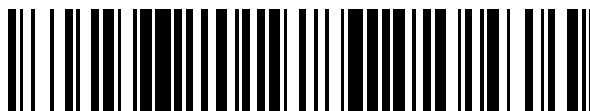


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 551 095**

51 Int. Cl.:

**C07D 405/12** (2006.01)

**C07D 417/12** (2006.01)

**A61K 31/426** (2006.01)

**A61K 31/415** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61P 25/24** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.07.2008 E 08796352 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2015 EP 2178865**

54 Título: **Amidas heterocíclicas de 5 miembros y compuestos relacionados**

30 Prioridad:

**19.07.2007 US 950625 P**

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

**16.11.2015**

73 Titular/es:

**LUNDBECK, H., A/S (100.0%)  
OTTILIAVEJ 9  
2500 COPENHAGEN-VALBY, DK**

72 Inventor/es:

**LI, HONGBIN;  
YUAN, JUN;  
BAKTHAVATCHALAM, RAJAGOPAL;  
HODGETTS, KEVIN J.;  
CAPITOSTI, SCOTT M.;  
MAO, JIANMIN;  
WUSTROW, DAVID J. y  
GUO, QIN**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 551 095 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**

Amidas heterocíclicas de 5 miembros y compuestos relacionados

**Campo de la invención**

- 5 Esta invención se refiere en general a amidas heterocíclicas de 5 miembros y compuestos relacionados que tienen propiedades farmacológicas útiles. La invención se refiere además a dichos compuestos para tratar afecciones relacionadas con la activación del receptor P2X<sub>7</sub>, para identificar otros agentes que se unen al receptor P2X<sub>7</sub>, y como sondas para la detección y localización de receptores P2X<sub>7</sub>.

**Antecedentes de la invención**

- 10 La percepción del dolor o nocicepción es mediada por los terminales periféricos de un grupo de neuronas sensoriales especializadas, denominadas "nocirreceptores". Una amplia variedad de estímulos físicos y químicos inducen la activación de dichas neuronas en mamíferos, conduciendo al reconocimiento de un estímulo potencialmente dañino. Sin embargo, la activación inadecuada o excesiva de nocirreceptores puede producir dolor agudo o crónico debilitante.

- 15 El dolor neuropático que típicamente resulta del daño al sistema nervioso, implica la transmisión de señales de dolor en ausencia de estímulo, dolor de un estímulo normalmente inocuo (alodinia) y dolor aumentado de un estímulo normalmente doloroso (hiperalgesia). En la mayoría de los casos, se cree que el dolor neuropático se produce debido a la sensibilización en los sistemas nerviosos periférico y central después de daño inicial al sistema periférico (p. ej., por lesión directa o enfermedad sistémica). El dolor neuropático típicamente es ardiente, punzante e incesante en su intensidad, y a veces puede ser más debilitante que la lesión inicial o proceso patológico que lo induce.

- 20 Los tratamientos que existen para el dolor neuropático en general son subóptimos. Los opiáceos, como la morfina son analgésicos potentes, pero su utilidad está limitada debido a los efectos adversos, tales como sus propiedades de adictividad física y abstinencia, así como depresión respiratoria, cambios de humor, y movilidad intestinal disminuida con estreñimiento concomitante, náuseas, vómitos, y alteraciones en los sistemas endocrino y nervioso autónomo. Además, el dolor neuropático con frecuencia no responde o responde solo parcialmente a los tratamientos analgésicos de opiáceos convencionales, o a los tratamientos con otros fármacos, tales como la gabapentina. Los tratamientos que usan el antagonista de N-metil-D-aspartato ketamina o el agonista alfa(2)-adrenérgico clonidina, pueden reducir el dolor agudo o crónico, y permiten una reducción del consumo de opiáceos, pero estos agentes a menudo son mal tolerados debido a sus efectos secundarios.

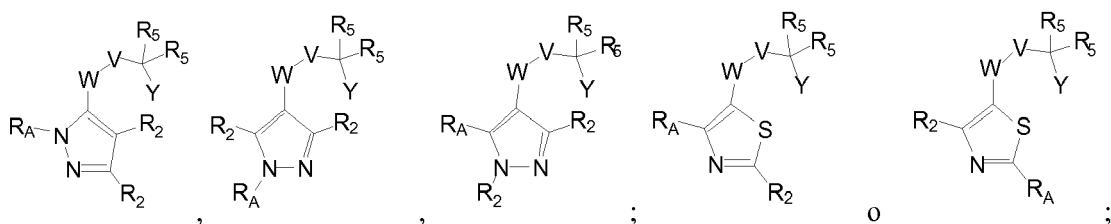
- 30 Otra afección común para la que las terapias que existen son insuficientes o problemáticas es la inflamación. La inflamación transitoria es un mecanismo beneficioso que protege a los mamíferos de patógenos invasores. Sin embargo, la inflamación no controlada produce daño tisular y dolor y es la causa subyacente de muchas enfermedades, incluyendo el asma, así como otras enfermedades alérgicas, infecciosas, autoinmunitarias, degenerativas e idiopáticas. Los tratamientos que existen a menudo presentan una eficacia baja, retrasada o solo temporal, efectos secundarios indeseables y/o una falta de selectividad. Hay una necesidad continua de nuevos fármacos que superen uno o más de los inconvenientes de los fármacos usados actualmente para la inmunosupresión o en el tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias, incluyendo trastornos alérgicos, enfermedades autoinmunitarias, trastornos fibrogénicos, y enfermedades neurodegenerativas, tales como la esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington.

- 40 El receptor P2X<sub>7</sub> es un canal iónico regulado por ligando que es activado por ATP y está presente en una variedad de tipos de células, incluyendo microglía en el sistema nervioso central y células implicadas en la inflamación y función del sistema inmunitario, tal como células inmunitarias. En particular P2X<sub>7</sub> está implicado en la activación de linfocitos y monocitos/macrófagos que conduce a la liberación aumentada de citoquinas proinflamatorias (p. ej., TNF $\alpha$  e IL-1 $\beta$ ) de estas células. Estudios recientes indican que inhibir la activación del receptor P2X<sub>7</sub> en situaciones de inflamación (p. ej. artritis reumatoide y otras enfermedades autoinmunitarias, osteoartritis, uveítis, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad inflamatoria del intestino) o fibrosis intersticial produce un efecto terapéutico. Estos y otros estudios indican que los antagonistas del receptor P2X<sub>7</sub> pueden ser útiles en el tratamiento y profilaxis del dolor, incluyendo dolor agudo, crónico y neuropático, así como una variedad de otras afecciones incluyendo la osteoartritis, artritis reumatoide, arterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Alzheimer, lesión cerebral traumática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y fibrosis de órganos internos (p. ej., fibrosis intersticial).

Son deseables para dichas terapias moléculas pequeñas antagonistas del receptor P2X<sub>7</sub>. La presente invención cumple esta necesidad y proporciona otras ventajas relacionadas.

**Resumen de la invención**

- 55 La presente invención proporciona amidas heterocíclicas de 5 miembros de fórmula:



o una de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde:

W es  $-C(=O)NR_4-$ ,  $-NR_4C(=O)-$  o  $-NR_4-NR_4-C(=O)-$ ;

V es alquilenos  $C_1-C_6$  que está sustituido con de 0 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de: (i) alquilo  $C_1-C_4$ , (cicloalquil  $C_3-C_8$ )-(alquilo  $C_0-C_2$ ) y fenil-(alquilo  $C_0-C_2$ ); (ii) sustituyentes que se consideran junto con cualquiera de los átomos de carbono intermedios, para formar un cicloalquilo de 3 a 7 miembros o un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros; y (iii) sustituyentes que se consideran junto con  $R_4$  y cualquiera de los átomos intermedios para formar un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros;

Y es fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con de 0 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, halógeno, ciano, amino, nitro, oxo, aminocarbonilo, aminosulfonilo,  $-COOH$ , alquilo  $C_1-C_6$ , alqueno  $C_2-C_6$ , alquino  $C_2-C_6$ , halogenoalquilo  $C_1-C_6$ , hidroxialquilo  $C_1-C_6$ , aminoalquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , halogenoalcoxi  $C_1-C_6$ , éter alquílico  $C_2-C_6$ , alcanoilo  $C_1-C_6$ , alquilsulfonilo  $C_1-C_6$ , (cicloalquil  $C_3-C_7$ )-(alquilo  $C_0-C_4$ ) y mono o di-(alquil  $C_1-C_6$ )amino;

$R_2$  representa de 0 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, amino, nitro, aminocarbonilo, aminosulfonilo,  $-COOH$ , alquilo  $C_1-C_6$ , alqueno  $C_2-C_6$ , alquino  $C_2-C_6$ , halogenoalquilo  $C_1-C_6$ , hidroxialquilo  $C_1-C_6$ , aminoalquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , halogenoalcoxi  $C_1-C_6$ , alcanoilo  $C_1-C_6$ , éter alquílico  $C_2-C_6$ , (cicloalquil  $C_3-C_7$ )-(alquilo  $C_0-C_4$ ), mono o di-(alquil  $C_1-C_6$ )amino, alquilsulfonilo  $C_1-C_6$ , alcanoilamino  $C_1-C_6$ , mono o di-(alquil  $C_1-C_6$ )aminocarbonilo, mono o di-(alquil  $C_1-C_6$ )aminosulfonilo y (alquil  $C_1-C_6$ )sulfonilamino;

Cada  $R_4$  hidrógeno o alquilo  $C_1-C_4$ ;

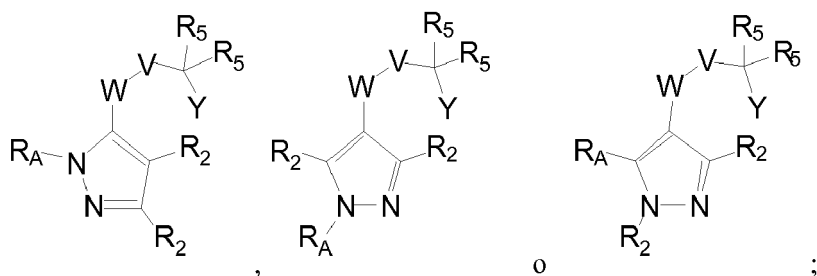
O bien:

(i) cada  $R_5$  es independientemente hidrógeno,  $-COOH$ , alquilo  $C_1-C_6$  o (cicloalquil  $C_3-C_7$ )-(alquilo  $C_0-C_4$ ), de modo que al menos un  $R_5$  no es hidrógeno; o

(ii) ambos restos  $R_5$  se consideran junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo  $C_3-C_7$ ;

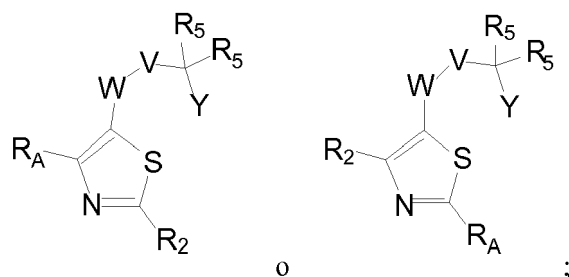
$R_A$  es fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros que está sustituido con de 0 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, amino, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alqueno  $C_2-C_6$ , hidroxialquilo  $C_1-C_6$ , halogenoalquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , halogenoalcoxi  $C_1-C_6$ , éter alquílico  $C_2-C_6$ , mono o di-(alquil  $C_1-C_6$ )amino.

En una segunda realización, la invención se refiere a un compuesto o sal o hidrato del mismo, según la primera realización, en donde el compuesto tiene la fórmula:



en donde cada  $R_2$  es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, amino, nitro, aminocarbonilo, aminosulfonilo,  $-COOH$ , alquilo  $C_1-C_6$ , alqueno  $C_2-C_6$ , alquino  $C_2-C_6$ , halogenoalquilo  $C_1-C_6$ , hidroxialquilo  $C_1-C_6$ , aminoalquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , halogenoalcoxi  $C_1-C_6$ , alcanoilo  $C_1-C_6$ , éter alquílico  $C_2-C_6$ , (cicloalquil  $C_3-C_7$ )-(alquilo  $C_0-C_4$ ), mono o di-(alquil  $C_1-C_6$ )amino, alquilsulfonilo  $C_1-C_6$ , alcanoilamino  $C_1-C_6$ , mono o di-(alquil  $C_1-C_6$ )aminocarbonilo, mono o di-(alquil  $C_1-C_6$ )aminosulfonilo o (alquil  $C_1-C_6$ )sulfonilamino.

