

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 487 524**

51 Int. Cl.:

C07D 285/06	(2006.01) A61P 29/00	(2006.01)
C07D 417/10	(2006.01)	
C07D 417/14	(2006.01)	
A61K 31/433	(2006.01)	
A61K 31/4439	(2006.01)	
A61K 31/497	(2006.01)	
A61K 31/506	(2006.01)	
A61P 1/00	(2006.01)	
A61P 11/00	(2006.01)	
A61P 13/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2009** **E 09768366 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.05.2014** **EP 2379518**

54 Título: **Arilamidas con sustitución tiadiazol**

30 Prioridad:

16.12.2008 US 122889 P

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

21.08.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

CHEN, LI;
DILLON, MICHAEL PATRICK;
FENG, LICHUN;
LAI, YINGJIE y
YANG, MINMIN

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 487 524 T3

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

DESCRIPCIÓN

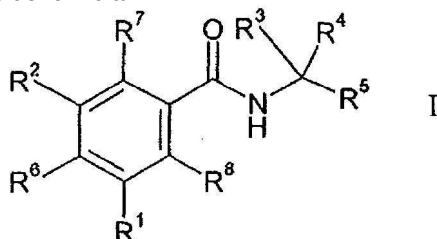
Arilamidas con sustitución tiadiazol

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

10 Los documentos nº WO 2008/055840 y nº WO 2008/000645 se refieren a compuestos útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas a receptores purinérgicos P2X, y más particularmente a antagonistas de P2X₃ y/o P2X_{2/3} utilizables para el tratamiento de enfermedades, condiciones y trastornos del dolor, genitourinarios, gastrointestinales y respiratorios.

15 Shieh *et al.*, "Expert Opinon on Therapeutic Patents", Informa Healthcare, GB, vol.16, nº 8, 1 de agosto de 2006, páginas 1113 a 1127 dan a conocer ligandos de receptor P2X para el tratamiento potencial de dolor neuropático e inflamatorio.

La invención proporciona compuestos de fórmula I:



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

R¹ es tiadiazolilo sustituido opcionalmente,

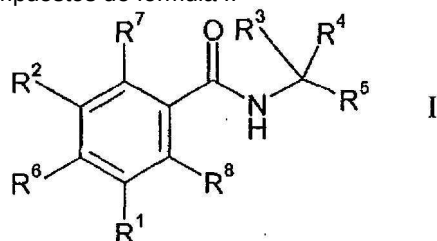
R² es fenilo sustituido opcionalmente, piridinilo sustituido opcionalmente, pirimidinilo sustituido opcionalmente, piridazinilo sustituido opcionalmente o tiofenilo sustituido opcionalmente,

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o ciano,

25 R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆,

R⁵ es alquilo-C₁₋₆, haloalquilo-C₁₋₆, N-alquilamino-C₁₋₆, N,N-dialquilamino-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, arilo, heteroarilo, heterocíclico, cicloalquil-C₃₋₇-alquilo-C₁₋₆, heteroarilalquilo-C₁₋₆, heterociclilalquilo-C₁₋₆, aril-C₁₋₆alquilo, ariloxi-alquilo-C₁₋₆, -(CR^aR^b)_m-C(O)-R⁸ en los que: m es 0 ó 1; R^a y R^b son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo-C₁₋₆, y R⁸ es hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, arilo, heteroarilo, heterocíclico, cicloalquil-C₃₋₇-alquilo-C₁₋₆, aril-alquilo-C₁₋₆, heteroaril-C₁₋₆-alquilo, heterociclil-alquilo-C₁₋₆, cicloalquiloxi-C₃₋₇, ariloxi, heteroariloxi, heterocicliloxi, cicloalquiloxi-C₃₋₇-alquilo-C₁₋₆, ariloxi-alquilo-C₁₋₆, heteroariloxi-alquilo-C₁₋₆, heterocicliloxi-alquilo-C₁₋₆, o -NR⁹R¹⁰, en los que: R⁹ es hidrógeno o alquilo-C₁₋₆, y R¹⁰ es hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, arilo, heteroarilo, heterocíclico, cicloalquil-C₃₋₇-alquilo-C₁₋₆, aril-alquilo-C₁₋₆, heteroaril-C₁₋₆-alquilo o heterociclil-alquilo-C₁₋₆,
35 R⁶, R⁷ y R⁸ cada uno independientemente es hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, alquiloxi-C₁₋₆, halo, haloalquilo-C₁₋₆ o ciano.

La invención proporciona además compuestos de fórmula I:



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

R¹ es tiadiazolilo sustituido opcionalmente,

R² es fenilo sustituido opcionalmente, piridinilo sustituido opcionalmente, pirimidinilo sustituido opcionalmente, piridazinilo sustituido opcionalmente o tiofenilo sustituido

R³ es hidrógeno, alquilo-C₁₋₆ o ciano,

R⁴ es hidrógeno o alquilo-C₁₋₆,

- R^5 es alquilo- C_{1-6} , haloalquilo- C_{1-6} , alquiloxi-alquilo- C_{1-6} , hidroxialquilo- C_{1-6} , N-alquilamino- C_{1-6} , N,N-dialquilamino- C_{1-4} , cicloalquilo- C_{3-7} , arilo, heteroarilo, heterociclico, cicloalquil- C_{3-7} -alquilo- C_{1-6} , heteroarilalquilo- C_{1-6} , heterociclilalquilo- C_{1-6} , aril-alquilo- C_{1-6} , ariloxi-alquilo- C_{1-6} , $-(CR^aR^b)_m-C(O)-R^{8*}$, en los que: m es 0 ó 1; R^a y R^b son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo- C_{1-6} , y R^{8*} es hidrógeno, alquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-7} , arilo, heteroarilo, heterociclico, cicloalquil- C_{3-7} -alquilo- C_{1-6} , aril-alquilo- C_{1-6} , heteroaril-alquilo- C_{1-6} , heterociclil-alquilo- C_{1-6} , cicloalquiloxi- C_{3-7} , ariloxi, heteroariloxi, heterociclioxi, cicloalquiloxi- C_{3-7} -alquilo- C_{1-6} , ariloxi-alquilo- C_{1-6} , heteroariloxi-alquilo- C_{1-6} , heterociclioxi-alquilo- C_{1-6} o $-NR^9R^{10}$, en los que: R^9 es hidrógeno o alquilo- C_{1-6} , y R^{10} es hidrógeno, alquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-7} , arilo, heteroarilo, heterociclico, cicloalquil- C_{3-7} -alquilo- C_{1-6} , aril-alquilo- C_{1-6} , heteroaril-alquilo o heterociclil-alquilo- C_{1-6} , y R^6 , R^7 y R^8 cada uno independientemente, es hidrógeno, alquilo- C_{1-6} , alquiloxi- C_{1-6} , halo, haloalquilo- C_{1-6} o ciano.
- La invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, métodos de utilización de los compuestos, y métodos de preparación de los compuestos.
- A menos que se indique lo contrario, las expresiones siguientes utilizadas en la presente solicitud, incluyendo la memoria y reivindicaciones, presentan las definiciones proporcionadas posteriormente. Debe indicarse que, tal como se utiliza en la memoria y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una” y “el” o “la” incluyen los referentes plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.
- El término “agonista” se refiere a un compuesto que incrementa la actividad de otro compuesto o sitio de receptor.
- El término “alquilo” se refiere a la fracción hidrocarburo saturada lineal o ramificada monovalente que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que presenta entre uno y doce átomos de carbono. La expresión “alquilo inferior” se refiere a un grupo alquilo de uno a seis átomos de carbono, es decir alquilo C_{1-6} . Entre los ejemplos de grupos alquilo se incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, *tert*-butilo, pentilo, n-hexilo, octilo y dodecilo.
- El término “alquenilo” se refiere a 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 por lo menos un doble enlace, por ejemplo etenilo y propenilo.
- El término “alquinilo” se refiere a 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 por lo menos un triple enlace, por ejemplo etinilo y propinilo.
- El término “alquilenilo” se refiere a un radical hidrocarburo divalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo divalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo metileno, etileno, 2,2-dimetil-etileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno y pentileno.
- Los términos “alcoxi” y “alquiloxi”, que pueden utilizarse intercambiabilmente, se refieren a una fracción de fórmula OR, en la que R es una fracción alquilo tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de fracciones alcoxi se incluyen metoxi, etoxi e isopropoxi.
- El término “alcoxialquilo” se refiere a una fracción de fórmula R^a-O-R^b , en la que R^a es alquilo y R^b es alquilenilo tal como se define en la presente memoria. Entre los grupos alcoxialquilo ejemplares se incluyen, a título de ejemplo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 1-metil-2-metoxietilo, 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo y 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo.
- El término “alquilcarbonilo” se refiere a una fracción de fórmula $-R'-R''$, en la que R' es oxo y R'' es alquilo tal como se define en la presente memoria.
- El término “alquilsulfonilo” se refiere a una fracción de fórmula $-R'-R''$, en la que R' es $-SO_2-$ y R'' es alquilo tal como se define en la presente memoria.
- El término “alquilsulfonilalquilo” se refiere a una fracción de fórmula $-R'-R''-R'''$, en la que R' es alquilenilo, R'' es $-SO_2-$ y R''' es alquilo tal como se define en la presente memoria.
- El término “amino” se refiere a una fracción de fórmula $-NRR'$, en la que R y R' , cada uno independientemente, es hidrógeno o alquilo tal como se define en la presente memoria. De esta manera, amino incluye “alquilamino” (en el que uno de entre R y R' es alquilo y el otro es hidrógeno) y “dialquilamino” (en el que R y R' son ambos alquilos).

El término "alcoxi-amino" se refiere a una fracción de fórmula $-NR-OR'$, en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es alquilo tal como se define en la presente memoria.

5 El término "alquilsulfanilo" se refiere a una fracción de fórmula $-SR$, en la que R es alquilo tal como se define en la presente memoria.

10 El término "aminoalquilo" se refiere a un grupo $-R-R'$, en el que R' es amino y R es alquileo tal como se define en la presente memoria. El término "aminoalquilo" incluye aminometilo, aminoetilo, 1-aminopropilo y 2-aminopropilo. La fracción amino de "aminoalquilo" puede sustituirse una o dos veces con alquilo, proporcionando "alquilaminoalquilo" y "dialquilaminoalquilo", respectivamente. El término "alquilaminoalquilo" incluye metilaminometilo, metilaminoetilo, metilaminopropilo y etilaminoetilo. El término "dialquilaminoalquilo" incluye dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dimetilaminopropilo y N-metil-N-etilaminoetilo.

15 El término "aminoalcoxi" se refiere a un grupo $-OR-R'$, en el que R' es amino y R es alquileo tal como se define en la presente memoria.

El término "alquilsulfonamido" se refiere a una fracción de fórmula $-NR'SO_2-R$, en la que R es alquilo y R' es hidrógeno o alquilo.

20 El término "aminocarboniloxialquilo" o "carbamilalquilo" se refiere a un grupo de fórmula $-R-O-C(O)-NR'R''$, en la que R es alquileo y R', R'' son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo tal como se define en la presente memoria.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

60 El término "cicloalquilo" se refiere a una fracción carbocíclica saturada monovalente que consiste de anillos mono- o bi-cíclicos. El término cicloalquilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes, en el que cada sustituyente es independientemente hidroxilo, alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino, a menos que se indique específicamente lo contrario. Entre los ejemplos de fracciones cicloalquilo se

incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, incluyendo derivados parcialmente insaturados de los mismos.

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

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

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

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

25 El término "heteroarilo" se refiere a un radical monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos anulares que presentan por lo menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos anulares seleccionados de entre N, O o S, siendo C los átomos anulares restantes, bajo la condición de que el punto de unión del radical heteroarilo se encuentre en un anillo aromático. El anillo heteroarilo puede sustituirse opcionalmente tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de fracciones heteroarilo se incluyen imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 30 tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, tienilo, benzotienilo, tiofenilo, furanilo, piranilo, piridilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzotiofiranilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzopiranilo, indolilo, isoindolilo, triazolilo, triazinilo, quinoxalinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolizínilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepinilo, diazepinilo y acridinilo sustituidos opcionalmente, incluyendo derivados parcialmente hidrogenados de los mismos, cada uno 35 sustituido opcionalmente.

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

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

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

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

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

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

55 El término "haloalquilo" se refiere a alquilo tal como se define en la presente memoria en el que uno o más hidrógenos han sido sustituidos por un halógeno igual o diferente. Entre los haloalquilos ejemplares se incluyen $-CH_2Cl$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$ y perfluoroalquilo (por ejemplo $-CF_3$).

60 El término "haloalcoxi" se refiere a una fracción de fórmula $-OR$, en la que R es una fracción haloalquilo tal como se define en la presente memoria. Un haloalcoxi ejemplar es difluorometoxi.

El término "heterocicloamino" se refiere a un anillo saturado en el que por lo menos un átomo anular es N, NH o N-alquilo y los átomos anulares restantes forman un grupo alquileo.

- El término "heterociclilo" se refiere a una fracción saturada monovalente que consiste de uno a tres anillos, que incorpora uno, dos, tres o cuatro heteroátomos (seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno o azufre). El anillo heterociclilo puede sustituirse opcionalmente tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de fracciones heterociclilo se incluyen piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, tiadiazoliloidinilo, benzotiazolidinilo, benzoazoliloidinilo, dihidrofurilo, tetrahidrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinilosulfóxido, tiamorfolinilosulfona, dihidroquinolinilo, dihidrisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo y tetrahidroisoquinolinilo sustituidos opcionalmente.
- El término "heterocicilalquilo" se refiere a una fracción de fórmula $-R-R'$, en la que R es alquileo y R' es heterociclilo tal como se define en la presente memoria.
- El término "heterocicililoxi" se refiere a una fracción de fórmula $-OR$, en la que R es heterociclilo tal como se define en la presente memoria.
- El término "heterocicililoxialquilo" se refiere a una fracción de fórmula $-R-OR'$, en la que R es alquileo y R' es heterociclilo tal como se define en la presente memoria.
- El término "heterocicililalcoxi" se refiere a una fracción de fórmula $-OR-R'$, en la que R es alquileo y R' es heterociclilo tal como se define en la presente memoria.
- El término "hidroxialcoxi" se refiere a una fracción de fórmula $-OR$, en la que R es hidroxialquilo tal como se define en la presente memoria.
- El término "hidroxialquilamino" se refiere a una fracción de fórmula $-NR-R'$, en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es hidroxialquilo tal como se define en la presente memoria.
- El término "hidroxialquilaminoalquilo" se refiere a una fracción de fórmula $-R-NR'-R''$, en la que R es alquileo, R' es hidrógeno o alquilo y R'' es hidroxialquilo tal como se define en la presente memoria.
- El término "hidroxicarbonilalquilo" o "carboxialquilo" se refiere a un grupo de fórmula $-R-(CO)-OH$, en la que R es alquileo tal como se define en la presente memoria.
- El término "hidroxialquiloxycarbonilalquilo" o "hidroxialcoxycarbonilalquilo" se refiere a un grupo de fórmula $-R-C(O)-O-R-OH$, en la que cada R es alquileo y puede ser igual o diferente.
- El término "hidroxialquilo" se refiere a una fracción alquilo tal como se define en la presente memoria, sustituida con uno o dos, preferentemente uno, dos o tres grupos hidroxilo, con la condición de que el mismo átomo de carbono no porta más de un grupo hidroxilo. Entre los ejemplos representativos se incluyen hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilopropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-hidroxil-1-hidroximetiloetil, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo.
- El término "hidroxicicloalquilo" se refiere a una fracción cicloalquilo tal como se define en la presente memoria en la que uno, dos o tres átomos de hidrógeno en el radical cicloalquilo han sido sustituidos con un sustituyente hidroxilo. Entre los ejemplos representativos se incluyen 2-, 3- ó 4-hidroxiciclohexilo.
- El término "urea" o "ureido" se refiere a un grupo de fórmula $-NR'-C(O)-NR''R'''$, en la que R', R'' y R''', cada uno independientemente, es hidrógeno o alquilo.
- El término "carbamato" se refiere a un grupo de fórmula $-O-C(O)-NR'R''$, en la que R' y R'', cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo.
- El término "carboxi" se refiere a un grupo de fórmula $-C(O)-OH$.
- El término "sulfonamido" se refiere a un grupo de fórmula $-SO_2-NR'R''$, en la que R' y R'', cada uno independientemente, es hidrógeno o alquilo.
- La expresión "sustituido opcionalmente", utilizado en asociación con "arilo", "fenilo", "heteroarilo", "cicloalquilo" o "heterociclilo", se refiere a un arilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo que se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cuatro sustituyentes, preferentemente uno o dos sustituyentes seleccionados de

entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, hidroxialquilo, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, amino, acilamino, monoalquilamino, dialquilamino, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, -COR, -SO₂R (en la que R es hidrógeno, alquilo, fenilo o fenilalquilo), -(CR'R'')_n-COOR (en la que n es un número entero entre 0 y 5, R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo, y R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo) o -(CR'R'')_n-CONR^aR^b (en la que n es un número entero entre 0 y 5, R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo, y R^a y R^b son, independientemente, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo). En determinadas realizaciones, entre los sustituyentes opcionales para "arilo", "fenilo", "heteroarilo", "cicloalquilo" o "heterociclilo" se incluyen alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, ciano, amino y alquilsulfonilo. En muchas realizaciones los sustituyentes son metilo, flúor, cloro, trifluorometilo, metoxi, amino y metanosulfonilo.

