

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 542 245**

51 Int. Cl.:

C07D 249/06 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 13/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2008 E 12195604 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2015 EP 2607356**

54 Título: **Derivados de arilamida sustituido con triazol y su utilización como antagonistas del receptor purinérgico P2x3 y/o P2x2/3**

30 Prioridad:

17.12.2007 US 7890 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.08.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 542 245 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

Derivados de arilamida sustituido con triazol y su utilización como antagonistas del receptor purinérgico P2x3 y/o P2x2/3

Esta invención pertenece a los compuestos útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas con los receptores purinérgicos P2X, y más particularmente a los antagonistas de P2X₃ y/o P2X_{2/3} para su uso en el tratamiento de enfermedades, condiciones y trastornos genitourinarios, relacionados con el dolor, inflamatorios, gastrointestinales y respiratorios.

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

Las purinas, actuando a través de purinorreceptores extracelulares, están implicadas por tener una gran variedad de funciones fisiológicas y patológicas (véase, Bumstock (1993) *Drug Dev. Res.* 28:195-206). El ATP, y en menor medida, la adenosina, pueden estimular las terminaciones nerviosas sensoriales que resulta en dolor intenso y un aumento pronunciado en la descarga del nervio sensorial. Los receptores de ATP se han clasificado en dos familias principales, los purinorreceptores P2Y y P2X, en base a la estructura molecular, mecanismos de transducción y caracterización farmacológica. Los purinorreceptores P2Y son receptores acoplados a proteínas G, mientras que los purinorreceptores P2X son una familia de canales catiónicos regulados por ATP. Los receptores purinérgicos, en particular, los receptores P2X, son conocidos por formar homomultímeros o heteromultímeros. Hasta la fecha, se han clonado, los cDNA de varios subtipos de receptores P2X incluyendo: seis receptores homoméricos, P2X₁; P2X₂; P2X₃; P2X₄; P2X₅; y P2X₇; y tres receptores heteroméricos P2X_{2/3}, P2X_{4/6}, y P2X_{1/5} (véase, por ejemplo, Chen et al (1995) *Nature* 377:428-431; Lewis et al (1995) *Nature* 377:432-435; y Bumstock (1997) *Neuropharmacol.* 36:1127-1139). La estructura cromosómica y el mapeo genómico de la subunidad del receptor de P2X₃ de ratón también se ha descrito (Souslova et al. (1997) *Gene* 195:101-111). In vitro, la co-expresión de las subunidades de los receptores P2X₂ y P2X₃ es necesaria para producir corrientes reguladas por ATP con las propiedades observadas en algunas neuronas sensoriales (Lewis et al. (1995) *Nature* 377:432-435).

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

Evidencias recientes también sugieren un papel de la ATP endógena y de los receptores purinérgicos en las respuestas nociceptivas en ratones (Tsuda et al. (1999) *Br. J. Pharmacol.* 128:1497-1504). La activación inducida por ATP de los receptores P2X en terminales nerviosas ganglionares de la raíz dorsal en la médula espinal se ha demostrado que estimula la liberación de glutamato, un neurotransmisor clave implicado en la señalización nociceptiva (Gu y MacDermott, *Nature* 389:749-753 (1997)). Los receptores P2X₃ se han identificado en las neuronas nociceptivas en la pulpa dental (Cook et al., *Nature* 387:505-508 (1997)). El ATP liberado de las células dañadas puede así conducir al dolor mediante la activación de los receptores que contienen P2X₃ y / o P2X_{2/3} en las terminaciones nerviosas sensoriales nociceptivas. Esto es coherente con la inducción de dolor por el ATP aplicado por vía intradérmica en el modelo humano de la base de ampolla (Bleehen, *Br. J. Pharmacol.* 62:573-577 (1978)). Los antagonistas de P2X han demostrado ser analgésicos en modelos animales (Driessen y Starke, *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 350:618-625 (1994)). Esta evidencia sugiere que P2X₂ y P2X₃ están implicados en la nocicepción, y que los moduladores de los receptores P2X son potencialmente útiles como analgésicos.

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

Brouns et al. (*Am J Respir Cell Mol Biol.* (2000) 23:52-61) encontraron que los receptores de P2X₃ se expresan en los órganos neuroepiteliales pulmonares (NEB), que implican el receptor en la transmisión del dolor en el pulmón.

Más recientemente, otros han implicado a los receptores P2X₂ y P2X₃ en la detección de la pO₂ en NEB pulmonares (Rong et al., J. Neurosci (2003) 23 (36):11315-21). WO2007/020194 proporciona compuestos que son moduladores de P2X₃ útiles para el tratamiento de dolor y trastornos genitourinarios, gastrointestinales, y respiratorios.

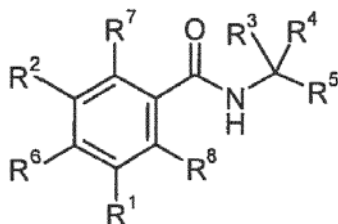
5 En consecuencia, existe una necesidad de compuestos que actúan como moduladores de los receptores P2X, incluyendo antagonistas de receptores P2X₃ y P2X_{2/3}, así como la necesidad de métodos de tratamiento de enfermedades, condiciones y trastornos mediados por receptores P2X₃ y/o P2X_{2/3}. La presente invención satisface estas necesidades, así como otras.

10 La invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

(2-metoxi-1-metil- etil)-amida del ácido 4'-metil-5-[1,2,3]triazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 (2-metoxi-1-metil-etil) -amida del ácido 4'-metil-5- (5-metil- [1,2,3] triazol-1-il) bifenil-3-carboxílico,
 ((R)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 4'-metil-5- (5-metil- [1,2,3] triazol-1-il) bifenil-3-carboxílico,
 15 ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-(5-isopropil-[1,2,3] triazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 (2-metoxi-1-metil-etil) -amida del ácido 5-(5-isopropil-[1,2,3] triazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 ((R)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-(5-isopropil-[1,2,3] triazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 (2-hidroxi-1-metil-etil) -amida del ácido 5-(5-isopropil-[1,2,3] triazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 4'-metil-5-(5-metil-[1,2,3] triazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico,
 20 ((R)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 2'-fluoro-5-(5-isopropil-[1,2,3] triazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 (2-hidroxi-1-metil-etil) -amida del ácido 2'-fluoro-5-(5-isopropil-[1,2,3]-1-il triazol)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, y
 ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 2'-fluoro-5-(5-isopropil-[1,2,3] triazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico.

Para los compuestos de referencia de fórmula I:

25



I;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

30 R¹ es triazolilo opcionalmente sustituido;
 R² es fenilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, piridazinilo opcionalmente sustituido o tiofenilo opcionalmente sustituido;
 R³ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; heteroalquilo C₁₋₆; o ciano;
 R⁴ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; o heteroalquilo C₁₋₆;
 35 o R³ y R⁴ junto con el átomo al que están unidos pueden formar un anillo carbocíclico C₃₋₆;
 R⁵ es alquilo C₁₋₆; heteroalquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆; N- alquilamino C₁₋₆; N, N-di-(alquil C₁₋₆)amino; cicloalquilo C₃₋₇; arilo; heteroarilo; heterociclilo; cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆; heteroarilalquilo C₁₋₆; heterociclilalquilo C₁₋₆; arilalquilo C₁₋₆; ariloxialquilo C₁₋₆; -(CR³R^b)_m-C(O)-R⁸ⁱ en la que m es 0 o 1; R^a y R^b son cada uno independientemente hidrógeno; o alquilo C₁₋₆; y R⁸ⁱ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; heteroalquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₇; arilo; heteroarilo; heterociclilo; cicloalquilo C₃₋₇- alquilo C₁₋₆; arilalquilo C₁₋₆; heteroarilalquilo C₁₋₆; heterociclilalquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₇; ariloxi; heteroariloxi; heterocicliloxi; cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆; ariloxi-alquilo C₁₋₆; heteroariloxialquilo C₁₋₆; heterocicliloxialquilo C₁₋₆; o -NR⁹R¹⁰, donde R⁹ es hidrógeno; o alquilo C₁₋₆; y R¹⁰ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; heteroalquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₇; arilo; heteroarilo; heterociclilo; cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆; arilalquilo C₁₋₆; heteroaril alquilo C₁₋₆; o heterociclilalquilo C₁₋₆;
 40 o R⁴ y R⁵ junto con el átomo al que están unidos pueden formar un anillo carbocíclico C₃₋₆ que está opcionalmente sustituido con hidroxilo;
 o R⁴ y R⁵ junto con el átomo al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico C₄₋₆ que contiene uno o dos heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente entre O, N y S;
 50 o R³, R⁴ y R⁵ junto con el átomo al que están unidos pueden formar un heteroarilo de seis miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, y que está opcionalmente sustituido con halo, amino o alquilo C₁₋₆; y R⁶, R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆; halo; haloalquilo C₁₋₆; o ciano.

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

55

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos usados en esta solicitud, incluyendo la descripción y reivindicaciones, tienen las siguientes definiciones. Cabe señalar que, tal como se utiliza en la especificación y las

reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

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

"Alquilo" significa la porción hidrocarburo saturada monovalente, lineal o ramificada, que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de uno a doce átomos de carbono. "Alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo de uno a seis átomos de carbono, es decir alquilo C₁-C₆. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, n-hexilo, octilo, y dodecilo.

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

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

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

"Alcoxi" y "alquiloxi", que pueden utilizarse indistintamente, significan una porción de la fórmula -OR, en donde R es una porción alquilo como se define en el presente documento. Los ejemplos de porciones alcoxi incluyen metoxi, etoxi, e isopropoxi.

"Alcoxialquilo" significa una porción de la fórmula R^a-O-R^b, en la que R^a es alquilo y R^b es alquilenilo tal como se define en el presente documento. Grupos alcoxialquilo ejemplares incluyen, a modo de ejemplo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 1-metil-2-metoxietilo, 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo, y 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo.

"Alquilcarbonilo" significa una porción de la fórmula -R'-R", en la que R' es oxo y R" es alquilo tal como se define en el presente documento.

"Alquilsulfonilo" significa una porción de la fórmula -R'-R", en la que R' es -SO₂- y R" es alquilo tal como se define en el presente documento.

"Alquilsulfonilalquilo" significa una porción de la fórmula -R'-R"-R"" en la que R' es alquilenilo, R" es -SO₂- y R"" es alquilo tal como se define en el presente documento.

"Amino" significa una porción de la fórmula -NRR' donde R y R' son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo como se define en el presente documento. "Amino" incluye por tanto "alquilamino" (donde uno de R y R' es alquilo y el otro es hidrógeno) y "dialquilamino" (donde R y R' son ambos alquilo).

"Alcoxiamino" significa una porción de la fórmula -NR-OR' en en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es alquilo como se define en el presente documento.

"Alquilsulfanilo" significa una porción de la fórmula -SR en en la que R es alquilo como se define en el presente documento.

"Aminoalquilo" significa un grupo-R-R' en en el que R' es amino y R es alquilenilo tal como se define en el presente documento. "Aminoalquilo" incluye aminometilo, aminoetilo, 1-aminopropilo, y 2-aminopropilo. La porción amino del "aminoalquilo" puede estar sustituida una o dos veces con alquilo para proporciona "alquilaminoalquilo" y "dialquilaminoalquilo", respectivamente. "Alquilaminoalquilo" incluye metilaminometilo, metilaminoetilo, metilaminopropilo, y etilaminoetilo. "Dialquilaminoalquilo" incluye dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dimetilaminopropilo, y N-metil-N-etilaminoetilo.

"Aminoalcoxi" significa un grupo -OR-R' en el que R' es amino y R es alquilenilo tal como se define en el presente documento.

"Alquilsulfonilamido" significa una porción de la fórmula -NR'SO₂-R en la que R es alquilo y R' es hidrógeno o alquilo.

"Aminocarboniloxialquilo" o "carbamilalquilo" significa un grupo de la fórmula -R-O-C(O)-NR'R" en en la que R es alquilenilo y R', R" son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo como se define en el presente documento.

"Alquinilalcoxi" significa un grupo de la fórmula -O-R-R' en la que R es alquilenilo y R' es alquinilo como se define aquí.

"Antagonista" se refiere a un compuesto que disminuye o impide la acción de otro compuesto o sitio receptor.

5 "Ariilo" significa una porción hidrocarburo aromático cíclico monovalente que consiste de un anillo aromático mono-, bi- o tricíclico. El grupo ariilo puede estar opcionalmente sustituido como se define en el presente documento. Los ejemplos de porciones ariilo incluyen fenilo, naftilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azuleno, oxidifenilo, bifenilo, metilendifenilo, aminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo, difenilisopropilideno, benzodioxano, benzofuranilo, benzodioxililo, benzopirano, benzoxazinilo, benzoxazonilo, benzopiperidino, benzopiperazino, benzopirrolidino, benzomorfolino, metilendioxifenilo, y etilendioxifenilo opcionalmente sustituidos, incluidos los derivados parcialmente hidrogenados de los mismos.

15 "Ariilalquilo" y "aralquilo", que pueden utilizarse indistintamente, significan un radical $-R^aR^b$ en el que R^a es un grupo alquileo y R^b es un grupo ariilo tal como se define en el presente documento; por ejemplo, fenilalquilo tal como se define en el presente documento; por ejemplo, fenilalquilo tal como se define en el presente documento.

"Ariilsulfonilo" significa un grupo de la fórmula $-SO_2-R$ en la que R es ariilo como se define aquí.

"Ariiloxi" significa un grupo de la fórmula $-OR$ en el que R es ariilo tal como se define en el presente documento.

20 "Aralquiloxi" significa un grupo de la fórmula $-O-R-R'$ en el que R es alquileo y R' es ariilo tal como se define en el presente documento.

"Cianoalquilo" significa una porción de la fórmula $-R'-R''$, en la que R' es alquileo tal como se define en el presente documento y R'' es ciano o nitrilo.

25 "Cicloalquilo" significa una porción carbocíclica saturada monovalente que consiste de anillos mono- o bicíclicos. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, en donde cada sustituyente es independientemente hidroxilo, alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo, amino, monoalquilamino, o dialquilamino, a menos que se indique expresamente lo contrario. Los ejemplos de porciones cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo, incluidos los derivados parcialmente insaturados de los mismos.

"Cicloalquilalquilo" significa una porción de la fórmula $-R'-R''$, en la que R' es alquileo y R'' es cicloalquilo como se define aquí.

35 "Heteroalquilo" significa un radical alquilo como se define aquí en donde uno, dos o tres átomos de hidrógeno han sido reemplazados con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en $-OR^a$, $-NR^bR^c$, y $-S(O)_nR^d$ (donde n es un número entero de 0 a 2), con el entendimiento de que el punto de unión del radical heteroalquilo es a través de un átomo de carbono, en el que R^a es hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo; R^b y R^c son independientemente uno del otro hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo; y cuando n es 0, R^d es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo, y cuando n es 1 o 2, R^d es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, acilamino, monoalquilamino, o dialquilamino. Los ejemplos representativos incluyen 2-hidroxietilo, 3-hidroxiopropilo, 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxiopropilo, 1-hidroximetiletilo, 3-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-hidroxi-1-metilpropilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilsulfonietilo, aminosulfonilmetilo, aminosulfonietilo, aminosulfonilpropilo, metilaminosulfonilmetilo, metilaminosulfonietilo, y metilaminosulfonilo-propilo.

50 "Heteroarilo" significa un radical monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos de anillo, que tiene al menos un anillo aromático que contiene uno, dos, o tres heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O, o S, los átomos de anillo restantes son C, con el entendimiento de que el punto de unión del radical heteroarilo estará en un anillo aromático. El anillo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido como se define en el presente documento. Los ejemplos de porciones heteroarilo incluyen imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, tienilo, benzotienilo, tiofenilo, furanilo, piranilo, piridilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzotiofuranilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzopirano, indolilo, isoindolilo, triazolilo, triazinilo, quinoxalino, purinilo, quinazolinilo, quinolinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepinilo, diazepinilo, y acridinilo opcionalmente sustituidos, incluyendo derivados parcialmente hidrogenados de los mismos.

55 "Heteroarilalquilo" o "heteroaralquilo" significa un grupo de la fórmula $-R-R'$ en el que R es alquileo y R' es heteroarilo como se define aquí.

60 "Heteroarilsulfonilo" significa un grupo de la fórmula $-SO_2-R$ en el que R es heteroarilo como se define aquí.

"Heteroariloxi" significa un grupo de la fórmula $-OR$ en el que R es heteroarilo tal como se define en el presente documento.

65

"Heteroaralquilo" significa un grupo de la fórmula -O-R-R" en el que R es alquileo y R' es heteroarilo como se define aquí.

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

10 "Haloalquilo" significa alquilo tal como se define en el presente documento en el que uno o más hidrógeno ha sido sustituido con el mismo o diferente halógeno. Los ejemplos de haloalquilos incluyen -CH₂Cl, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃, y perfluoroalquilo (por ejemplo, -CF₃).

"Haloalcoxi" significa una porción de la fórmula -OR, en la que R es una porción haloalquilo como se define aquí. Un ejemplo de haloalcoxi es difluorometoxi.

15 "Heterocicloamino" significa un anillo saturado en el que al menos un átomo del anillo es N, NH o N-alquilo y los restantes átomos del anillo forman un grupo alquileo.

20 "Heterociclilo" significa una porción saturada monovalente, que consiste de uno a tres anillos, que incorpora uno, dos, o tres o cuatro heteroátomos (elegidos entre nitrógeno, oxígeno o azufre). El anillo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido como se define en el presente documento. Los ejemplos de porciones heterociclilo incluyen piperidinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo, homopiperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinucidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, tiadiazolilidinilo, benzotiazolidinilo, benzoazolidinilo, dihidrofurilo, tetrahidrofurilo, dihidropirano, tetrahidropirano, tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfóxido, tiamorfolinilsulfona, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, y tetrahidroisoquinolinilo.

25 "Heterocicilalquilo" significa una porción de la fórmula -R-R' en la que R es alquileo y R' es heterociclilo tal como se define en el presente documento.