En una tercera realización, la invención se refiere a un compuesto o sal o hidrato del mismo, según la primera realización, en donde el compuesto tiene la fórmula:

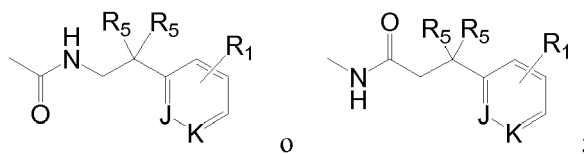


en donde R<sub>2</sub> es hidrógeno, halógeno, ciano, amino, nitro, aminocarbonilo, aminosulfonilo, -COOH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, éter alquílico C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, (cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-(alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>), mono o di-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcanoilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, mono o di-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, mono o di-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminosulfonilo o (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilamino.

En una cuarta realización, la presente invención se refiere a un compuesto o sal o hidrato del mismo, según una cualquiera de las realizaciones precedentes, en donde Y es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>16</sub>, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con de 0 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y mono o di-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino.

En una quinta realización, la presente invención se refiere a un compuesto o sal o hidrato del mismo, según una cualquiera de las realizaciones 1-3, en donde Y es fenilo o un heteroarilo de 5 o 6 miembros; cada uno de los cuales está opcionalmente condensado con un carbociclo de 5 a 7 miembros o un heterociclo de 5 a 7 miembros; y cada uno del fenilo, heteroarilo, carbociclo y heterociclo está sustituido con de 0 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y mono o di-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino.

En una sexta realización, la presente invención se refiere a un compuesto o sal o hidrato del mismo, según la primera realización, en donde -W-V-C(R<sub>5</sub>)(R<sub>5</sub>)-Y es:



en donde J y K son independientemente CH o N.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica, que comprende al menos un compuesto o sal o hidrato del mismo según una cualquiera de las realizaciones precedentes, en combinación con un vehículo o excipiente fisiológicamente aceptable.

En una realización adicional, el compuesto de la presente invención como se ha descrito antes o sal o hidrato del mismo, es para usar en el tratamiento de una afección que responde a la modulación del receptor P2X<sub>7</sub>.

En una realización adicional, el compuesto o sal o hidrato del mismo según la realización previa, en donde la afección es dolor, inflamación, un trastorno neurológico o neurodegenerativo, un trastorno neuropsiquiátrico mediado por el sistema nervioso central, un trastorno cardiovascular, osteoartritis, artritis reumatoide, aterosclerosis, glaucoma, síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Alzheimer, lesión cerebral traumática, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cirrosis, lupus, escleroderma, o fibrosis intersticial.

En una realización específica, el compuesto de la presente invención o sal o hidrato del mismo, es para el tratamiento del dolor, en donde el dolor se selecciona del grupo que consiste en dolor asociado a la artritis, un síndrome de dolor neuropático, dolor visceral, dolor dental, dolor de cabeza, dolor en el muñón, meralgia parestésica, síndrome de ardor de boca, dolor asociado con daño en nervios y las raíces, causalgia, neuritis, neuronitis, neuralgia, dolor relacionado con cirugía, dolor musculoesquelético, dolor del sistema nervioso central, dolor vertebral, dolores de Charcot, dolor de oído, dolor muscular, dolor de ojos, dolor orofacial, síndrome del túnel carpiano, dolor de espalda agudo y crónico, gota, dolor de cicatriz, dolor hemorroidal, dolores dispépticos, angina de pecho, dolor de raíz nerviosa, síndrome de dolor regional complejo, dolor asociado al cáncer, dolor asociado con la exposición a veneno, dolor asociado a traumatismo, dolor asociado con enfermedades autoinmunitarias o trastornos de inmunodeficiencia, o dolor que resulta de sofocos, quemaduras, quemaduras solares, o la exposición al calor, frío y estímulos químicos externos.

En otra realización más, el compuesto de la presente invención o sal o hidrato del mismo, es para el tratamiento de

un trastorno neuropsiquiátrico mediado por el sistema nervioso central, seleccionado del grupo que consiste en depresión, trastorno maniaco-depresivo, enfermedad bipolar, ansiedad, esquizofrenia, un trastorno de alimentación, un trastorno del sueño y un trastorno cognitivo.

5 En una realización particular, el compuesto de la presente invención o sal o hidrato del mismo, es para el tratamiento de la epilepsia.

En algunos aspectos, las amidas heterocíclicas de 5 miembros de la presente invención son antagonistas del receptor P2X<sub>7</sub>, y presentan un valor de CI<sub>50</sub> no mayor de 20 micromolar, 10 micromolar, 5 micromolar, 1 micromolar, 500 nanomolar, o 100 nanomolar en un ensayo in vitro para determinar la actividad antagonista del receptor P2X<sub>7</sub>. En algunas realizaciones, dichos antagonistas del receptor P2X<sub>7</sub> no presentan actividad agonista detectable en un ensayo in vitro de actividad del receptor P2X<sub>7</sub> (es decir, en un ensayo proporcionado en el ejemplo 4, en la presente memoria) con una concentración igual a CI<sub>50</sub>, 10 veces la CI<sub>50</sub> o 100 veces la CI<sub>50</sub> y/o con una concentración 2.500 nM.

En algunos aspectos, las amidas heterocíclicas de 5 miembros y compuestos relacionados proporcionados en la presente memoria, están marcados con un marcador detectable (p. ej., radiomarcado o conjugado con fluoresceína).

15 La presente invención proporciona además, en otros aspectos, composiciones farmacéuticas que comprenden al menos una amida heterocíclica de 5 miembros o compuesto relacionado proporcionado en la presente memoria, en combinación con un vehículo o excipiente fisiológicamente aceptable.

En aspectos adicionales, se proporcionan métodos para modular (p. ej., reducir) la activación o actividad del receptor P2X<sub>7</sub> celular, que comprende poner en contacto una célula (p. ej., microglía, astrocito o macrófago o monocito periférico) que expresa un receptor P2X<sub>7</sub> con al menos un modulador del receptor P2X<sub>7</sub> como se describe en la presente memoria. Dicho contacto se puede producir in vivo o in vitro y en general se lleva a cabo usando una concentración del modulador del receptor P2X<sub>7</sub> que es suficiente para alterar de forma detectable la actividad del receptor P2X<sub>7</sub> in vitro (determinado usando un ensayo proporcionado en el ejemplo 4).

La presente invención también proporciona preparaciones farmacéuticas envasadas que comprenden: (a) una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria en un envase; y (b) instrucciones para usar la composición para tratar una o más afecciones que responden a la modulación del receptor P2X<sub>7</sub> tales como el dolor, inflamación, un trastorno neurológico o neurodegenerativo, un trastorno cardiovascular, un trastorno ocular o un trastorno del sistema inmunitario, osteoartritis, artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Alzheimer, lesión cerebral traumática, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y/o fibrosis de los órganos internos tales como fibrosis intersticial.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona métodos para preparar los compuestos descritos en la presente memoria, incluyendo los compuestos intermedios.

Estos y otros aspectos de la invención serán evidentes tras la referencia a la siguiente descripción detallada.

### Descripción detallada

35 Como se ha indicado antes, la presente invención proporciona amidas heterocíclicas de 5 miembros y compuestos relacionados. Dichos compuestos se pueden usar in vitro o in vivo, para modular la actividad del receptor P2X<sub>7</sub> en una variedad de contextos.

### Terminología

Los compuestos en general se describen en la presente memoria usando nomenclatura convencional. Para los compuestos que tienen centros de asimetría, debe entenderse que (salvo que se especifique otra cosa) están abarcados todos los isómeros ópticos y mezclas de los mismos. Además, los compuestos con dobles enlaces carbono-carbono se pueden encontrar en formas Z y E, estando incluidas todas las formas isómeras de los compuestos en la presente invención, salvo que se especifique otra cosa. Cuando un compuesto existe en varias formas tautómeras, un compuesto citado no se limita a ningún tautómero específico, sino que se pretende que abarque todas las formas tautómeras. Algunos compuestos se describen en la presente memoria usando una fórmula general que incluye variables (p. ej., R<sub>1</sub>, A, X). Salvo que se especifique otra cosa, cada variable dentro de dicha fórmula se define independientemente de cualquier otra variable, y cualquier variable que aparece más de una vez en una fórmula, se define independientemente cada vez que aparece.

La frase "amidas heterocíclicas de 5 miembros y compuestos relacionados", como se usa en la presente memoria, abarca todos los compuestos de la presente invención (incluyendo cualquier enantiómero, racemato y estereoisómero) y sales, solvatos, amidas y ésteres farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto citado en la presente memoria es una sal de ácido o base que es adecuada para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos o animales sin toxicidad excesiva o carcinogenicidad, y preferiblemente sin irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación. Dichas sales

incluyen sales de ácido mineral y orgánico de restos básicos tales como aminas, así como sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Los aniones farmacéuticamente aceptables específicos para usar en la formación de sales incluyen, pero no se limitan a acetato, 2-acetoxibenzoato, ascorbato, benzoato, bicarbonato, bromuro, edetato cálcico, carbonato, cloruro, citrato, dihidrocloruro, difosfato, ditartrato, edetato, 5 estolato (etilsuccinato), formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloreuro, hidroyoduro, hidroximaleato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, bromuro de metilo, nitrato de metilo, sulfato de metilo, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fenilacetato, fosfato, poligalacturonato, propionato, salicilato, 10 estearato, subacetato, succinato, sulfamato, sulfanilato, sulfato, sulfonatos incluyendo besilato (bencenosulfonato), camsilato (canfosulfonato), edisilato (etano-1,2-disulfonato), esilato (etanosulfonato), 2-hidroxietilsulfonato, mesilato (metanosulfonato), triflato (trifluorometanosulfonato) y tosilato (p-toluenosulfonato), tanato, tartrato, teoclatato y trietyoduro. De forma similar, los cationes farmacéuticamente aceptables para usar en la formación de sales incluyen, pero no se limitan a, amonio, benzatrina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, procaína, y metales tales como aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc. Los expertos en la técnica 15 reconocerán otras sales farmacéuticamente aceptables para los compuestos proporcionados en la presente memoria. En general, una sal de ácido o base farmacéuticamente aceptable puede sintetizarse a partir de un compuesto original que contiene un resto básico o ácido, por cualquier método químico convencional. De forma breve, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico, o en una 20 mezcla de ambos; en general, se prefiere el uso de medios no acuosos, tales como éter, acetato de etilo, etanol, metanol, isopropanol o acetonitrilo.

Será evidente que cada compuesto proporcionado en la presente memoria se puede formular, aunque no es necesario, como un solvato (p. ej., hidrato) o complejo no covalente. Además, las diversas formas cristalinas y 25 polimorfos están dentro del alcance de la presente invención. También se describen en la presente memoria profármacos de los compuestos de las fórmulas citadas. Un “profármaco” es un compuesto que puede no satisfacer completamente los requisitos estructurales de los compuestos proporcionados en la presente memoria, pero es modificado in vivo, después de la administración a un paciente, para producir un compuesto de la fórmula proporcionada en la presente memoria. Por ejemplo, un profármaco puede ser un derivado acilado de un compuesto como se proporciona en la presente memoria. Los profármacos incluyen compuestos en donde grupos hidroxilo, 30 amina o sulfhidrilo están unidos a cualquier grupo que, cuando se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a acetato, formiato, benzoato y derivados peptídicos de grupos funcionales alcohol y amina en los compuestos proporcionados en la presente memoria. Los profármacos de los compuestos proporcionados en la presente memoria se pueden preparar modificando grupos funcionales presentes en los compuestos de modo que 35 las modificaciones se escinden in vivo para dar los compuestos originales.