La expresión "grupo saliente" se refiere al grupo con el significado asociado convencionalmente al mismo en química orgánica sintética, es decir, un átomo o grupo desplazable bajo condiciones de reacción de sustitución. Entre los ejemplos de grupos salientes se incluyen halógeno, alcano- o arilén-sulfonilo, tal como metanosulfonilo, etanosulfonilo, tiometilo, bencenosulfonilo, tosilo y tienilo, dihalofosfinoilo; bencilo, isopropilo y acilo. En determinadas realizaciones, el término "modulador" se refiere a una molécula que interactúa con una diana. Entre las interacciones se incluyen agonista y antagonista, tal como se define en la presente memoria.

El término "opcional" u "opcionalmente" se refiere a que el suceso o circunstancia seguidamente indicado puede no producirse y que la descripción incluye casos en los que el suceso o circunstancia se produce y casos en los que no se produce.

"Enfermedad" o "estado de enfermedad" se refiere a cualquier enfermedad, condición, síntoma, trastorno o indicación.

La expresión "solvente orgánico inerte" o "solvente inerte" se refiere a que el solvente es inerte bajo las condiciones de reacción descritas conjuntamente con la misma, incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno o diclorometano, dicloroetano, éter dietílico, acetato de etilo, acetona, metil-etil-cetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, *tert*-butanol, dioxano y piridina. A menos que se indique lo contrario, los solventes utilizados en las reacciones de la presente invención son solventes inertes.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a que resulta útil para preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y no deseable biológicamente o de otro modo y que incluye aceptable para el uso farmacéutico veterinario así como humano.

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

La expresión "grupo protector" se refiere a que el grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo en un compuesto multifuncional de manera que puede llevarse a cabo una reacción química selectivamente en otro sitio reactivo no protegido en el sentido convencionalmente asociado al mismo en química sintética. Determinados procedimientos de la presente invención se basan en los grupos protectores que bloquean los átomos reactivos de nitrógeno y/o oxígeno presentes en los reactivos. Por ejemplo, las expresiones "grupo protector de amino" y "grupo protector de nitrógeno" se utilizan intercambiabilmente en la presente memoria y se refiere a aquellos grupos orgánicos destinados a proteger el átomo de nitrógeno frente a reacciones no deseables durante los procedimientos sintéticos. Entre los grupos protectores de nitrógeno ejemplares se incluyen trifluoroacetilo, acetamido, bencilo (Bn), benciloxicarbonilo (carbobencilo, CBZ), p-metoxi-benciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo y *tert*-butoxicarbonilo.

(BOC). El experto en la materia conocerá cómo seleccionar un grupo por la facilidad de eliminación y la capacidad de resistir las reacciones siguientes.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

El término "dolor" incluye dolor inflamatorio, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemaduras, migraña o cefaleas de racimo, lesión nerviosa, neuritis, neuralgias, envenenamiento, daño isquémico, cistitis intersticial, dolor del cáncer, infección viral, parasitaria o bacteriana, lesión post-traumática o dolor asociado al síndrome del intestino irritable.

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

Las expresiones “las definidas anteriormente” y “aquéllas definidas en la presente memoria” en referencia a una variable incorpora mediante referencia la definición amplia de la variable así como las definiciones preferentes, más preferentes y todavía más preferentes, en caso de existir.

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

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

La nomenclatura utilizada en la presente solicitud se basa en AutoNomTM v.4.0, un sistema computerizado del Beilstein Institute para la generación de nomenclatura sistemática de la IUPAC. Las estructuras químicas mostradas en la presente memoria se prepararon utilizando el programa ISIS[®], versión 2.2. Cualquier valencia abierta que aparezca en un átomo de carbono, oxígeno, azufre o nitrógeno en las estructuras en la presente memoria indica la presencia de un átomo de hidrógeno a menos que se indique lo contrario. En el caso de que se muestre un anillo heteroarilo que contiene nitrógeno con una valencia abierta en un átomo de nitrógeno y se muestren variables tales como R^a, R^b o R^c en el anillo heteroarilo, dichas variables pueden encontrarse unidas o enlazadas con el nitrógeno de valencia abierta. En el caso de que exista un centro quiral en una estructura pero no se muestra una estereoquímica específica para el centro quiral, ambos enantiómeros asociados al centro quiral se encontrarán comprendidos en la estructura. En el caso de que una estructura mostrada en la presente memoria pueda existir en múltiples formas tautoméricas, la totalidad de dichos tautómeros se encontrará comprendida en la estructura.

En muchas realizaciones de fórmula I, R¹ es tiadiazolilo sustituido una vez con alquilo C₁₋₆.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es tiadiazolilo sustituido opcionalmente una vez con alquilo-C₁₋₆, haloalquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, amino, fenilo, heterociclico, cicloalquilo-C₃₋₆, cicloalquil-C₃₋₆-alquilo-C₁₋₆ o ciano.

En muchas realizaciones de fórmula I, R¹ es tiadiazolilo sustituido opcionalmente una vez con haloalquilo-C₁₋₆.

En muchas realizaciones de fórmula I, R¹ es tiadiazolilo sustituido una vez con alquilo-C₁₋₆ o haloalquilo-C₁₋₆.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es tiadiazolilo sustituido una vez con hidroxialquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, alquilamino-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, o N,N-di-(alquil-C₁₋₆)-amino-alquilo-C₁₋₆.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es tiadiazolilo sustituido opcionalmente una vez con metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, isopropilo, isobutilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, fenilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 1-metoxietilo, 1-etoxietilo, 2-metoxi-1-metiletilo, 1-hidroxietilo, isopropoxi, dimetilamino, azetidín-2-ilo, 1-metil-azetidín-2-ilo, 1-dimetilaminoetilo o dimetilamino-metilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es tiadiazolilo sustituido una vez con alquilo C₁₋₆ seleccionado de entre metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopropilmetilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es tiadiazolilo sustituido opcionalmente una vez con haloalquilo C₁₋₆ seleccionado de entre trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoroetilo ó 2,2-difluoroetilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es tiadiazolilo sustituido una vez con isopropilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es [1,2,5]tiadiazolilo sustituido opcionalmente.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es [1,2,3]tiadiazolilo sustituido opcionalmente.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es [1,2,3]tiadiazolil-4-ilo sustituido opcionalmente.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es [1,2,3]tiadiazolil-5-ilo sustituido opcionalmente.

- En determinadas realizaciones de fórmula I, R^1 es [1,2,5]tiadiazolil-3-ilo sustituido opcionalmente.
- 5 En determinadas realizaciones de fórmula I, R^1 es [1,2,3]tiadiazolil-5-ilo sustituido opcionalmente con alquilo- C_{1-6} .
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R^1 es [1,2,3]tiadiazol-5-ilo sustituido opcionalmente con alquilo- C_{1-6} , haloalquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-6} , cicloalquil- C_{3-6} -alquilo- C_{1-6} o ciano.
- 10 En determinadas realizaciones de fórmula I, R^1 es [1,2,3]tiadiazolil-5-ilo sustituido opcionalmente con haloalquilo- C_{1-6} .
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R^1 es [1,2,3]tiadiazolil-5-ilo sustituido opcionalmente con hidroxialquilo- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} -alquilo- C_{1-6} , alquilamino- C_{1-6} -alquilo- C_{1-6} , o N,N-di-(alquil- C_{1-6})-amino-alquilo- C_{1-6} .
- 15 En determinadas realizaciones de fórmula I, R^1 es [1,2,3]tiadiazolil-5-ilo sustituido opcionalmente con metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, fenilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 1-metoxietilo, 1-etoxietilo, 2-metoxi-1-metiletilo, 1-hidroxietilo, isopropoxi, dimetilamino, azetidín-2-ilo, 1-metil-azetidín-2-ilo, 1-dimetilaminoetilo o dimetilamino-metilo.
- 20 En determinadas realizaciones de fórmula I, R^1 es [1,2,3]tiadiazolil-5-ilo sustituido una vez con metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, ciclopropilo o ciclopropilmetilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R^1 es [1,2,3]tiadiazolil-5-ilo sustituido con isopropilo.
- 25 En determinadas realizaciones de fórmula I, R^1 es [1,2,3]tiadiazolil-3-ilo sustituido opcionalmente con alquilo- C_{1-6} .
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R^1 es [1,2,3]tiadiazol-3-ilo sustituido opcionalmente con alquilo- C_{1-6} , haloalquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-6} , cicloalquil- C_{3-6} -alquilo- C_{1-6} o ciano.
- 30 En determinadas realizaciones de fórmula I, R^1 es [1,2,3]tiadiazolil-3-ilo sustituido una vez con metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, ciclopropilo o ciclopropilmetilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R^1 es [1,2,5]tiadiazolil-3-ilo sustituido opcionalmente con haloalquilo- C_{1-6} .
- 35 En determinadas realizaciones de fórmula I, R^1 es [1,2,5]tiadiazolil-3-ilo sustituido opcionalmente con hidroxialquilo- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} -alquilo- C_{1-6} , alquilamino- C_{1-6} -alquilo- C_{1-6} , o N,N-di-(alquil- C_{1-6})-amino-alquilo- C_{1-6} .
- 40 En determinadas realizaciones de fórmula I, R^1 es [1,2,5]tiadiazolil-3-ilo sustituido opcionalmente con metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, fenilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 1-metoxietilo, 1-etoxietilo, 2-metoxi-1-metiletilo, 1-hidroxietilo, isopropoxi, dimetilamino, azetidín-2-ilo, 1-metil-azetidín-2-ilo, 1-dimetilaminoetilo o dimetilamino-metilo.
- 45 En determinadas realizaciones de fórmula I, R^1 es [1,2,5]tiadiazolil-3-ilo sustituido una vez con metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, ciclopropilo o ciclopropilmetilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R^1 es [1,2,5]tiadiazolil-3-ilo sustituido con isopropilo.
- 50 En determinadas realizaciones de fórmula I, R^1 es 4-isopropil-[1,2,5]tiadiazolil-3-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R^1 es 4-isopropil-[1,2,3]tiadiazolil-5-ilo.
- 55 En determinadas realizaciones de fórmula I, R^2 es fenilo sustituido una o dos veces independientemente con halo o metilo.
- En muchas realizaciones de fórmula I, R^2 es fenilo sustituido en la posición 4 con metilo o halo y sustituido opcionalmente en las posiciones 2 y 6 con halo.
- 60 En muchas realizaciones de fórmula I, R^2 es fenilo sustituido en la posición 4 con metilo o halo y sustituido opcionalmente en la posición 2 con halo.

- En determinadas realizaciones de fórmula I, R^2 es 4-metilfenilo, 2-fluoro-2-metilfenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo ó 2-cloro-4-metilfenilo.
- 5 En determinadas realizaciones de fórmula I, R^2 es 4-metilfenilo ó 4-clorofenilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R^2 es 4-metilfenilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R^2 es 2-fluoro-4-metilfenilo.
- 10 En determinadas realizaciones de fórmula I, R^2 es 2-cloro-4-fluorofenilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R^2 es 4-cloro-2-fluorofenilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R^2 es 2,4-diclorofenilo.
- 15 En determinadas realizaciones de fórmula I, R^2 es 2,4-difluorofenilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R^2 es 2-cloro-4-metilfenilo.
- 20 En muchas realizaciones de fórmula I, R^2 es piridinilo sustituido opcionalmente. Entre los piridinilos ejemplares se incluyen piridín-2-il y piridín-2-ona-1-ilo, cada uno sustituido opcionalmente una, dos o tres veces con cualquiera de entre alquilo- C_{1-6} , alquiloxi- C_{1-6} , halo, haloalquilo- C_{1-6} , alquil- C_{1-6} -sulfonilo o ciano. Entre los piridinilos preferentes se incluyen 4-metil-piridín-2-ilo, 4-fluoropiridín-2-ilo y 4-metilpiridín-2-ona-1-ilo.
- 25 En determinadas realizaciones de fórmula I, R^2 es piridín-2-ilo sustituido con metilo o halo en la posición 5.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R^2 es piridín-2-ilo sustituido con metilo o halo en la posición 5 y sustituido opcionalmente con halo en la posición 3.
- 30 En determinadas realizaciones de fórmula I, R^2 es 5-metil-piridín-2-ilo, 5-cloro-piridín-2-ilo, 5-fluoro-piridín-2-ilo, 5-metil-3-fluoro-piridín-2-ilo, 5-metil-3-cloro-piridín-2-ilo, 3,5-difluoro-piridín-2-ilo ó 3,5-dicloro-piridín-2-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R^2 es 5-metil-piridín-2-ilo.
- 35 En determinadas realizaciones de fórmula I, R^2 es 5-cloro-piridín-2-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R^2 es 5-fluoro-piridín-2-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R^2 es 5-metil-3-fluoro-piridín-2-ilo.
- 40 En determinadas realizaciones de fórmula I, R^2 es 5-metil-3-cloro-piridín-2-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R^2 es 3,5-difluoro-piridín-2-ilo.
- 45 En determinadas realizaciones de fórmula I, R^2 es 3,5-dicloro-piridín-2-ilo.
- En muchas realizaciones de fórmula I, R^2 es piridazinilo sustituido opcionalmente. En dichas realizaciones R^2 puede ser 6-cloro-piridazinilo ó 6-metil-piridazinilo, preferentemente 6-cloro-piridazinilo.
- 50 En determinadas realizaciones de fórmula I, R^2 es tiofenilo sustituido opcionalmente. En dichas realizaciones R^2 puede ser tiofén-2-ilo sustituido opcionalmente con alquilo- C_{1-6} o halo. Entre los tiofenilos preferentes se incluyen 3-metil-tiofén-2-ilo, 5-metil-tiofén-2-ilo y 5-cloro-tiofén-2-ilo.
- En muchas realizaciones de fórmula I, R^2 es hidrógeno.
- 55 En muchas realizaciones de fórmula I, R^6 es hidrógeno. En determinadas realizaciones de fórmula I, R^6 puede ser flúor.
- En muchas realizaciones de fórmula I, R^3 es hidrógeno.
- 60 En determinadas realizaciones de fórmula I, R^4 es hidrógeno.
- En muchas realizaciones de fórmula I, R^3 es alquilo- C_{1-6} . Un alquilo- C_{1-6} preferente en dichas realizaciones es metilo.

