesario para desencadenar la primera contracción de micción de la vejiga) varió en menos del 10 % para dos líneas de base consecutivas y la frecuencia de contracción estaba dentro de 2 contracciones durante un período de 10 minutos después de la tasa de infusión más lenta. Una vez que se establecieron VU y VIBC reproducibles la vejiga se drenó y el animal se dosificó con fármaco o vehículo (0,5 ml / kg, iv) 3 minutos antes del inicio de la siguiente infusión programada.

Ejemplo 8 Ensayo de dolor con formalina

45 Se colocaron ratas macho Sprague-Dawley (180-220 g) en cilindros individuales de Plexiglás y se dejaron aclimatar al entorno del ensayo durante 30 min. Se administró por vía subcutánea vehículo, fármaco o control positivo (morfina 2 mg / kg) a 5 ml/ kg. 15 min después de la dosificación, se inyectó formalina (5 % en 50 μ l) en la superficie plantar de la pata trasera derecha usando una aguja de calibre 26. Las ratas se devolvieron inmediatamente de nuevo a la cámara de observación. Los espejos colocados alrededor de la cámara permitieron la observación sin obstáculos de la pata inyectada con formalina. La duración del comportamiento nocifensivo de cada animal se registró por un observador ciego al ensayo utilizando un temporizador de comportamiento automatizado. Los lamidos de la pata trasera y la agitación / elevación de la pata se registraron por separado en periodos de 5 minutos, para un total de 60 min. La suma de tiempo dedicado a lamer o agitar en segundos desde el momento 0 a 5 minutos se considera la primera fase, mientras que la fase tardía se toma como la suma de segundos dedicados a lamer o agitar desde el momento 15 a 40 minutos. Se recoge una muestra de plasma.

Ejemplo 9 Ensayo de dolor de colon

60 Se alojaron 1-2 ratas macho adultas Sprague-Dawley (350-425 g, Harlan, Indianapolis, IN) por jaula en un centro de cuidado de animales. Las ratas se anestesiaron profundamente con pentobarbital sódico (45 mg / kg) administrado por vía intraperitoneal. Se colocaron electrodos y se aseguraron en la musculatura oblicua externa para llevar un registro electromiográfico (EMG). Los cables de los electrodos se introducen subcutáneamente y se exteriorizan en la nuca del cuello para futuros accesos. Después de la cirugía, las ratas se alojan por separado y se dejan recuperar durante 4-5 días antes de iniciar el ensayo.

El colon descendente y el recto se distienden por el inflado mediante presión controlada de un globo de látex de 7-8 cm de largo y flexible atada alrededor de un tubo flexible. El globo se lubrica, se inserta en el colon a través del ano, y se ancla con cinta adhesiva el catéter del globo a la base de la cola. La distensión colorrectal (CRD) se logra mediante la apertura de una puerta de solenoide a un depósito de aire a presión constante. La presión intracolónica se controla y monitoriza continuamente mediante un dispositivo de control de presión. La respuesta se cuantifica como la respuesta visceromotora (VMR), una contracción de la musculatura abdominal y de las extremidades posteriores. La actividad EMG producida por la contracción de la musculatura oblicua externa se cuantifica usando el programa Spike2 (Cambridge Electronic Design). Cada ensayo de distensión dura 60 segundos, y la actividad EMG se cuantifica durante 20 segundos antes de la distensión (línea de base), durante 20 segundos de distensión, y 20 segundos después de la distensión. El aumento en el número total de recuentos registrados durante la distensión por encima de la línea de base se define como la respuesta. Se obtuvieron las respuestas basales estables a la CRD (10, 20, 40 y 80 mmHg , 20 segundos, 4 minutos de diferencia) en ratas no sedadas conscientes antes de cualquier tratamiento.

Los compuestos se analizaron por sus efectos sobre las respuestas a la distensión del colon inicialmente en un modelo de nocicepción visceral aguda y un modelo de hipersensibilidad de colon producida por tratamiento intracolónico de zymosan (1 ml, 25 mg/ ml) inyectado en el colon con una aguja de sonda insertada a una profundidad de unos 6 cm. Los grupos experimentales consistirán de 8 ratas cada uno.

Nocicepción visceral aguda: para probar los efectos del fármaco sobre la nocicepción visceral aguda, se administran de 1 a 3 dosis de fármaco, vehículo o control positivo (morfina, 2,5 mg/ kg) después de establecer las respuestas de línea de base, las respuestas a la distensión se siguen en los siguientes 60 a 90 minutos.

Hipersensibilidad visceral: para analizar los efectos de fármacos o de vehículo después del tratamiento intracolónico con zymosan, el tratamiento intracolónico se proporciona después de establecer las respuestas de línea de base. Antes del ensayo con el fármaco a las 4 horas, las respuestas a la distensión se analizan para establecer la presencia de hipersensibilidad. En las ratas tratadas con zymosan, la administración de 1 a 3 dosis de fármaco, de vehículo o control positivo (morfina, 2,5 mg/ kg) se administra 4 horas después del tratamiento con zymosan y las respuestas a la distensión se siguen en los siguientes 60 a 90 minutos.