Como se usa en la presente memoria, el término “alquilo” hace referencia a un hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificada. Los grupos alquilo incluyen grupos que tienen de 1 a 8 átomos de carbono (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), de 1 a 6 átomos de carbono (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y de 1 a 4 átomos de carbono (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), tales como metilo, 40 etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 3-metilpentilo. “Alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>n</sub>” se refiere a un enlace covalente sencillo (C<sub>0</sub>) o un grupo alquilo que tiene de 1 a n átomos de carbono; por ejemplo, “alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>” se refiere a un enlace covalente sencillo o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En algunos casos, se indica específicamente un sustituyente de un grupo alquilo. Por ejemplo, “hidroxialquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con al menos un -OH; “aminoalquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con al menos un -NH<sub>2</sub>.

45 “Alqueno” se refiere a grupos alqueno de cadena lineal o ramificada, que comprenden al menos un doble enlace carbono-carbono insaturado. Los grupos alqueno incluyen grupos alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> y alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, que tienen de 2 a 8, 2 a 6 o 2 a 4 átomos de carbono, respectivamente, tales como etenilo, alilo o isopropenilo. “Alquino” se refiere a grupos alquino de cadena lineal o ramificada, que tienen uno o más enlaces carbono-carbono insaturados, al menos uno de los cuales es un enlace triple. Grupos alquino incluyen grupos alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, 50 alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> y alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, que tienen de 2 a 8, 2 a 6 o 2 a 4 átomos de carbono, respectivamente.

“Alquileo” se refiere a un grupo alquilo divalente, como se define anteriormente. Alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> es metileno o etileno; alquileo C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> es un enlace covalente sencillo o un grupo alquileo que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono; alquileo C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub> es un enlace covalente sencillo, metileno o etileno.

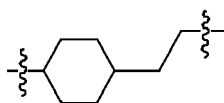
Un “alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente modificado por la sustitución de un enlace sencillo carbono-carbono por un doble o triple enlace carbono-carbono” es un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como se ha descrito antes, o un alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> divalente. 55

Un “cicloalquilo” es un grupo que comprende uno o más anillos saturados y/o parcialmente saturados, en el que todos los miembros del anillo son carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo, mertanilo, y variantes parcialmente saturadas de los anteriores, tales como ciclohexenilo. Los 60 grupos cicloalquilo no comprenden un anillo aromático o un anillo heterocíclico. Ciertos grupos cicloalquilo son cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, en los que el grupo cicloalquilo contiene un único anillo que tiene 3 a 7 miembros en el anillo,

todos los cuales son carbono. Un “(cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-(alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)” es un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> unido por un enlace covalente sencillo o un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

Algunos grupos cicloalquilo se describen en la presente memoria como resultado de dos sustituyentes (p. ej., restos R<sub>5</sub>) que se consideran juntos, junto con cualesquiera átomos intermedios. “Átomos intermedios” en este contexto son cualquier átomo que aparece en la cadena de átomos unidos por enlaces covalentes que conecta los dos sustituyentes. Si los dos sustituyentes están unidos al mismo átomo de carbono, entonces el átomo de carbono al que están unidos es el único átomo intermedio. Si los dos sustituyentes están unidos a diferentes átomos (típicamente carbono o nitrógeno), entonces los átomos a los que están unidos son átomos intermedios, ya que son átomos adicionales (si los hay) que son necesarios para completar la cadena de enlaces covalentes entre los dos sustituyentes.

Un “(cicloalquil C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)-(alquileo C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>) es un grupo (cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-(alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>) divalente que está unido por dos enlaces covalentes sencillos a dos restos especificados. En general, uno de dichos enlaces covalentes sencillos está situado en la parte cíclica y el otro está situado en la parte de alquileo, si está presente; alternatively, si no hay grupo alquileo presente, ambos enlaces covalentes sencillos están situados en diferentes miembros del anillo. Por ejemplo, un resto (cicloalquil C<sub>6</sub>)-(alquileo C<sub>2</sub>) es



Por “alcoxi”, como se usa en la presente memoria, se entiende un grupo alquilo, como se ha descrito anteriormente, unido por un puente de oxígeno. Grupos alcoxi incluyen grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que tienen de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono, respectivamente. Metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, n-pentoxi, 2-pentoxi, 3-pentoxi, isopentoxi, neopentoxi, hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi, y 3-metilpentoxi son grupos alcoxi representativos.

Análogamente, “alquiltio” se refiere a un grupo alquilo, como se ha descrito anteriormente, unido por un puente de azufre, y “alqueniltio” se refiere a un grupo alquileo como se ha descrito antes unido por un puente de azufre.

El término “oxo” se usa en la presente memoria para referirse a un sustituyente oxígeno de un ácido de carbono que da como resultado la formación de un grupo carbonilo (C=O). Un grupo oxo que es un sustituyente de un átomo de carbono no aromático da como resultado una conversión de -CH<sub>2</sub>- en -C(=O)-. Un grupo oxo que es un sustituyente de un átomo de carbono aromático da como resultado una conversión de -CH en -C(=O)- y puede dar como resultado la pérdida de aromaticidad.

El término “alcanoilo” se refiere a un grupo acilo (p. ej., -(C=O)-alquilo), en el cual los átomos de carbono están en una disposición de alquilo lineal o ramificado, y donde la unión es a través del carbono del grupo ceto. Los grupos alcanoilo tienen el número indicado de átomos de carbono, estando incluido el carbono del grupo ceto en los átomos de carbono numerados. Por ejemplo, un grupo alcanoilo C<sub>2</sub> es un grupo acetilo que tiene la fórmula -(C=O)CH<sub>3</sub>. Los grupos alcanoilo incluyen, por ejemplo, grupos alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que tienen de 1 a 8, o de 1 a 6, o de 1 a 4 átomos de carbono, respectivamente. “Alcanoilo C<sub>1</sub>” se refiere a -(C=O)H.

“Éter alquílico” se refiere a un sustituyente éter lineal o ramificado (es decir, un grupo alquilo que está sustituido con un grupo alcoxi). Los grupos éter alquílico incluyen grupos éter alquílico C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, éter alquílico C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> y éter alquílico C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, que tienen de 2 a 8, 6 o 4 átomos de carbono, respectivamente. Un éter alquílico C<sub>2</sub> tiene la estructura -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>.

El término “alcoxycarbonilo” se refiere a un grupo alcoxi unido por un puente ceto (-(C=O)-) (es decir, un grupo que tiene la estructura general -C(=O)-O-alquilo). Los grupos alcoxycarbonilo incluyen grupos alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que tienen de 1 a 8, 6 o 4 átomos de carbono, respectivamente, en la parte alquilo del grupo (es decir, el carbono del puente ceto no está incluido en el número indicado de átomos de carbono). “Alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>” se refiere a -(C=O)-O-CH<sub>3</sub>. Alcoxycarbonilo C<sub>3</sub> indica -(C=O)-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -(C=O)-O-(CH)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

“Alcanoiloxi”, como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alcanoilo unido por un puente de oxígeno (es decir, un grupo que tiene la estructura general -O-C(=O)-alquilo). Los grupos alcanoiloxi incluyen grupos alcanoiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que tienen de 1 a 8, 6 o 4 átomos de carbono, respectivamente, en la parte alquilo del grupo. Por ejemplo, “alcanoiloxi C<sub>1</sub>” se refiere a -O-C(=O)CH<sub>3</sub>.

Igualmente “alcanoilamino”, como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alcanoilo por un puente de nitrógeno (es decir, un grupo que tiene la estructura general -N(R)-C(=O)-alquilo), en el que R es hidrógeno o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Los grupos alcanoilamino incluyen grupos alcanoilamino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que tienen de 1 a 8, 6 o 4 átomos de carbono dentro del grupo alcanoilo, respectivamente, en la parte alquilo del grupo.

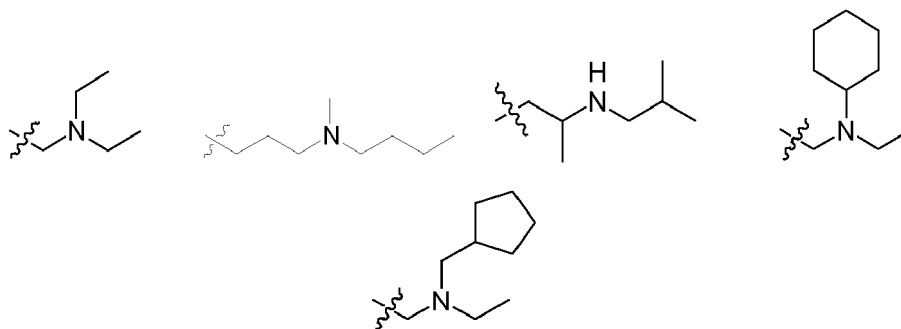
“Alquilsulfonilo” se refiere a grupos de la fórmula -(SO<sub>2</sub>)-alquilo, en la que el átomo de azufre es el punto de unión. Los grupos alquilsulfonilo incluyen grupos alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que tienen de 1 a 6 o de 1 a 4

átomos de carbono, respectivamente. Metilsulfonilo es un grupo alquilsulfonilo representativo. "(Alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilalquilo(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)" es un resto alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está unido por un enlace covalente sencillo o un grupo alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. "Halogenoalquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" es un grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y está sustituido con al menos un halógeno (p. ej. trifluorometilsulfonilo). "Alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un resto alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está unido por un puente de oxígeno.

"Alquilsulfonilamino" se refiere a grupos de fórmula -N(R)-(SO<sub>2</sub>)-alquilo, en la que R es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y el átomo de nitrógeno es el punto de unión. Los grupos alquilsulfonilamino incluyen grupos alquilsulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alquilsulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que tienen de 1 a 6, o de 1 a 4 átomos de carbono, respectivamente. Metilsulfonilamino es un grupo alquilsulfonilamino representativo. "(Alquilsulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)" es un resto alquilsulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> unido por un enlace covalente sencillo o un grupo alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. "Halogenoalquilsulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" es un grupo alquilsulfonilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbonos y está sustituido con al menos un halógeno (p.ej., trifluorometilsulfonilamino).

"Aminosulfonilo" se refiere a grupos de fórmula -(SO<sub>2</sub>)-NH<sub>2</sub>, en la que el átomo de azufre es el punto de unión. La expresión "mono- o di-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminosulfonilo" se refiere a grupos que satisfacen la fórmula -(SO<sub>2</sub>)-NR<sub>2</sub>, en la que el átomo de azufre es el punto de unión, y en la que un R es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y el otro R es hidrógeno o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> seleccionado independientemente.

"Alquilaminoalquilo" se refiere a un grupo alquilamino unido por un grupo alquilenos (es decir, un grupo que tiene la estructura general -alquilenos-NH-alquilo o -alquilenos-N(alquilo)(alquilo)) en la que cada alquilo se selecciona independientemente de grupos alquilo, cicloalquilo y (cicloalquil)alquilo. Los grupos alquilaminoalquilo incluyen, por ejemplo, mono- y di-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)amino-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), mono- y di-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y mono- y di-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). "Mono- o di-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-(alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)" se refiere a un grupo mono- o di-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino unido por un enlace covalente sencillo o un grupo alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Los siguientes son grupos alquilaminoalquilo representativos:



Será evidente que la definición de "alquilo", como se usa en los términos "alquilamino" y "alquilaminoalquilo", difiere de la definición de "alquilo" usada para todos los otros grupos que contienen alquilo, incluyendo grupos cicloalquilo y (cicloalquil)alquilo (p. ej., (cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-(alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>).

El término "aminocarbonilo" se refiere a un grupo amida (es decir, -(C=O)NH<sub>2</sub>). "Mono- o di-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo" se refiere a grupos de fórmula -(C=O)-N(R)<sub>2</sub>, en la que el carbonilo es el punto de unión, un R es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y el otro R es hidrógeno o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> seleccionado independientemente.

"Mono- o di-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonil(alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)" es un grupo aminocarbonilo en el que uno o ambos átomos de hidrógeno se sustituyen por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y que está unido por un enlace covalente sencillo (es decir, mono- o di-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo) o un grupo alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (es decir, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-(C=O)N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>). Si ambos átomos de hidrógeno se sustituyen de esta forma, los grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> pueden ser iguales o diferentes.