En muchas realizaciones de fórmula I, R^4 es alquilo- C_{1-6} . Un alquilo- C_{1-6} preferente en dichas realizaciones es metilo.

En muchas realizaciones de fórmula I, R^3 es hidrógeno y R^4 es alquilo- C_{1-6} , preferentemente metilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R^3 y R^4 son hidrógenos.

En determinadas realizaciones de fórmula I, uno de entre R^3 y R^4 es alquilo- C_{1-6} y el otro es hidrógeno, o ambos son hidrógenos.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R^3 y R^4 conjuntamente con el átomo al que se encuentran unidos pueden formar un anillo carbocíclico C_{3-6} .

En determinadas realizaciones de fórmula I, R^3 y R^4 conjuntamente con el átomo al que se encuentran unidos pueden formar un grupo ciclopropilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R^4 y R^5 conjuntamente con el átomo al que se encuentran unidos forman un anillo carbocíclico C_{3-6} que se sustituye opcionalmente con hidroxilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R^4 y R^5 conjuntamente con el átomo al que se encuentran unidos forman un grupo ciclopropilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R^3 es hidrógeno y R^4 y R^5 conjuntamente con el átomo al que se encuentran unidos forman un grupo ciclopropilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R^3 es hidrógeno y R^4 y R^5 conjuntamente con el átomo al que se encuentran unidos forman un grupo ciclopentilo sustituido opcionalmente con hidroxilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R^4 y R^5 conjuntamente con el átomo al que se encuentran unidos forman un anillo heterocíclico C_{4-6} que contiene uno o dos heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de entre O, N y S.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R^4 y R^5 conjuntamente con el átomo al que se encuentran unidos forman un grupo piperidinilo o un grupo anular oxetanol.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R^4 y R^5 conjuntamente con el átomo al que se encuentran unidos forman un grupo piperidinil-3-ilo o un grupo oxetán-3-ilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R^3 , R^4 y R^5 conjuntamente con el átomo al que se encuentran unidos forman un heteroarilo de seis elementos que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, y que se sustituye opcionalmente con halo, amino o alquilo- C_{1-6} .

En determinadas realizaciones de fórmula I, R^3 , R^4 y R^5 conjuntamente con el átomo al que se encuentran unidos forman un heteroarilo seleccionado de entre 2-oxo-1,2-dihidropirimidinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo o piridazinilo, cada uno sustituido opcionalmente con metilo o amino.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R^3 y R^5 conjuntamente con el átomo al que se encuentran unidos forman un heteroarilo seleccionado de entre 2-oxo-1,2-dihidro-pirimidín-4-ilo, 2-oxo-1,2-dihidro-pirimidín-4-ilo, 1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-pirimidín-4-ilo, 6-metil-piridín-3-ilo, piridazín-4-ilo, 6-amino-piridín-2-ilo, 2-aminopirimidín-4-ilo ó 2-amino-pirimidín-3-ilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R^5 es alquilo- C_{1-6} , alquilo- C_{1-6} -alquilo- C_{1-6} , hidroxi-alquilo- C_{1-6} , alquil- C_{1-6} -sulfanil-alquilo- C_{1-6} , alquil- C_{1-6} -sulfonil-alquilo- C_{1-6} , amino-alquilo- C_{1-6} , N-alquilamino- C_{1-6} -alquilo- C_{1-6} , N,N-dialquil- C_{1-6} -amino-alquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-7} , fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo o heterociclicil-alquilo- C_{1-6} .

En muchas realizaciones de fórmula I, R^5 es N-alquil- C_{1-6} -aminoalquilo- C_{1-6} sustituido con halo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R^5 es alcoxi- C_{1-6} -alquilo- C_{1-6} , hidroxialquilo- C_{1-6} , heteroarilo o heterociclicil-alquilo- C_{1-6} .

En determinadas realizaciones de fórmula I, R^5 es alquilo- C_{1-6} -alquilo- C_{1-6} . Un alquilo- C_{1-6} -alquilo- C_{1-6} preferente es metoximetilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁵ es hidroxi-alquilo-C₁₋₆. Un hidroxi-alquilo-C₁₋₆ preferente es hidroximetilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁵ es heteroarilo.

5 En determinadas realizaciones en las que R⁵ es heteroarilo, dicho heteroarilo puede ser piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, 3-oxo-2,3-dihidro-isoxazolilo, tetrazolilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[4,5-b]piridinilo y bencimidazolilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente una, dos o tres veces con un grupo o

10 grupos seleccionados independientemente de entre alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, halo-alquilo-C₁₋₆, halo, amino, N-alquil-C₁₋₆-amino o N,N-di-alquil-C₁₋₆-amino. Más preferentemente, dicho heteroarilo puede sustituirse opcionalmente una o dos veces con un grupo o grupos seleccionados independientemente de entre metilo, etilo, n-propilo, fluoro, cloro, trifluorometilo, amino, metilamino o dimetilamino.

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

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

25 En determinadas realizaciones en las que R⁵ es heteroarilo, dicho heteroarilo puede ser piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente una o dos veces con metilo.

En determinadas realizaciones R⁵ es heteroaril-alquilo-C₁₋₆, en el que el heteroarilo se selecciona de entre piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo y alquilo-C₁₋₆ es metilo.

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

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

En realizaciones en las que R⁵ es heterociclil-alquilo-C₁₋₆, dicho heterociclil-alquilo-C₁₋₆ puede ser heterociclil-metilo, tal como morfolinometilo, piperidinil-metilo, piperazinil-metilo, tiomorfolinil-metilo, pirrolidinilmetilo o azetidiniilmetilo, la parte heterociclilo de cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente una o dos veces con un grupo o

55 grupos seleccionados independientemente de entre metilo, metoxi, halo, metanosulfonilo, oxo o acetilo.

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

60

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

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

En determinadas realizaciones de fórmula I, R^5 es hidroximetilo, metoximetilo, 5-metil-pirazín-2-ilo, 2-metil-pirimidín-5-ilo, 5-metil-pirimidín-2-ilo, hidroximetilo o metoximetilo.

10 En determinadas realizaciones de fórmula I, R^5 es hidroximetilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R^5 es metoximetilo.

15 En determinadas realizaciones de fórmula I, R^5 es pirazín-2-ilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R^5 es 5-metil-pirazín-2-ilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R^5 es 1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-ilo.

20 En determinadas realizaciones de fórmula I, R^5 es 2-metil-pirimidín-5-ilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R^5 es 6-metil-piridazín-3-ilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R^6 , R^7 y R^8 son hidrógenos.

25 En determinadas realizaciones de fórmula I, R^7 y R^8 son hidrógenos.

En determinadas realizaciones de fórmula I, uno de entre R^7 y R^8 es halo o alcoxi- C_{1-4} y el otro es hidrógeno.

30 En determinadas realizaciones de fórmula I, tanto R^7 como R^8 son halo o alcoxi- C_{1-4} .

En determinadas realizaciones de fórmula I, uno de entre R^7 y R^8 es flúor, cloro o metoxi y el otro es hidrógeno.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R^7 y R^8 son, cada uno independientemente, flúor, cloro o metoxi.

35 En determinadas realizaciones de fórmula I, R^7 y R^8 son flúor.

En determinadas realizaciones de fórmula I, uno de entre R^7 y R^8 es flúor y el otro es hidrógeno.

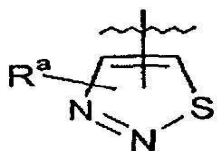
40 En determinadas realizaciones de fórmula I, uno de entre R^7 y R^8 es cloro y el otro es hidrógeno.

En determinadas realizaciones de fórmula I, uno de entre R^7 y R^8 es metoxi y el otro es hidrógeno.

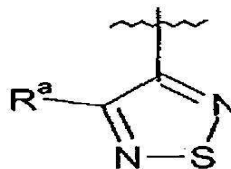
En determinadas realizaciones de fórmula I, R^6 es halo.

45 En determinadas realizaciones de fórmula I, R^6 es flúor.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R^1 es un grupo de fórmula A o B:



A;

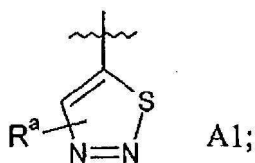


B;

50 en las que R^a es: hidrógeno, alquilo- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} , alquil- C_{1-6} -sulfonilo, fenilo, amino, N-alquil- C_{1-6} -amino, N,N-di-alquil- C_{1-6} -amino halo-alquilo- C_{1-6} , halo-alcoxi- C_{1-6} , hetero-alquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-6} , cicloalquil- C_{3-6} -alquilo- C_{1-6} , aminocarbonilo, heterociclicarbonilo, alcoxi- C_{1-6} -carbonilo o ciano.

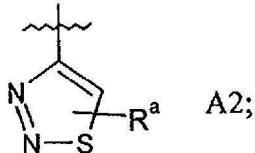
55 En determinadas realizaciones de fórmula I, R^1 es un grupo de fórmula A.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R^1 es un grupo de fórmula A1,



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

En determinadas realizaciones de fórmula I, R^1 es un grupo de fórmula A2:



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

En determinadas realizaciones de fórmula I, R^a es hidrógeno, alquilo- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} , alquil- C_{1-6} -sulfonilo, amino, N-alquil- C_{1-6} -amino, N,N-di-alquil- C_{1-6} -amino, halo-alquilo- C_{1-6} , halo-alcoxi- C_{1-6} , hetero-alquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-6} , cicloalquil- C_{3-6} -alquilo- C_{1-6} , aminocarbonilo, heterociclil-carbonilo, alcoxi- C_{1-6} -carbonilo o ciano.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R^a es hidroxil-alquilo- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} -alquilo- C_{1-6} , alquil- C_{1-6} -amino-alquilo- C_{1-6} y N,N-di-alquil- C_{1-6} -amino-alquilo- C_{1-6} .

En determinadas realizaciones de fórmula I, R^a es metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, isopropilo, isobutilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, fenilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 1-metoxietilo, 1-etoxietilo, 2-metoxi-1-metiletilo, 1-hidroxietilo, isopropoxi, dimetilamino, azetidín-2-ilo, 1-metil-azetidín-2-ilo, 1-dimetilaminoetilo o dimetilamino-metilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R^a es alquilo- C_{1-6} o haloalquilo- C_{1-6} .

En determinadas realizaciones de fórmula I, R^a es alquilo- C_{1-6} .

En determinadas realizaciones de fórmula I, R^a es alcoxi- C_{1-6} .

En determinadas realizaciones de fórmula I, R^a es alquil- C_{1-6} -sulfonilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R^a es amino.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R^a es N-alquil- C_{1-6} -amino.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R^a es N,N-dialquil- C_{1-6} -amino.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R^a es haloalquilo- C_{1-6} .

En determinadas realizaciones de fórmula I, R^a es haloalcoxi- C_{1-6} .

En determinadas realizaciones de fórmula I, R^a es cicloalquilo- C_{1-6} .

En determinadas realizaciones de fórmula I, R^a es cicloalquil- C_{3-6} -alquilo- C_{1-6} .

En determinadas realizaciones de fórmula I, R^a es aminocarbonilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R^a es heterociclilcarbonilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R^a es alcoxi- C_{1-6} -carbonilo.

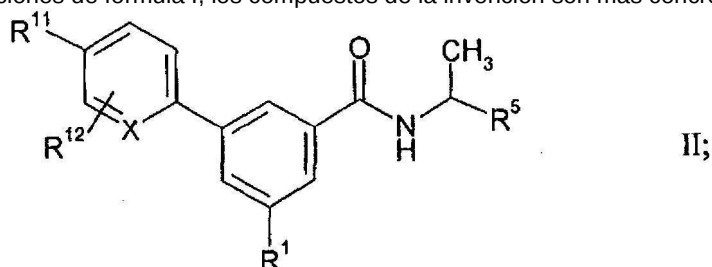
En determinadas realizaciones de fórmula I, R^a es ciano.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R^a es metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, isopropilo, isobutilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, ciclopropilometilo, trifluorometilo, pentafluoro-etilo, 1,1-difluoro-etilo, 1-metoxi-etilo, 1-etoxi-etilo, 2-metoxi-1-metil-etilo, 1-hidrox-etilo o dimetilamino-metilo.

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

En determinadas realizaciones de fórmula I, R^a es isopropilo.

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



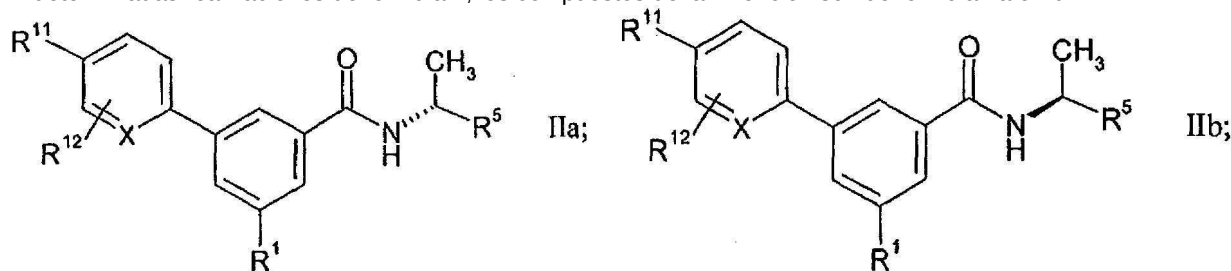
o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

X es C o N,

R¹¹ y R¹², cada uno independientemente, es hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, alquilo-C₁₋₆, halo, haloalquilo-C₁₋₆, haloalcoxi-C₁₋₆, alquil-C₁₋₆-sulfonilo o ciano, y

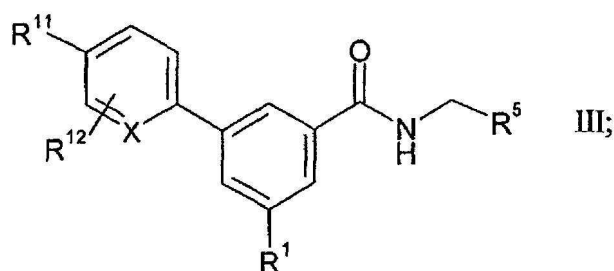
R¹ y R⁵ son tal como se define en la presente memoria.