30 "Heterociciloxi" significa una porción de la fórmula -OR en la que R es heterociclilo tal como se define en el presente documento.

"Heterocicilalcoxi" significa una porción de la fórmula -O-R' en la que R es alquileo y R' es heterociclilo tal como se define en el presente documento.

35 "Hidroxi-alcoxi" significa una porción de la fórmula -OR en el que R es hidroxialquilo como se define aquí.

"Hidroxi-alquilamino" significa una porción de la fórmula -NR-R' en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es hidroxialquilo como se define aquí.

40 "Hidroxi-alquilaminoalquilo" significa una porción de la fórmula -R-NR'-R" en la que R es alquileo, R' es hidrógeno o alquilo, y R" es hidroxialquilo como se define aquí.

"Hidroxicarbonilalquilo" o "carboxialquilo" significa un grupo de la fórmula -R-(CO)-OH en la que R es alquileo tal como se define en el presente documento.

45 "Hidroxi-alquiloalquilo" o "hidroxi-alcoxicarbonilalquilo" significa un grupo de la fórmula -R-C(O)-O-R-OH en donde cada R es alquileo y puede ser el mismo o diferente.

50 "Hidroxi-alquilo" significa una porción alquilo como se define aquí, sustituido con uno o más, preferiblemente uno, dos o tres grupos hidroxilo, siempre que el mismo átomo de carbono no lleve más de un grupo hidroxilo. Los ejemplos representativos incluyen hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-hidroxil-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo.

55 "Hidroxicicloalquilo" significa una porción cicloalquilo como se define aquí en donde uno, dos o tres átomos de hidrógeno en el radical cicloalquilo han sido reemplazados con un sustituyente hidroxilo. Los ejemplos representativos incluyen 2-, 3-, y 4-hidroxiciclohexilo.

60 "Urea" o "ureido" significa un grupo de la fórmula -NR'-C(O)-NR"R"" en la que R', R" y R"" son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

"Carbamato" significa un grupo de la fórmula -OC(O)-NR'R" en la que R' y R" son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

65 "Carboxi" significa un grupo de la fórmula -OC(O)-OH.

"Sulfonamido" significa un grupo de la fórmula $-SO_2-NR'R''$ en la que R' , R'' y R''' son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

5 "Opcionalmente sustituido", cuando se usa en asociación con "arilo", "fenilo", "heteroarilo", "cicloalquilo" o "heterociclilo", significa un arilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo que está opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes, preferiblemente uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, hidroxialquilo, halo, nitro, ciano, hidroxi, alcoxi, amino, acilamino, mono-alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, $-COR$, $-SO_2R$ (donde R es hidrógeno, alquilo, fenilo o fenilalquilo), $-(CR'R'')_n-COOR$ (donde n es un número entero de 0 a 5, R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo, y R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo), o $-(CR'R'')_n-CONR^aR^b$ (donde n es un número entero de 0 a 5, R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo, y R^a y R^b son, independientemente el uno de otro, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo). Ciertos sustituyentes opcionales preferidos para "arilo", "fenilo", "heteroarilo", "cicloalquilo" o "heterociclilo" incluyen alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, ciano, amino y alquilsulfonilo. Los sustituyentes más preferidos son metilo, fluoro, cloro, trifluorometilo, metoxi, amino y metanosulfonilo. Los sustituyentes más preferidos son metilo, fluoro, cloro, trifluorometilo, metoxi, amino y metanosulfonilo.

20 "Grupo saliente" significa el grupo con el significado convencionalmente asociado con éste en química orgánica sintética, es decir, un átomo o grupo desplazable bajo condiciones de reacción de sustitución. Ejemplos de grupos salientes incluyen halógeno, alcano- o arilensulfonilo, tal como metanosulfonilo, etanosulfonilo, tiometilo, bencenosulfonilo, tosilo, y tienilo, dihalofosfinoilo, bencilo opcionalmente sustituido, isopropilo, y acilo.

"Modulador" significa una molécula que interacciona con una diana. Las interacciones incluyen agonista y antagonista, como se define aquí.

25 "Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia descrito a continuación pueden producirse pero no de forma necesaria y que la descripción incluye casos en los que ocurra el evento o circunstancia y casos en los que no sea así.

30 "Enfermedad" y "estado de enfermedad" significa cualquier enfermedad, condición, síntoma, trastorno o indicación.

35 "Disolvente orgánico inerte" o "disolvente inerte" significa que el disolvente es inerte bajo las condiciones de la reacción que se describen junto con el mismo, incluyendo por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, N, N-dimetilformamida, cloroforno, cloruro de metileno o diclorometano, dicloroetano, éter dietílico, acetato de etilo, acetona, metil etil cetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, terc-butanol, dioxano, y piridina. A menos que se especifique lo contrario, los disolventes utilizados en las reacciones de la presente invención son disolventes inertes.

40 "Farmacéuticamente aceptable" significa que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica, y ni biológicamente ni de otra manera indeseable e incluye que es aceptable para uso veterinario así como uso farmacéutico humano.

"Sales farmacéuticamente aceptables" de un compuesto significa sales que son farmacéuticamente aceptables, como se define aquí, y que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales incluyen:

45 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 hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, 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 las sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ión alcalinotérreo, o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica o inorgánica. Las bases orgánicas aceptables incluyen dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina, y trometamina. Las bases inorgánicas aceptables incluyen hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio e hidróxido de sodio.

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

65 Debe entenderse que todas las referencias a sales o sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas de adición de solvente (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) como se define aquí, de la misma sal de adición de ácido.

"Grupo protector" significa el grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo en un compuesto multifuncional tal que una reacción química puede llevarse a cabo selectivamente en otro sitio reactivo no protegido en el significado

- convencionalmente asociado con éste en la química sintética. Ciertos procesos de esta invención se basan en grupos protectores para bloquear el nitrógeno reactivo y / o átomos de oxígeno presentes en los reactivos. Por ejemplo, los términos "grupo protector de amino" y "grupo protector de nitrógeno" se utilizan aquí de forma intercambiable y se refieren a aquellos grupos orgánicos destinados a proteger el átomo de nitrógeno contra reacciones indeseables durante los procedimientos sintéticos. Los grupos protectores de nitrógeno ejemplares incluyen trifluoroacetilo, acetamido, bencilo (Bn), benciloxicarbonilo (carbobenciloxi, CBZ), p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, y terc-butoxicarbonilo (BOC). El experto en la técnica sabrá cómo elegir un grupo para facilitar la eliminación y para la capacidad de resistir las siguientes reacciones.
- "Solvatos" significa formas de adición de disolvente que contienen cantidades estequiométricas o bien no estequiométricas de disolvente. Algunos compuestos tienen una tendencia a atrapar una proporción molar fija de moléculas de solvente en el estado sólido cristalino, formando así un solvato. Si el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato, cuando el disolvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman por la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en las que el agua retiene su estado molecular como H₂O, tal combinación es capaz de formar uno o más hidratos.
- "Sujeto" significa mamíferos y no mamíferos. Mamíferos significa cualquier miembro de la clase de los mamíferos, incluidos los seres humanos; primates no humanos tales como chimpancés y otras especies de simios y de monos; animales de granja 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 conejillos de indias. Ejemplos de no mamíferos incluyen aves. El término "sujeto" no denota una edad o sexo particular.
- "Trastornos del tracto urinario" o "uropatía" que se utiliza de forma intercambiable con "síntomas del tracto urinario" significa los cambios patológicos en el tracto urinario. Los ejemplos de trastornos del tracto urinario incluyen incontinencia, hipertrofia prostática benigna (HBP), prostatitis, hiperreflexia del detrusor, obstrucción de la salida, frecuencia urinaria, nicturia, urgencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad pélvica, incontinencia de urgencia, uretritis, prostatodinia, cistitis, e hipersensibilidad idiopática de la vejiga.
- "Estados de enfermedad asociados con el tracto urinario" o "estados de enfermedad del tracto urinario" o "uropatía" que se utiliza de manera intercambiable con "síntomas del tracto urinario" significan los cambios patológicos en el tracto urinario o disfunción del músculo liso de la vejiga urinaria o su inervación causando un trastorno del almacenamiento o del vaciado. Los síntomas del tracto urinario incluyen vejiga hiperactiva (también conocida como hiperactividad del detrusor), obstrucción de la salida, insuficiencia de salida e hipersensibilidad pélvica.
- "Vejiga hiperactiva" o "hiperactividad del detrusor" incluye los cambios manifestados sintomáticamente como urgencia, frecuencia, capacidad vesical alterada, incontinencia, umbral de micción, contracciones inestables de la vejiga, espasticidad del esfínter, hiperreflexia del detrusor (vejiga neurogénica), e inestabilidad del detrusor.
- "Obstrucción de la salida" incluye la hipertrofia benigna de próstata (HBP), la estenosis de uretra, los tumores, las tasas de flujo bajas, dificultad para iniciar la micción, urgencia y dolor suprapúbico.
- "Insuficiencia de la salida" incluye hipermovilidad uretral, deficiencia intrínseca del esfínter, incontinencia mixta, e incontinencia de esfuerzo.
- "Hipersensibilidad pélvica" incluye dolor pélvico, cistitis intersticial (celular), prostatodinia, prostatitis, vulvodinia, uretritis, orquialgia y vejiga hiperactiva.
- "Trastorno respiratorio" o "enfermedad respiratoria" se refiere a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, y broncoespasmo.
- "Trastorno gastrointestinal" ("trastorno GI") se refiere al síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), el cólico biliar y otros trastornos biliares, el cólico renal, SII diarrea dominante, y el dolor asociado con distensión gastrointestinal.
- "El dolor" incluye dolor inflamatorio; dolor quirúrgico; dolor visceral; dolor dental; dolor premenstrual; dolor central; dolor debido a quemaduras; migraña o dolores de cabeza en racimo; lesión del nervio; neuritis; neuralgias; envenenamiento; lesión isquémica; cistitis intersticial; dolor por cáncer; infección viral, parasitaria o bacteriana; lesión postraumática; o dolor asociado con el síndrome de intestino irritable.
- "Cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado de enfermedad, es suficiente para efectuar tal tratamiento para el estado de enfermedad. La "cantidad terapéuticamente efectiva" variará dependiendo del compuesto, estado de la enfermedad que se está tratando, la gravedad de la enfermedad tratada, la edad y la salud relativa del sujeto, la vía y la forma de administración, a juicio del médico o veterinario que atiende y de otros factores.

Los términos "aquellos definidos anteriormente" y "los que se definen en este documento" cuando se hace referencia a una variable incorpora por referencia la definición amplia de la variable así como las definiciones preferidas, más preferidas y las aún más preferidas, si las hubiere.

5 "Tratar" o "tratamiento" de un estado de enfermedad incluye:

(i) prevenir el estado de enfermedad, es decir hacer que los síntomas clínicos del estado de enfermedad no se desarrollen en un sujeto que puede estar expuesto o predispuesto al estado patológico, pero que todavía no experimenta o manifiesta los síntomas del estado de enfermedad.

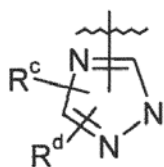
10 (ii) inhibir el estado de enfermedad, es decir, detener el desarrollo del estado de enfermedad o sus síntomas clínicos, o

(iii) aliviar el estado de enfermedad, es decir, provocar la regresión temporal o permanente del estado de enfermedad o sus síntomas clínicos.

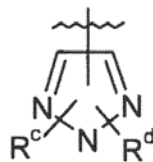
15 Los términos "tratar", "poner en contacto" y "reaccionar" cuando se hace referencia a una reacción química significa añadir o mezclar dos o más reactivos en condiciones apropiadas para producir el producto indicado y / o deseado. Se debe apreciar que la reacción que produce el producto indicado y / o deseado puede no necesariamente resultar directamente de la combinación de dos reactivos que se añadieron inicialmente, es decir, puede haber uno o más intermediarios que se producen en la mezcla, que en última instancia conduce a la formación del producto indicado y / o deseado.

20 En general, la nomenclatura utilizada en esta Solicitud está basada en AUTONOM™ v.4.0, un sistema computerizado del Instituto Beilstein para la generación de la nomenclatura sistemática de la IUPAC. Las estructuras químicas mostradas en este documento se prepararon utilizando la versión ISIS 2.2. Cualquier valencia abierta que aparezca en un átomo de carbono, oxígeno o nitrógeno en las estructuras de este documento indica la presencia de un átomo de hidrógeno a menos que se indique otra cosa. Cuando se muestra un anillo heteroarilo que contiene nitrógeno con una valencia abierta en un átomo de nitrógeno, y las variables tales como R^a, R^b o R^c se muestran en el anillo de heteroarilo, tales variables pueden estar enlazadas o unidas al nitrógeno de valencia abierta. Cuando un centro quiral está presente en una estructura pero no se muestra una estereoquímica específica para el centro quiral, ambos enantiómeros asociados con el centro quiral están abarcados por la estructura. Cuando una estructura que se muestra en este documento puede existir en múltiples formas tautoméricas, tales tautómeros están abarcados por la estructura.

35 Para los compuestos de referencia de fórmula I, R¹ es un grupo de fórmula A o B;



A;



B;

40 donde R^c y R^d son cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; alquilsulfonilo C₁₋₆; fenilo; amino; N-alquilamino C₁₋₆; N, N-di-alquil C₁₋₆-amino, halo-alquilo C₁₋₆; haloalcoxi C₁₋₆; heteroalquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; aminocarbonilo; heterociclicarbonilo; alcoxicarbonilo C₁₋₆; o ciano; o R^c y R^d junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un grupo fenilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido.

45 Para los compuestos de referencia de fórmula I, R^c es hidrógeno y R^d es: hidrógeno; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; alquilsulfonilo C₁₋₆; amino; N-alquil C₁₋₆-amino; N,N-di-alquil C₁₋₆-amino, haloalquilo C₁₋₆; haloalcoxi C₁₋₆; heteroalquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; aminocarbonilo; heterociclicarbonilo; alcoxi C₁₋₆ carbonilo; o ciano.

50 Para los compuestos de referencia de fórmula I en la que R^c o R^d es heteroalquilo C₁₋₆, dicho hetero-alquilo C₁₋₆ puede ser seleccionado de hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilamino- C₁₋₆ alquilo C₁₋₆, y N, N-di-(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo C₁₋₆.

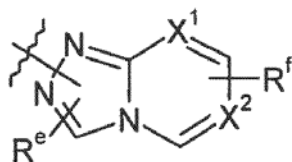
55 Para los compuestos de referencia de fórmula I, R^c es hidrógeno y R^d es metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, fenilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, pentafluoro-etilo, 1,1-difluoro-etilo, 2,2-difluoroetilo, 1-metoxi-etilo, 1-etoxi-etilo, 2-metoxi-1-metil-etilo, 1-hidroxietilo, isopropoxi, dimetilamino, azetidín-2-ilo, 1-metil-azetidín-2-ilo, 1-dimetilamino-etilo o dimetilaminometilo.

Para los compuestos de referencia de fórmula I, R^c es hidrógeno y R^d es alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆.

Para los compuestos de referencia de fórmula I, R^c es hidrógeno y R^d es alquilo C₁₋₆.

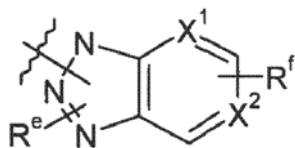
60 Para los compuestos de referencia de fórmula I, R^c es hidrógeno y R^d es alcoxi C₁₋₆.

- Para los compuestos de referencia de fórmula I, R^c es hidrógeno y R^d es alquilo C₁₋₆ sulfonilo.
 Para los compuestos de referencia de fórmula I, R^c es hidrógeno y R^d es amino.
 Para los compuestos de referencia de fórmula I, R^c es hidrógeno y R^d es N-alquilo C₁₋₆-amino.
 Para los compuestos de referencia de fórmula I, R^c es hidrógeno y R^d es N,N-di-alquilo C₁₋₆-amino.
 5 Para los compuestos de referencia de fórmula I, R^c es hidrógeno y R^d es halo-alquilo C₁₋₆.
 Para los compuestos de referencia de fórmula I, R^c es hidrógeno y R^d es halo-alcoxi C₁₋₆.
 Para los compuestos de referencia de fórmula I, R^c es hidrógeno y R^d es hetero-alquilo C₁₋₆.
 Para los compuestos de referencia de fórmula I, R^c es hidrógeno y R^d es cicloalquilo C₃₋₆.
 Para los compuestos de referencia de fórmula I, R^c es hidrógeno y R^d es cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₆.
 10 Para los compuestos de referencia de fórmula I, R^c es hidrógeno y R^d es aminocarbonilo.
 Para los compuestos de referencia de fórmula I, R^c es hidrógeno y R^d es heterociclicarbonilo.
 Para los compuestos de referencia de fórmula I, R^c es hidrógeno y R^d es alcoxi C₁₋₆-carbonilo.
 Para los compuestos de referencia de fórmula I, R^c es hidrógeno y R^d es ciano.
 15 Para los compuestos de referencia de fórmula I, R^b es hidrógeno y R^d es metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, trifluorometilo, pentafluoro-etilo, 1,1-difluoro-etilo, 1-metoxi-etilo, 1-etoxi-etilo, 2-metoxi-1-metil-etilo, 1-hidroxi-etilo, o dimetilamino-metilo.
 Para los compuestos de referencia de fórmula I, R^c es hidrógeno y R^d es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo o ciclopropilmetilo.
 Para los compuestos de referencia de fórmula I, R^c y R^d junto con los átomos a los que están unidos forman fenilo
 20 opcionalmente sustituido.
 Para los compuestos de referencia de fórmula I, R^c y R^d junto con los átomos a los que están unidos forman piridinilo
 opcionalmente sustituido.
 Para los compuestos de referencia de fórmula I, R^c y R^d junto con los átomos a los que están unidos forman
 pirimidinilo opcionalmente sustituido.
 25 "Triazolilo opcionalmente sustituido" como se utiliza aquí incluye triazolilo que opcionalmente tiene un anillo
 aromático condensado de 6 miembros o un anillo heteroarilo que contiene nitrógeno sobre el mismo. Por lo tanto,
 "triazolilo opcionalmente sustituido" incluye benzotriazolilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-
 a]piridinilo, y productos derivados aza-sustituídos de los mismos. Por consiguiente, para sustancias de referencia de
 30 fórmula I en donde R¹ es de fórmula A y R^c y R^d junto con los átomos a los que están unidos forman un grupo fenilo,
 piridinilo o pirimidinilo unidos, entonces R¹ puede estar representado por un grupo de fórmula A4:



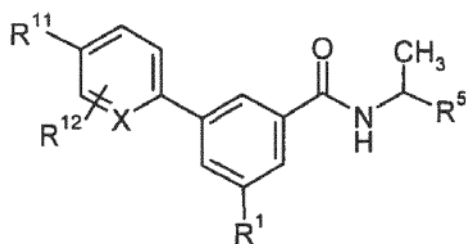
A4

- 35 en el que X¹ y X² son cada uno independientemente CR^f o N, y R^e y R^f con independencia entre sí son hidrógeno,
 alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, o halo. En muchos de estos compuestos de referencia R^c y R^d junto con los átomos a los
 que están unidos forman un grupo piridinilo como X¹ y X² que son CH.
 Para los compuestos de referencia de fórmula I en donde R¹ es de fórmula B y R^c y R^d junto con los átomos a los
 40 que están unidos forman un grupo fenilo, piridinilo o pirimidinilo, entonces R¹ puede ser representado por un grupo
 de fórmula B4 :



B4

- 45 en el que X¹ y X² son cada uno independientemente CR^f o N, y R^e y R^f con independencia entre sí son hidrógeno,
 alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, o halo. En muchos de estos compuestos de referencia R^a y R^b junto con los átomos a los
 que están unidos forman un grupo piridinilo como X¹ y X² que son CH.
 Para los compuestos de referencia de fórmula I los presentes compuestos son más específicamente de la fórmula II:
 50



II;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 5 X es C o N;
 R¹¹ y R¹² cada uno independientemente es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆; aureola; haloalquilo C₁₋₆;
 halo C₁₋₆; heteroalquilo C₁₋₆; alquilsulfonilo C₁₋₆; o ciano; y
 R¹ y R⁵ son como se definen en el presente documento.