El término "aminosulfonilo" se refiere a un grupo sulfonamida (es decir, -(SO<sub>2</sub>)-NH<sub>2</sub>). "Mono- o di-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminosulfonilo" se refiere a grupos de fórmula -(SO<sub>2</sub>)-N(R)<sub>2</sub>, en la que el átomo de azufre es el punto de unión, un R es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y el otro R es hidrógeno o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> seleccionado independientemente.

"Mono- o di-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminosulfonil(alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)" es un grupo aminosulfonilo en el que uno o ambos átomos de hidrógeno se sustituyen por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y que está unido por un enlace covalente sencillo (es decir, mono- o di-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminosulfonilo) o un grupo alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (es decir, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-(SO<sub>2</sub>)N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>). Si ambos átomos de hidrógeno se sustituyen de esta forma, los grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> pueden ser iguales o diferentes.

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

Un "halogenoalquilo" es un grupo alquilo que está sustituido con 1 o más halógenos seleccionados independientemente (p. ej., los grupos "halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" tienen de 1 a 6 átomos de carbono). Los ejemplos de grupos halogenoalquilo incluyen, pero no se limitan a, mono- di- o tri-fluorometilo; mono-, di- o tri-clorometilo; mono-, di-, tri-, tetra- o penta-fluoroetilo; mono-, di-, tri-, tetra- o penta-cloroetilo; y 1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometil-etilo.



Grupos halogenoalquilo típicos son trifluorometilo y difluorometilo. El término “halogenoalcoxi” se refiere a un grupo halogenoalquilo como se ha definido anteriormente que está unido por un puente de oxígeno.

Un guion (“-”) que no está entre dos letras o símbolos se usa para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, -CONH<sub>2</sub> está unido a través del átomo de carbono.

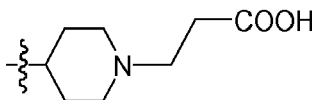
- 5 Un “carbociclo” o “grupo carbocíclico” comprende al menos un anillo formado enteramente por enlaces carbono-carbono (denominado en la presente memoria un carbociclo), y no contiene un heterociclo. Salvo que se especifique de otra forma, cada anillo dentro de un carbociclo puede ser independientemente saturado, parcialmente saturado o aromático, y opcionalmente está sustituido como se indica. Un carbociclo en general tiene de 1 a 3 anillos condensados, colgantes o espiránicos y opcionalmente contiene además uno o más puentes alquilenos; los carbociclos en algunas realizaciones tienen un anillo o dos anillos condensados. Típicamente, cada anillo contiene de 3 a 8 miembros (es decir, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>): los anillos C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> se citan en algunas realizaciones. Los carbociclos que comprenden anillos condensados, colgantes o espiránicos típicamente contienen de 9 a 16 miembros en el anillo. Algunos carbociclos representativos son cicloalquilo que se ha descrito antes (p. ej., ciclohexilo, cicloheptilo o adamantilo). Otros carbociclos son arilo (es decir, contienen al menos un anillo carbocíclico aromático, con o sin uno o más anillos aromáticos y/o cicloalquilo adicionales). Dichos carbociclos arilo incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo (p.ej., 1-naftilo y 2-naftilo), fluorenilo, indanilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo.

Algunos carbociclos citados en la presente memoria son grupos fenilo unidos por un enlace covalente sencillo o grupo alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> (p. ej., bencilo, 1-feniletilo y 2-feniletilo), y se designan fenil-(alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>).

- 20 Un “heterociclo” o “grupo heterocíclico” tiene de 1 a 3 anillos condensados, colgantes o espiránicos, al menos uno de los cuales es un anillo heterocíclico (es decir, uno o más átomos del anillo es un heteroátomo independientemente seleccionado de O, S y N, siendo el resto de los átomos del anillo carbonos). Los anillos adicionales, si están presentes, pueden ser heterocíclicos o carbocíclicos. Típicamente, un anillo heterocíclico comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos; en algunas realizaciones cada heterociclo tiene 1 o 2 heteroátomos por anillo. Cada anillo heterocíclico en general contiene de 3 a 8 miembros (se citan en algunas realizaciones anillos que tienen 4 o 5 a 7 miembros en el anillo) y los heterociclos que comprenden anillos condensados, colgantes o espiránicos, típicamente contienen de 9 a 14 miembros en el anillo. Algunos heterociclos comprenden un átomo de azufre como un miembro del anillo; en algunas realizaciones, el átomo de azufre está oxidado a SO o SO<sub>2</sub>. Salvo que se especifique otra cosa, un heterociclo puede ser un grupo heterocicloalquilo (es decir, cada anillo es saturado o parcialmente saturado), tal como un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, que en general comprende 1, 2, 3 o 4 átomos en el anillo que se seleccionan independientemente de C, O, N y S; o un grupo heteroarilo (es decir, al menos un anillo dentro del grupo es aromático), tal como un heteroarilo de 5 a 10 miembros (que puede ser monocíclico o bicíclico) o un heteroarilo de 6 miembros (p. ej., piridilo o pirimidilo). Los grupos heterocíclicos unidos por N están unidos por un átomo de nitrógeno componente.

- 35 Un “heterociclo-(alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)” es un grupo heterocíclico unido por un enlace covalente sencillo o grupo alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Un “(heterocicloalquil de 4 a 7 miembros)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)” es un anillo de heterocicloalquilo con de 4 a 7 miembros en el anillo que está unido por un grupo alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

- 40 Un “(heterocicloalquil de 4 a 7 miembros)-(alquilenos C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)” es un grupo divalente (heterocicloalquil de 4 a 7 miembros)-(alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>) que está unido por dos enlaces covalentes sencillos a dos restos especificados. En general, uno de dichos enlaces covalentes sencillos está situado en la parte cíclica y el otro está situado en la parte de alquilenos, si está presente; alternatively, si no hay grupo alquilenos presente, dichos dos enlaces covalentes sencillos están situados en miembros del anillo diferentes. Por ejemplo, con respecto al grupo R<sub>A</sub>, si L es un (piperidinil)-(alquilenos C<sub>2</sub>), A está ausente y M es -COOH, un resto R<sub>A</sub> así formado es:



- 45 Un “sustituyente”, como se usa en la presente memoria, se refiere a un resto molecular que está unido covalentemente a un átomo dentro de una molécula de interés. Por ejemplo, un sustituyente del anillo puede ser un resto tal como halógeno, grupo alquilo, grupo halogenoalquilo u otro grupo que está unido covalentemente a un átomo (preferiblemente un átomo de carbono o nitrógeno) que es un miembro del anillo. Los sustituyentes de grupos aromáticos en general están unidos covalentemente a un átomo de carbono del anillo. El término “sustitución” se refiere a la sustitución de un átomo de hidrógeno en una estructura molecular por un sustituyente, de manera que la valencia en el átomo designado no se sobrepasa, y de manera que la sustitución produzca un compuesto químicamente estable (es decir, un compuesto que se puede aislar, caracterizar, y ensayar su actividad biológica).

- 55 Los grupos que están “opcionalmente sustituidos” están no sustituidos o están sustituidos con un sustituyente distinto de hidrógeno en una o más posiciones disponibles, típicamente 1, 2, 3, 4 o 5 posiciones, con uno o más grupos adecuados (que pueden ser iguales o diferentes). La sustitución opcional se indica también por la frase “sustituido con 0 a X sustituyentes”, donde X es el número máximo de sustituyentes posibles. Algunos grupos opcionalmente sustituidos están sustituidos con 0 a 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente (es

decir, están no sustituidos o sustituidos con hasta el número máximo de sustituyentes indicado). Otros grupos opcionalmente sustituidos están sustituidos con al menos un sustituyente (p. ej., sustituidos con 1 a 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente).

- 5 El término “receptor P2X<sub>7</sub>” se refiere a cualquier receptor P2X<sub>7</sub>, preferiblemente un receptor de mamífero tal como el receptor P2X<sub>7</sub> de ser humano o rata, descrito en la patente de EE.UU. n° 6.133.434, así como homólogos de los mismos encontrados en otras especies.

- 10 Un “modulador del receptor P2X<sub>7</sub>”, denominado también en la presente memoria un “modulador”, es un compuesto que modula la activación del receptor P2X<sub>7</sub> y/o actividad mediada por el receptor P2X<sub>7</sub> (p.ej., transducción de señales). Los moduladores del receptor P2X<sub>7</sub> proporcionados específicamente en la presente memoria, son compuestos de fórmula A y sales, hidratos y ésteres de los mismos farmacéuticamente aceptables. Un modulador puede ser un agonista o antagonista del receptor P2X<sub>7</sub>.

- 15 Un modulador se considera un “antagonista” si inhibe de forma detectable la transducción de señales mediada por el receptor P2X<sub>7</sub> (usando, por ejemplo, un ensayo representativo proporcionado en el ejemplo 4); en general, dicho antagonista inhibe la activación del receptor P2X<sub>7</sub> con un valor de CI<sub>50</sub> menor que 20 micromolar, preferiblemente menor que 10 micromolar, más preferiblemente menor que 5 micromolar, más preferiblemente menor que 1 micromolar, todavía más preferiblemente menor que 500 nanomolar, y lo más preferiblemente menor que 100 nanomolar, en un ensayo proporcionado en el ejemplo 4. Los antagonistas del receptor P2X<sub>7</sub> incluyen antagonistas neutros y agonistas inversos.

- 20 Un “agonista inverso” del receptor P2X<sub>7</sub> es un compuesto que reduce la actividad del receptor P2X<sub>7</sub> por debajo de su nivel de actividad basal en ausencia de ligando añadido. Los agonistas inversos del receptor P2X<sub>7</sub> también pueden inhibir la actividad del ligando en el receptor P2X<sub>7</sub> y/o la unión del ligando al receptor P2X<sub>7</sub>. La actividad basal del receptor P2X<sub>7</sub>, así como una reducción en la actividad del receptor P2X<sub>7</sub> debida a la presencia del antagonista del receptor P2X<sub>7</sub>, se puede determinar a partir de un ensayo de movilización de calcio (p. ej., el ensayo del ejemplo 4).

- 25 Un “antagonista neutro” del receptor P2X<sub>7</sub> es un compuesto que inhibe la actividad del ligando en el receptor P2X<sub>7</sub>, pero no cambia significativamente la actividad basal del receptor (es decir, en un ensayo de movilización de calcio como se describe en el ejemplo 4, realizado en ausencia de ligando, la actividad del receptor P2X<sub>7</sub> se reduce como máximo en 10%, preferiblemente como máximo en 5%, y más preferiblemente como máximo en 2%; los más preferiblemente, no hay reducción detectable de la actividad). Los antagonistas neutros del receptor P2X<sub>7</sub> pueden inhibir la unión del ligando al receptor P2X<sub>7</sub>.

- 30 Como se usa en la presente memoria, un “agonista del receptor P2X<sub>7</sub>” es un compuesto que eleva la actividad del receptor P2X<sub>7</sub> por encima del nivel de la actividad basal del receptor (es decir, potencia la activación del receptor P2X<sub>7</sub> y/o la actividad mediada por el receptor P2X<sub>7</sub>, tal como la transducción de señales). La actividad agonista del receptor P2X<sub>7</sub> se puede detectar usando el ensayo representativo proporcionado en el ejemplo 4. Los agonistas del receptor P2X<sub>7</sub> incluyen ATP y 5'-trifosfato de 2'(3')-O-(4-benzoil-benzoil)adenosina (BzATP).

- 35 Una “cantidad terapéuticamente eficaz” (o dosis) es una cantidad que tras la administración a un paciente, produce un beneficio discernible al paciente (p. ej., proporciona alivio detectable de al menos una afección que se está tratando). Dicho alivio, se puede detectar usando cualesquiera criterios adecuados, incluyendo alivio de uno o más síntomas tales como el dolor. Una cantidad terapéuticamente eficaz o dosis, en general da como resultado una concentración del compuesto en un fluido corporal (tal como sangre, plasma, suero, LCR, fluido sinovial, linfa, fluido intersticial celular, lágrimas u orina) que es suficiente para alterar la transducción de señales mediada por el receptor P2X<sub>7</sub> (usando un ensayo proporcionado en el ejemplo 4). Será evidente que el beneficio discernible para el paciente puede ser evidente después de la administración de una sola dosis, o puede hacerse evidente después de la administración repetida de la dosis terapéuticamente eficaz de acuerdo con un régimen predeterminado, dependiendo de la indicación para la que se administra el compuesto.