En determinadas realizaciones de fórmula II, los compuestos de la invención son de fórmula IIa ó IIb:



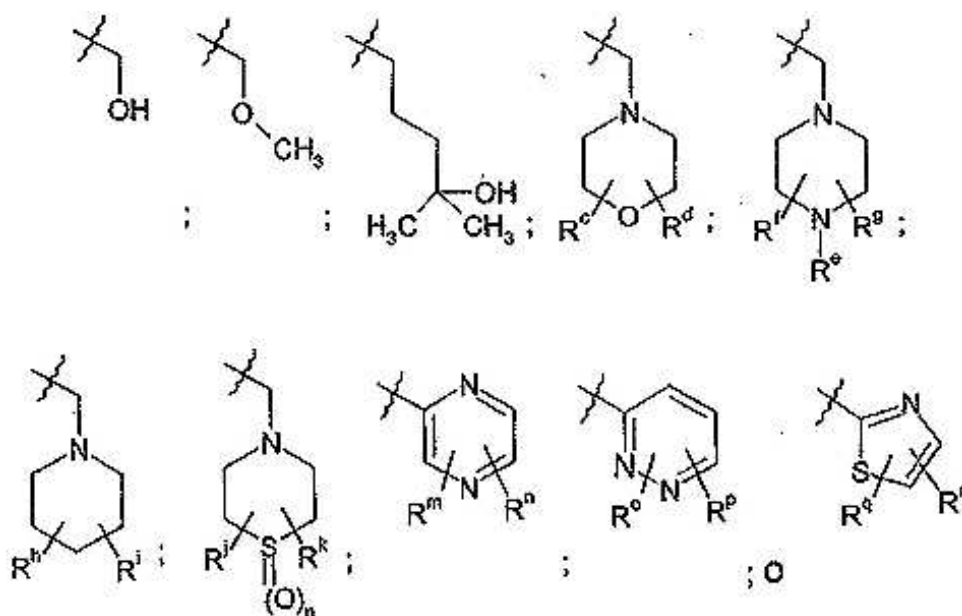
en las que X, R¹, R⁵, R¹¹ y R¹² son tal como se define en la presente memoria.

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



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

En determinadas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, IIa, IIb o III, R⁵ es:



en las que:

n

R^c y R^d

R^e

R^f y R^g

R^h y Rⁱ

R^j y R^k

R^m, Rⁿ, R^o, R^p, R^q y R^r,
C₁₋₆-sulfonilo

es 0, 1 ó 2,

cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo-C₁₋₆,

es hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, acetilo o alquil-C₁₋₆-sulfonilo,

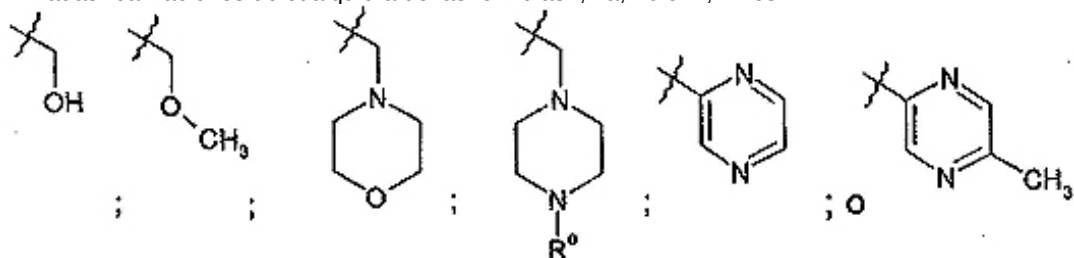
cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo-C₁₋₆,

cada uno independientemente es hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, flúor, hidroxilo o alquilo-C₁₋₆,

cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo-C₁₋₆, y

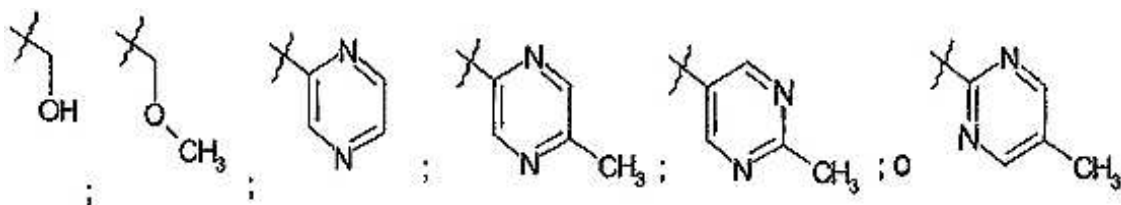
cada uno independientemente es hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, halo, alcoxilo-C₁₋₆, alquil-haloalquilo-C₁₋₆ o ciano.

En determinadas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, IIa, IIb o III, R⁵ es:

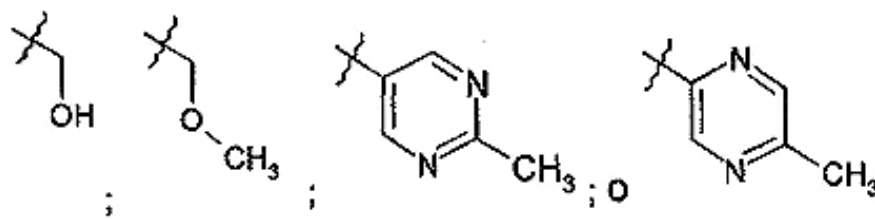


en la que R⁵ es tal como se define en la presente memoria.

En determinadas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, IIa, IIb o III, R⁵ es:



En determinadas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, IIa, IIb o III, R⁵ es:



En las que cualquiera de entre $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^a, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R, R, R^k, R^m, R^n, R^o, R^p$ y R^q es alquilo o contiene una fracción alquilo, dicho alquilo preferentemente es alquilo inferior, es decir alquilo- C_{1-6} y más preferentemente alquilo- C_{1-4} .

También se dan a conocer métodos para tratar una enfermedad o condición mediada o asociada de otra manera a un antagonista de receptor $P2X_3$, un antagonista de receptor $P2X_{2/3}$, o ambos, comprendiendo el método la administración en un sujeto que necesita de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

La enfermedad puede ser una enfermedad genitourinaria o una enfermedad del tracto urinario. En otro casos la enfermedad puede ser una enfermedad que cursa con dolor. La enfermedad del tracto urinario puede ser: capacidad reducida de la vejiga, micción frecuente, incontinencia imperiosa, 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 del dolor pélvico, prostatodinia, cistitis o hipersensibilidad idiopática de la vejiga.

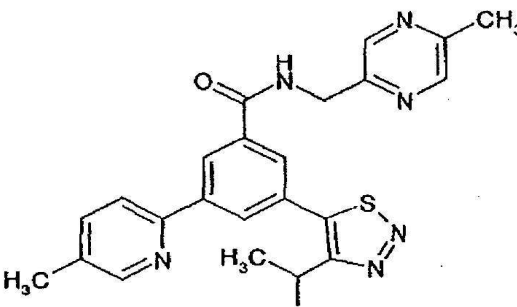
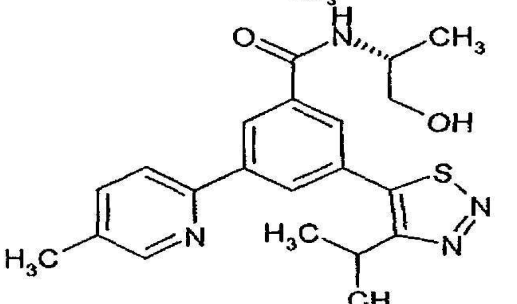
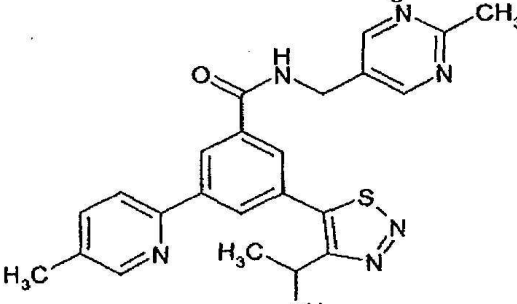
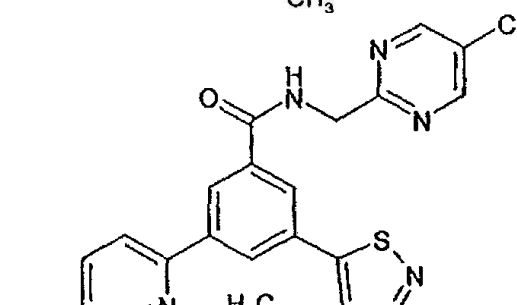
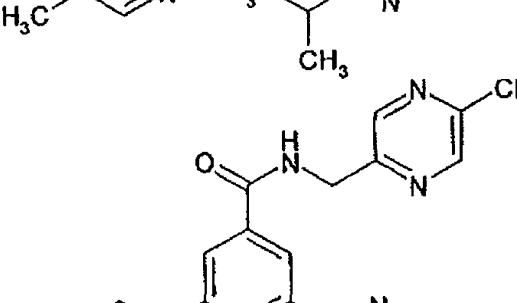
La enfermedad que cursa con dolor puede ser: dolor inflamatorio, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemaduras, migraña o cefalea de racimo, lesión nerviosa, neuritis, neuralgias, envenenamiento, daño isquémico, cistitis intersticial, dolor del cáncer, infección vital, parasitaria o bacteriana, lesión post-traumática o dolor asociado al síndrome del intestino irritable.

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

Los compuestos representativos según los métodos de la invención se muestran en la Tabla 1, con valores de pK_i para los receptores $P2X_3$ y $P2X_{2/3}$.

Tabla 1

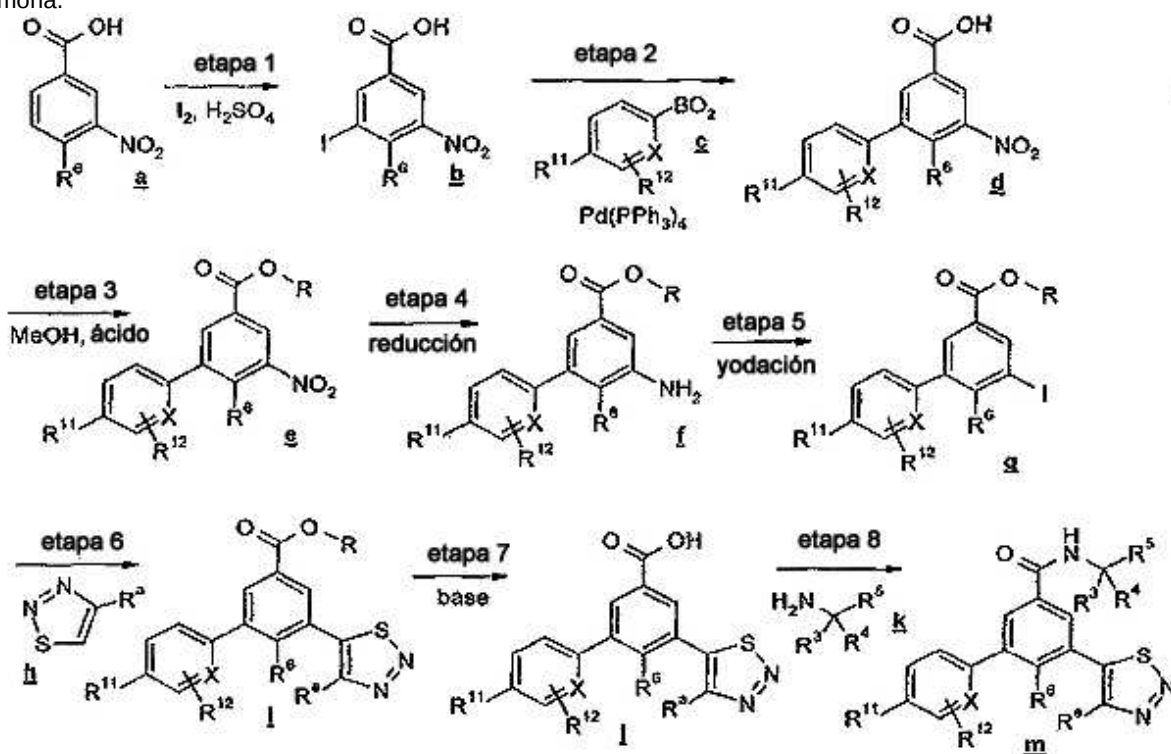
nº	Estructura	Nombre (Autonom TM)	$P2X_3$	$P2X_{2/3}$
1		N-((R)-2-Hidroxi-1-metil-etil)-3-(4-isopropil-[1,2,5]tiadiazol-3-il)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida	8,16	7,14
2		(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-[1,2,3]tiadiazol-4-il-bifenil-3-carboxílico	5,33	

3		3-(4-Isopropil-[1,2,3]tiadiazol-5-il)-N-(5-metil-pirazín-2-ilmetil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida	8,04	7,43
4		N-((R)-2-Hidroxi-1-metiletil)-3-(4-isopropil-[1,2,3]tiadiazol-5-il)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida	8,37	6,67
5		3-(4-Isopropil-[1,2,3]tiadiazol-5-il)-5-(5-metil-piridín-2-il)-N-(2-metil-pirimidín-5-ilmetil)-benzamida	8,05	7,47
6		3-(4-Isopropil-[1,2,3]tiadiazol-5-il)-5-(5-metil-piridín-2-il)-N-(5-metil-pirimidín-2-ilmetil)-benzamida	7,78	6,98
7		3-(4-Isopropil-[1,2,5]tiadiazol-3-il)-N-(5-metil-pirazín-2-ilmetil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida	7,74	7,36

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

- 5 Los materiales de partida y reactivos utilizados para la preparación de dichos compuestos generalmente se encuentran disponibles de proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., o se preparan mediante métodos conocidos por el experto en la materia siguiendo procedimientos descritos en referencias tales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Wiley & Sons: New York, 1991, volúmenes 1 a 15; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, volúmenes 1 a 5 y suplementos, y Organic Reactions, Wiley & Sons: New York, 1991, volúmenes 1 a 40. Los esquemas de reacción sintética siguientes son meramente ilustrativos de algunos métodos mediante los que pueden sintetizarse los compuestos de la presente invención y pueden llevarse a cabo diversas modificaciones de estos esquemas de reacción sintética y podrán ser concebidos por el experto en la materia tras hacer referencia a la exposición contenida en la presente solicitud.
- 10 Los materiales de partida e intermediarios de los esquemas de reacción sintética pueden aislarse y purificarse si se desea utilizando técnicas convencionales, incluyendo la filtración, la destilación, la cristalización y la cromatografía. Dichos materiales pueden caracterizarse utilizando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.
- 15 A menos que se indique lo contrario, las reacciones descritas en la presente memoria preferentemente se llevan a cabo bajo una atmósfera inerte a presión atmosférica en un intervalo de temperaturas de reacción de entre aproximadamente -78°C y aproximadamente 150°C, más preferentemente de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 125°C, y convenientemente a aproximadamente temperatura de laboratorio (o ambiente), por ejemplo a aproximadamente 20°C.