- 10 La solicitud también proporciona métodos para tratar una enfermedad o afección mediada por o de otra manera asociada con un antagonista del receptor P2X₃, un antagonista del receptor P2X_{2/3}, o ambos, comprendiendo el método administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de una compuesto de la invención.

- 15 La enfermedad puede ser una enfermedad genitorurinaria o enfermedad del tracto urinario. En otros casos, la enfermedad puede ser una enfermedad asociada con el dolor. La enfermedad del tracto urinario puede ser: capacidad de la vejiga reducida; frecuencia de micción; incontinencia de urgencia; incontinencia de esfuerzo; hiperactividad de la vejiga; hipertrofia prostática benigna; prostatitis; hiperreflexia del detrusor; frecuencia urinaria; nicturia; urgencia urinaria; vejiga hiperactiva; hipersensibilidad pélvica; uretritis; síndrome de dolor pélvico; prostatodinia; cistitis; o hipersensibilidad idiopática de la vejiga.

- 20 La enfermedad asociada con el dolor puede ser: dolor inflamatorio; dolor quirúrgico; dolor visceral; dolor dental; dolor premenstrual; dolor central; dolor debido a quemaduras; migraña o dolores de cabeza en racimo; lesión del nervio; neuritis; neuralgias; envenenamiento; lesión isquémica; cistitis intersticial; dolor por cáncer; infección viral, parasitaria o bacteriana; lesión postraumática; o el dolor asociado con el síndrome de intestino irritable.

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

- 30 Los compuestos representativos de acuerdo con los métodos de la invención se muestran en la Tabla 1.

TABLA 1

Nº	Nombre (Autonom TM)	M + H
1	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 4'-metil-5-[1,2,3] triazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	351
5	(2-metoxi-1-metiletil)-amida del ácido 4'-metil-5-(5-metil-[1,2,3]triazol-1-il) bifenil-3-carboxílico	365
6	((R)-2-metoxi-1-metiletil)-amida del ácido 4'-metil-5-(5-metil-[1,2,3]triazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	365
8	((S)-2-hidroxi-1-metiletil)-amida del ácido 5-(5-isopropil-[1,2,3]triazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	379
9	(2-metoxi-1-metiletil)-amida del ácido 5-(5-isopropil-[1,2,3]triazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	393
10	((R)-2-metoxi-1-metiletil)-amida del ácido 5-(5-isopropil-[1,2,3]triazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	393
11	(2-hidroxi-1-metiletil)-amida del ácido 5-(5-isopropil-[1,2,3]triazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	379
13	((S)-2-hidroxi-1-metiletil)-amida del ácido 4'-metil-5-(5-metil-[1,2,3]triazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	351
22	((R)-2-metoxi-1-metiletil)-amida del ácido 2'-fluoro-5-(5-isopropil-[1,2,3]triazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	411
23	(2-hidroxi-1-metiletil)-amida del ácido 2'-fluoro-5-(5-isopropil-[1,2,3]triazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	397
24	((S)-2-hidroxi-1-metiletil)-amida del ácido 2'-fluoro-5-(5-isopropil-[1,2,3]triazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	397

- 35 Los compuestos de la presente invención puede hacerse por una variedad de métodos representados en los esquemas de reacción sintéticos ilustrativos mostrados y descritos a continuación.

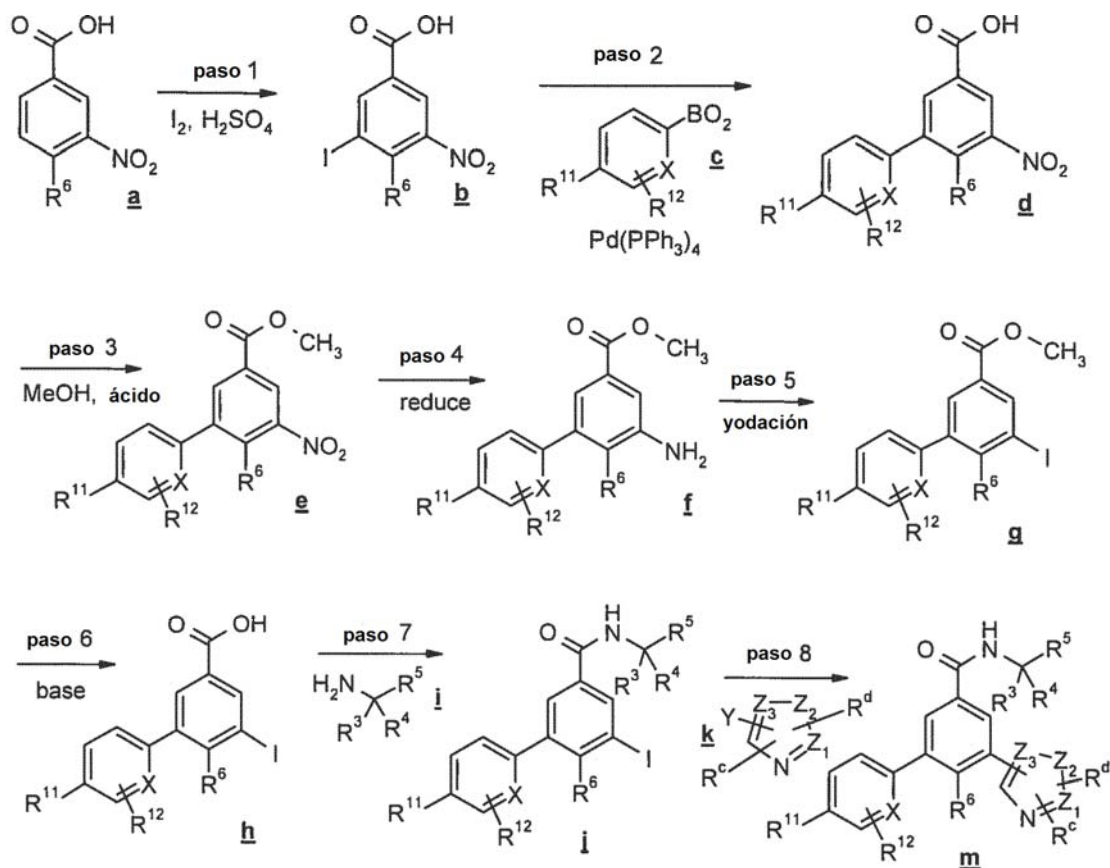
- 40 Los materiales de partida y reactivos utilizados en la preparación de estos compuestos generalmente o bien están disponibles de proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., o se preparan por métodos conocidos por los expertos en la técnica siguiendo los procedimientos establecidos en referencias estándar. Los siguientes

esquemas de reacción sintéticos son meramente ilustrativos de algunos métodos por los cuales los compuestos de la presente invención pueden ser sintetizados, y pueden realizarse diversas modificaciones a estos esquemas de reacción sintéticos y serán sugeridas por un experto en la materia habiéndose referido a la descripción contenida en esta solicitud.

Los materiales de partida y los intermediarios de los esquemas de reacción sintéticos pueden aislarse y purificarse si se desea usando técnicas convencionales, incluyendo filtración, destilación, cristalización, y cromatografía. Tales materiales pueden caracterizarse usando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en la presente descripción preferiblemente se llevan a cabo bajo una atmósfera inerte a presión atmosférica en un rango de temperatura de reacción entre aproximadamente $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, más preferiblemente entre aproximadamente $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente $125\text{ }^{\circ}\text{C}$, y más preferiblemente y convenientemente a alrededor de temperatura ambiente (TA), por ejemplo, aproximadamente $20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

El siguiente Esquema A ilustra un procedimiento sintético utilizable para preparar compuestos específicos de fórmula I, en el que Y es un grupo saliente opcional, dos de Z_1 , Z_2 y Z_3 son opcionalmente nitrógeno y el otro es carbono, y X, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} , R^{12} , R^c y R^d son como se definen en el presente documento.



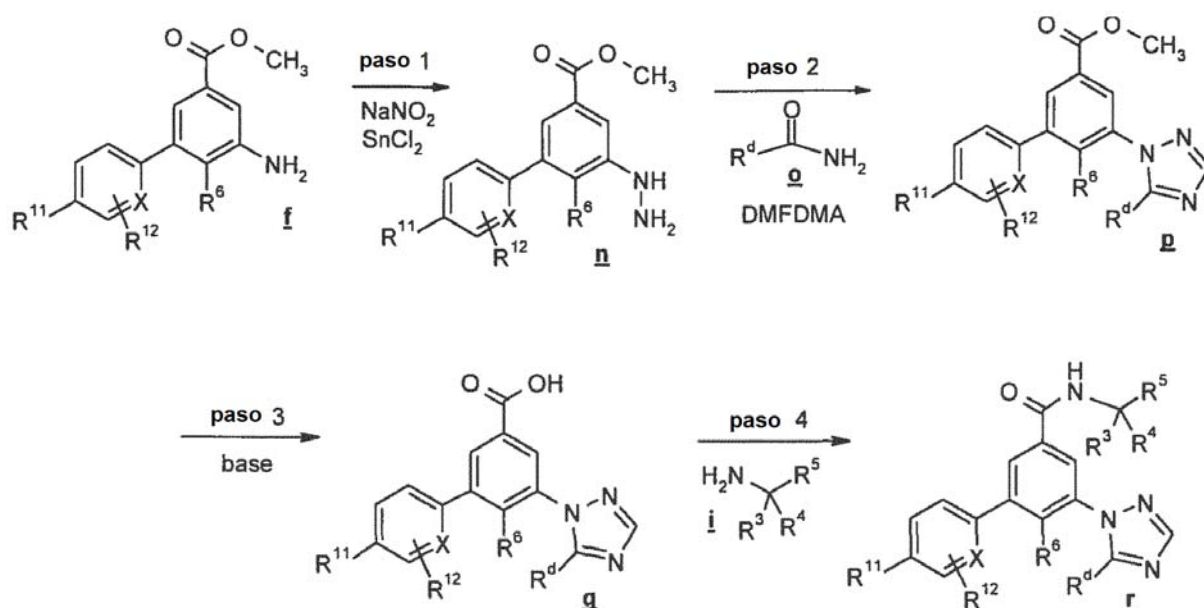
ESQUEMA A

En el paso 1 del Esquema A, el ácido nitrobenzoico a está sujeto a yodación en condiciones de ácido sulfúrico para producir ácido yodonitrobenzoico b. El compuesto de ácido benzoico b se hace reaccionar con el compuesto de ácido arilborónico c en presencia de tetrakis (trifenilfosfina) catalizador de paladio para proporcionar el compuesto de ácido bifenilo d. El grupo ácido del ácido bifenilo d está protegido por esterificación en el paso 3 para formar ácido bifenilo éster de metilo e. Bifenil éster e se somete entonces a una reducción para formar bifenilamina f en el paso 4. Se lleva a cabo una reacción de yodación en el paso 5 mediante el tratamiento de bifenilamina f con yoduro de metileno o como reactivo de yodación para proporcionar el compuesto yodo g. En el paso 6 del grupo éster del compuesto g se hidroliza para proporcionar el compuesto ácido h. En el paso 7 una formación de amida se logra mediante la reacción de compuesto yodo bifenilo h con amina i en presencia de carbodiimida, para proporcionar el compuesto j. El compuesto j se hace reaccionar entonces con el reactivo de heteroarilo k, para producir el compuesto m, que es un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención. El reactivo heteroarilo k puede

comprender un pirrol, imidazol, pirazol o triazol. Y en ciertas realizaciones puede ser halo, y en otras realizaciones puede ser $-B(OH)_2$. En otras realizaciones, Y puede estar ausente.

5 Muchas variaciones del Esquema A son posibles y se les ocurrirán a los expertos en la técnica. Por ejemplo, el éster de metilo formado en el paso 3 puede ser sustituido por otros ésteres de alquilo inferior mediante el uso del alcohol apropiado en el paso 3. En muchas realizaciones el paso 8 puede llevarse a cabo antes de los pasos 6 y 7, de modo que el compuesto yodobifenilo g reacciona con el reactivo k. El compuesto resultante heteroarilo sustituido (no mostrado) a continuación se somete a hidrólisis del éster como en el paso 6, seguido por la formación de amida como en el paso 7, para proporcionar el compuesto m. En otras realizaciones, la formación de la amida del paso 7 puede llevarse a cabo en un punto anterior en la secuencia de eventos del Esquema A.

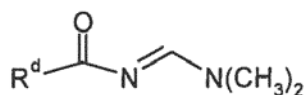
En ciertas realizaciones, los compuestos sujeto pueden prepararse mediante el procedimiento del Esquema B, en el que X, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} , R^{12} y R^d son como se definen en el presente documento.



15

ESQUEMA B

20 En el paso 1 del Esquema B, f el compuesto amina f (del Esquema A anterior) se trata con nitrito de sodio en presencia de ácido, seguido por cloruro de estaño, para proporcionar el compuesto hidrazina n. En el paso 2, una mezcla de compuesto de amida o y dimetilacetamida dimetil acetal se hace reaccionar con el compuesto de hidrazina n para producir el compuesto triazolilo p. En el paso 2 la amida o y el compuesto acetal forman una imina de fórmula s



25

s

que puede generarse in situ en muchas realizaciones, sin ser aislado. La hidrólisis del éster del paso 3 y la formación de amida del paso 4 se lleva a cabo como se ha descrito anteriormente para los pasos 6 y 7 del Esquema A.

30

Como en el caso del Esquema A, son posibles muchas variaciones en el procedimiento del esquema B dentro del alcance de la invención. Los detalles específicos para producir compuestos de la invención se describen en la sección de Ejemplos a continuación.

35

Los compuestos de la invención se pueden utilizar para el tratamiento de una amplia gama de enfermedades condiciones y trastornos genitorinarios, incluyendo los estados de enfermedad del tracto urinario asociadas con obstrucción de la salida de la vejiga y condiciones de incontinencia urinaria como la reducción de capacidad de la vejiga, la frecuencia de la micción, urgencia por incontinencia, incontinencia por estrés, hiperactividad de la vejiga, hipertrofia benigna de próstata (HBP), prostatitis, hiperreflexia del detrusor, frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad pélvica, uretritis, síndrome de dolor pélvico, prostatodinia, cistitis, e hipersensibilidad idiopática de la vejiga, y otros síntomas relacionados con la vejiga hiperactiva.

40

Se espera que los compuestos de la invención sean útiles como analgésicos en el tratamiento de enfermedades y condiciones asociadas con el dolor de una amplia variedad de causas, incluyendo dolor inflamatorio tal como el dolor asociado con la artritis (incluyendo artritis reumatoide y osteoartritis), dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemaduras, migraña o dolores de cabeza en racimo, lesiones nerviosas, neuritis, neuralgias, intoxicaciones, lesión isquémica, cistitis intersticial, dolor por cáncer, infección viral, parasitaria o bacteriana, lesiones postraumáticas (incluyendo fracturas y lesiones deportivas), y dolor asociado con trastornos funcionales del intestino tales como el síndrome del intestino irritable.

Además, los compuestos de la invención son útiles para tratar trastornos respiratorios, incluyendo la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma y broncoespasmo.

Adicionalmente, los compuestos de la invención son útiles para tratar trastornos gastrointestinales, incluyendo síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), cólico biliar y otros trastornos biliares, cólico renal, SII diarrea dominante, y el dolor asociado con la distensión GI.

La invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la presente invención, o un isómero individual, mezcla racémica o no racémica de isómeros o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un transportador farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos y / o profilácticos.