Ejemplo 10 alodinia fría en ratas con una lesión de constricción crónica del nervio ciático

Los efectos de los compuestos de esta invención sobre la alodinia fría se determinan utilizando el modelo de lesión de constricción crónica (CCI) de dolor neuropático en ratas donde la alodinia fría se determina en un baño de agua fría con un suelo de metal y agua a una profundidad de 1,5-2,0 cm y una temperatura de 3-4 °C (Gogas, K.R. et al., Analgesia, 1997, 3, 1-8).

En concreto para CCI, las ratas se anestesiaron, se localiza la trifurcación del nervio ciático y se realizan 4 ligaduras (sutura catgut crómica 4-0, o 5-0) circunferencialmente alrededor del nervio ciático proximal a la trifurcación. Las ratas se les permitió recuperarse de la cirugía. En los días 4-7 después de la cirugía, las ratas se analizan inicialmente por la alodinia inducida por el frío colocando individualmente a los animales en el baño de agua fría y registrando las ascensiones totales de la pata herida durante un periodo de tiempo de 1 minuto: La pata herida se saca del agua. Las ascensiones de la pata asociadas con la locomoción o el reposicionamiento del cuerpo no se registran. Las ratas que muestran 5 ascensiones por minuto o más en los días 4-7 después de la cirugía se consideran que presentan alodinia fría y se utilizan en los estudios posteriores. En los estudios agudos, se administra vehículo, compuesto de referencia o compuestos de esta invención por vía subcutánea (s.c.) 30 minutos antes del ensayo. Los efectos de la administración repetida de determinados compuestos de esta invención sobre la alodinia fría se determinan a las 14, 20 o 38 horas después de la última dosis oral de la siguiente pauta: administración oral (p.o.) de vehículo, compuesto de referencia o un compuesto de esta invención a intervalos de ~ 12 h (BID) durante 7 días.

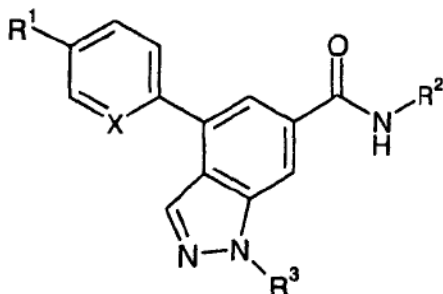
Ejemplo 11 Dolor por cáncer de hueso en ratones C3H/HeJ

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

Específicamente, células tumorales NCTC 2472 (American Type Culture Collection, ATCC), que se sabe que forma lesiones líticas en el hueso después de la inyección intramedular, se cultivan y mantienen de acuerdo con las recomendaciones de la ATCC. Aproximadamente 10^5 células se inyectan directamente en la cavidad medular del fémur distal en ratones anestesiados C3H/HeJ. A partir de aproximadamente el Día 7, los ratones se analizan para comportamientos nocifensivos espontáneos (retroceder y proteger), comportamientos nocifensivos provocados por palpación (retroceder y proteger), uso obligado de las extremidades y protección. Los efectos de los compuestos de esta invención se determinan después de una única administración aguda (s.c.) el Día 7 - Día 15. Además, los efectos de la administración repetida (BID) de compuestos de esta invención desde el Día 7 - Día 15 se determinan dentro de 1 hora de la primera dosis en los días 7, 9, 11, 13 y 15.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula III:



III;

5

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

R¹ es: alquilo C₁₋₆, o halo,

10 R² es: cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, o heteroaril-alquilo C₁₋₆ seleccionado de entre el grupo que consiste en pirazinil-metilo, piridazinil-metilo, pirimidinil-metilo, 1-pirazinil-etilo, 1-piridazinil-etilo y 1-pirimidinil-etilo, en el que las porciones pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo de los mismos pueden estar opcionalmente sustituidos una vez con metilo,

15 R³ es: alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, fenilo opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o halo-alquilo C₁₋₆, o fenil-alquilo C₁₋₆ en el que la porción fenilo de los mismos está opcionalmente sustituida con halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o halo-alquilo C₁₋₆

X es: N, o CR^a en el que R^a es alquilo C₁₋₆ o halo.

20 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es metilo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R² es: ciclopropilo, 2-metoxi-1-metil-etilo, 2-hidroxi-1-metil-etilo, 5-metilpirazin-2-il-metilo, 1-pirazin-2-il-etilo, pirimidin-5-il-metilo, 6-metil-piridazin-3-il-metilo, piridazin-3-il-metilo, 5-metil-pirimidin-il-metilo o 2-metil-pirimidin-5-il-metilo.

25 4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R³ es alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, o fenil-alquilo C₁₋₆ en el que la porción fenilo de los mismos está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆.