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



ESQUEMA A

En la etapa 1 del Esquema A, se somete ácido nitrobenzoico **a** a yodación bajo condiciones de ácido sulfúrico, proporcionando ácido yodonitrobenzoico **b**. El compuesto ácido benzoico **b** se hace reaccionar con compuesto ácido arilborónico **c** en presencia de catalizador tetrakis-(trifenilfosfina)paladio, proporcionando el compuesto ácido

- bifenílico d. El grupo ácido del ácido bifenílico d se protege mediante esterificación en la etapa 3, formando el metil-éster de ácido bifenílico e. A continuación, el éster bifenílico e se somete a reducción, formando bifenilamina f en la etapa 4. Se lleva a cabo una reacción de yodación en la etapa 5 mediante el tratamiento de la bifenilamina f con yoduro de metileno o reactivo similar de yodación, proporcionando el compuesto de yodo g. En la etapa 6, el compuesto de yodo g se trata con tiadiazol h en presencia de catalizador de paladio, proporcionando el compuesto éster de tiadiazol i. A continuación, el compuesto i se somete a hidrólisis catalizada por base en la etapa 7, proporcionando el compuesto ácido carboxílico correspondiente j. A continuación, el compuesto j se hace reaccionar con amina k, proporcionando el compuesto amida de tiazol m, que es un compuesto de fórmula I según la invención.
- Resultan posibles muchas variaciones del Esquema A y podrán ser concebidas por el experto en la materia. Por ejemplo, en muchas realizaciones, las etapas 7 y 8 pueden llevarse a cabo antes de la etapa 6. En todavía otras realizaciones, el compuesto de yodo g puede tratarse con bis-tributil-estaño, proporcionando un compuesto tributil-estaño (no mostrado), que a continuación puede hacerse reaccionar a su vez con un éster de triflato de tiazol, proporcionando el compuesto i. Los detalles específicos para producir compuestos de la invención se indican en la sección de Ejemplos, posteriormente.
- Los compuestos de la invención son utilizables para el tratamiento de un amplio abanico de enfermedades, condiciones y trastornos genitourinarios, incluyendo estados de enfermedad del tracto urinario asociados a la obstrucción de la salida de la vejiga y condiciones de incontinencia urinaria, tales como una capacidad reducida de la vejiga, micción frecuente, incontinencia imperiosa, incontinencia por estrés, hiperreactividad de la vejiga, hipertrofia prostática benigna (HPB), prostatitis, hiperreflexia del detrusor, frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad pélvica, uretritis, síndrome del dolor pélvico, prostatodinia, cistitis e hipersensibilidad idiopática de la vejiga y otros síntomas relacionados con la vejiga hiperactiva.
- Los compuestos de la invención se espera que resulten útiles como analgésicos en el tratamiento de enfermedades y condiciones que cursan con dolor por una amplia diversidad de causas, incluyendo dolor inflamatorio, tal como dolor asociado a artritis (incluyendo artritis reumatoide y osteoartritis), dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemaduras, migraña o cefaleas de racimo, lesión nerviosa, neuritis, neuralgias, envenenamiento, lesión isquémica, cistitis intersticial, dolor de cáncer, infección vírica, parasitaria o bacteriana, lesiones post-traumáticas (incluyendo fracturas y lesiones deportivas) y dolor asociado a trastornos funcionales del intestino, tales como el síndrome del intestino irritable. También se da a conocer un método para tratar una condición de dolor seleccionada de entre dolor inflamatorio, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemaduras, migraña o cefaleas de racimo, lesión nerviosa, neuritis, neuralgias, envenenamiento, lesión isquémica, cistitis intersticial, dolor de cáncer, infección vírica, parasitaria o bacteriana, lesión post-traumática o dolor asociado a síndrome del intestino irritable, comprendiendo dicho método la administración en un sujeto que necesita de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.
- Además, los compuestos de la invención resultan útiles para tratar trastornos respiratorios, incluyendo el trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC), el asma y el broncoespasmo.
- Además, los compuestos de la invención resultan útiles para tratar los trastornos gastrointestinales, incluyendo el síndrome del intestino irritable (SII), la enfermedad del intestino inflamatorio (EII), los cólicos biliares y otros trastornos biliares, el cólico renal, el SII con diarrea dominante y el dolor asociado a la distensión GI.
- La invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto de la presente invención o un isómero individual, mezclas racémicas o no racémicas de isómeros o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, conjuntamente con por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos. La invención incluye además una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la presente invención.
- En general, los compuestos de la invención se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz mediante cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que sirven utilidades similares. Los intervalos de dosis adecuados típicamente son de entre 1 y 500 mg diarios, preferentemente de entre 1 y 100 mg diarios, y más preferentemente de entre 1 y 30 mg diarios, según numerosos factores, tales como la severidad de la enfermedad que debe tratarse, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, la vía y forma de administración, la indicación a la que está destinada la administración y las preferencias y experiencias del profesional médico participante. El experto ordinario en la materia del tratamiento de dichas enfermedades podrá, sin necesidad de experimentación indebida y basándose en los conocimientos personales y la exposición de la presente solicitud, determinar una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad dada.

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

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

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

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

Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración parenteral (por ejemplo mediante inyección, por ejemplo la inyección de bolo o la infusión continua) y pueden presentarse en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas prerrellenas, infusión de volumen reducido o recipientes multidosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden presentar dichas formas, tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Entre los ejemplos de portadores, diluyentes, solventes o vehículos aceitosos o no acuosos se incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (por ejemplo aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (por ejemplo oleato de etilo) y pueden contener agentes de formulación, tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizadores y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede encontrarse en forma de polvos, obtenidos mediante aislamiento aséptico de un sólido estéril o mediante liofilización a partir de solución para la constitución antes de la utilización con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril sin pirógenos.

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

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

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

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

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

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

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

Otros portadores farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19a edición, Easton, Pennsylvania.

Las formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la presente invención se describen posteriormente.

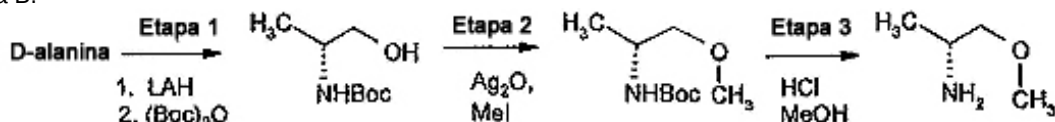
Ejemplos

Las preparaciones y ejemplos siguientes se proporcionan para permitir que el experto en la materia entienda más claramente y ponga en práctica la presente invención. A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas, incluyendo los puntos de fusión (es decir, PF), se expresan en grados Celsius (°C). Debe apreciarse que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado pueden no resultar necesariamente de manera directa de la combinación de dos reactivos que han sido añadidos inicialmente, es decir, puede existir uno o más intermediarios que son producidos en la mezcla que conducen finalmente a la formación del producto indicado y/o deseado. Pueden utilizarse las abreviaturas siguientes en las Preparaciones y Ejemplos.

Abreviaturas: DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DCM: diclorometano/cloruro de metileno; DIPEA: diisopropil-etilamina; DME: 1,2-diisetoetoxietano (glima), DMF: N,N-dimetilformamida, DMFDMA: dimetil-acetal de N,N-dimetil-formamida, DMSO: dimetil-sulfóxido, DMAP: 4-dimetilaminopiridina, ECDI: 1-etil-3-(3'-dimetil-aminopropil)carbodiimida, EtOAc: acetato de etilo, EtOH: etanol, Et₃N: trietilamina, cg: cromatografía de gases, HMPA: hexametilfosforamida, HOBt: N-hidroxibenzotriazol, hplc: cromatografía líquida de alto rendimiento, IPA: isopropanol, mCPBA: ácido m-cloroperbenzoico, MeCN: acetonitrilo, NMM: N-metil-morfolina, NMP: N-metil-pirrolidinona, TEA: trietilamina, THF: tetrahidrofurano, LDA: diisopropilamina de litio, CCF: cromatografía de capa fina.

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

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



ESQUEMA B

Etapa 1

(S)-Boc-2-amino-propanol

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

Etapa 2

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

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

Etapa 3

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

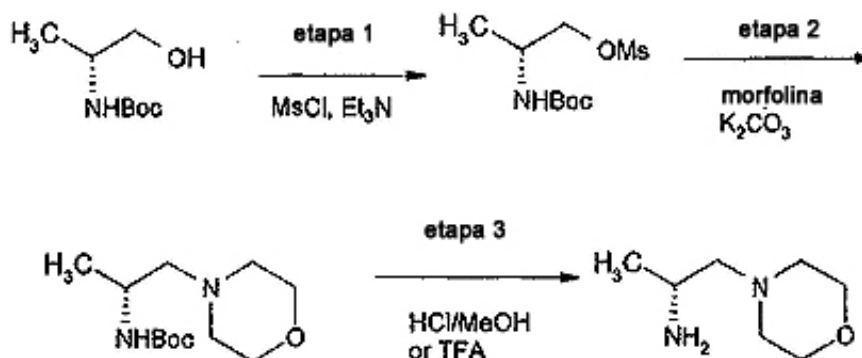
Se disolvió (S)-Boc-2-metoxi-1-metil-etilamina en MeOH (40 ml) y se añadió HCl 3 M (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después se eliminó el solvente bajo presión reducida y el residuo

se coevaporó con EtOH adicional (20 ml), proporcionando (S)-2-metoxi-1-metil-etilamina en forma de aceite marrón pálido en forma hidrocloreto (1,42 g, 100%). EM (M+H)=90.

De manera similar se preparó (S)-2-etoxi-1-metil-etilamina. De manera similar se preparó a partir de L-alanina, (R)-2-metoxi-1-metil-etilamina y (R)-2-etoxi-1-metil-etilamina.

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

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



ESQUEMA C

Etapa 1

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

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

Etapa 2

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

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

Etapa 3

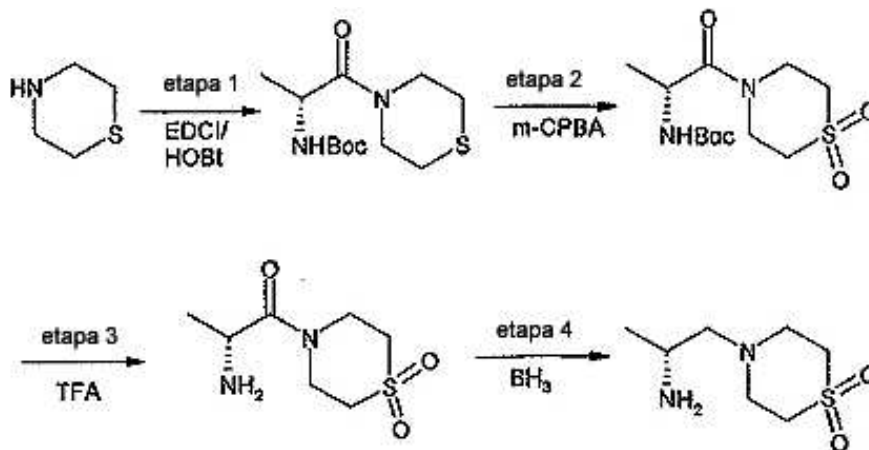
(S)-1-Metil-2-morfolín-4-il-etilamina

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

De manera similar se preparó (S)-1-metil-2-tiomorfolín-4-il-etilamina, (S)-1-[4-(2-amino-propil)-piperazín-1-il]-etanona, (S)-1-(2-amino-propil)-piperidín-4-ol, (S)-1-(2-amino-propil)-piperidín-3-ol, (S)-1-metil-2-(4-metil-piperazín-1-il)-etilamina, (S)-1-metil-2-(4-metanosulfonil-piperazín-1-il)-etilamina, (S)-4-(2-amino-propil)-piperazín-2-ona, 1-metil-2-piperidín-1-il-etilamina, 1-(2-amino-propil)-pirrolidín-3-ol, (S)-2-(4-metoxi-piperidín-1-il)-1-metil-etilamina, (S)-2-(3-metoxi-piperidín-1-il)-1-metil-etilamina, (S)-2-(4-metanosulfonil-piperidín-1-il)-1-metil-etilamina, y otros 2-amino-1-heterociclicopropanos.

Preparación 3: (S)-2-(1,1-Dioxo-1λ⁶-tiomorfolín-4-il)-1-metil-etilamina

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

**ESQUEMA D**Etapa 1terc-butil-éster de ácido (1-metil-2-oxo-2-tiomorfolín-4-il-etil)-carbámico

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

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

A una solución de terc-butil-éster de ácido (1-metil-2-oxo-2-tiomorfolín-4-il-etil)-carbámico (5,0 g, 18,2 mmoles) en CH₂Cl₂ se añadió m-CPBA (11,4 g, 46,25 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminaron los sólidos mediante filtración y el filtrado se lavó con Na₂S₂O₃ y se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el solvente bajo vacío, proporcionando terc-butil-éster de ácido [2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolín-4-il)-1-metil-2-oxo-etil]-carbámico (5,6 g), rendimiento: 100%. EM (M+H)=307.

Etapa 32-amino-1-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolín-4-il)-propán-1-ona

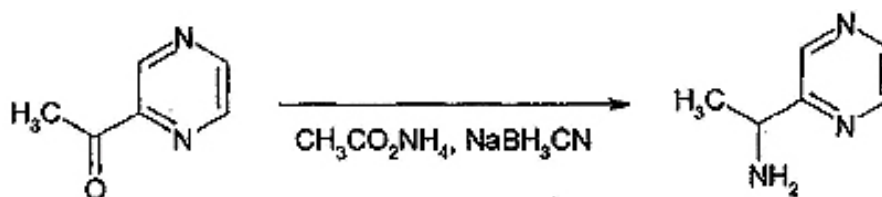
A una solución de terc-butil-éster de ácido [2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolín-4-il)-1-metil-2-oxo-etil]-carbámico (5,6 g, 18,2 mmoles) en CH₂Cl₂ (70 ml) se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a 0°C. Se dejó que se calentase la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Tras la eliminación del CH₂Cl₂ y el exceso de ácido trifluoroacético bajo presión reducida, se obtuvo 2-amino-1-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolín-4-il)-propán-1-ona (6,0 g, rendimiento: 100%) en forma de un sólido blanco. EM (M+H)=207.

Etapa 4(S)-2-(1,1-Dioxo-1λ⁶-tiomorfolín-4-il)-1-metil-etilamina

Una mezcla de 2-amino-1-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolín-4-il)-propán-1-ona (6,0 g, 18,2 mmoles) y BH₃ (1 M en THF, 110 ml) se calentó bajo reflujo durante 48 h, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se inhibió con MeOH. Se eliminó el volátil bajo vacío. Se añadió HCl 2 N (100 ml) al residuo y se calentó bajo reflujo durante 18 h. Se eliminó el solvente bajo vacío, proporcionando (S)-2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolín-4-il)-1-metil-etilamina (4,5 g) en forma de sólido blanco, rendimiento: 90%. EM (M+H)=193.