En general, los compuestos de la invención se administrarán en una cantidad terapéuticamente efectiva por cualquiera de los modos aceptados de administración para agentes de utilidad similar. Los intervalos de dosificación adecuados son típicamente 1-500 mg al día, preferiblemente 1-100 mg al día, y más preferiblemente 1-30 mg al día, dependiendo de numerosos factores tales como la gravedad de la enfermedad a ser tratada, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, la ruta y forma de administración, la indicación hacia la cual se dirige la administración, y las preferencias y experiencia del médico involucrado. Un experto en la materia en el tratamiento de tales enfermedades será capaz, sin experimentación indebida y confiando en el conocimiento personal y la descripción de esta solicitud, de determinar una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad determinada.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados como formulaciones farmacéuticas que incluyen aquellas 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 administración por inhalación o insuflación. La manera preferida de administración es generalmente oral usando un régimen de dosificación diaria conveniente que puede ajustarse de acuerdo con el grado de aflicción.

Un compuesto o compuestos de la invención, junto con uno o más adyuvantes convencionales, transportadores o diluyentes, pueden ser colocados en forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitarias pueden estar comprendidas de 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 acorde con el intervalo de dosificación diaria que se pretende emplear. Las composiciones farmacéuticas pueden emplearse como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, o cápsulas rellenas para uso oral; o en la forma de supositorios para administración rectal o vaginal; o en la forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral. Las formulaciones que contienen aproximadamente un (1) miligramo de ingrediente activo o, más ampliamente, aproximadamente 0,01 a aproximadamente cien (100) miligramos, por comprimido, son en consecuencia formas de dosificación unitaria representativas adecuadas.

Los compuestos de la invención pueden formularse en una amplia variedad 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 componente activo. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios, y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos, o un material encapsulante. En polvos, el vehículo generalmente es un sólido finamente dividido que es una mezcla con el componente activo finamente dividido. En los comprimidos, el componente activo generalmente se mezcla con el vehículo que tiene la capacidad de unión necesaria en proporciones adecuadas y compactado en la forma y tamaño deseados. Los polvos y comprimidos contienen preferiblemente entre aproximadamente uno (1) hasta aproximadamente setenta (70) por ciento del compuesto activo. Los vehículos adecuados incluyen carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, y manteca de cacao. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material encapsulante como vehículo, proporcionando una cápsula en la que el componente activo, con o sin

transportadores, está rodeado por un vehículo, que está en asociación con él. De manera similar, se incluyen sellos y pastillas. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas pueden ser formas sólidas adecuadas para la administración oral.

5 Otras formas adecuadas para la administración oral incluyen preparaciones en forma líquida incluyendo emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas, o preparaciones en forma sólida que están destinadas a ser convertidas poco antes del uso a preparaciones en forma líquida. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, en soluciones acuosas de propilenglicol o pueden contener agentes emulsionantes, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitán, o acacia. Las soluciones acuosas pueden prepararse disolviendo el
10 componente activo en agua y añadiendo colorantes, sabores, estabilizantes, y agentes espesantes. Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el 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. Las preparaciones en forma sólida incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones, y pueden contener, además del componente activo, colorantes, sabores, estabilizantes, tampones,
15 edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes y agentes solubilizantes.

Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección, por ejemplo inyección de bolo o infusión continua) y pueden presentarse en forma de unidad de dosis en ampollas, jeringas precargadas, infusión de pequeño volumen o en contenedores multidosis con un conservante
20 añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, por ejemplo, soluciones en polietilenglicol acuoso. Ejemplos de vehículos, diluyentes, disolventes o vehículos aceitosos o no acuosos 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, estabilizantes y / o dispersantes.
25 Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo, obtenido por aislamiento aséptico de sólido estéril o por liofilización de la solución para constitución antes del uso con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos.

Los compuestos de la invención pueden formularse para administración tópica a la epidermis como ungüentos, cremas o lociones, o como un parche transdérmico. Los ungüentos y cremas pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes adecuados y / o agentes gelificantes. Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa y en general también contienen uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, o
30 agentes colorantes. Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden agentes activos en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un vehículo 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 ácidos grasos o manteca de cacao se funde primero y el componente activo se dispersa homogéneamente, por ejemplo, por agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte entonces en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y solidificar.

Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración vaginal. Pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que contienen además del ingrediente activo dichos vehículos se conocen en la técnica como apropiados.

Los compuestos se pueden formular para la administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo, con un cuentagotas, pipeta o pulverizador. Las formulaciones se pueden proporcionar en una forma individual o multidosis. En el último caso de un cuentagotas o pipeta, esto puede conseguirse por el paciente administrando un volumen predeterminado apropiado de la solución o suspensión. En el caso de un pulverizador, esto puede conseguirse, por ejemplo, por medio de una bomba de pulverización de atomización dosificadora.

55 Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración en aerosol, particularmente al tracto respiratorio e incluyendo la administración intranasal. El compuesto tendrá generalmente un tamaño de partícula pequeño por ejemplo, del orden de cinco (5) micras o menos. Tal tamaño de partícula puede obtenerse por medios conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante micronización. El ingrediente activo se proporciona en un envase presurizado con un propelente adecuado tal como un clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, o diclorotetrafluoroetano, o dióxido de carbono u otro gas adecuado. El aerosol también puede contener convenientemente un tensioactivo tal como lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante una válvula dosificadora. Alternativamente, los ingredientes activos pueden proporcionarse en forma de un polvo seco, por ejemplo, una mezcla en polvo del compuesto en una base en polvo adecuada tal como lactosa, almidón, derivados de almidón tales como hidroxipropilmetil celulosa y polivinilpirrolidina (PVP). El transportador en polvo
60 formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria, por

ejemplo en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o paquetes de ampollas de los que el polvo puede administrarse mediante un inhalador.

5 Cuando 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 transdérmicos o subcutáneos de liberación de fármacos. Estos sistemas de entrega son ventajosos cuando es necesaria la liberación sostenida del compuesto y cuando el cumplimiento del paciente con un régimen de tratamiento es crucial. Los compuestos de sistemas de entrega transdérmicos están unidos frecuentemente a un soporte sólido adhesivo a la piel. El compuesto de interés también se puede combinar con un potenciador de la penetración, por ejemplo, azona (1-dodecilazacilo-heptan-2-ona). Los sistemas de suministro 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, caucho de silicona, o un polímero biodegradable, por ejemplo, ácido poliláctico.

15 Las preparaciones farmacéuticas están preferiblemente en formas de dosificación unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de preparación, tales como comprimidos envasados, cápsulas, y polvos en viales o ampollas. También, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, cachet, o pastilla en sí, o puede ser el número apropiado de cualquiera de éstos en forma envasada.

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

EJEMPLOS

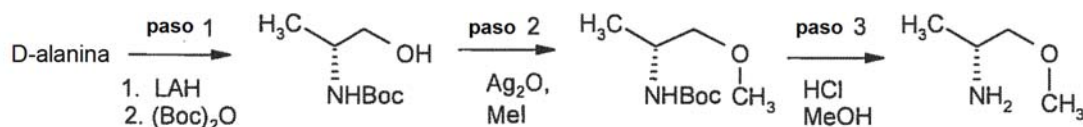
30 Las siguientes preparaciones y ejemplos se proporcionan para permitir a los expertos en la técnica entender más claramente y practicar la presente invención.

A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas, incluyendo puntos de fusión (es decir, PF) están en grados centígrados (°C). Se debe apreciar que la reacción que produce el producto indicado y / o deseado puede no necesariamente resultar directamente de la combinación de dos reactivos que se añadieron inicialmente, es decir, puede haber uno o más intermediarios que se producen en la mezcla, que en última instancia conducen a la formación del producto indicado y / o el deseado. Las siguientes abreviaturas se pueden utilizar en las preparaciones y ejemplos.

40 Abreviaturas: DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DCM: diclorometano metileno; cloruro; DMF: N,N-dimetilformamida; DMAP: 4-dimetilaminopiridina; EDCI: 1-metil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida; EtOAc: acetato de etilo; EtOH: etanol; gc: Cromatografía de gases; HMPA: hexametilfosforamida; HOBT: N-Hidroxibenzotriazol; HPLC: cromatografía líquida de alta resolución; mCPBA: ácido m-cloroperbenzoico; MeCN: acetonitrilo; NMM: N-metil-morfolina; NMP: N-metilpirrolidina; TEA: trietilamina; THF: tetrahidrofurano; LDA: diisopropilamina de litio; TLC: cromatografía de capa fina.

45 Preparación 1: (S)-2-metoxi-1-metil-etilamina

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



ESQUEMA C

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

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

60

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

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

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

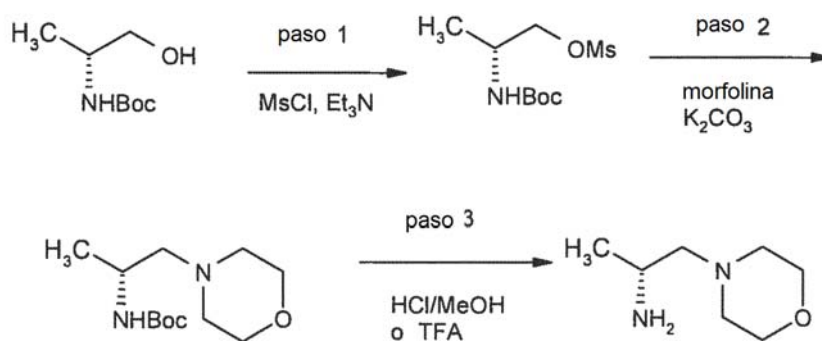
10 (S)-Boc-2-metoxi-1-metil-etilamina se disolvió en MeOH (40 ml) y se añadió HCl 3 M (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA, a continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se co-evaporó con EtOH adicional (20 ml) para proporcionar (S)-2-metoxi-1-metil-etilamina en forma de aceite de color marrón claro en forma de clorhidrato (1,42 g, 100%). EM (M + H) = 90.

15 Se preparó de forma similar (S)-2-etoxi-1-metil-etilamina.

De forma similar a partir de L-alanina se prepararon (R)-2-metoxi-1-metil-etilamina y (R)-2-etoxi-1-metil-etilamina.

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

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



ESQUEMA D

25 Paso 1 metanosulfonato de 2-terc-butoxicarbonilamino-propilo

30 A una solución de (S)-Boc-2-amino-propanol (4,91 g, 0,028 mol), Et_3N (1,5 equiv.) en CH_2Cl_2 a 0 °C se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,1 a 1,2 equiv). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió agua (5 ml) y la capa orgánica se separó, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 , salmuera, y se secó con MgSO_4 . El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar metanosulfonato de 2-terc-butoxicarbonilamino-propilo como un sólido blanco, rendimiento: 98%. EM (M + H) = 254.

35 Paso 2 (1-metil-2-morfolin-4-il-etil)carbamato de terc-butilo

40 A una solución de metanosulfonato de 2-terc-butoxicarbonilamino-propilo (23 mmol) en CH_3CN (20 ml) se añadió morfolina (28 mmol) y K_2CO_3 (23 mmol) a TA. 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 el disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se trató con CH_2Cl_2 (50 ml) y H_2O (50 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo) para proporcionar (1-metil-2-morfolin-4-il-etil)carbamato de terc-butilo como líquido viscoso, rendimiento: 62%. EM (M + H) = 245.

45 Paso 3 (S)-1-metil-2-morfolin-4-il-etilamina

50 A una solución de HCl 2 N se añadió (1-metil-2-morfolin-4-il-etil)carbamato de terc-butilo (0,30 g, 1,22 mmol) en metanol (10 ml) (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar (S)-1-metil-2-morfolin-4-il-etilamina como un sólido amarillo claro (250 mg, 96%). EM (M + H) = 145.

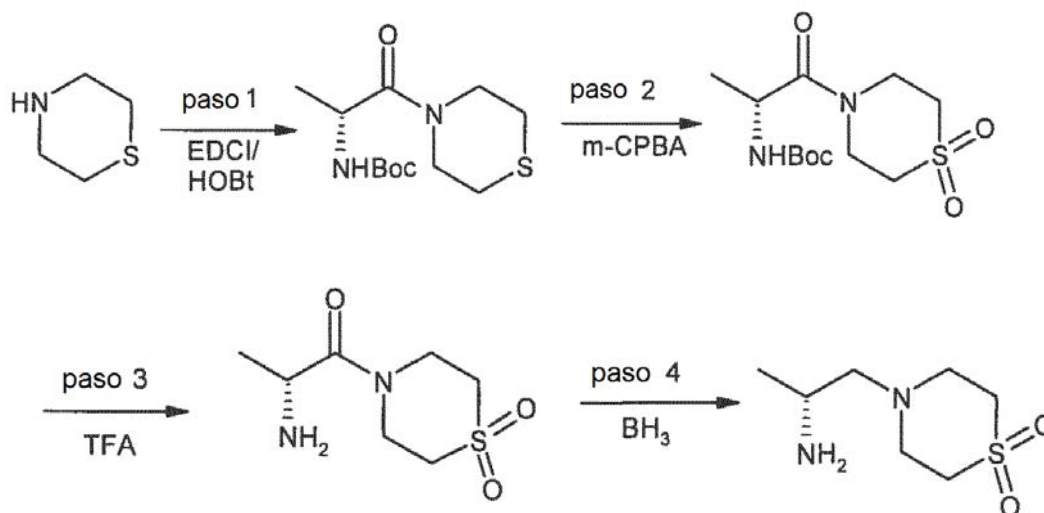
Se preparó de forma similar (S)-1-metil-2-tiomorfolin-4-il-etilamina, (S)-1-[4-(2-amino-propil) piperazin-1-il]-etanona, (S)-1-(2-amino-propil)piperidin-4-ol, (S)-1-(2-amino-propil)-piperidin-3-ol, (S)-1-metil-2-(4-metil-piperazin-1-il)

etilamina, (S)-1-metil-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)etilamina, (S)-4-(2-amino-propil)piperazin-2-ona, 1-metil-2-piperidin-1-il-etilamina, 1-(2-amino-propil)-pírrolidin-3-ol, (S)-2-(4-metoxi-piperidin-1-il)-1-metil-etilamina, (S)-2-(3-metoxi-piperidin-1-il)-1-metil-etilamina, (S)-2-(4-metanosulfonil-piperidin-1-il)-1-metil-etilamina, y otros 2-amino-1-heterocíclico propanos.

5

Preparación 3: (S)-2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-1-metil-etilamina

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



10

ESQUEMA E

Paso 1 (1-metil-2-oxo-2-tiomorfolin-4-il-etil)carbamato de terc-butilo

15

A una solución de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (3,5 g, 18,5 mmol), HOBt (22,2 mmol), NMP (22,2 mmol) y EDCI (22,2 mmol) en CH₂Cl₂ se añadió tiormorfolina (2,29 g, 22,2 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante la noche, luego se lavó con 2% de NaOH acuoso, agua, salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó al vacío para proporcionar (1-metil-2-oxo-2-tiomorfolin-4-il-etil)carbamato de terc-butilo (5,0 g) rendimiento 98%. EM (M + H) = 275.

20

Paso 2 [2-(1,1-dioxo-1λ⁶-4-il-tiomorfolin)-2-oxo-etil-1-metil]carbamato de terc-butilo

25

A una solución de (1-metil-2-oxo-2-tiomorfolin-4-il-etil)carbamato de terc-butilo (5,0 g, 18,2 mmol) en CH₂Cl₂ se añadió m-CPBA (11,4 g, 46,25 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se lavó con Na₂S₂O₃ y se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó al vacío para proporcionar [2-(1,1-dioxo-1λ⁶-4-il-tiomorfolin)-2-oxo-etil-1-metil]carbamato de terc-butilo (5,6 g), rendimiento 100%. EM (M + H) = 307.

30

Paso 3 2-amino-1-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)propan-1-ona

35

A una solución de [2-(1,1-dioxo-1λ⁶-4-il-tiomorfolin)-2-oxo-etil-1-metil]carbamato de terc-butilo (5,6 g, 18,2 mmol) en CH₂Cl₂ (70 ml) se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 3 horas. Después de la eliminación de CH₂Cl₂ y exceso de ácido trifluoroacético bajo presión reducida, se obtuvo 2-amino-1-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)propan-1-ona (6,0 g, rendimiento 100%) como un sólido blanco. EM (M + H) = 207.

Paso 4 (S)-2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-1-metil-etilamina

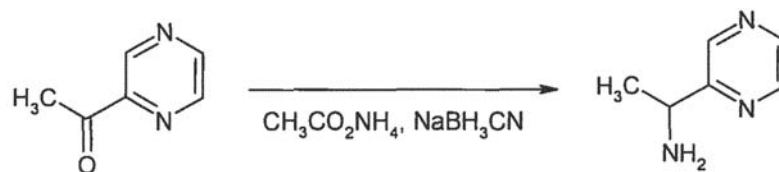
40

Una mezcla de 2-amino-1-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)propan-1-ona (6,0 g, 18,2 mmol) y BH₃ (1 M en THF, 110 ml) se calentó a reflujo durante 48 h, después se enfrió a TA y se inactivó por MeOH. El volátil se eliminó al vacío. Se añadió HCl 2 N (100 ml) al residuo y se calentó a reflujo durante 18 h. El disolvente se eliminó al vacío para proporcionar (S)-2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-1-metil-etilamina (4,5 g) como un sólido blanco, rendimiento 90%. EM (M + H) = 193.