- 45 Por “significación estadística” como se usa en la presente memoria, se entiende resultados que varían desde el control con el nivel de significación  $p < 0,1$  medido usando un ensayo paramétrico estándar de significación estadística tal como una prueba T de Student.

- 50 Un “paciente” es un individuo tratado con un compuesto proporcionado en la presente memoria. Los pacientes incluyen seres humanos, así como otros animales tales como animales de compañía (p. ej., perros y gatos) y ganado. Los pacientes pueden experimentar uno o más síntomas de una afección que responde a la modulación del receptor P2X<sub>7</sub> o puede quedar sin dicho o dichos síntomas (es decir, el tratamiento puede ser profiláctico en un paciente que se considera que está en riesgo de desarrollar dichos síntomas).

- 55 Las amidas heterocíclicas de 5 miembros y compuestos relacionados proporcionados en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a los descritos específicamente en los ejemplos 1-3. Será evidente que los compuestos específicos citados en la presente memoria son solo representativos, y no se pretende que limiten el alcance de la presente invención. Además, como se ha indicado antes, todos los compuestos de la presente invención pueden estar presentes como un ácido o base libre, o como una sal farmacéuticamente aceptable. Además, otras formas tales como hidratos de dichos compuestos están específicamente contempladas por la presente memoria.

- En algunos aspectos de la invención, las amidas heterocíclicas de 5 miembros y compuestos relacionados proporcionados en la presente memoria, alteran (modulan) de forma detectable la actividad del receptor P2X<sub>7</sub>, determinada usando un ensayo tal como un ensayo citado en el ejemplo 4, en la presente memoria. Ensayos adicionales que se pueden usar para este fin incluyen ensayos que miden la liberación de IL-1 $\beta$ ; ensayos que miden la absorción de un colorante fluorescente impermeable a la membrana tal como YO-PRO1; ensayos que miden la absorción de amarillo Lucifer; ensayos que miden la absorción de bromuro de etidio; y ensayos que usan generación de imágenes de calcio para detectar la actividad de P2X<sub>7</sub>; todos estos ensayos son conocidos en la técnica. Algunos moduladores proporcionados en la presente memoria, modulan de forma detectable la actividad del receptor P2X<sub>7</sub> en concentraciones micromolares, en concentraciones nanomolares o en concentraciones subnanomolares.
- Como se ha indicado antes, los compuestos que son antagonistas del receptor P2X<sub>7</sub> son preferidos en determinadas realizaciones. Los valores de CI<sub>50</sub> para dichos compuestos se pueden determinar usando un ensayo convencional de movilización de calcio mediada por el receptor P2X<sub>7</sub> in vitro, como se proporciona en el ejemplo 4. Brevemente, células que expresan el receptor P2X<sub>7</sub> se ponen en contacto con un compuesto de interés y con un indicador de la concentración de calcio intracelular (p. ej., un colorante sensible frente al calcio permeable a la membrana, tal como Fluo-3, Fluo-4 o Fura-2 (Invitrogen, Carlsbad, CA), cada uno de los cuales produce una señal fluorescente cuando está unido al Ca<sup>++</sup>). Dicho contacto preferiblemente se lleva a cabo mediante una o más incubaciones de las células en tampón o medio de cultivo, que comprende cualquiera de o tanto el compuesto como el indicador en solución. El contacto se mantiene durante una cantidad de tiempo suficiente para permitir que el colorante entre en las células (p. ej., 1-2 horas). Las células se lavan o filtran para retirar el exceso de colorante y después se ponen en contacto con un agonista del receptor P2X<sub>7</sub> (p. ej., ATP o 5'-trifosfato de 2'(3')-O-(4-benzoil-benzoil)adenosina, por ejemplo, en una concentración igual a la concentración de CE<sub>50</sub>) y se mide una respuesta de fluorescencia. Cuando células puestas en contacto con el agonista se ponen en contacto con un compuesto que es un antagonista del receptor P2X<sub>7</sub>, la respuesta fluorescente en general se reduce en al menos 20%, preferiblemente al menos 50% y más preferiblemente al menos 80%, comparado con células que se ponen en contacto con el agonista en ausencia del compuesto de ensayo. En algunas realizaciones, los antagonistas del receptor P2X<sub>7</sub> proporcionados en la presente memoria no presentan actividad agonista detectable en un ensayo in vitro de agonismo del receptor P2X<sub>7</sub>, en una concentración del compuesto igual a la CI<sub>50</sub>. Algunos de dichos antagonistas no presentan actividad agonista detectable en un ensayo in vitro del agonismo del receptor P2X<sub>7</sub> con una concentración de compuesto que es 100 veces mayor que la CI<sub>50</sub>.
- La actividad de modulación del receptor P2X<sub>7</sub> también, o alternativamente, se puede evaluar usando un ensayo de alivio del dolor in vivo, como se proporciona en el ejemplo 5. Los moduladores proporcionados en la presente memoria, preferiblemente tienen un efecto estadísticamente significativo en la actividad del receptor P2X<sub>7</sub> en dicho ensayo funcional.
- En algunas realizaciones, los moduladores preferidos no son sedantes. En otras palabras, una dosis de modulador que es dos veces la dosis mínima suficiente para proporcionar analgesia en un modelo animal para determinar el alivio del dolor (tal como un modelo proporcionado en el ejemplo 5, en la presente memoria) produce sedación solo transitoria (es decir, que no dura más que la ½ del tiempo que dura el alivio del dolor) o preferiblemente sedación estadísticamente no significativa en un ensayo de modelo animal de sedación (usando el método descrito por Fitzgerald et al. (1988) *Toxicology* 49(2-3):433-9). Preferiblemente, una dosis que es cinco veces la dosis mínima suficiente para proporcionar analgesia, no produce sedación estadísticamente significativa. Más preferiblemente, un modulador proporcionado en la presente memoria no produce sedación con dosis intravenosa menor que 25 mg/kg (preferiblemente menor que 10 mg/kg) o con una dosis oral menor que 140 mg/kg (preferiblemente menor que 50 mg/kg, más preferiblemente menor que 30 mg/kg).
- Si se desea, se pueden evaluar algunas propiedades farmacológicas de los compuestos proporcionados en la presente memoria, incluyendo, pero no limitadas a la biodisponibilidad oral (los compuestos preferidos están biodisponibles por vía oral en una medida que permite alcanzar concentraciones terapéuticamente eficaces del compuesto con dosis orales menores que 140 mg/kg, preferiblemente menor que 50 mg/kg, más preferiblemente menor que 30 mg/kg, incluso más preferiblemente menor que 10 mg/kg, todavía más preferiblemente menor que 1 mg/kg y los más preferiblemente menor que 0,1 mg/kg), la toxicidad (un compuesto preferido no es tóxico cuando se administra una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto), efectos secundarios (un compuesto preferido produce efectos secundarios comparables al placebo cuando se administra una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto), unión de proteínas del suero y semivida in vitro e in vivo (un compuesto preferido presenta una semivida in vivo que permite la administración cuatro veces al día, preferiblemente tres veces al día, más preferiblemente dos veces al día y lo más preferiblemente una vez al día). Además, puede ser deseable la penetración diferencial de la barrera hematoencefálica para los moduladores usados para tratar el dolor o la enfermedad neurodegenerativa modulando la actividad del receptor P2X<sub>7</sub> en el SNC, de modo que las dosis orales diarias totales como se ha descrito antes proporcionan dicha modulación en una extensión terapéuticamente eficaz, aunque se pueden preferir niveles cerebrales bajos de los moduladores usados para tratar el dolor mediado nervios periféricos o determinadas enfermedades inflamatorias (p. ej., artritis reumatoide) (es decir, dichas dosis no proporcionan niveles cerebrales (p. ej., en LCR) del compuesto suficientes para modular significativamente la actividad del receptor P2X<sub>7</sub>). Se pueden usar ensayos rutinarios bien conocidos en la técnica para evaluar estas propiedades, e identificar compuestos superiores para un uso particular. Por ejemplo, los ensayos usados para predecir la biodisponibilidad incluyen el transporte a través de monocapas celulares intestinales humanas, incluyendo monocapas de células Caco-2. La

penetración de la barrera hematoencefálica de un compuesto en seres humanos se puede predecir a partir de los niveles cerebrales del compuesto en animales de laboratorio a los que se ha administrado el compuesto (p. ej., por vía intravenosa). La unión de proteínas del suero se puede predecir a partir de ensayos de unión de la albúmina. La semivida del compuesto es inversamente proporcional a la frecuencia de administración de un compuesto. Las semividas in vitro de los compuestos se pueden predecir a partir de ensayos de semivida microsomal como se describe, por ejemplo, en el ejemplo 7 de la publicación de solicitud de patente de EE.UU. número 2005/0070547.

Como se ha indicado antes, los compuestos preferidos proporcionados en la presente memoria no son tóxicos. En general la expresión "no son tóxicos" debe entenderse en un sentido relativo y se pretende que se refiera a cualquier sustancia que ha sido aprobada por la Administración de alimentos y medicamentos de EE.UU. ("FDA") para la administración a mamíferos (preferiblemente seres humanos), o de acuerdo con los criterios establecidos, es susceptible de aprobación por la FDA para la administración a mamíferos (preferiblemente seres humanos). Además, un compuesto que no es tóxico muy preferido en general cumple uno o más de los siguientes criterios: (1) no inhibe sustancialmente la producción de ATP celular; (2) no prolonga significativamente los intervalos QT del corazón; (3) no produce agrandamiento sustancial del hígado, o (4) no produce liberación sustancial de enzimas hepáticas.

Como se usa en la presente memoria, un compuesto que no inhibe sustancialmente la producción de ATP celular es un compuesto que cumple los criterios expuestos en el ejemplo 8 de la publicación de solicitud de patente de EE.UU. número 2005/0070547. En otras palabras, las células tratadas como se describe en la misma con 100  $\mu$ M de un compuesto, presentan niveles de ATP que son al menos 50% de los niveles de ATP detectados en células no tratadas. En realizaciones más altamente preferidas, dichas células presentan niveles de ATP que son al menos 80% de los niveles de ATP detectados en células no tratadas.

Un compuesto que no prolonga significativamente los intervalos QT del corazón, es un compuesto que no produce una prolongación de los intervalos QT del corazón estadísticamente significativa (medido por electrocardiografía) en cobayas, minicerdos o perros, tras la administración de una dosis que da una concentración en el suero igual a la  $CE_{50}$  o  $CI_{50}$  para el compuesto. En algunas realizaciones preferidas, una dosis de 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1, 5, 10, 40 o 50 mg/kg administrada por vía parenteral u oral, no produce una prolongación de los intervalos QT del corazón estadísticamente significativa.

Un compuesto no produce agrandamiento sustancial del hígado si el tratamiento diario de roedores de laboratorio (p. ej., ratones o ratas) durante 5-10 días con una dosis que da una concentración en el suero igual a la  $CE_{50}$  o  $CI_{50}$  para el compuesto, da como resultado un aumento de la relación de peso del hígado a peso corporal que no es mayor que 100% de los controles correspondientes. En realizaciones mucho más preferidas, dichas dosis no producen un agrandamiento del hígado de más de 75% o 50% frente a los controles correspondientes. Si se usan mamíferos no roedores (p. ej. perros), dichas dosis no deben producir un aumento de la relación de peso del hígado a peso corporal de más de 50%, preferiblemente no más de 25% y más preferiblemente no más de 10% frente a los controles no tratados correspondientes. Las dosis preferidas dentro de dichos ensayos incluyen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1, 5, 10, 40 o 50 mg/kg administrados por vía parenteral u oral.