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

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



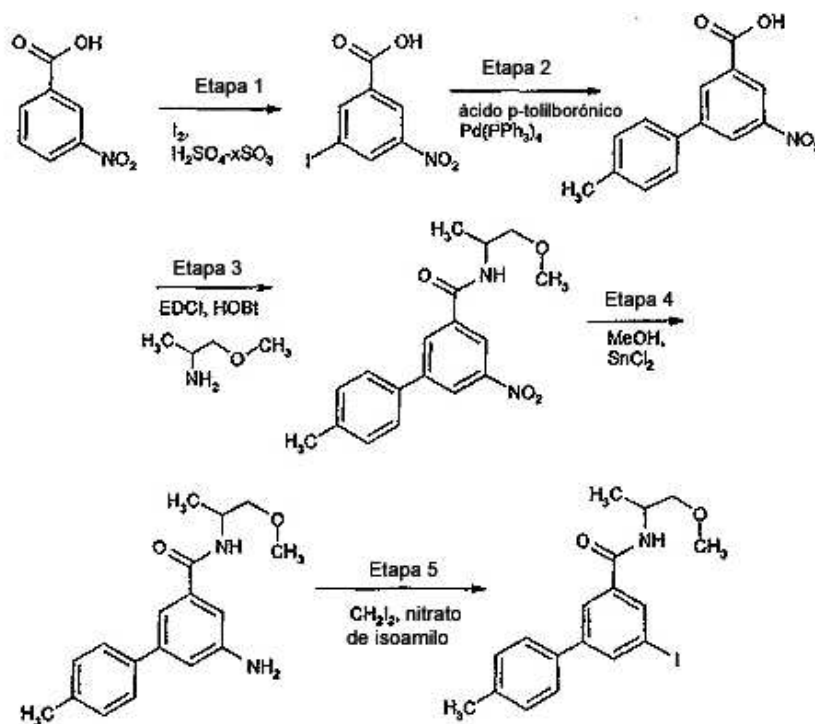
ESQUEMA E

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

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

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

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



ESQUEMA F

Etapa 1Ácido 3-yodo-5-nitrobenzoico

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

Etapa 2Ácido 4'-metil-5-nitro-bifenil-3-carboxílico

- 15 A una solución bajo agitación de ácido 3-yodo-5-nitrobenzoico (15,48 g, 52,83 mmoles) y Pd(Ph₃P)₄ (1,84 g, 1,69 mmoles) en 300 ml de tolueno y 50 ml de etanol se añadió ácido p-tolilborónico (7,87 g, 58,11 mmoles) y una solución de Cs₂CO₃ (18,89 g, 58,11 mmoles) en 20 ml de agua a temperatura ambiente. La reacción se llevó a reflujo durante 18 horas y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. A la solución se añadió NaOH 2 N y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se ajustó a pH<4 utilizando HCl 12 N. El precipitado sólido resultante se filtró y se lavó con tolueno, proporcionando 13,2 g de ácido 4'-metil-5-nitro-bifenil-3-carboxílico en forma de sólido amarillo pálido (97,2%). EM (M+H)=258.

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

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

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

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

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

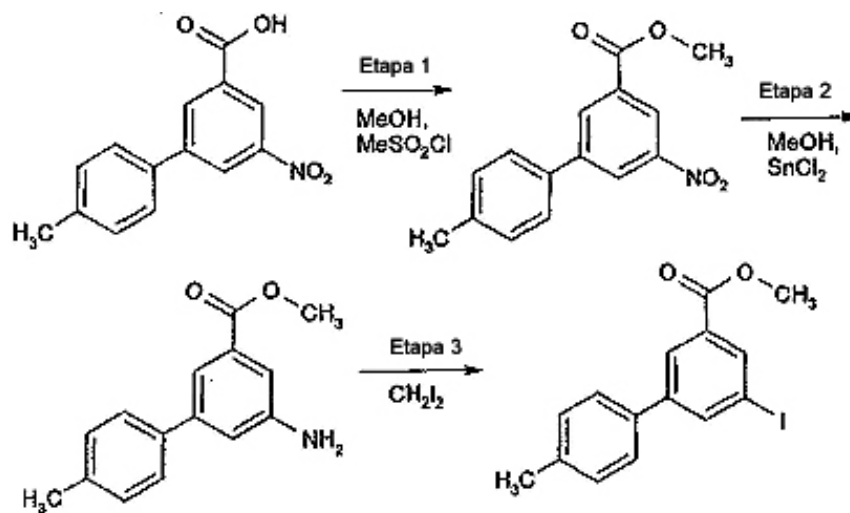
- 50 Una mezcla de (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-amino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (5,3 g, 17,8 mmoles), nitrito de isoamilo (13,5 ml, 88,9 mmoles) y diyodometano (8 ml, 106,7 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la mezcla se calentó a 65°C y se reservó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

- 60 Se prepararon de manera similar, utilizando el compuesto amina apropiado en la etapa 3: (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5-yodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=444; (2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-yodo-4'-metilbifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=396; (1-metil-2-morfolín-4-il-etil)-amida de ácido 5-yodo-4'-metil-bifenil-3-

carboxílico, EM (M+H)=465; [2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolín-4-il)-1-metil-etil]-amida de ácido 5-yodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=513; y (pirazín-2-ilmetil)-amida de ácido 5-yodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=430.

5 Preparación 6: Ácido 5-yodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

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



ESQUEMA G

10

Etapa 1

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

15

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

20

Etapa 2

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

25

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

30

Etapa 3

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

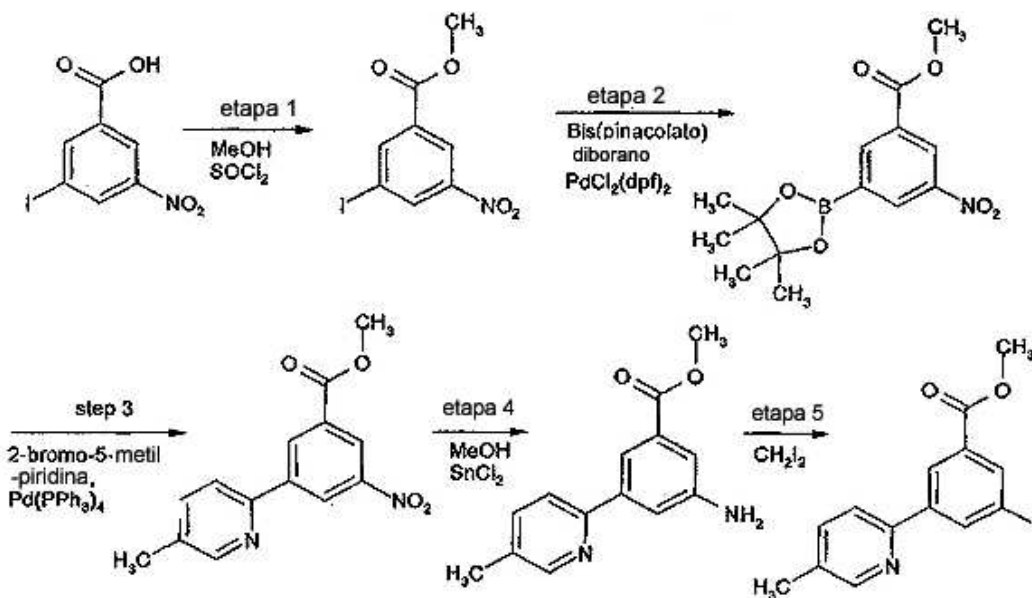
Se trató metil-éster de ácido 5-amino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico con yoduro de metileno y nitrato de isoamilo utilizando el procedimiento de la etapa 5 de preparación 5, proporcionando ácido 5-yodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=353.

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

35

Preparación 7: Metil-éster de ácido 3-yodo-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico

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



ESQUEMA H

Etapa 1

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

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

Etapa 2

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

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

Etapa 3

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

A una solución de 2-bromo-5-metilpiridina (1,24 g, 7 mmoles), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (226 mg, 0,2 mmoles) y K_3PO_4 (2,76 g, 13 mmoles) en DME/ H_2O (5 ml/1 ml) se añadió metil-éster de ácido 3-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-benzoico (2,00 g, 6,5 mmoles) bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla se sometió a radiación de microondas a 130°C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó el solvente bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$), proporcionando metil-éster de ácido 3-(5-metil-piridín-2-il)-5-nitro-benzoico en forma de un sólido blanco (700 mg, 40%).

Etapa 4

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

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

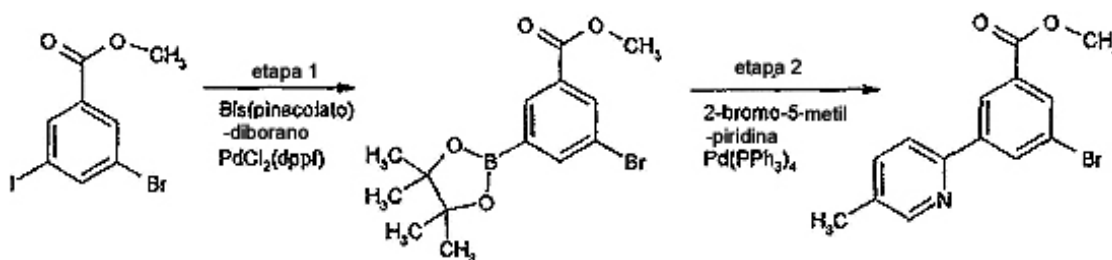
Etapa 5Metil-éster de ácido 3-yodo-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico

5 Se trató metil-éster de ácido 3-amino-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico con yoduro de metileno y nitrato de isoamilo utilizando el procedimiento de la etapa 5 de preparación 5, proporcionando metil-éster de ácido 3-yodo-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico, EM (M+H)=353.

10 De manera similar se preparó, utilizando etanol en lugar de metanol en la etapa 1, etil-éster de ácido 3-yodo-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico, EM (M+H)=368.

Preparación 8: Metil-éster de ácido 3-bromo-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico

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

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

20 Se añadieron metil-éster de ácido 3-bromo-5-yodo-benzoico (14,16 g, 41,53 mmoles), bis(pinacolato)-diborano (11,60 g, 45,7 mmoles), PdCl₂(dppf)₂ (1,02 g, 1,256 mmoles) y acetato potásico (12,22 g, 124,6 mmoles) a 50 ml de DMSO, y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 20 horas y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos agrupados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando 18,5 g de metil-éster de ácido 3-bromo-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)benzoico, que se utilizó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

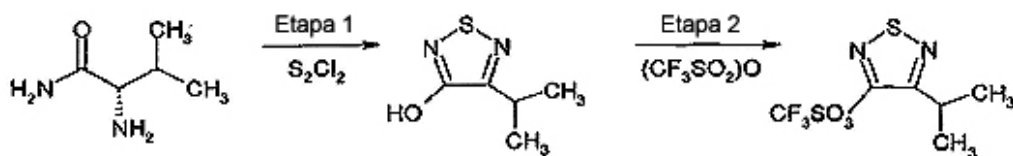
Etapa 2Metil-éster de ácido 3-bromo-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico

30 Una mezcla de 2-bromo-5-metil-piridina (10,27 g, 59,68 mmoles) y paladio tetrakis(trifenilfosfina) (1,88 g, 1,65 mmoles) en 300 ml de DME se agitó a 60°C bajo nitrógeno durante 30 minutos. A dicha mezcla se añadió metil-éster de ácido 3-bromo-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-benzoico (18,5 g, 54,25 mmoles), seguido de K₃PO₄ (23,03 g, 108,5 mmoles) en 40 ml de agua. La mezcla se sometió a reflujo durante ocho horas, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se dividió entre agua y EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc/hexanos 5:1), proporcionando 8,5 g de metil-éster de ácido 3-bromo-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico, EM (M+H)=306.

35 Se prepararon de manera similar: metil-éster de ácido 3-bromo-5-(2-cloro-5-metil-piridín-2-il)-benzoico, EM (M+H)=341, metil-éster de ácido 3-bromo-5-(2-fluoro-5-metil-piridín-2-il)-benzoico, EM (M+H)=325, y metil-éster de ácido 3-bromo-5-(5-cloro-piridín-2-il)-benzoico, EM (M+H)=327.

Preparación 9:4-isopropil-[1,2,5]tiadiazol-3-il-éster de ácido trifluoro-metanosulfónico

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

**ESQUEMA J**Etapa 14-Isopropil-[1,2,5]tiadiazol-3-ol

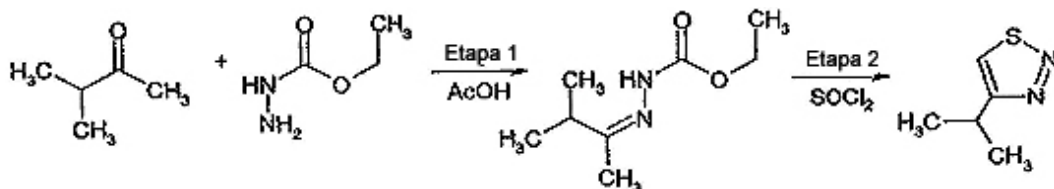
Se añadió monocloruro de azufre (13,27 g, 98,24 mmoles) a 20 ml de DMF seco, seguido de (S)-2-amino-3-metilbutiramida (5,0 g, 152,62 mmoles). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante seis horas, y después se vertió cuidadosamente sobre agua-hielo. La mezcla resultante se extrajo con éter dietílico y los extractos orgánicos agrupados se secaron sobre MgSO₂, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando 4-isopropil-[1,2,5]tiadiazol-3-ol en forma de un aceite amarillo.

Etapa 24-isopropil-[1,2,5]tiadiazol-3-il-éster de ácido trifluoro-metanosulfónico

Se preparó 4-isopropil-[1,2,5]tiadiazol-3-il-éster de ácido trifluorometanosulfónico siguiendo el procedimiento informado en Org. Biomol. Chem. 4:3681-3693, 2006. Brevemente, se introdujo 4-isopropil-[1,2,5]tiadiazol-3-ol (0,25 g, 1,73 mmoles) en 0,25 ml de diclorometano y se añadió trietilamina (0,175 g, 1,73 mmoles) a la mezcla. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno y se añadió gota a gota anhídrido de trifluorometanosulfonilo (0,978 g, 3,467 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante cuatro horas y después se añadió sílice granular a la mezcla de reacción. Se cargó en seco el sílice en una columna de sílice y la cromatografía flash (diclorometano/hexanos 1:1) rindió 0,27 g de 4-isopropil-[1,2,5]tiadiazol-3-il-éster de ácido trifluorometanosulfónico en forma de un aceite.

Preparación 10:4-Isopropil-[1,2,3]tiadiazol

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

**ESQUEMA K**Etapa 1Etil-éster de ácido N'-[1,2-dimetil-prop-(Z)-ilidén]-hidrazincarboxílico

Se añadieron etil-éster de ácido hidrazincarboxílico (4,40 g, 42,2 mmoles) y ácido acético (60 µg, 1,0 mmol) a 20 ml (exceso) de metil-isopropil-cetona y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua (40 ml) y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. Se lavaron los extractos orgánicos agrupados con solución hipersalina, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando 7,25 g de etil-éster de ácido N'-[1,2-dimetil-prop-(Z)-ilidén]-hidrazincarboxílico en forma de un aceite, que se utilizó directamente en la etapa siguiente.