45

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

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



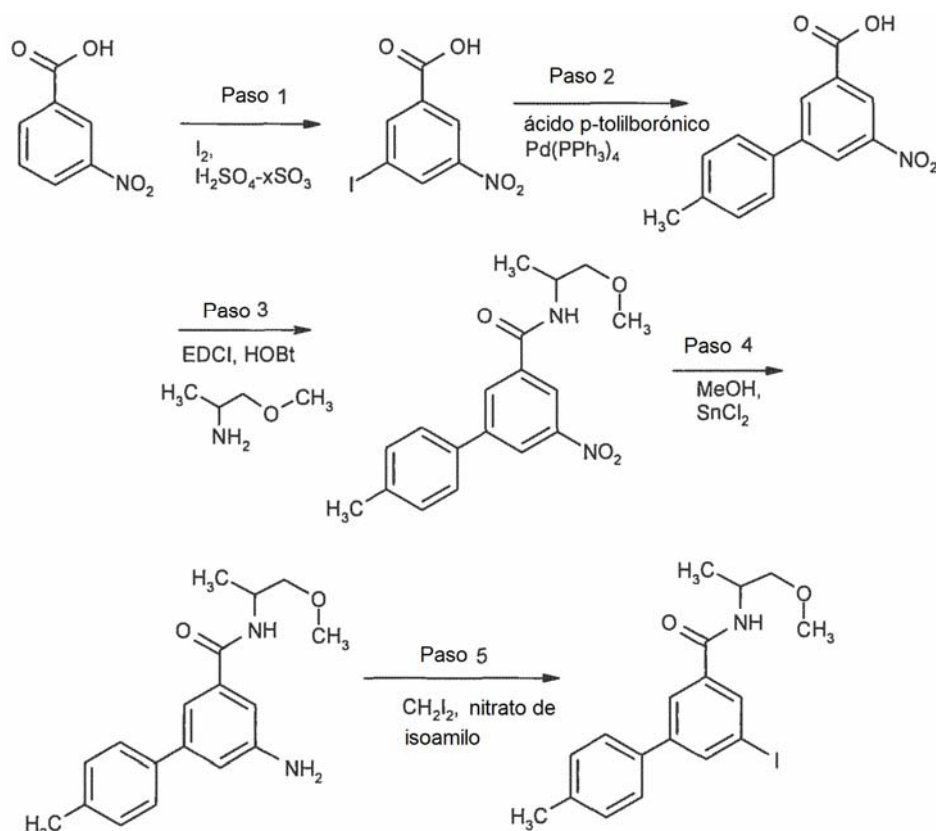
ESQUEMA F

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

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

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

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



ESQUEMA G

Paso 1 ácido 3-yodo-5-nitro-benzoico

25 A una solución agitada de yodo (137,95 g, 0,5436 mmol) en ácido sulfúrico fumante (250 ml) se añadió ácido m-nitrobenzoico (64,6 g, 0,3866 mmol) a TA. La mezcla de reacción se calentó lentamente a 85 °C durante 2 horas y se agitó a la misma temperatura durante otras 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se vertió en hielo, y

la solución acuosa se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se separó y se lavó con agua, solución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y salmuera 2,0 M, y después se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó a presión reducida para producir ácido 3-yodo-5-nitrobenzoico como sólido amarillo claro 111 g, rendimiento del 98%. EM (M + H) = 294.

5 Paso 2 ácido 4'-metil-5-nitro-bifenil-3-carboxílico

A una solución agitada de ácido 3-yodo-5-nitrobenzoico (15,48 g, 52,83 mmol) y $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (1,84 g, 1,69 mmol) en 300 ml de tolueno y 50 ml de etanol se añadieron ácido toliborónico (7,87 g, 58,11 mmol) y una solución de Cs_2CO_3 (18,89 g, 58,11 mmol) en 20 ml de agua a TA. La reacción se llevó a reflujo durante 18 horas y después se enfrió a TA. A la solución se añadió NaOH 2 N, y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se ajustó a $\text{pH} < 4$ usando HCl 12N. El precipitado sólido resultante se filtró y se lavó con tolueno para proporcionar 13,2 g de ácido 4'-metil-5-nitro-bifenil-3-carboxílico en forma de sólido amarillo claro (97,2%). EM (M + H) = 258.

15 Paso 3 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 4'-metil-5-nitro-bifenil-3-carboxílico

EDCI (16,17 g, 84,38 mmol) se añadió en porciones a una solución agitada de ácido 4'-metil-5-nitro-bifenil-3-carboxílico (15,49 g, 60,27 mmol), HOBt (11,44 g, 84,38 mmol) y 2-amino-1-metoxi-1-propano (7 ml, 66,31 mmol) en NMP (9,29 ml, 84,38 mmol), CH_2Cl_2 (180 ml) y DMF (20 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a TA y se agitó a la misma temperatura durante 14 horas. La mezcla de reacción se lavó con HCl 2 N, NaOH 2 N, NaHCO_3 acuoso saturado, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a vacío para proporcionar (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 4'-metil-5-nitro-bifenil-3-carboxílico como un aceite amarillo (16,5 g, 83,5%). EM (M + H) = 329.

25 Paso 4 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-amino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

A una solución agitada de ácido (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 4'-metil-5-nitro-bifenil-3-carboxílico (39 mmol) en 250 ml de metanol se añadió SnCl_2 (117 mmol) en una porción a TA. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo y se trató con solución saturada de NaHCO_3 . Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 , salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-amino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico como un aceite amarillo (10,5 g, 90,3%). EM (M + H) = 299.

35 Paso 5 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-yodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

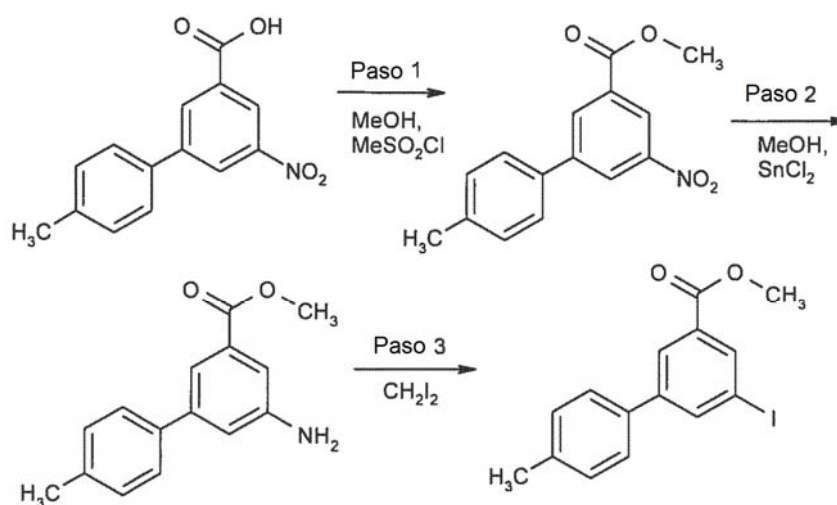
Una mezcla de (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-amino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (5,3 g, 17,8 mmol), nitrito de isoamilo (13,5 ml, 88,9 mmol) y diyodometano (8 ml, 106,7 mmol) se agitó a TA durante 1 hora. Después, la mezcla se calentó a 65 °C y se mantuvo durante 8 horas, CL / EM indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió a TA y la separación de yodobenceno del exceso de diyodometano se efectuó mediante la adición de la mezcla de reacción a TA a una solución agitada de piperidin- CH_3CN (v / v = 90ml / 90 ml). Una reacción exotérmica vigorosa siguió. El exceso de reactivos volátiles se eliminaron por evaporación rotativa a 80 °C. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico al 10%, agua y salmuera. La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash (acetato de etilo / hexanos = 10: 1) para proporcionar (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-yodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico como un sólido amarillo (5,2 g, 83,8%). EM (M + H) = 410.

Se prepararon de forma similar, utilizando el compuesto de amina apropiado en el paso 3:

- 50 (1-pirazin-2-il-etil)-amida del ácido 5-yodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, EM (M + H) = 444;
 (2-hidroxil-1-metil-etil)-amida del ácido 5-yodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, EM (M + H) = 396;
 (1-metil-2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-yodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, EM (M + H) = 465;
 [2-(1,1-dioxo-1lambda *6* -tiomorfolin-4-il)-1-metil-etil]-amida del ácido 5-yodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, EM (M + H) = 513; y
 55 (pirazin-2-ilmetil)-amida del ácido 5-yodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, EM (M + H) = 430.

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

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



ESQUEMA H

Paso 1 4'-metil-5-nitro-bifenil-3-carboxilato de metilo

- 5 A una solución de 4'-metil-5-nitro-bifenil-3-carboxílico (10,00 g, 0,039 mol) en metanol se le añadió SOCl₂ (5,09 g, 0,043 mol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y luego se calentó a reflujo durante 2 horas. El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar 4'-metil-5-nitro-bifenil-3-carboxilato de metilo (9,72 g, 92%) como un sólido amarillo claro. EM (M + H) = 273.

10 Paso 2 5-amino-4'-metil-bifenil-3-carboxilato de metilo

4'-metil-5-nitro-bifenil-3-carboxilato de metilo se redujo usando SnCl₂ usando el procedimiento de el paso 4 de la preparación 6 para proporcionar 5-amino-4'-metil-bifenil-3-carboxilato de metilo, EM (M + H) = 242.

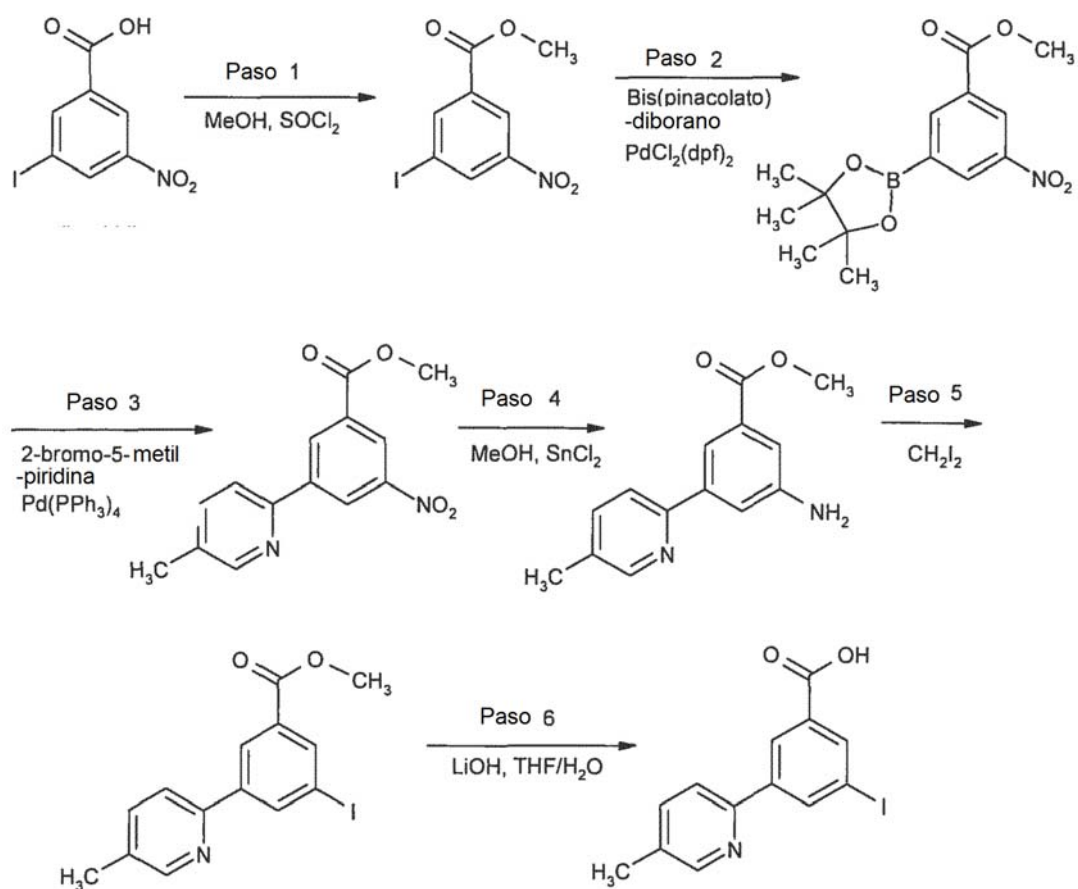
15 Paso 3 5-yodo-4'-metil-bifenil-3-carboxilato de metilo

5-amino-4'-metil-bifenil-3-carboxilato de metilo se trató con yoduro de metileno y nitrato de isoamilo utilizando el procedimiento del paso 5 de la Preparación 5, para proporcionar 5-yodo-4'-metil-bifenil-3-carboxilato de metilo, EM (M + H) = 353.

20 De manera similar se preparó 2'-fluoro-5-yodo-4'-metil-bifenil-3-carboxilato de metilo, EM (M + H) = 371.

Preparación 7: ácido 3-yodo-5-(5-metil-piridin-2-il) benzoico

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



ESQUEMA I

Paso 1 3-yodo-5-nitro-benzoato de metilo

- 5 A una solución de ácido 3-yodo-5-nitrobenzoico (20,00 g, 0,068 mol) en metanol (50 ml) se añadió SOCl_2 (5,45 ml, 0,075 mol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y luego se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción se enfrió y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar 3-yodo-5-nitro-benzoato de metilo como sólido amarillo claro (20,67 g, 99%). EM (M + H) = 309.

10 Paso 2 3-Nitro-5-(4,4,5,5-tetrametil [1,3,2] dioxaborolan-2-il) benzoato de metilo

- 15 Una solución de 3-yodo-5-nitro-benzoato de metilo (10 g, 0,0326 mol), bis(pinacolato)-diborano (9,1 g, 0,0358 mol), KOAc (9,59 g, 0,098 mol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (798 mg, 0,98 mmol) en DMSO (40 ml) se calentó a 80 °C durante 4 horas bajo atmósfera de N_2 . La mezcla se enfrió a TA y se extrajo con Et_2O . Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . El disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo resultante 3-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoato de metilo se usó sin purificación en el paso siguiente.

Paso 3 3-(5-metil-piridin-2-il)-5-nitro-benzoato de metilo

- 20 A una solución de 2-bromo-5-metilpiridina (1,24 g, 7 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (226 mg, 0,2 mmol) y K_3PO_4 (2,76 g, 13 mmol) en DME / H_2O (5 ml/1 ml) se añadió 3-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il) benzoato de metilo (2,00 g, 6,5 mmol) en 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 el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash (CH_2Cl_2 / MeOH) para proporcionar 3-(5-metil-piridin-2-il)-5-nitro-benzoato de metilo como un sólido blanco (700 mg, 40%).

Paso 4 3-amino-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzoato de metilo

- 30 A una solución de 3-(5-metil-piridin-2-il)-5-nitro-benzoato de metilo (4 g, 14,7 mmol) en metanol / acetato de etilo se añadió SnCl_2 (11,15 g, 58,8 mmol) a TA. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y después se enfrió. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en H_2O y se basificó mediante la adición de Na_2CO_3 a pH = 9. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 , y la fase orgánica se lavó con agua, salmuera, y se secó sobre

Na₂SO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar 3-amino-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzoato de metilo (3,2 g, 90%) como un sólido blanco.

Paso 5 3-yodo-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzoato de metilo

5-(5-metil-piridin-2-il)-benzoato de metilo se trató con yoduro de metileno y nitrato de isoamilo utilizando el procedimiento del paso 5 de la preparación 6, para proporcionar 3-yodo-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzoato de metilo, EM (M + H) = 353.

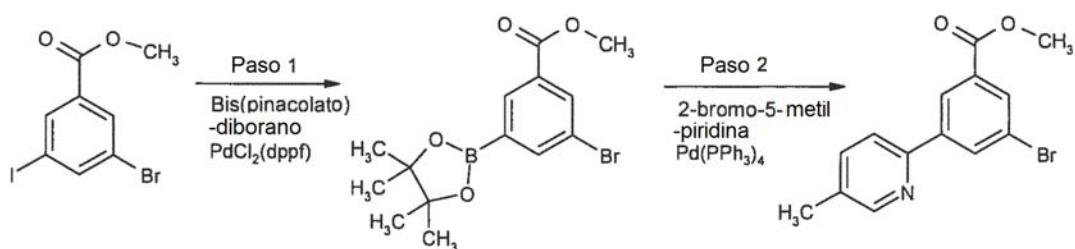
Paso 6 ácido 3-yodo-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzoico

Una solución de LiOH hidrato (82 mg, 1,94 mmol) en H₂O (7 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de 3-yodo-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzoato de metilo (526 mg, 1,49 mmol) en THF (4 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó hasta que la solución de reacción se convirtió en claro. El disolvente se eliminó al vacío y la solución acuosa resultante se acidificó por HCl al 10% a pH = 6~7. El precipitado resultante se recogió y se secó para proporcionar ácido 3-yodo-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzoico (470 mg, 93%). EM (M + H) = 340.

Se preparó de forma similar, pero usando 2-bromo-5-cloropiridina en el paso 3 en lugar de 2-bromo-5-metilpiridina, ácido 3-yodo-5-(5-cloro-piridin-2-il)-benzoico, EM (M + H) = 360.

Preparación 8: 3-bromo-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzoato de metilo

El procedimiento sintético utilizado en esta preparación se describe a continuación en el Esquema J.