Igualmente, un compuesto no promueve la liberación sustancial de enzimas hepáticas si la administración de dos veces la dosis mínima que da una concentración en el suero igual a la  $CE_{50}$  o  $CI_{50}$  en el receptor P2X<sub>7</sub> para el compuesto, no eleva los niveles en el suero de ALT, LDH o AST en animales de laboratorio (p. ej., roedores) en más de 100% respecto a los correspondientes controles tratados de forma simulada. En realizaciones más altamente preferidas, dichas dosis no elevan dichos niveles en el suero en más de 75% o 50% respecto a los controles correspondientes. Alternativamente, un compuesto no promueve la liberación sustancial de enzimas hepáticas si, en un ensayo de hepatocitos in vitro, las concentraciones (en el medio de cultivo u otras de dichas soluciones que se ponen en contacto y con las que se incuban hepatocitos in vitro) que son iguales a la  $CE_{50}$  o  $CI_{50}$  para el compuesto, no producen liberación detectable de ninguna de dichas enzimas hepáticas en el medio de cultivo por encima de los niveles base vistos en medio de células de control correspondientes tratadas de forma simulada. En realizaciones mucho más preferidas, no hay liberación detectable de ninguna de dichas enzimas hepáticas en medio de cultivo por encima de los niveles base, cuando dichas concentraciones de compuesto son 5 veces, y preferiblemente 10 veces la  $CE_{50}$  o  $CI_{50}$  para el compuesto.

En otras realizaciones, algunos compuestos preferidos no inhiben o inducen actividades enzimáticas de citocromo P450 microsomales, tales como actividad de CYP1A2, actividad de CYP2A6, actividad de CYP2C9, actividad de CYP2C19, actividad de CYP2D6, actividad de CYP2E1 o actividad de CYP3A4 en una concentración igual a la  $CE_{50}$  o  $CI_{50}$  en el receptor P2X<sub>7</sub> para el compuesto.

Algunos compuestos preferidos no son clastogénicos (p. ej., determinado usando un ensayo de micronúcleos de células precursoras de eritrocitos de ratón, un ensayo de micronúcleos de Ames, un ensayo de micronúcleos espirales o similares) en una concentración igual a la  $CE_{50}$  o  $CI_{50}$  para el compuesto. En otras realizaciones, algunos compuestos preferidos no inducen intercambio de cromátidas hermanas (p. ej., en células de ovario de hámster chino) en dichas concentraciones.

Para el objetivo de detección, como se discute con más detalle más adelante, los moduladores proporcionados en la

presente memoria se pueden marcar con isótopos o radiomarcas. Por ejemplo, los compuestos pueden tener uno o más átomos sustituidos por un átomo del mismo elemento que tiene una masa atómica o número atómico diferente de la masa atómica o número atómico normalmente encontrado en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden estar presentes en los compuestos proporcionados en la presente memoria incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$ . Además, la sustitución con isótopos pesados tales como el deuterio (es decir,  $^2\text{H}$ ) puede dar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida in vivo o menores requisitos de dosis, y por lo tanto, pueden ser preferidos en algunas circunstancias.

Preparación de amidas heterocíclicas de 5 miembros y compuestos relacionados

- 10 Las amidas heterocíclicas de 5 miembros y compuestos relacionados en general se pueden preparar usando métodos sintéticos convencionales. Los materiales de partida están disponibles en el comercio de proveedores tales como Sigma-Aldrich Corp. (St. Louis, MO), o se pueden sintetizar a partir de precursores disponibles en el comercio usando protocolos establecidos. A modo de ejemplo, se puede usar una ruta sintética similar a la mostrada en cualquiera de los siguientes esquemas, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica
- 15 sintética. En algunos casos pueden ser necesarios grupos protectores durante la preparación. Dichos grupos protectores se pueden eliminar por métodos bien conocidos para los expertos en la técnica, tales como métodos descritos en Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (2ª edición, John Wiley & Sons, 1991). En algunos casos, se pueden llevar a cabo transformaciones orgánicas adicionales usando métodos bien conocidos para el experto en la técnica, tales como los métodos descritos en Richard C. Larock, "Comprehensive Organic
- 20 Transformation," (VCH Publisher, Inc. 1989). Cada variable en los siguientes esquemas se refiere a cualquier grupo de acuerdo con la descripción de los compuestos proporcionados en la presente memoria. En los esquemas con más de una variable  $R_3$ , será evidente que (como en las fórmulas proporcionadas en otras partes en la presente memoria) cada  $R_3$  se selecciona independientemente.

Algunas abreviaturas usadas en los siguientes esquemas y otras partes en la presente memoria incluyen:

- 25 Ac acetilo  
ACN acetonitrilo  
BOP hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio  
 $\delta$  desplazamiento químico  
DCM diclorometano
- 30 DIEA diisopropiletilamina  
DMC cloruro de 2-cloro-1,3-dimetil-4,5-dihidro-3H-imidazolio  
DMF dimetilformamida  
DMSO dimetilsulfóxido  
Et etilo
- 35 EtOAc acetato de etilo  
EtOH etanol  
h hora(s)  
RMN  $^1\text{H}$  resonancia magnética nuclear de protón  
HOBt hidroxibenzotriazol
- 40 Hz hertz  
LAH hidruro de litio y aluminio  
LC/MS cromatografía de líquidos/espectrometría de masas  
MeOH metanol  
min minuto(s)
- 45 (M+1) masa + 1

NMP n-metilpirrolidona

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)

PTLC cromatografía en placa fina preparativa

T.a. temperatura ambiente

5 TEA trietilamina

TFA ácido trifluoroacético

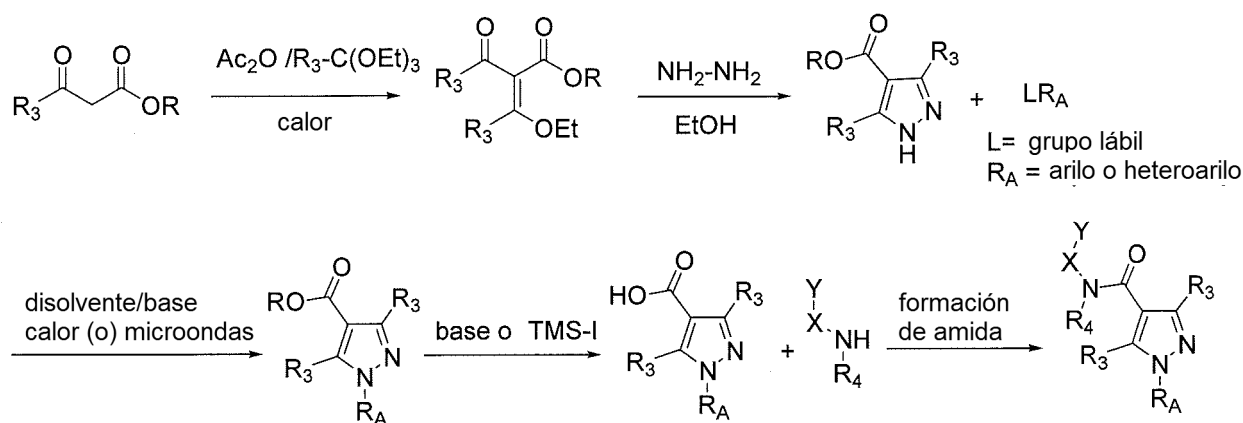
THF tetrahidrofurano

TMS trimetilsililo

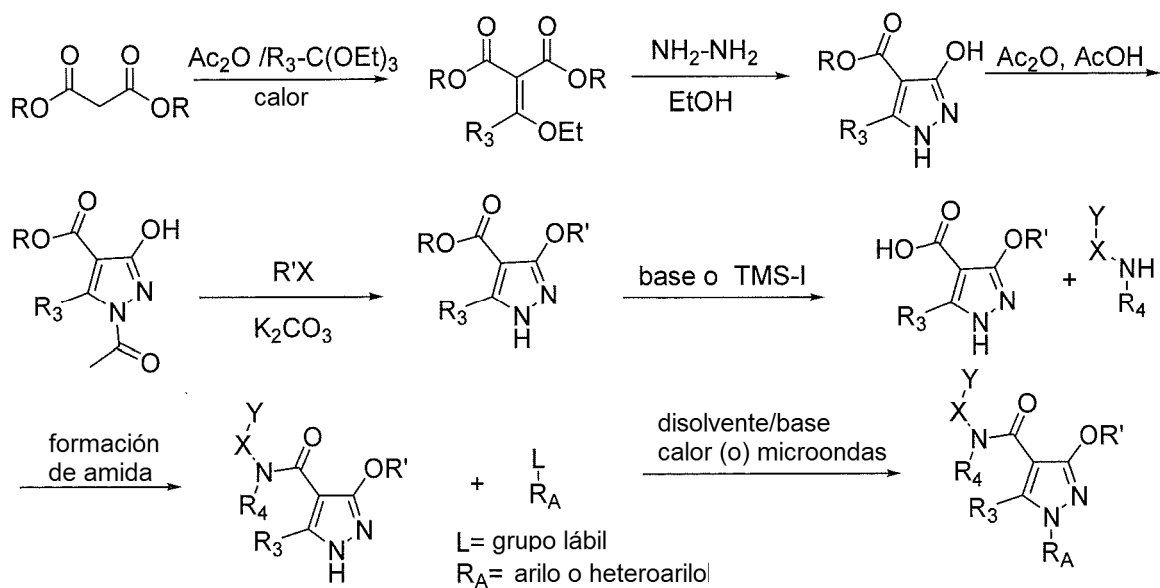
xantfos 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno