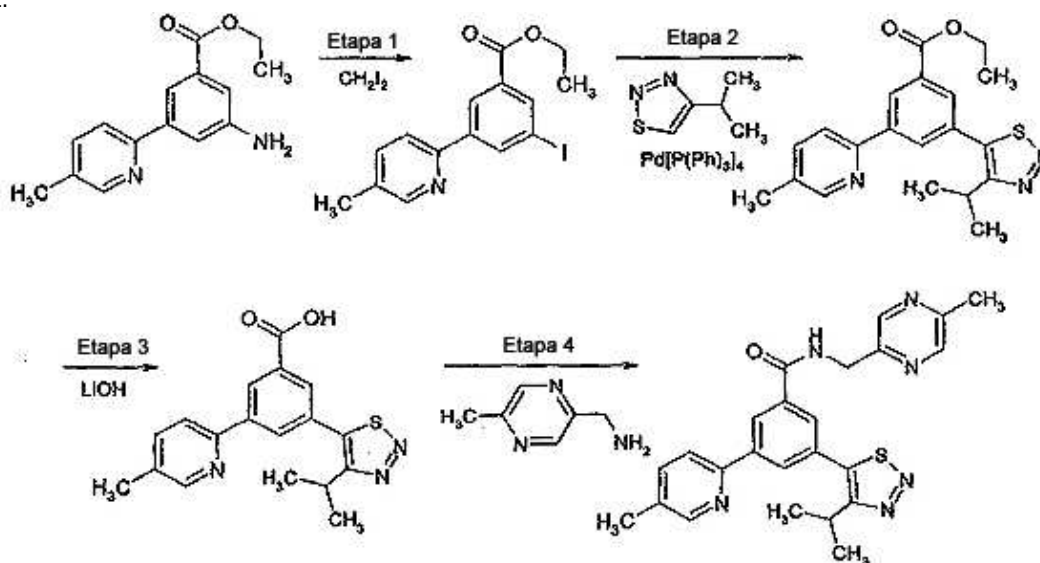
Etapa 24-Isopropil-[1,2,3]tiadiazol

Una mezcla de etil-éster de ácido N'-[1,2-dimetil-prop-(Z)-ilidén]-hidrazincarboxílico (7,2 g, 0,1 mmoles) y cloruro de tionilo (22 ml, 0,3 mmoles) en 1,2-dicloroetano (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se añadió al residuo solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno y los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se cromatografió (EtOAc/hexanos 0% a 10%), proporcionando 5,0 g de 4-isopropil-[1,2,3]tiadiazol como primera fracción. En una segunda fracción como producto secundario se obtuvo etil-éster de ácido 4,5,5-trimetil-1-oxo-1,5-dihidro-1λ⁴-[1,2,3]tiadiazol-2-carboxílico (11,2 g).

Ejemplo 1:

3-(4-isopropil-[1,2,3]tiadiazol-5-il)-N-(5-metil-pirazín-2-ilmetil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida

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



ESQUEMA L

Etapas 1

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

Se añadió etil-éster de ácido 3-amino-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico (3,7 g, 14,45 mmoles) a 50 ml de acetonitrilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se añadió lentamente nitrito de isoamilo (9,7 ml, 72,27 mmoles), seguido de yoduro de metileno (7,0 ml, 86,7 mmoles). La mezcla de reacción se calentó lentamente a 60°C durante 30 minutos y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre agua y acetato de etilo y se separó la fase orgánica, se lavó con agua y solución hipersalina, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida (cloruro de metileno/hexanos 30% a 100%), proporcionando etil-éster de ácido 3-yodo-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico, EM (M+H)=368.

Etapas 2

Etil-éster de ácido 3-(4-isopropil-[1,2,3]tiadiazol-5-il)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico

Una mezcla de etil-éster de ácido 3-yodo-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico (367 mg, 1 mmol), 4-isopropil-[1,2,3]tiadiazol (640 mg, 5 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina) de paladio II (35 mg, 0,03 moles) y acetato potásico (196 mg, 2 mmoles) en 10 ml de DMF se calentó a 120°C y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se transfirió directamente en una columna de sílice y se purificó mediante cromatografía líquida (EtOAc/hexanos 0% a 10%), proporcionando 250 mg de etil-éster de ácido 3-(4-isopropil-[1,2,3]tiadiazol-5-il)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico, EM (M+H)=368.

Etapas 3

ácido 3-(4-isopropil-[1,2,3]tiadiazol-5-il)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico

Una mezcla de etil-éster de ácido 3-(4-isopropil-[1,2,3]tiadiazol-5-il)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico (250 mg, 0,68 mmoles) en 10 ml de THF se enfrió a 0°C y se añadió LiOH (0,5 ml de solución acuosa 2 N). Se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se acidificó con solución acuosa 3 N de HCl hasta un pH de 6. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y las fracciones orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando 200 mg de ácido 3-(4-isopropil-[1,2,3]tiadiazol-5-il)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico, EM (M+H)=340.

Etapa 4

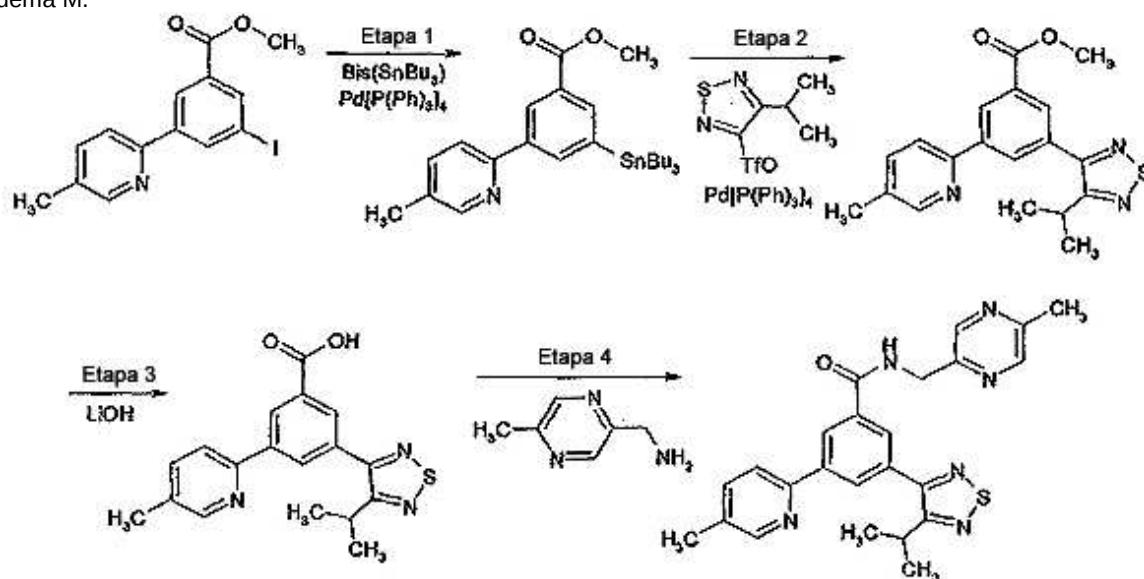
3-(4-isopropil-[1,2,3]tiadiazol-5-il)-N-(5-metil-pirazín-2-ilmetil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida

Se preparó 3-(4-isopropil-[1,2,3]tiadiazol-5-il)-N-(5-metil-pirazín-2-ilmetil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida utilizando el procedimiento de síntesis de amida basado en carbodiimida del Ejemplo 7 en la solicitud publicada de patente nº US2008/004442. Brevemente, se añadieron ácido 3-(4-isopropil-[1,2,3]tiadiazol-5-il)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico, C-(5-metil-pirazín-2-il)-metilamina, EDCI, HOBT y Et₃N a cloruro de metileno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se dividió entre agua y cloruro de metileno. Las capas orgánicas agrupadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash, proporcionando 3-(4-isopropil-[1,2,3]tiadiazol-5-il)-N-(5-metil-pirazín-2-ilmetil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida, EM (M+H)=445.

Ejemplo 2:

3-(4-isopropil-[1,2,3]tiadiazol-3-il)-N-(5-metil-pirazín-2-ilmetil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida

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



ESQUEMA M

Etapa 1

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

Siguiendo de manera general el procedimiento de J. Med. Chem. 50:3380-3387, 2007, metil-éster de ácido 3-yodo-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico (0,619 g, 1,75 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina) de paladio II (0,205 g, 0,175 mmoles) y bis-tributil-estaño (7,126 g, 12,28 mmoles) en 15 ml de tolueno se calentó a 100°C durante 20 horas bajo agitación. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió hielo-agua. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos agrupados se lavaron con agua y solución hipersalina, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc/hexanos 12:1), proporcionando 0,891 g de metil-éster de metil-éster de ácido 3-(5-metil-piridín-2-il)-5-tripropilestananil-benzoico.

Etapa 2Metil-éster de ácido 3-(4-isopropil-[1,2,5]tiadiazol-3-il)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico

- 5 Se suspendieron cloruro de litio (0,094 g) y tetrakis(trifenilfosfina) de paladio II (0,048 g) en THF seco bajo una atmósfera de nitrógeno. A dicha suspensión se añadió una solución de metil-éster de ácido 3-(5-metil-piridín-2-il)-o (0,26 g, 0,942 mmoles) en 6 ml de THF seco. La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 70 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió hielo-agua. Tras una hora, la mezcla se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc/hexanos 17:1), proporcionando 0,118 g de metil-éster de ácido 3-(4-isopropil-[1,2,5]tiadiazol-3-il)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico, EM (M+H)=354.

Etapa 3ácido 3-(4-isopropil-[1,2,5]tiadiazol-3-il)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico

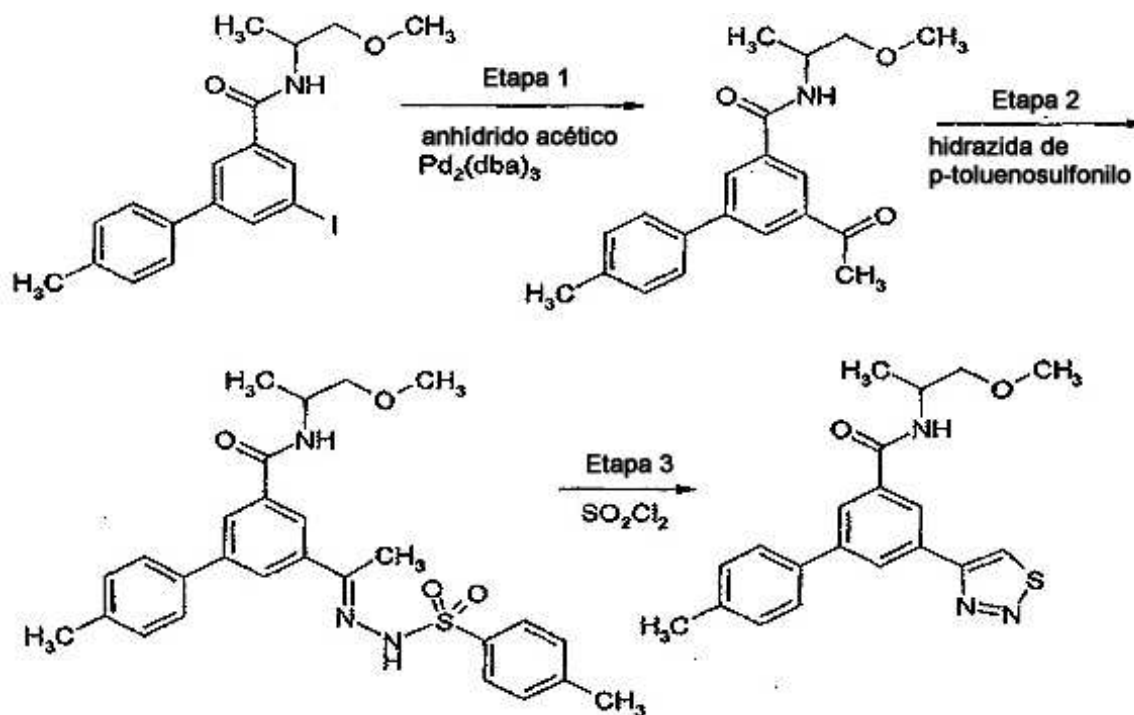
- 15 Siguiendo el procedimiento de la etapa 3 del Ejemplo 1, se hidrolizó metil-éster de ácido 3-(4-isopropil-[1,2,5]tiadiazol-3-il)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico en ácido 3-(4-isopropil-[1,2,5]tiadiazol-3-il)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico, EM (M+H)=340.

Etapa 43-(4-isopropil-[1,2,3]tiadiazol-3-il)-N-(5-metil-pirazín-2-ilmetil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida

- 25 Siguiendo el procedimiento de la etapa 4 del Ejemplo 1, se hizo reaccionar ácido 3-(4-isopropil-[1,2,5]tiadiazol-3-il)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico con C-(5-metil-pirazín-2-il)-metilamina, proporcionando 3-(4-isopropil-[1,2,5]tiadiazol-3-il)-5-(5-metil-pirazín-2-ilmetil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida, EM (M+H)=445.

Ejemplo 3:(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-[1,2,3]tiadiazol-4-il-bifenil-3-carboxílico

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

**ESQUEMA N**

Etapla 1(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-acetil-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

- 5 A una solución bajo agitación de (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-yodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (1,0 g, 1 eq.) en 3 ml de DMF anhidro se añadió LiCl (520 mg, 5 eq.), Pd₂(dba)₃ (18,34mg, 1,3% eq.), DIPEA (0,8545 ml, 2 eq.) y anhídrido acético (1,1636 ml, 5 eq.) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 150°C durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se separó la
- 10 capa orgánica, se lavó con agua y solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash en gel de sílice con hexano-acetato de etilo (8:1 a 2:1), proporcionando (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-acetil-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (538 mg, 75%), EM (M+H)=326.

Etapla 2(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(p-toluenosulfonilhidrazidoacetil)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

- 15 A una solución bajo agitación de (2-metoxi-1-metiletil)-amida de ácido 5-acetil-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (180 mg, 0,554 mmoles) disuelto en 5 ml de etanol se añadió (p-tolilsulfonil)hidrazida (108,6 mg, 0,554 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas. La eliminación del solvente bajo presión reducida proporcionó (2-
- 20 metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(p-toluenosulfonil-hidrazidoacetil)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico en bruto, que se utilizó para la etapa siguiente directamente.

Etapla 3(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-[1,2,3]tiadiazol-4-il-bifenil-3-carboxílico

- 25 Se enfrió cloruro de tionilo puro (7 ml) en un baño de hielo y se añadió (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(p-toluenosulfonilhidrazidoacetil)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico de la etapa 2 en una porción y se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 1,5 horas y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se eliminó el cloruro de tionilo bajo vacío y el residuo se extrajo con EtOAc. La fase
- 30 orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash en gel de sílice, eluyendo con n-hexano-acetato de etilo (2: 1), proporcionando 98 mg de (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-[1,2,3]tiadiazol-4-il-bifenil-3-carboxílico en forma de un sólido ligeramente amarillo (rendimiento: 48,3%), EM (M+H)=368.

Ejemplo 4:Formulaciones

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

Composición para la administración oral

Ingrediente	% p/p
Ingrediente activo	20.0%
Lactosa	79.5%
Estearato de magnesio	0.5%

- 45 Se mezclaron los ingredientes y se dispensaron en cápsulas que contenían aproximadamente 100 mg cada una; una cápsula era aproximadamente una dosis diaria total.