ESQUEMA J

Paso 1 3-Bromo-5-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoato de metilo

3-Bromo-5-yodo-benzoato de metilo (14,16 g, 41,53 mmol), bis(pinacolato)-diborano (11,60 g, 45,7 mmol), PdCl₂(dppf) 2 (1,02 g, 1,256 mmol) y acetato de potasio (12,22 g, 124,6 mmol) se añadieron a 50 ml de DMSO, y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 20 horas, después se enfrió a TA. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 18,5 g de 3-bromo-5-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoato de metilo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Paso 2 3-Bromo-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzoato de metilo

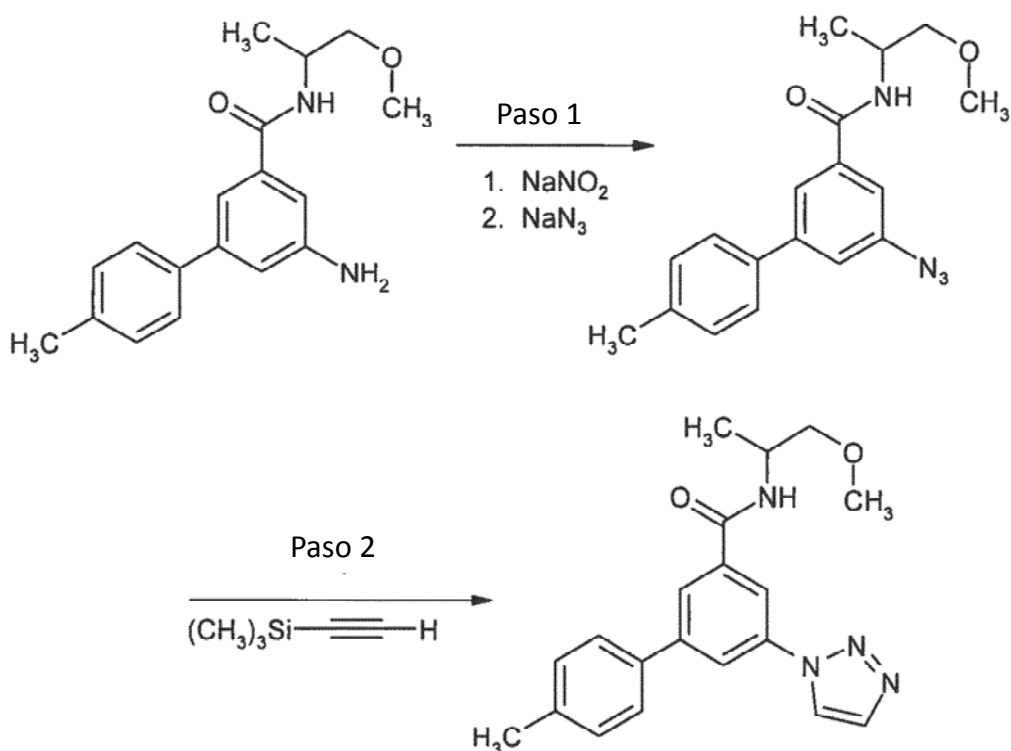
Una mezcla de 2-bromo-5-metil-piridina (10,27 g, 59,68 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1,88 g, 1,65 mmol) en 300 ml de DME se agitó a 60 °C bajo nitrógeno durante 30 minutos. A esta mezcla se añadió 3-bromo-5-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il) benzoato de metilo (18,5 g, 54,25 mmol), seguido de K₃PO₄ (23,03 g, 108,5 mmol) en 40 ml de agua. La mezcla se calentó a reflujo durante ocho horas, después se enfrió a TA y se repartió entre agua y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (5:1 de EtOAc / hexanos) para proporcionar 8,5 g de 3-bromo-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzoato de metilo, EM (M + H) = 306.

Se prepararon de forma similar:

3-Bromo-5-(2-cloro-5-metil-piridin-2-il)-benzoato de metilo, EM (M + H) = 341;
3-Bromo-5-(2-fluoro-5-metil-piridin-2-il)-benzoato de metilo, EM (M + H) = 325; y
3-Bromo-5-(5-cloro-piridin-2-il)-benzoato de metilo, EM (M + H) = 327.

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

El procedimiento sintético utilizado en esta preparación se describe a continuación en el Esquema K.

**ESQUEMA K**

Paso 1 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-azido-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

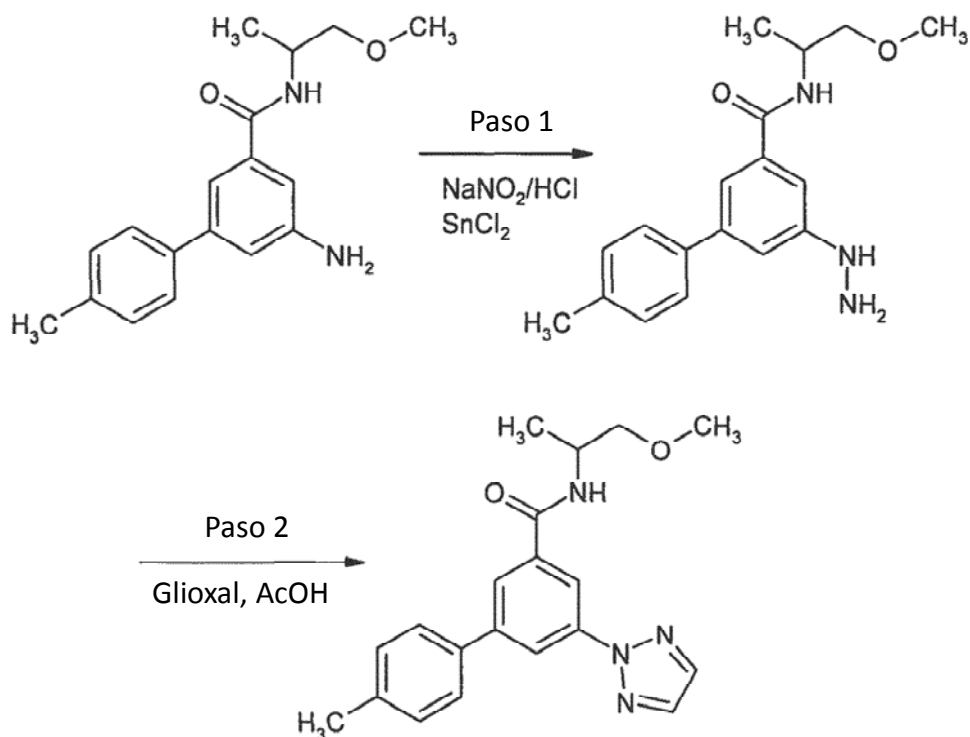
- 5 A una solución de (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-amino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (500 mg, 1,68 mmol) en ácido trifluoroacético (10 mL) se añadió una solución de NaNO₂ (21,47 mmol, 1,49 g) en agua (10 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos y se añadió una solución de NaN₃ (44,43 mmol, 2,89 g) en agua (10 mL). La solución se agitó a TA durante 16 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-azido-4'-metil-bifenil-3-carboxílico. (80%). EM (M+H) = 325.

Paso 2 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 4'-metil-5-[1,2,3]triazol-1-il-bifenil-3-carboxílico

- 15 Una solución de (2-metoxi-1-metil-etil)amida del ácido 5-azido-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (488 mg, 1,5 mmol), etiniltrimetilsilano (4,5 mmol, 0,64 mL) en DMF (6 mL) se calentó hasta 110°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió y se filtró, y el filtrado se purificó mediante HPLC preparativo para conseguir 262 mg de (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 4'-metil-5-[1,2,3]triazol-1-ilbifenil-3-carboxílico como un sólido blanco (50%). EM (M+H) = 351.
- 20 En la Tabla 1 se muestran compuestos adicionales preparados mediante el procedimiento anterior.

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

- 25 El procedimiento sintético utilizado en esta preparación se describe a continuación en el Esquema L.

**ESQUEMA L**

Paso 1 (2-metoxi-1-metil-etilo)-amida del ácido 5-hidrazino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

- 5 (2-metoxi-1-metil-etilo)-amida del ácido 5-amino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (596 mg, 2 mmol) se disolvió en 6 mL de HCl concentrado y se agitó durante 15 minutos a 0°C. A la mezcla de reacción se añadió una solución de NaNO₂ (138 mg, 2 mmol) en agua (1,5 mL) gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó durante 30 minutos, y luego se añadió gota a gota una solución de SnCl₂ (4,5 mmol, 189,6 mg) en 2 mL de HCl concentrado. Empezó a formarse un precipitado inmediatamente. Tras agitar durante otros 30 minutos, la (2-metoxi-1-metiletil)-amida del ácido 5-hidrazino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico resultante se aisló como una sal de clorhidrato mediante filtración y se usó inmediatamente en el siguiente paso.

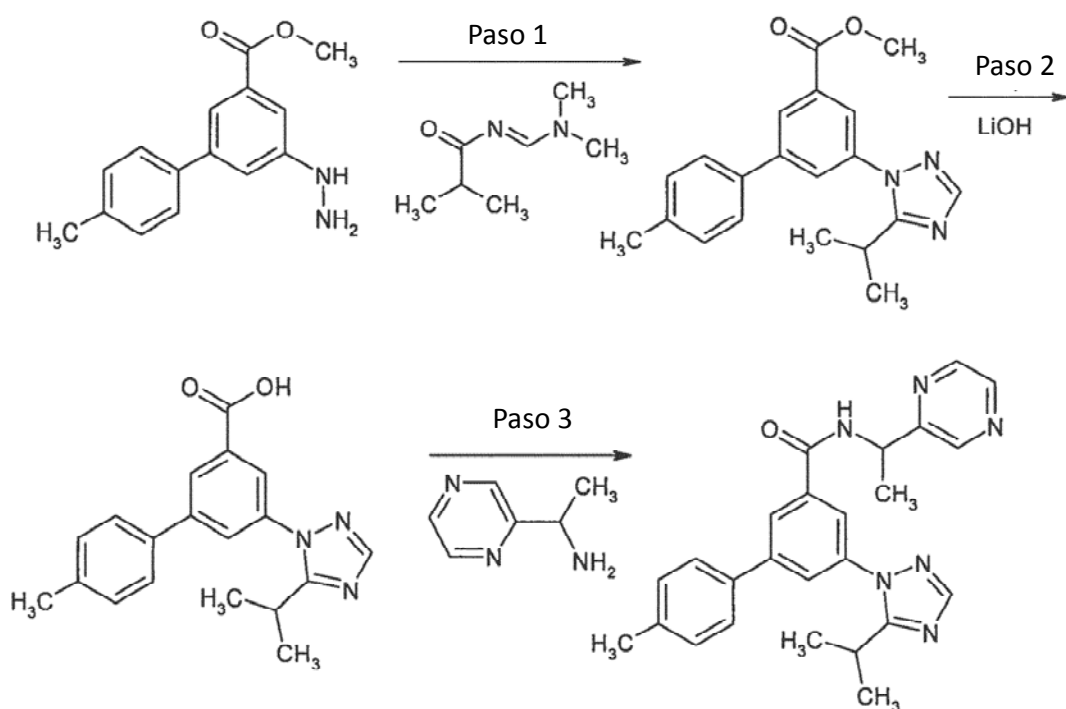
Paso 2 (2-metoxi-1-metil-etilo)-amida del ácido 4'-metil-5-[1,2,3]triazol-2-il-bifenil-3-carboxílico

- 15 Una mezcla de (2-metoxi-1-metil-etilo)-amida del ácido 5-hidrazino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, sal de clorhidrato (2 mmol), glioxal (solución acuosa al 40%, 1 mL) y ácido acético al 50% (2 mL) se calentó hasta 150°C durante 60 minutos mediante radiación microondas. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc, se lavó con Na₂CO₃ acuoso saturado, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar 210 mg de (2-metoxi-1-metiletil)-amida del ácido 4'-metil-5-[1,2,3]triazol-2-il-bifenil-3-carboxílico como un sólido blanco (30%). EM (M+H) = 351.

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

- 25 Ejemplo 3: (1-pirazin-2-il-etilo)-amida del ácido 5-(5-Isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (compuesto de referencia)

El procedimiento sintético utilizado en esta preparación se describe a continuación en el Esquema M.



ESQUEMA M

Paso 1 5-(5-Isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxilato de metilo

- 5 El 5-hidrazino-4'-metil-bifenil-3-carboxilato de metilo utilizado en este Ejemplo se preparó a partir de 5-amino-4'-metil-bifenil-3-carboxilato de metilo siguiendo el procedimiento del Paso 1 del Ejemplo 6.

A una solución de 5-hidrazino-4'-metil-bifenil-3-carboxilato de metilo (300 mg, 1,17 mmol) en HOAc (5 mL) se añadió N-dimetilaminometilen-isobutiramida (233 mg, 1,4 mmol) en una porción. La mezcla se calentó hasta 90°C durante dos horas. Tras eliminar el exceso de HOAc, el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (ISCO™) para conseguir 5-(5-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxilato de metilo como un sólido amarillo (293 mg, 74,6%).

15 Paso 2 Ácido 5-(5-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

Se hidrolizó 5-(5-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxilato de metilo con LiOH siguiendo el procedimiento del Paso 2, Ejemplo 8, para proporcionar ácido 5-(5-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico.

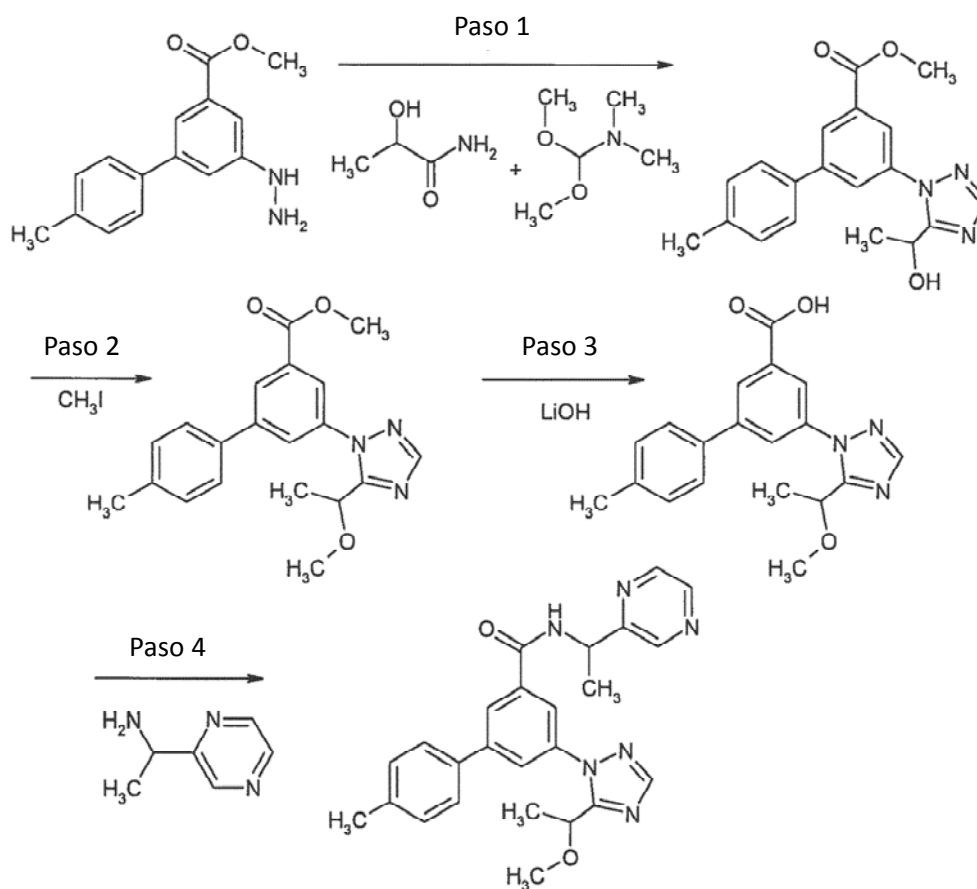
20 Paso 3 (1-pirazin-2-il-etil)-amida del ácido 5-(5-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

El ácido 5-(5-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico se sometió a la reacción de acoplamiento amida descrita en el Paso 4 del Ejemplo 6, pero reemplazando el 2-amino-propan-1-ol con 1-pirazin-2-il-etilamina, para proporcionar (1-pirazin-2-il-etil)-amida del ácido 5-(5-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, EM (M+H) = 427.

De forma similar, pero reemplazando el 5-hidrazino-4'-metil-bifenil-3-carboxilato de metilo en el Paso 1 con 3-hidrazino-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzoato de metilo (preparado como se describe en el Paso 1 del Ejemplo 6), se preparó 3-(5-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-5-(5-metil-piridin-2-il)-N-(1-pirazin-2-il-etil)-benzamida, EM (M+H) = 428.

Ejemplo 4: (1-pirazin-2-il-etil)-amida del ácido 5-[5-(1-metoxi-etil)-[1,2,4]triazol-1-il]-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (compuesto de referencia)

35 El procedimiento sintético utilizado en esta preparación se describe a continuación en el Esquema N.



ESQUEMA N

Paso 1 5-[5-(1-Hidroxi-etil)-[1,2,4]triazol-1-il]-4'-metil-bifenil-3-carboxilato de metilo

- 5 Una mezcla de 2-hidroxi-propionamida (1,0 g, 11,2 mmol) y N,N-dimetilformamida dimetil acetal (1,06 g, 8,96 mmol) en dimetilglicol (6 mL) se calentó hasta 80°C durante dos horas, luego se enfrió hasta TA. La mezcla se añadió a una solución de 5-hidrazino-4'-metil-bifenil-3-carboxilato de metilo (1,2 g, 4,1 mmol) en HOAc (5 mL), y la mezcla se calentó hasta 80°C durante otras dos horas. La mezcla de reacción se enfrió y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida para conseguir 5-[5-(1-hidroxi-etil)-[1,2,4]triazol-1-il]-4'-metil-bifenil-3-carboxilato de metilo como un sólido blanco (410 mg, 29,76%).

15 Paso 2 5-[5-(1-Metoxi-etil)-[1,2,4]triazol-1-il]-4'-metil-bifenil-3-carboxilato de metilo

- A una mezcla en suspensión de 5-[5-(1-hidroxi-etil)-[1,2,4]triazol-1-il]-4'-metil-bifenil-3-carboxilato de metilo (300 mg, 0,89 mmol) y Ag₂O (454 mg, 1,96 mmol) en CH₃CN (5 mL) se añadió MeI (1 mL). La mezcla de reacción se cubrió con papel de alúmina y se agitó durante toda la noche. El sólido se filtró y se lavó con CH₃CN. Los filtrados combinados se condensaron y el residuo se purificó mediante ISCO para conseguir 5-[5-(1-metoxi-etil)-[1,2,4]triazol-1-il]-4'-metil-bifenil-3-carboxilato de metilo como un sólido amarillo claro (290 mg, 93,0%).

Paso 3 Ácido 5-[5-(1-metoxi-etil)-[1,2,4]triazol-1-il]-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

- 25 Se hidrolizó 5-[5-(1-metoxi-etil)-[1,2,4]triazol-1-il]-4'-metil-bifenil-3-carboxilato de metilo con LiOH siguiendo el procedimiento del Paso 2, Ejemplo 8, para proporcionar ácido 5-[5-(1-metoxi-etil)-[1,2,4]triazol-1-il]-4'-metilbifenil-3-carboxílico.