10

Esquema 1

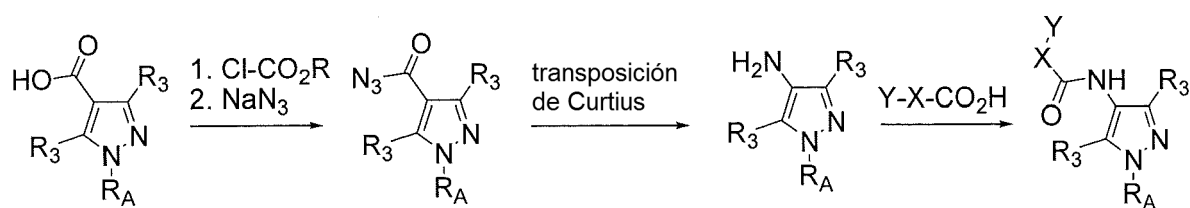


Esquema 2

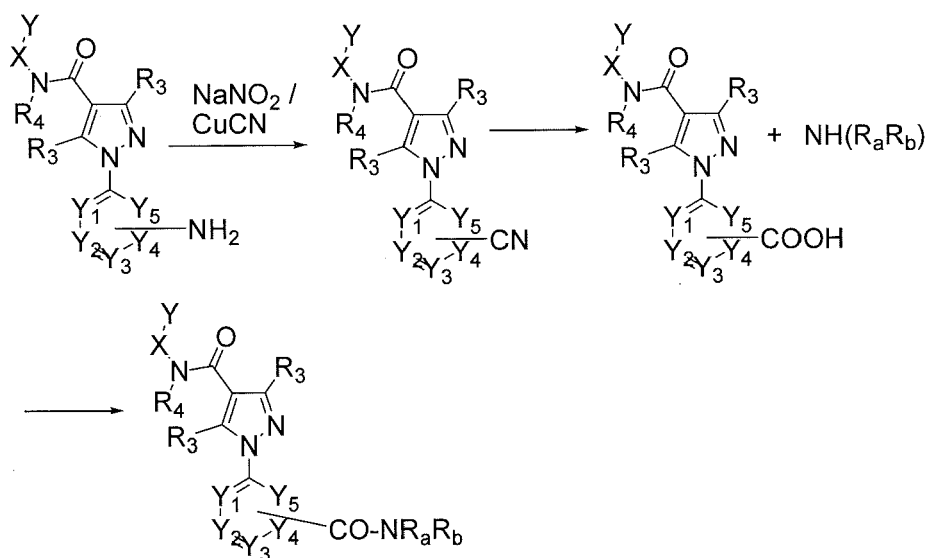


15

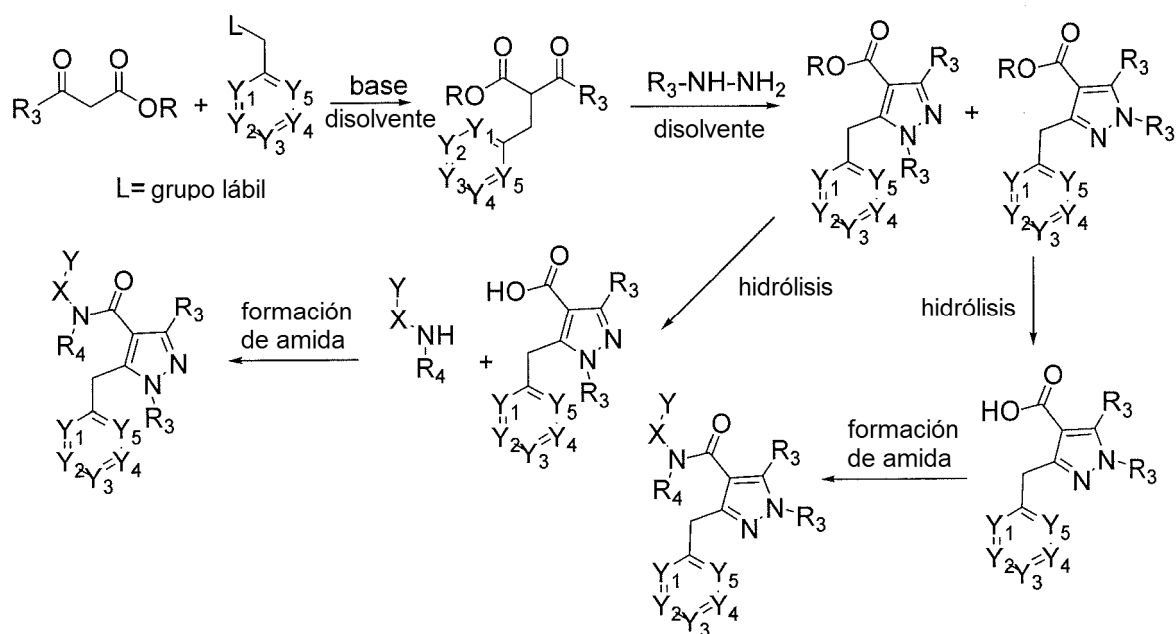
Esquema 3



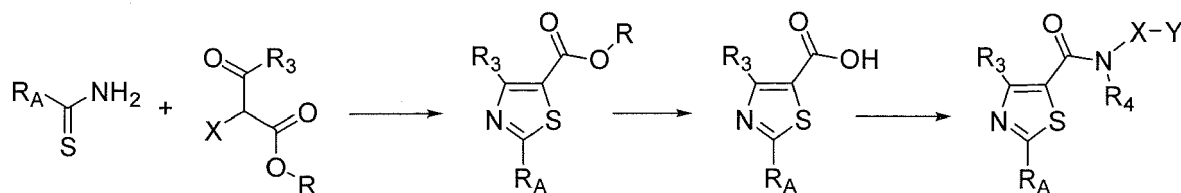
Esquema 4



Esquema 5

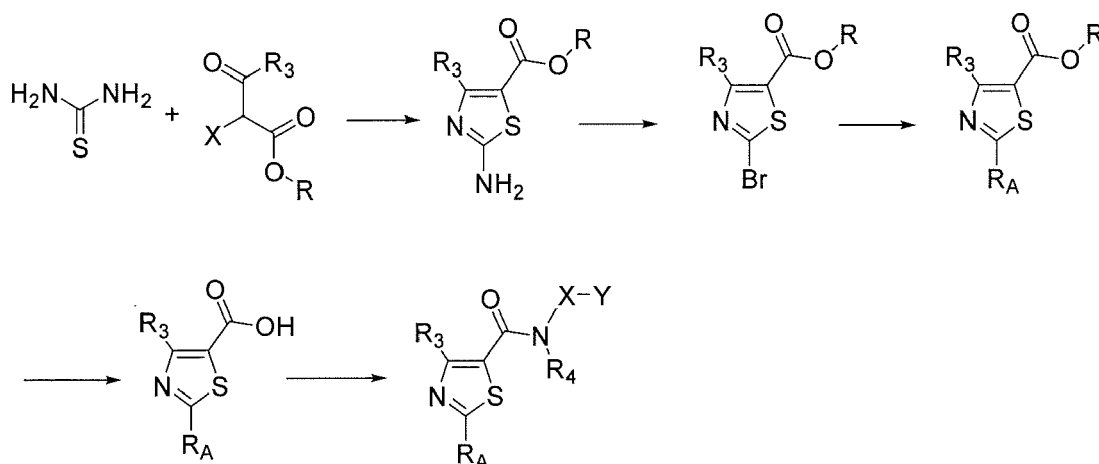


Esquema 6



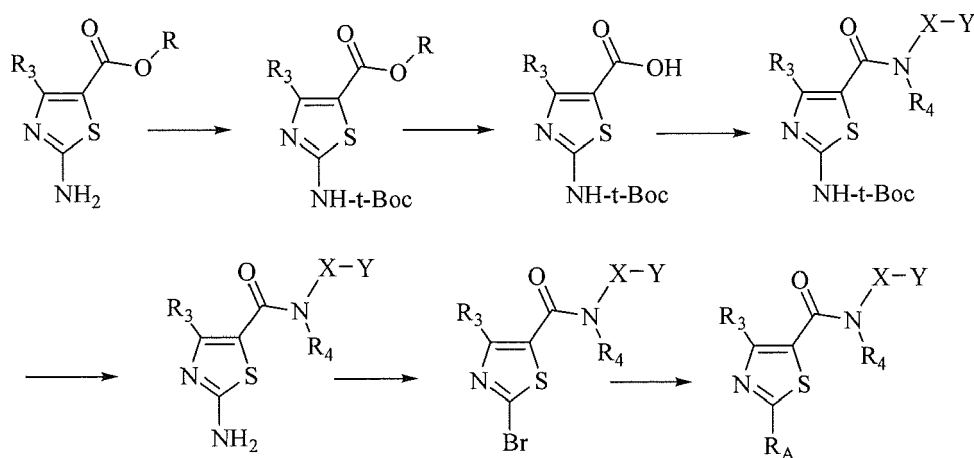
El esquema 6 ilustra la preparación de algunos compuestos proporcionados en la presente memoria que tienen un núcleo de tiazol. El éster del ácido tiazol-5-carboxílico se hace por condensación de la amida del ácido carbotioico 1 y el éster del ácido 2-halogeno-3-oxo-carboxílico. La hidrólisis del éster seguido de la aminación del ácido resultante genera el producto deseado.

Esquema 7



El esquema 7 ilustra una ruta general para preparar algunos compuestos proporcionados en la presente memoria que tienen un núcleo de tiazol. La condensación de tiourea y el éster del ácido 2-halogeno-3-oxo-carboxílico genera el 2-aminotiazol, que se convierte en bromotiazol por reacción de Sandmeyer. El bromotiazol se puede acoplar con un compuesto organometálico en condiciones de reacción catalizada por metal de transición, tal como ácido borónico en condiciones de Suzuki o un organoestannano en condiciones de reacción de Stille, o condensar directamente con un heterociclo para dar el éster de tiazol. La hidrólisis del éster de tiazol seguido de aminación del ácido resultante genera el producto deseado.

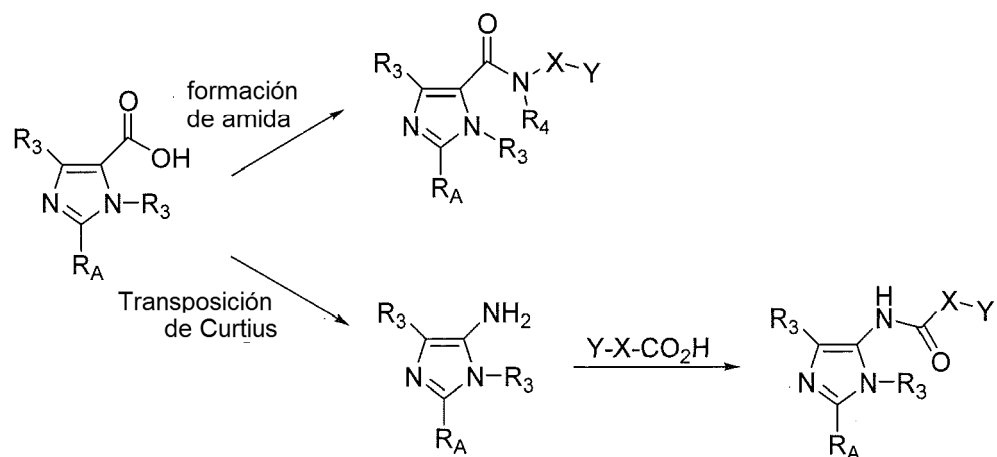
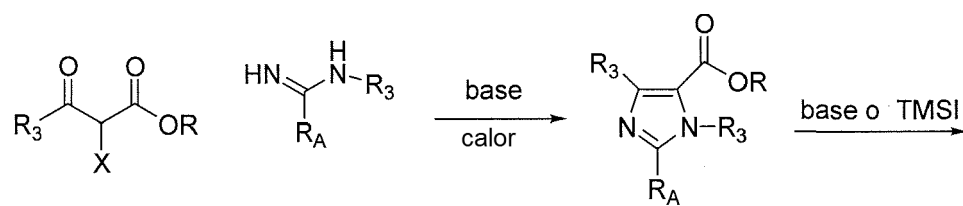
Esquema 8



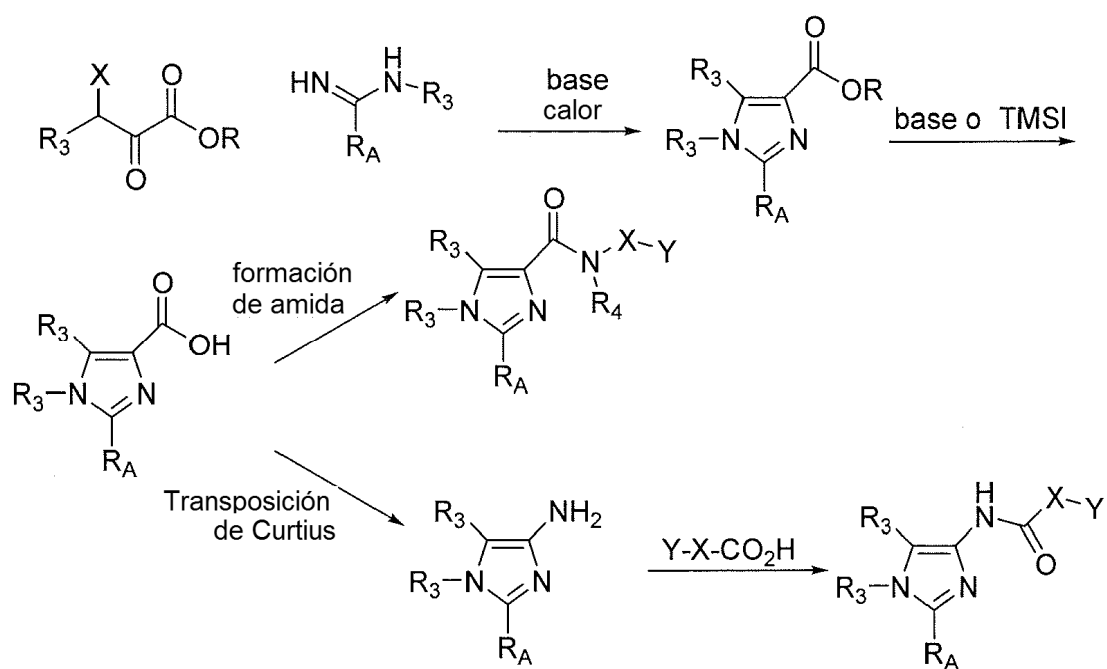
El esquema 8 ilustra un método general para preparar algunos compuestos proporcionados en la presente memoria que tienen un núcleo de tiazol. La protección del éster del ácido 2-aminotiazol-5-carboxílico mediante t-Boc, seguido de hidrólisis, aminación, desprotección y reacción de Sandmeyer genera el bromotiazol. El producto deseado se prepara por acoplamiento del bromotiazol con un compuesto organometálico en condiciones de reacción catalizada por metal de transición o por condensación del bromotiazol directamente con un heterociclo.