Composición para la administración oral

50

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

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

5 Composición para la administración oral

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

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

10 Formulación parenteral

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

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

Formulación de supositorio

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

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

Formulación tópica

Ingredientes	Gramos
Span 60	2
Tween 60	2
Aceite mineral	5
Petrolato	10
Metilparabén	0,15
Propilparabén	0,05
BHA (hidroxianisol butilado)	0,01
Agua	c,s, 100

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

Formulaciones de spray nasal

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

Ejemplo 5:

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

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

Se añadieron los compuestos de ensayo (disueltos en DMSO a una concentración de 10 mM y diluidos en serie con FB) o vehículo a cada pocillo (25 µl de una solución 4X) y se dejó que se equilibrasen durante 20 minutos a temperatura ambiente. A continuación las placas se introdujeron en el FLIPR y se obtuvo una medición de línea base de la fluorescencia (excitación a 488 nm y emisión a 510-570 nm) durante 10 segundos antes de la adición de 100 µl/pocillo de agonista o vehículo. El agonista era una solución 2X de α, β -meATP que produjo una concentración final de 1 mM (P2X₃) ó 5 mM (P2X_{2/3}). Se midió la fluorescencia durante 2 minutos adicionales a intervalos de 1 segundo tras la adición de agonista. Se llevó a cabo una adición final de yonomicina (5 mM, concentración final) a cada pocillo de la placa de ensayo de FLIPR para establecer la viabilidad celular y fluorescencia máxima del calcio citosólico unido a pigmento. Se midió la fluorescencia máxima en respuesta a la adición de α, β -meATP (en ausencia y en presencia de compuestos de ensayo) y se generaron curvas de inhibición utilizando regresión no lineal. Como control positivo se utilizó PPADS, un antagonista de P2X estándar.

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

Ejemplo 6:

Ensayo *in vivo* de asma y función pulmonar

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

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

Ejemplo 7:

Ensayo de contracción de vejiga inducida por volumen

Se anestesiaron ratas Sprague-Dawley hembra (200 a 300 g) con uretano (1,5 g/kg, s.c.). Los animales fueron traqueotomizados y se canuló una arteria carótida y una vena femoral para la medición de la presión sanguínea y la administración de fármaco, respectivamente. Se llevó a cabo una laparotomía y se ligaron los uréteres y se seccionaron proximalmente a la ligación. Se ligó el meato uretral externo con sutura de seda y se canuló la vejiga urinaria por la cúpula para la infusión de solución salina y la medición de la presión de la vejiga.

Tras un periodo de estabilización de 15 a 30 minutos, la vejiga se infundió con solución salina a temperatura ambiente a 100 ml/min hasta observar contracciones continuas de la vejiga inducidas por volumen (CVIV). A continuación se redujo la tasa de infusión a 3-5 ml/min durante 30 minutos antes de vaciar la vejiga y dejar reposar durante 30 minutos. Todas las infusiones posteriores se llevaron a cabo tal como se indica, excepto en que la tasa

de infusión inferior se mantuvo durante sólo 15 minutos en lugar de 30 minutos. Los ciclos de llenado y vaciado de la vejiga se repitieron hasta que los volúmenes umbral (VU: el volumen necesario para inducir la primera contracción de la vejiga para la micción) variaban en menos de 10% en dos líneas base consecutivas y la frecuencia de contracción no discrepaba en más de 2 contracciones en un periodo de 10 minutos posterior a la tasa de infusión más lenta. Tras establecer VU y CVIV reproducibles, se vació la vejiga y el animal recibió una dosis de fármaco o de vehículo (0,5 ml/kg, i.v.) 3 minutos antes de iniciar la siguiente infusión programada.

Ejemplo 8:

Ensayo de dolor con formalina

Se introdujeron ratas Sprague-Dawley macho (180 a 220 g) en cilindros de metacrilato individuales y se dejó que se aclimasen al ambiente de ensayo durante 30 min. Se administró vehículo, fármaco o control positivo (morfina, 2 mg/kg) subcutáneamente a una dosis de 5 ml/kg. 15 min después de la dosificación se inyectó formalina (al 5% en 50 ml) en la superficie plantar de la pata trasera derecha utilizando una aguja de calibre 26. Las ratas se devolvieron inmediatamente a la cámara de observación. Unos espejos situados en torno a la cámara permitían una observación sin obstáculos de la pata en la que se había inyectado formalina. Un observador ciego a los tratamientos registró la duración del comportamiento nocifensivo de cada animal utilizando un temporizador automático de comportamiento. Se registró el lamido de patas traseras y la agitación/levantamiento separadamente en periodos de 5 min durante un total de 60 min. La suma del tiempo dedicado a lamer o agitar en segundos entre los tiempos 0 y 5 min se consideró la etapa temprana, mientras que la etapa tardía se consideró la suma de los segundos dedicados a lamer o agitar entre 15 y 40 min. Se recogió una muestra de plasma.

Ejemplo 9:

Ensayo de dolor de colon

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

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

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

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

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

Ejemplo 10:Alodinia al frío en ratas con lesión de constricción crónica del nervio ciático

- 5 Se determinaron los efectos de los compuestos de la presente invención sobre la alodinia al frío utilizando el modelo de lesión de constricción crónica (LCC) del dolor neuropático en ratas, en el que se midió la alodinia al frío en un baño de agua fría con un suelo de placa metálica y agua de una profundidad de 1,5 a 2,0 cm y una temperatura de 3°C a 4°C (Gogas K.R. *et al.*, Analgesia 3:1-8, 1997).
- 10 Concretamente se anestesiaron ratas de LCC; se localizó la trifurcación del nervio ciático y se aplicaron 4 ligaduras (gut crómico 4-0 ó 5-0) en torno al nervio ciático próximo a la trifurcación. A continuación se dejó que las ratas se recuperasen de la cirugía. Los días 4 a 7 después de la cirugía las ratas fueron evaluadas inicialmente para alodinia inducida por frío introduciendo individualmente los animales en el baño de agua fría y registraron el número total de levantamientos de la pata lesionada durante un periodo de tiempo de 1 min: Levantan la pata lesionada fuera del agua. No se registraron los levantamientos de pata asociados a la locomoción o recolocación del cuerpo. Las ratas
- 15 que mostraron 5 levantamientos por minuto o más el día 4-7 tras la cirugía se consideró que mostraban alodinia al frío y se utilizaron en los estudios posteriores. En los estudios agudos, se administró por vía subcutánea (s.c.) el compuesto o compuestos de referencia de la presente invención 30 minutos antes de los ensayos. Se determinaron los efectos de la administración repetida de los compuestos de la presente invención sobre la alodinia al frío 14, 20 ó
- 20 38 h después de la última dosis oral del régimen siguiente: administración oral (p.o.) de vehículo, referencia o de un compuesto de la presente invención a intervalos de ~12 h (BID) durante 7 días.

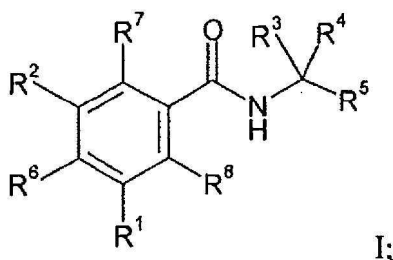
Ejemplo 11:Dolor de cáncer hueso en ratones C3H/HeJ

- 25 Se determinaron los efectos de los compuestos de la presente invención sobre el dolor óseo entre los días 7 y 18 tras la inyección intramedular de células de sarcoma 2472 en el fémur distal de ratones C3H/HeJ.
- 30 Concretamente, se cultivaron células tumorales NCTC 2472 (American Type Culture Collection, ATCC), las cuales se ha demostrado previamente que forman lesiones líticas en el hueso tras la inyección intramedular, y se mantuvieron siguiendo las recomendaciones de la ATCC. Se inyectaron aproximadamente 10⁵ células directamente en la cavidad medular del fémur distal en ratas C3H/HeJ anestesiadas. Desde aproximadamente el día 7, se evaluaron los ratones para comportamientos nocifensivos espontáneos (evitación y defensa), comportamientos
- 35 nocifensivos inducidos por palpación (evitación y defensa), defensa ambulatoria forzada y utilización de las extremidades. Se determinaron los efectos de los compuestos de la presente invención tras una única administración aguda (s.c.) el día 7-día 15. Además, se determinaron los efectos de la administración repetida (BID) de compuestos de la presente invención entre los días 7 y 15 en la primera hora posterior a la primera dosis los días 7, 9, 11, 13 y 15.

40

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:



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

- R^1 es tiadiazolilo sustituido opcionalmente,
 R^2 es fenilo sustituido opcionalmente, piridinilo sustituido opcionalmente,
 pirimidinilo sustituido opcionalmente, piridazinilo sustituido opcionalmente o
 tiofenilo sustituido opcionalmente,
 R^3 es hidrógeno, alquilo- C_{1-6} o ciano,
 R^4 es hidrógeno o alquilo- C_{1-6} ,
 R^5 es alquilo- C_{1-6} , haloalquilo- C_{1-6} , alquiloxi- C_{1-6} -alquilo- C_{1-6} , hidroxialquilo- C_{1-6} , N-alquilamino- C_{1-6} ,
 N,N-dialquilamino- C_{1-4} , cicloalquilo- C_{3-7} , arilo, heteroarilo, heterocíclico, cicloalquil- C_{3-7} -alquilo- C_{1-6} ,
 heteroarilalquilo- C_{1-6} , heterociclilalquilo- C_{1-6} , aril-alquilo- C_{1-6} , ariloxi-alquilo- C_{1-6} , $-(CR^aR^b)_m-C(O)-R^8$, en
 los que:
 m es 0 ó 1;
 R^a y R^b , cada uno independientemente, es hidrógeno o alquilo- C_{1-6} , y R^8 es hidrógeno, alquilo- C_{1-6} ,
 cicloalquilo- C_{3-7} , arilo, heteroarilo, heterocíclico, cicloalquil- C_{3-7} -alquilo- C_{1-6} , aril-alquilo, heteroaril-alquilo- C_{1-6} ,
 heterociclil-alquilo- C_{1-6} ,
 cicloalquiloxi- C_{3-7} , ariloxi, heteroariloxi, heterocicliloxi, cicloalquiloxi- C_{3-7} -alquilo- C_{1-6} , ariloxi- C_{1-6} alkyl;
 heteroariloxi-alquilo- C_{1-6} , heterocicliloxi-alquilo- C_{1-6} , o $-NR^9R^{10}$, en los que:
 R^9 es hidrógeno o alquilo- C_{1-6} , y
 R^{10} es hidrógeno, alquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-7} , arilo, heteroarilo, heterocíclico, cicloalquil- C_{3-7} -alquilo- C_{1-6} ,
 aril-alquilo- C_{1-6} , heteroarilalquilo o heterociclil-alquilo- C_{1-6} , y
 R^6 , R^7 y R^8 , cada uno independientemente, es hidrógeno, alquilo- C_{1-6} , alquiloxi- C_{1-6} , halo, haloalquilo- C_{1-6}
 o ciano.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es tiadiazolilo sustituido una vez con alquilo C_{1-6} seleccionado de entre metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopropilmetilo.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es [1,2,3]tiadiazol-4-ilo sustituido opcionalmente o [1,2,3]tiadiazol-5-ilo sustituido opcionalmente o [1,2,5]tiadiazol-3-ilo sustituido opcionalmente.

4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es [1,2,3]tiadiazolil-5-ilo o [1,2,3]tiadiazol-3-ilo, sustituido opcionalmente con metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, ciclopropilo o ciclopropilmetilo.

5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es 4-isopropil-[1,2,5]tiadiazol-3-ilo ó 4-isopropil-[1,2,3]tiadiazol-5-ilo.

6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^2 es fenilo sustituido en la posición 4 con metilo o halo y sustituido opcionalmente en las posiciones 2 y 6 con halo.

7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^2 es piridín-2-ilo sustituido con metilo o halo en la posición 5.

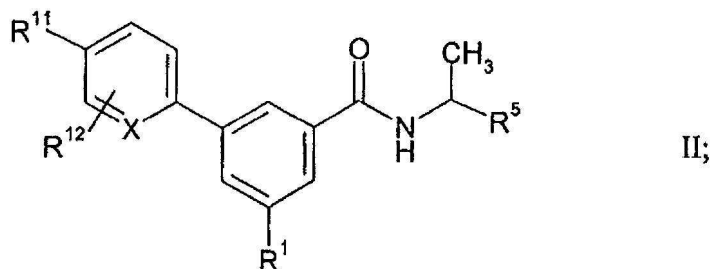
8. Compuesto según la reivindicación 1, en el que uno de entre R^3 y R^4 es alquilo- C_{1-6} y el otro es hidrógeno, o ambos son hidrógenos.

9. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^5 es heteroaril-alquilo- C_{1-6} , en el que el heteroarilo se selecciona de entre piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo y alquilo- C_{1-6} es metilo.

10. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R⁵ es hidroximetilo, metoximetilo, pirazín-2-ilo, 5-metil-pirazín-2-ilo, 6-metil-piridazín-3-ilo, o en el que R⁵ es hidroximetilo, metoximetilo, 5-metil-pirazín-2-ilo, 2-metilo-pirimidín-5-ilo ó 5-metil-pirimidín-2-ilo.

5 11. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno.

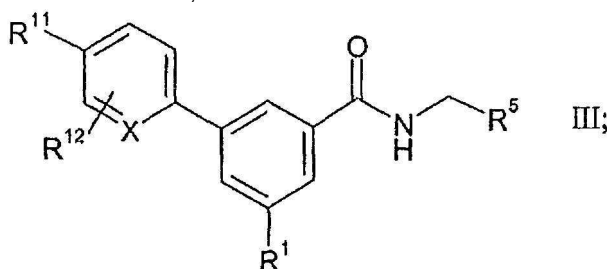
12. Compuesto según la reivindicación 1, de fórmula II:



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

X es C o N,
R¹¹ y R¹² e, cada uno independientemente, es hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, alquilo-C₁₋₆, halo, haloalquilo-C₁₋₆, halo-alcoxi-C₁₋₆,
15 alquil-C₁₋₆-sulfonilo o ciano, y
R¹ y R⁵ son tal como se definen en la presente memoria.

13. Compuesto según la reivindicación 1, de fórmula III:



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

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

14. Composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

15. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la utilización en un método de tratamiento de dolor genitourinario y enfermedades, condiciones y trastornos inflamatorios, gastrointestinales y respiratorios.

16. Compuesto para la utilización según la reivindicación 15 para la utilización en un método de tratamiento de una enfermedad del tracto urinario seleccionada de entre capacidad reducida de la vejiga, micción frecuente, incontinencia imperiosa, 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 del dolor pélvico, prostatodinia, cistitis o hipersensibilidad idiopática de la vejiga, o una condición de dolor seleccionada de entre dolor inflamatorio, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemaduras, migraña o cefales de racimo, lesión nerviosa, neuritis, neuralgias, envenenamiento, lesión isquémica, cistitis intersticial, dolor del cáncer, infección vírica, parasitaria o bacteriana, lesión post-traumática o dolor asociado al síndrome del intestino irritable, o un trastorno respiratorio seleccionado de entre trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC), asma y broncoespasmo.

17. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del dolor genitourinario y enfermedades, condiciones y trastornos inflamatorios, gastrointestinales y respiratorios.