Paso 4 (1-pirazin-2-il-etil)-amida del ácido 5-[5-(1-metoxi-etil)-[1,2,4]triazol-1-il]-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

- 30 El ácido 5-[5-(1-metoxi-etil)-[1,2,4]triazol-1-il]-4'-metil-bifenil-3-carboxílico se sometió a la reacción de acoplamiento amida descrita en el Paso 4 del Ejemplo 6, pero reemplazando el 2-amino-propan-1-ol con 1-pirazin-2-il-etilamina,

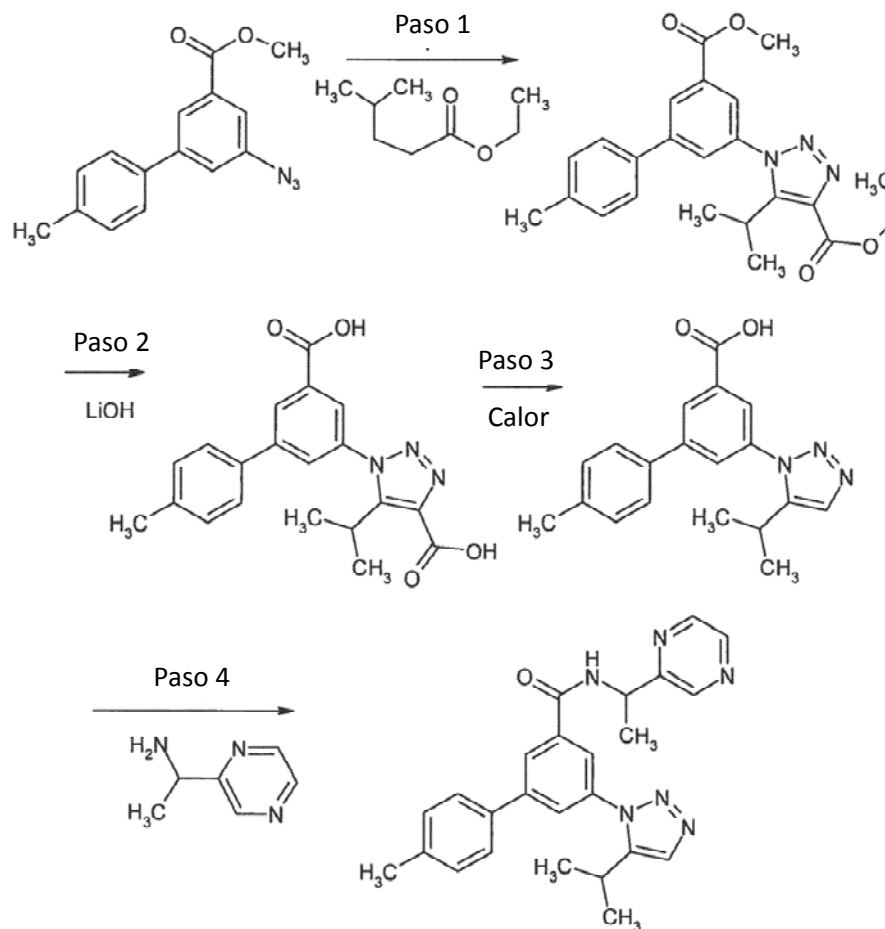
para proporcionar (1-pirazin-2-il-etil)-amida del ácido 5-[5-(1-metoxi-etil)-[1,2,4]triazol-1-il]-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, EM (M+H) = 443.

De forma similar, pero reemplazando el 5-hidrazino-4'-metil-bifenil-3-carboxilato de metilo del Paso 1 con 3-hidrazino-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzoato de metilo (preparado como se describe en el Paso 1 del Ejemplo 6), se preparó 3-[5-(1-metoxi-etil)-[1,2,4]triazol-1-il]-5-(5-metil-piridin-2-il)-N-(1-pirazin-2-il-etil)-benzamida, EM (M+H) = 444.

Ejemplo 5: (1-pirazin-2-il-etil)-amida del ácido 5-(5-isopropil-[1,2,3]triazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (compuesto de referencia)

10

El procedimiento sintético utilizado en esta preparación se describe a continuación en el Esquema O.



ESQUEMA O

15 Paso 1 5-Isopropil-1-(5-metoxicarbonil-4'-metil-bifenil-3-il)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxilato de etilo

El 5-azido-4'-metil-bifenil-3-carboxilato de metilo utilizado en este Paso se preparó a partir de 5-amino-4'-metil-bifenil-3-carboxilato de metilo utilizando el procedimiento del Paso 1 del Ejemplo 4. A una mezcla de 5-azido-4'-metil-bifenil-3-carboxilato de metilo (200 mg, 0,75 mmol) e isobutirilacetato de etilo (119 mg, 0,75 mmol) en EtOH (5 mL) se añadió EtONa (51 mg, 0,75 mmol) y la mezcla se calentó hasta 80°C durante dos horas, luego se enfrió hasta TA. Se eliminó el EtOH de la mezcla de reacción para conseguir 5-isopropil-1-(5-metoxicarbonil-4'-metil-bifenil-3-il)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxilato de etilo como un gel que se utilizó directamente en el siguiente paso.

25 Paso 2 Ácido 1-(5-carboxi-4'-metil-bifenil-3-il)-5-isopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

El 5-isopropil-1-(5-metoxicarbonil-4'-metil-bifenil-3-il)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxilato de etilo del Paso 1 se disolvió en THF (7 mL) y agua (4 mL) y se añadió LiOH.H₂O (184 mg, 4,38 mmol) en una única porción. La mezcla de reacción se agitó a TA durante tres horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida y la solución acuosa restante se acidificó con HCl concentrado hasta pH~1. La solución se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para conseguir ácido 1-(5-

30

carboxi-4'-metil-bifenil-3-il)-5-isopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico como un sólido amarillo claro (260 mg), que se utilizó sin posterior purificación en el siguiente paso.

Paso 3 Ácido 5-(5-isopropil-[1,2,3]triazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

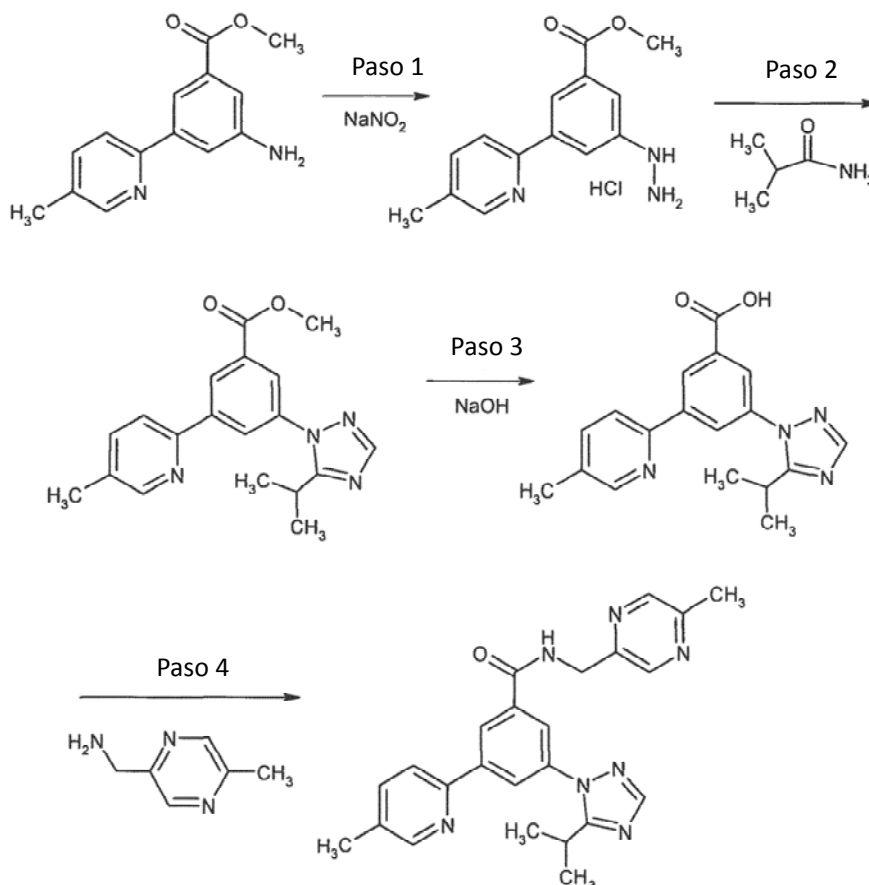
El ácido 1-(5-carboxi-4'-metil-bifenil-3-il)-5-isopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico del Paso 2 se calentó hasta 170°C hasta que no se liberó más dióxido de carbono. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, y el ácido 5-(5-isopropil-[1,2,3]triazol-1-il)-4'-metilbifenil-3-carboxílico bruto resultante se utilizó directamente en el siguiente paso sin posterior purificación.

Paso 4 (1-pirazin-2-il-etil)-amida del ácido 5-(5-isopropil-[1,2,3]triazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

El ácido 5-(5-isopropil-[1,2,3]triazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico se sometió a la reacción de acoplamiento amida descrita en el paso 4 del Ejemplo 6, pero reemplazando el 2-amino-propan-1-ol con 1-pirazin-2-il-etilamina, para proporcionar (1-pirazin-2-il-etil)-amida del ácido 5-(5-isopropil-[1,2,3]triazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, EM (M+H) = 427.

Ejemplo 6: 3-(5-Isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-N-(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida (compuesto de referencia)

El procedimiento sintético utilizado en esta preparación se describe a continuación en el Esquema P.



ESQUEMA P

Paso 1 3-hidrazino-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzoato de metilo

Se realizó una suspensión de 3-amino-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzoato de metilo (1,0 g, 4 mmol) en 16 mL de HCl acuoso concentrado, y la mezcla se enfrió hasta 0°C. Se añadió una solución de nitrito sódico (0,30 g) en agua (3 mL), y la mezcla se agitó a 0°C durante 45 minutos. Luego se añadió una solución de SnCl_2 hidrato (2,34 g) en 5 mL de HCl acuoso concentrado. La mezcla de reacción se agitó durante una hora a TA y luego se filtró. El sólido recogido se lavó con agua y se secó para proporcionar 1,80 g de 3-hidrazino-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzoato de metilo como un polvo blanco.

Paso 2 3-(5-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzoato de metilo

Se añadieron isobutiramida (6,02 g, 69 mmol) y DMFDMA (9,22 mL) a 10 mL de DMA en un primer recipiente, y la mezcla se calentó hasta 80°C con agitación durante una hora. En un segundo recipiente, se realice una suspensión de 3-hidrazino-5-(5-metilpiridin-2-il)-benzoato de metilo (6,42 g, 23 mmol) en ácido acético y se calentó hasta 80°C. El contenido del primer frasco se añadió lentamente al segundo frasco, y la mezcla combinada se agitó a 80°C durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (hexanos/ EtOAc 4:- 2:1) para proporcionar 2,06 g de 3-(5-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzoato de metilo como un aceite claro, EM (M+H) = 337.

Paso 3 Ácido 3-(5-isopropil[1,2,4]triazol-1-il)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzoico

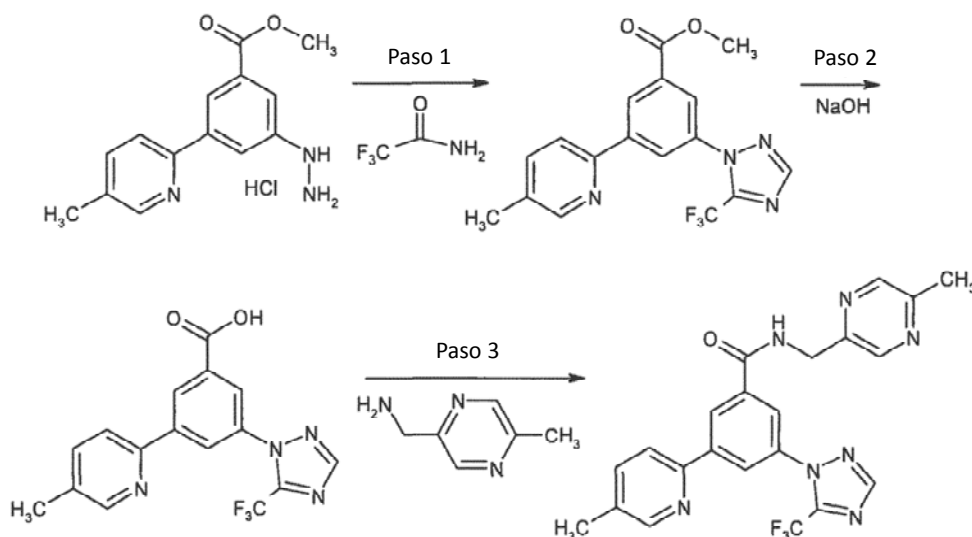
El 3-(5-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzoato de metilo (2,0 g, 6 mmol) se disolvió en 30 mL de MeOH, y se añadieron 2,0 mL de NaOH 3N acuoso. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 horas, luego se enfrió y se acidificó con HCl acuoso al 10%, y se concentró bajo presión reducida para dar lugar a 2,45 g de ácido 3-(5-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzoico.

Paso 4 3-(5-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-N-(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida

Se añadieron ácido 3-(5-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzoico (1,90 g, 6 mmol), C-(5-metil-pirazin-2-il)-metilamina (0,73 g, 6 mmol), EDCI (1,69 g, 9 mmol), HOBt (1,20 g, 9 mmol) y NMM (3,2 mL) a 20 mL de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 horas bajo una atmósfera de nitrógeno, luego se repartió entre agua y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía rápida (IPA/DCM 1:4) para proporcionar 1,63 g de 3-(5-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-N-(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida, EM (M+H) = 428.

Ejemplo 7: N-(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-3-(5-metil-piridin-2-il)-5-(5-trifluorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-benzamida (compuesto de referencia)

El procedimiento sintético utilizado en esta preparación se describe a continuación en el Esquema Q.

**ESQUEMA Q**

Paso 1 N-(5-Metil-piridin-2-il)-5-(5-trifluorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-benzoato de metilo

Se disolvió trifluoroacetamida (4,70 g, 40 mmol) en 15 mL de DME en un primer recipiente, y se añadieron 5,53 mL de DMF DMA. La mezcla se agitó a TA durante 30 minutos, y luego el solvente se eliminó bajo presión reducida. En un segundo recipiente se disolvieron ácido toluenosulfónico (11,85 g, 60 mmol) y 3-hidrazino-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzoato de metilo (6,08 g, 20 mmol) en 100 mL de DMSO y se calentó hasta 70°C. El contenido del primer recipiente se añadió al contenido del segundo recipiente, y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se repartió entre agua y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante

una columna de cromatografía para proporcionar 1,44 g de N-(5-metil-piridin-2-il)-5-(5-trifluorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-benzoato de metilo como un sólido blanco, EM (M+H) = 363.

Paso 2 Ácido N-(5-metil-piridin-2-il)-5-(5-trifluorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-benzoico

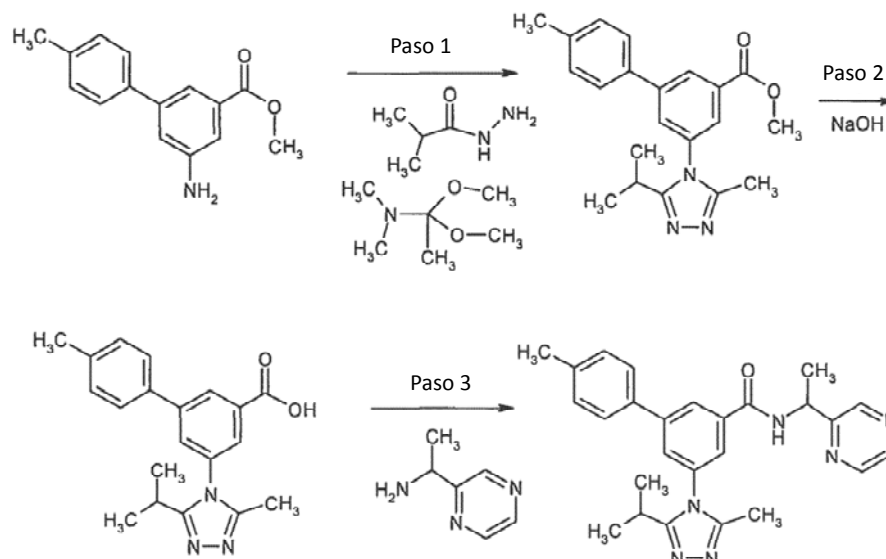
Se disolvió N-(5-metil-piridin-2-il)-5-(5-trifluorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-benzoato de metilo (1,44 g) en una mezcla de MeOH y THF (20 mL de cada) junto con 2 mL de NaOH 3N acuoso. La mezcla se agitó 18 horas a TA, luego se enfrió hasta 0°C y se acidificó con HCl acuoso al 10% hasta un pH de alrededor de 4. El solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar 1,50 de ácido N-(5-Metil-piridin-2-il)-5-(5-trifluorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-benzoico como un sólido blanco.

Paso 3 N-(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-3-(5-metil-piridin-2-il)-5-(5-trifluorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-benzamida

Se preparó N-(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-3-(5-metil-piridin-2-il)-5-(5-trifluorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-benzamida (670 mg, EM (M+H) = 454) a partir de ácido N-(5-metil-piridin-2-il)-5-(5-trifluorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-benzoico y C-(5-Metil-pirazin-2-il)-metilamina utilizando el procedimiento del Paso 6 del Ejemplo 6.

Ejemplo 8: (1-pirazin-2-iletal)-amida del ácido 5-(3-isopropil-5-metil-[1,2,4]triazol-4-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (compuesto de referencia)

El procedimiento sintético utilizado en esta preparación se describe a continuación en el Esquema R.



ESQUEMA R

Paso 1 5-(3-Isopropil-5-metil-[1,2,4]triazol-4-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxilato de metilo

La hidrazida del ácido isobutírico utilizada en este ejemplo se preparó a partir de cloruro del ácido isobutírico e hidrazina hidrato siguiendo el procedimiento del Org. Synth. Vol. 81 pág. 254 (2005).

Se añadieron hidrazida del ácido isobutírico (55 mg, 5,34 mmol) y (1,1-dimetoxi-etil)-dimetil-amina (774 mg, 5,81 mmol) a 6 mL de CH₃CN y la mezcla se calentó hasta 50°C y se agitó durante 30 minutos. Se añadió 5-amino-4'-metil-bifenil-3-carboxilato de metilo (1,0 g, 4,15 mmol), seguido de 6 mL de ácido acético. La mezcla de reacción se calentó hasta 120°C y se agitó durante cinco horas, luego se enfrió a TA. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó vía cromatografía rápida para proporcionar 400 mg (30%) de 5-(3-Isopropil-5-metil-[1,2,4]triazol-4-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxilato de metilo como un polvo blanco.