30 5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R³ es isopropilo, isobutilo, n-propilo, 3-metil-butilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-metoxietilo, fenilo, bencilo, 2-metil-fenilo, 4-metil-fenilo o 2-isopropil-fenilo.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R³ es isopropilo, isobutilo, n-propilo o 3-metil-butilo.

35 7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R³ es fenilo, 2-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, o 2-isopropil-fenilo.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es -N-.

40 9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es -CR^a-.

10. El compuesto de la reivindicación 9, en el que R^a es hidrógeno o halo.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 seleccionadas de entre el grupo que consiste en:

45

(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-amida del ácido 1-isobutil-4-(5-metil-piridin-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico;
 (5-metil-pirazin-2-ilmetil)-amida del ácido 1-butil-4-(5-metil-piridin-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico,
 ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 1-butil-4-(5-metil-piridin-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico,
 (5-metil-pirazin-2-ilmetil)-amida del ácido 1-isopropil-4-(5-metil-piridin-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico,
 50 ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 1-isopropil-4-(5-metil-piridin-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico,
 (5-metil-pirazin-2-ilmetil)- amida del ácido 1-((2-metoxi-etil)-4-(5-metil-piridin-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico,
 (5-metil-pirazin-2-ilmetil)- amida del ácido 1-((3-metil-butil)-4-(5-metil-piridin-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico,
 (6-metil-piridazin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-((3-metil-butil)-4-(5-metil-piridin-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico,
 (5-metil-pirazin-2-ilmetil)-amida del ácido 1-bencil-4-(5-metil-piridin-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico,

- 5 ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 1-bencil-4-(5-metil-piridin-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico,
 (6-metil-piridazin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-bencil-4-(5-metil-piridin-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico,
 (5-metil-pirazin-2-ilmetil)- amida del ácido 4-((5-metil-piridin-2-il)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indazol-6-carboxílico,
 (6-metil-piridazin-3-ilmetil)- amida del ácido 4-((5-metil-piridin-2-il)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indazol-6-carboxílico,
 10 ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 4-((5-metil-piridin-2-il)-1-fenil-1H-indazol-6-carboxílico,
 ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 4-((5-metil-piridin-2-il)-1-fenil-1H-indazol-6-carboxílico,
 (5-metil-pirazin-2-ilmetil)-amida del ácido 4-((5-metil-piridin-2-il)-1-p-tolil-1H-indazol-6-carboxílico,
 ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 4-((5-metil-piridin-2-il)-1-p-tolil-1H-indazol-6-carboxílico,
 (5-metil-pirazin-2-ilmetil)-amida del ácido 4-((5-metil-piridin-2-il)-1-o-tolil-1H-indazol-6-carboxílico,
 10 ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 4-((5-metil-piridin-2-il)-1-o-tolil-1H-indazol-6-carboxílico, y
 ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 1-((2-isopropil-fenil)-4-(5-metil-piridin-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico, y

Las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 15 12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11 para su utilización como ingredientes activos a nivel terapéutico.

- 20 13. Un Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11 para su utilización en el tratamiento de una enfermedad del tracto urinario seleccionada de entre una reducción de la capacidad de la vejiga, micción frecuente, incontinencia de urgencia, incontinencia por estrés, hiperreactividad de la vejiga, hipertrofia prostática benigna, prostatitis, hiperreflexia del detrusor, frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad pélvica, uretritis, síndrome de dolor pélvico, prostatodinia, cistitis, o hipersensibilidad idiopática de la vejiga, o para su utilización en el tratamiento de un estado de dolor seleccionado de entre el dolor inflamatorio,
 25 dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemaduras, migrañas o dolores de cabeza en racimo, lesiones nerviosas, neuritis, neuralgias, envenenamiento, lesión isquémica, cistitis intersticial, dolor por cáncer, infección bacteriana, viral o parasitaria, lesiones post-traumáticas o dolor asociado con el síndrome de colon irritable.

- 30 14. Una composición farmacéutica que comprende: (a) un transportador aceptable a nivel farmacéutico, y (b) un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11.

- 35 15. La utilización de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad del tracto urinario seleccionada de entre una reducción de la capacidad de la vejiga, micción frecuente, incontinencia de urgencia, incontinencia por estrés, hiperreactividad de la vejiga, hipertrofia prostática benigna, prostatitis, hiperreflexia del detrusor, frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad pélvica, uretritis, síndrome de dolor pélvico, prostatodinia, cistitis, o hipersensibilidad idiopática de la vejiga, o para su utilización en el tratamiento de un estado de dolor seleccionado de entre el dolor inflamatorio, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemaduras, migrañas o dolores de cabeza en racimo, lesiones nerviosas, neuritis,
 40 neuralgias, envenenamiento, lesión isquémica, cistitis intersticial, dolor por cáncer, infección bacteriana, viral o parasitaria, lesiones post-traumáticas o dolor asociado con el síndrome de colon irritable.