Paso 2 Ácido 5-(3-Isopropil-5-metil-[1,2,4]triazol-4-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

El ácido 5-(3-Isopropil-5-metil-[1,2,4]triazol-4-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico se preparó mediante una hidrólisis básica de 5-(3-isopropil-5-metil-[1,2,4]triazol-4-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxilato de metilo siguiendo el procedimiento del Paso 3 del Ejemplo 4.

Paso 3 (1-pirazin-2-il-etil)-amida del ácido 5-(3-Isopropil-5-metil-[1,2,4]triazol-4-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

Se preparó (1-pirazin-2-il-etil)-amida del ácido 5-(3-isopropil-5-metil-[1,2,4]triazol-4-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico a partir del ácido 5-(3-isopropil-5-metil-[1,2,4]triazol-4-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico y 1-pirazin-2-iletilamina utilizando el procedimiento del Paso 4 del Ejemplo 6.

5 Ejemplo 9: Formulaciones

Las preparaciones farmacéuticas para la liberación a través de varias vías se formula como se muestra en las siguientes Tablas. "Ingrediente activo" o "compuesto activo" como se utiliza en las Tablas significa uno o más de los compuestos descritos anteriormente.

10

Composición para administración oral

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

15

Los ingredientes se mezclan y se dispensan en cápsulas que contienen alrededor de 100 mg cada una; una cápsula sería aproximadamente la dosis diaria total.

Composición para administración oral

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

20

Los ingredientes se combinan y se granulan utilizando un solvente como el metanol. La formulación luego se seca y se le da forma de comprimidos (que contienen alrededor de 20 mg de compuesto activo) con un instrumento apropiado para obtener comprimidos.

Composición para administración oral

25

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

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

Formulación parenteral

30

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

El ingrediente activo se disuelve en una porción de agua para inyección. Luego se añade una cantidad suficiente de cloruro sódico en agitación para conseguir que la solución sea isotónica. La solución se lleva a peso con la cantidad restante de agua para inyección, se filtró a través de un filtro de membrana de 0,2 micras y se empaquetó bajo condiciones estériles.

35

Formulación para supositorios

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

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

5 Formulación tópica

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

10 Todos los ingredientes, excepto el agua, se combinan y se calientan hasta alrededor de 60°C con agitación. Una cantidad suficiente de agua a alrededor de 60°C se añade luego con agitación vigorosa para emulsificar los ingredientes, y luego se añade una cantidad suficiente de agua hasta alrededor de 100 g.

Formulaciones para pulverizador nasal

15 Se prepararon varias suspensiones acuosas que contienen entre alrededor de 0,025-0,5 por ciento de compuesto activo como formulaciones para pulverizador nasal. Las formulaciones opcionalmente contienen ingredientes inactivos como, por ejemplo, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica y dextrosa. Se puede añadir ácido clorhídrico para ajustar el pH. Las formulaciones para pulverizador nasal puede liberarse a través de una bomba de dosificación de pulverizador nasal, que típicamente liberan alrededor de 50-100 microlitros de formulación por actuación. Un esquema típico de dosificación es 2-4 pulverizaciones cada 4-12 horas.

20 Ejemplo 10: Ensayo FLIPR (lector de placa de imagen fluorométrica) de P2X3/P2X2/3

25 Se transfectaron células CHO-K1 con las subunidades del receptor P2X3 de rata o P2X2/3 humano clonadas y se cultivaron en frascos. 18-24 horas antes del experimento de FLIPR, las células se liberaron de los frascos, se centrifugaron, y se resuspendieron en medio nutritivo a 2,5 x 10⁵ células/ ml. Las células se alicuotaron en placas de 96 pocillos de paredes negras a una densidad de 50.000 células/ pocillo y se incubaron durante toda la noche en CO₂ al 5% a 37°C. En el día del experimento, las células se lavaron en tampón FLIPR (solución salina equilibrada de Hank, libre de calcio y magnesio, HEPES 10 mM, CaCl₂ 2 mM, probenecid 2,5 mM; FB). Cada pocillo recibió 100 μ l de FB y 100 μ l de colorante fluorescente Fluo-3 AM [conc. final 2 μ M]. Tras 1 hora de incubación para la carga del colorante a 37°C, las células se lavaron 4 veces con FB, y a final se dejaron 75 μ l/ pocillo de FB en cada pocillo.

35 Se añadieron los compuestos de prueba (disueltos en DMSO a 10 mM y disueltos en serie con FB) o vehículo a cada pocillo (25 μ l de una solución 4X) y se dejaron equilibrar durante 20 minutos a TA. Las placas luego se situaron en el FLIPR y se obtuvo una medida de la línea basal de fluorescencia (excitación a 488 nm y emisión a 510-570 nm) durante 10 segundos antes de añadir 100 μ l/ pocillo de agonista o vehículo. El agonista era una solución 2X de γ -meATP para obtener una concentración final de 1 μ M (P2X3) o 5 μ M (P2X2/3). La fluorescencia se midió durante 2 minutos adicionales a intervalos de 1 segundo tras la adición de agonista. Una adición final de ionomicina (concentración final de 5 μ M) se realizó en cada pocillo de la placa de prueba FLIPR para establecer la viabilidad celular y la fluorescencia máxima del calcio citosólico unido al colorante. El pico de fluorescencia en respuesta a la adición de γ -meATP (en ausencia y presencia de los compuestos de prueba) se midió y se generaron las curvas de inhibición utilizando regresión no lineal. Se utilizó PPADS, un antagonista estándar de P2X, como control positivo.

45 Utilizando el procedimiento anterior, los compuestos de la invención mostraron actividad para el receptor P2X3. El compuesto (S)-2-hidroxi-1-metil-etil-amida del ácido 2'-fluoro-5-(5-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, por ejemplo, mostró una pCl₅₀ de aproximadamente 8,77 para el receptor P2X3, y el compuesto 1-pirazin-2-il-etil-amida del ácido 2'-fluoro-5-(5-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico mostró un pK_i de aproximadamente 7,64 para el receptor P2X2/3, utilizando el ensayo anterior.

50 Ejemplo 11: Ensayo in vivo para el asma y la función pulmonar

Se inmunizaron ratones BALb/cJ con un protocolo estándar de inmunización. Brevemente, los ratones (N=8/ grupo) se inmunizaron i.p. con ovalbumina (OVA; 10 mg) en alumbre en los días 0 y 14. Luego los ratones se expusieron a OVA en aerosol (5%) en el día 21 y 22. Los animales recibieron vehículo (p.o.) o un compuesto de la invención (100 mg/kg p.o.) todos ellos iniciándose en el día 20.

5 La función pulmonar se evaluó en el día 23 utilizando el sistema Buxco para medir PenH en respuesta a una exposición a un aerosol de metacolina. Los ratones se eutanasiaron luego y las muestras de plasma se recogieron al final del estudio.

10 Ejemplo 12: Ensayo de contracción de la vejiga inducido por volumen

15 Las ratas Sprague-Dawley hembra (200-300 g) fueron anestesiadas con uretano (1,5 g/ kg, sc). Los animales fueron traqueotomizados, y se canuló una arteria carótida y vena femoral para la medición de la presión arterial y la administración del fármaco, respectivamente. Se realizó una laparotomía y se ligaron los uréteres y transeccionaron en posición proximal a la ligadura. El meato uretral externo se ligó con sutura de seda y la vejiga urinaria se canuló a través de la cúpula para la infusión de solución salina y medición de la presión de la vejiga.

20 Tras un período de estabilización de 15-30 minutos, se infundió la vejiga con solución salina a TA a 100 mL/ min. hasta que se observaron contracciones continuas de la vejiga inducidas por volumen (VIBC). Luego se redujo la velocidad de infusión a 3,5 □L/ min. durante 30 minutos antes de vaciar la vejiga y se dejó reposar durante 30 minutos. Se llevaron a cabo todas las perfusiones posteriores como se ha indicado, con la excepción de que la tasa de infusión menor se mantuvo durante sólo 15 minutos en lugar de 30 minutos. Los ciclos de llenado y drenaje de la vejiga se repitieron hasta que los volúmenes umbral (TV, el volumen necesario para desencadenar la primera contracción de micción de la vejiga) variaron en menos del 10% para dos líneas basales consecutivas y la frecuencia de contracción estaba dentro de 2 contracciones en un período de 10 minutos tras la tasa de de infusión más lenta. Una vez que se establecieron TV y VIBC reproducibles, la vejiga se vació y se dosificó al animal fármaco o vehículo (0,5 mL/ kg, iv) 3 minutos antes del inicio de la siguiente infusión programada.

30 Ejemplo 13: Ensayo de dolor por formalina

35 Las ratas macho Sprague Dawley (180-220 g) se colocaron en cilindros individuales de Plexiglas y se dejaron aclimatar al entorno de pruebas durante 30 min. Se administró vehículo, fármaco o control positivo (morfina 2 mg/ kg) por vía subcutánea a 5 mL/ kg. Tras 15 min. desde la dosificación, se inyectó formalina (al 5% en 50 □L) en la superficie plantar de la pata trasera derecha usando una aguja de calibre 26. Las ratas se pusieron inmediatamente de nuevo en la cámara de observación. Los espejos colocados alrededor de la cámara permitieron la observación sin trabas de la pata inyectada con formalina. La duración del comportamiento nocifensivo de cada animal se registró por un observador a ciegas utilizando un temporizador de comportamiento automatizado. Se registraron de forma separada el lamido y la sacudida/elevación de la pata trasera en 5 min bin, durante un total de 60 min. La suma de tiempo pasado lamiendo o sacudiendo en segundos desde el tiempo 0 a los 5 min se considera la fase temprana, mientras que la fase tardía se tomó como la suma de segundos invertidos lamiendo o agitando desde los 15 a los 40 min. Se recogió una muestra de plasma.

Ejemplo 14: Ensayo de dolor del colon

45 Ratitas macho adultas Sprague-Dawley (350-425 g; Harlan, Indianapolis, IN) se alojan 1-2 por jaula en una instalación de cuidado de los animales. Las ratas se anestesiaron profundamente con pentobarbital sódico (45 mg/ kg) administrado por vía intraperitoneal. Los electrodos se colocaron y aseguraron en la musculatura oblicua externa durante el registro electromiográfico (EMG). Los cables de los electrodos se tunelaron a nivel subcutáneo y se exteriorizaron en la nuca del cuello para su futuro acceso. Después de la cirugía, las ratas se alojaron por separado y se les permitió recuperarse durante 4-5 días antes de la prueba.

55 El colon descendente y el recto se distiende por inflado con presión controlada de un globo de látex flexible de 7-8 cm de largo, atado alrededor de un tubo flexible. El globo se lubricó, se insertó en el colon a través del ano, y se ancló con cinta adhesiva el catéter del globo a la base de la cola. Se consiguió una distensión colorrectal (CRD) abriendo una puerta de solenoide a un depósito de aire de presión constante. La presión intracolónica se controló y se monitorizó de forma continua mediante un dispositivo de control de presión. La respuesta se cuantificó como la respuesta visceromotora (VMR), una contracción de la musculatura abdominal y extremidades posteriores. La actividad EMG producida por la contracción de la musculatura oblicua externa se cuantificó utilizando el software Spike2 (Cambridge Electronic Design). Cada ensayo de distensión dura 60 segundos y se cuantifica la actividad EMG Durante 20 s. antes de la distensión (línea de base), durante los 20 s. de distensión, y 20 segundos después de la distensión. El aumento en el número total de recuentos registrados durante la distensión por encima de la línea de base se define como la respuesta. Se obtuvieron respuestas basales estables al CRD (10, 20, 40 y 80 mmHg, 20 segundos, 4 minutos aparte) en ratas no sedadas conscientes antes de cualquier tratamiento.

65 Los compuestos se evalúan en busca de efectos sobre las respuestas a la distensión de colon inicialmente en un modelo de nocicepción visceral aguda y un modelo de hipersensibilidad de colon producido por un tratamiento

intracolónico con zimósán (1 mL, 25 mg/ mL) instilado en el colon con una aguja de sonda insertada a una profundidad de alrededor de 6 cm. Los grupos experimentales consistieron en 8 ratas cada uno.

5 Nocicepción visceral aguda: Durante la prueba del efectos del fármaco en la nocicepción visceral aguda, se administraron de 1 a 3 dosis de fármaco, vehículo o control positivo (morfina, 2,5 mg/ kg) tras establecer las respuestas de línea basal; las respuestas a la distensión se siguen en los siguientes 60 a 90 minutos.

10 Hipersensibilidad visceral: Durante la prueba de los efectos de los fármacos o el vehículo después del tratamiento intracolónica con zimósán, se administró tratamiento intracolónico tras establecer las respuestas iniciales. Antes de la prueba de fármaco a las 4 horas, se evaluaron las respuestas a la distensión para determinar la presencia de hipersensibilidad. En las ratas tratadas con zimósán, la administración de 1 de 3 dosis de fármaco, vehículo o control positivo (morfina, 2,5 mg/ kg) se dieron 4 horas después del tratamiento con zimósán y las respuestas a la distensión se siguieron durante los siguientes 60-90 minutos.

15 Ejemplo 15: Alodinia fría en ratas con lesiones de constricción crónica del nervio ciático

Los efectos de los compuestos de esta invención sobre la alodinia fría se determinaron utilizando el modelo de la lesión de constricción crónica (CCI) para el dolor neuropático en ratas, en el que la alodinia fría se mide en un baño de agua fría con un suelo de placa metálica y agua hasta una profundidad de 1,5-2,0 cm y una temperatura de 3-4°C (Gogas, KR et al., Analgesia, 1997, 3, 1-8).

25 Específicamente, las ratas CCI se anestesiaron, se localizó la trifurcación del nervio ciático y se situaron 4 ligaduras (4-0 o 5-0 intestino crómico) circunferencialmente alrededor del nervio ciático de forma proximal a la trifurcación. Luego se permitió a las ratas recuperarse de la cirugía. En los días 4-7 después de la cirugía, las ratas se evaluaron inicialmente respecto a la alodinia fría inducida mediante la colocación de los animales de forma individual en el baño de agua fría y se registraron las elevaciones totales de la pata herida durante un periodo de tiempo de 1 min: la pata herida se levantaba fuera del agua. Las elevaciones de la pata asociadas con la locomoción o el reposicionamiento del cuerpo no se registraron. Se considero que las ratas que mostraron 5 elevaciones por minuto o más en el día 4-7 después de la cirugía, mostraban alodinia fría y se utilizaron en los estudios posteriores. En los estudios agudos, se administró vehículo, compuesto de referencia o compuestos de esta Invención por vía subcutánea (sc) 30 min. antes de la prueba. Los efectos de la administración repetida de los compuestos de esta Invención sobre la alodinia fría se determinaron 14, 20 o 38 h después de la última dosis oral de la siguiente pauta: administración oral (po) de vehículo, compuesto de referencia o un compuesto de esta invención en intervalos de <12 h (BID) durante 7 días.

35 Ejemplo 16: Dolor por cáncer de hueso en ratones C3H/HeJ

Los efectos de los compuestos de esta invención sobre el dolor del hueso se determinaron entre el día 7 y día 18 tras una inyección intramedular de 2472 células de sarcoma en el fémur distal de ratones C3H/HeJ.

40 Específicamente, las células tumorales NCTC 2472 (American Type Culture Collection, ATCC), que anteriormente han mostrado formar lesiones líticas en el hueso después de la inyección intramedular, se cultivaron y se mantuvieron de acuerdo a las recomendaciones de la ATCC. Aproximadamente 10^5 células se inyectaron directamente en la cavidad medular del fémur distal en ratones C3H/HeJ anestesiados. A partir de alrededor del día 7, se evaluó el comportamiento nocifensivo espontáneo de los ratones (retrocedían y se protegían), comportamientos nocifensivos provocados por la palpación (retrocedían y se protegían), protección ambulatoria forzada y uso del miembro. Los efectos de los compuestos de esta Invención se determinan después de una única administración (sc) aguda en el día 7 - día 15. Además, los efectos de la administración repetida (BID) de los compuestos de esta invención desde el día 7 - día 15 se determinaron dentro de 1 horas de la primera dosis en los días 7, 9, 11, 13 y 15.

50

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de entre el grupo que consiste en:
- 5 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 4'-metil-5-[1,2,3] triazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 4'-metil-5-(5-metil-[1,2,3]triazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico,
 ((R)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 4'-metil-5-(5-metil-[1,2,3] triazol-1-il) bifenil-3-carboxílico,
 ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-(5-isopropil-[1,2,3] triazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-(5-isopropil-[1,2,3] triazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 10 ((R)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-(5-isopropil-[1,2,3] triazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 (2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-(5-isopropil-[1,2,3] triazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 4'-metil-5-(5-metil-[1,2,3] triazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico,
 ((R)-2-metoxi-1-metiletil)-amida del ácido 2'-fluoro-5-(5-isopropil-[1,2,3]-triazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 (2-hidroxi-1-metiletil)-amida del ácido 2'-fluoro-5-(5-isopropil-[1,2,3]-triazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, y
 15 ((S)-2-hidroxi-1-metiletil)-amida del ácido 2'-fluoro-5-(5-isopropil-[1,2,3]-triazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico.
2. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una condición inflamatoria y/ o autoinmune.
- 20 3. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un estado de dolor seleccionado de entre dolor inflamatorio, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemaduras, migraña o dolores de cabeza en racimo, lesión nerviosa, neuritis, neuralgias, intoxicaciones, lesiones isquémicas, cistitis intersticial, dolor por cáncer, infección viral, parasitaria o bacteriana, lesiones post-traumáticas, o dolor asociado con el síndrome del intestino irritable, o un
 25 trastorno respiratorio seleccionado de trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC), asma o broncoespasmo.