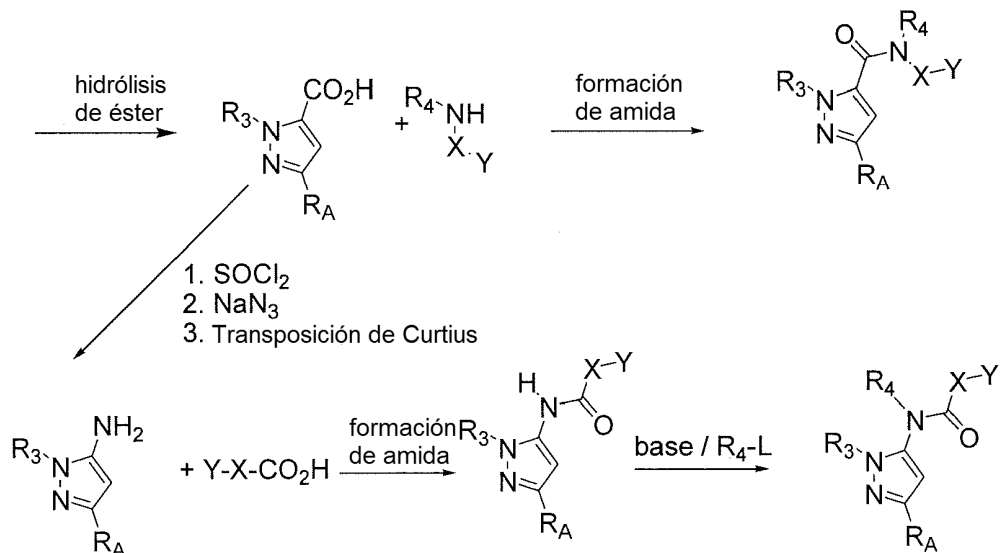
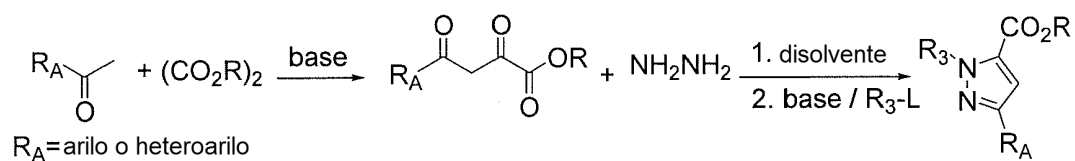
Esquema 9



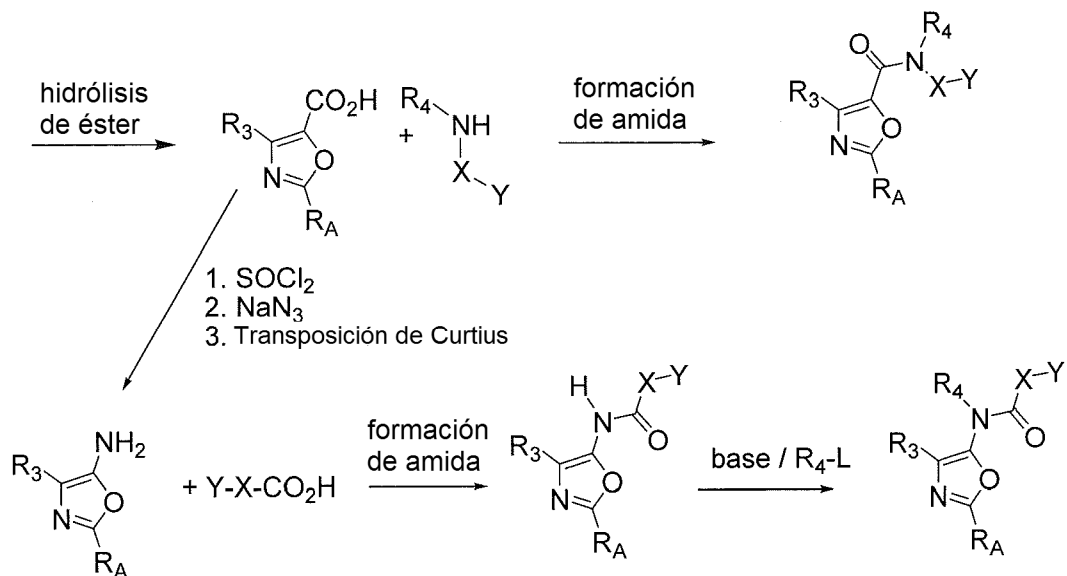
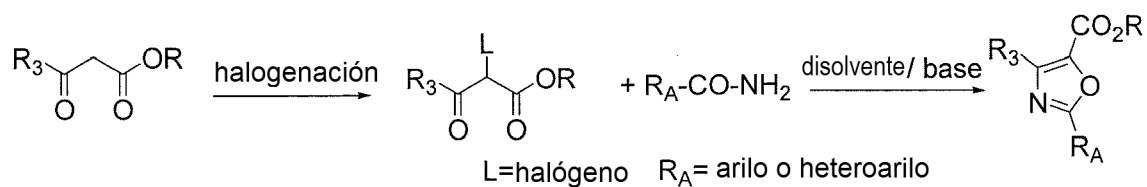
Esquema 10



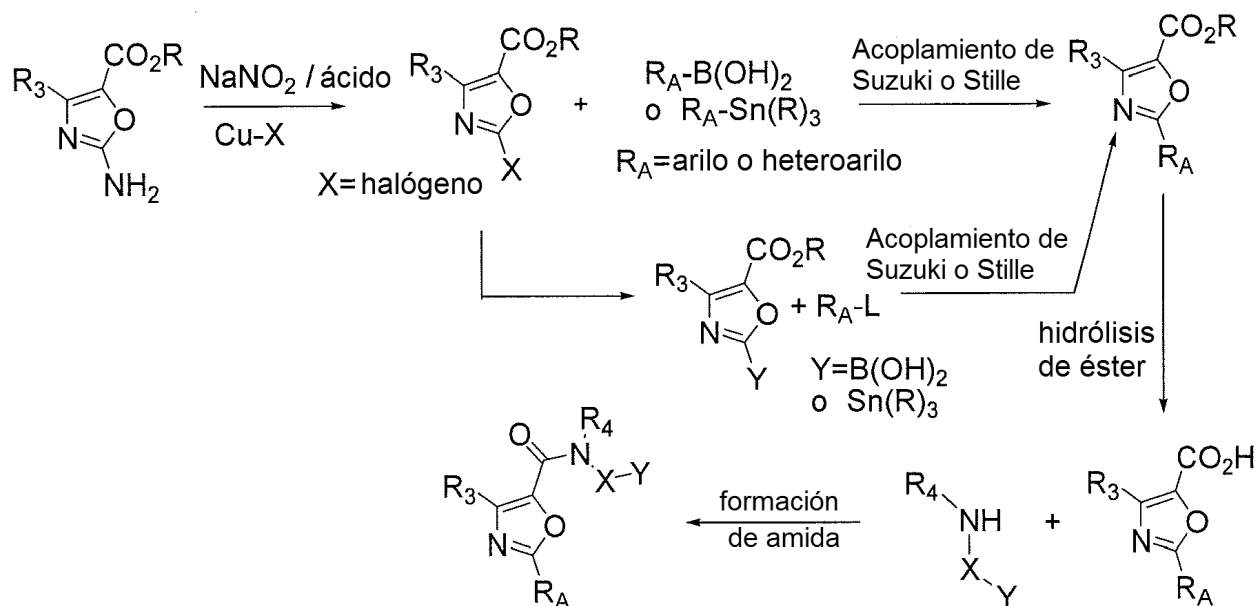
Esquema 11



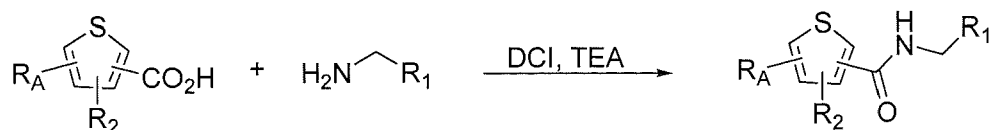
Esquema 12



Esquema 13

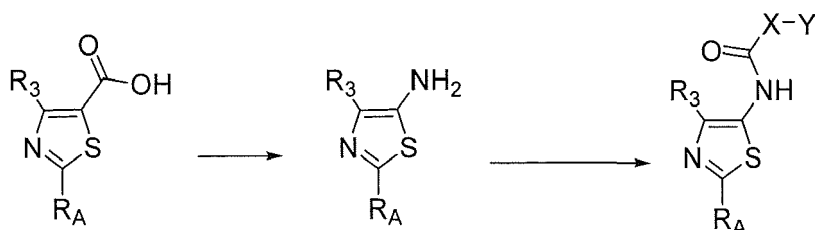


Esquema 14



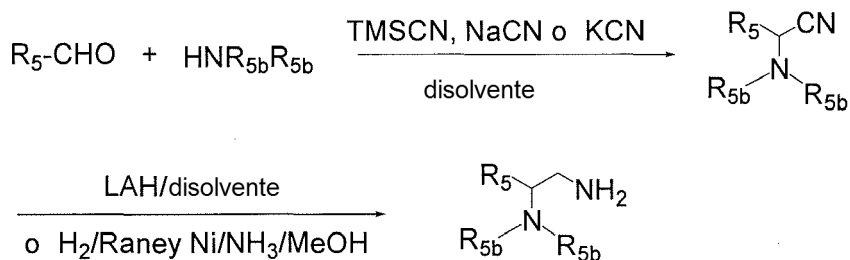
- 5 En el esquema 14, un ácido tiofeno-carboxílico se hace reaccionar con una amina en presencia de una base tal como TEA y un agente deshidratante tal como el cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio en un disolvente tal como dimetilacetamida.

Esquema 15



- 10 El esquema 15 ilustra un método general para preparar compuestos de fórmula X. La transposición de Curtius del ácido genera el amino intermedio, que proporciona el compuesto de fórmula X tras aminación.

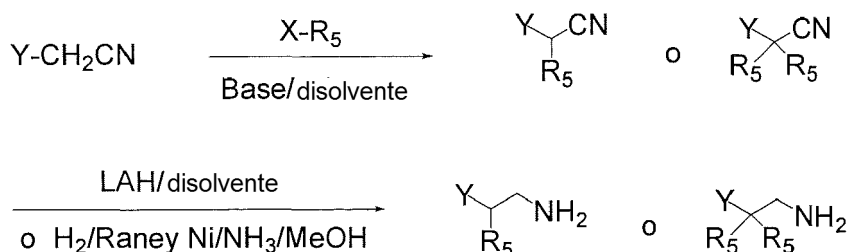
Esquema 16



- 15 El esquema 16 ilustra un método general para preparar determinados compuestos intermedios  $\text{NH}_2-\text{CH}_2-\text{CHR}_5-\text{Y}$  de fórmula X en donde  $\text{R}_5$  es fenilo o heteroarilo sustituido y  $\text{Y} = \text{N}-\text{R}_{5b}\text{R}_{5b}$  en donde  $\text{R}_{5b}$  es independientemente hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ , o cicloalquilo  $\text{C}_3-\text{C}_7$ ; o ambos  $\text{R}_{5b}$  se consideran juntos para formar un heterociclo. La

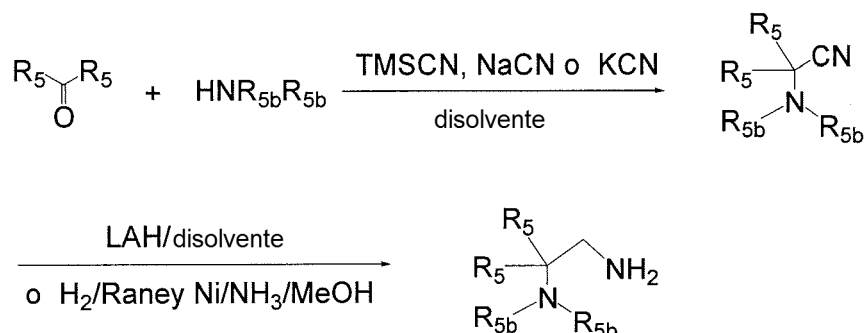
condensación de Strecker del aril-carboxaldehído y la amina con TMSCN en un disolvente tal como acetonitrilo, o con NaCN o KCN en un disolvente tal como MeOH-agua o agua a pH 3-4 (ajustado mediante cloruro de hidrógeno) da el aminonitrilo, que se reduce mediante LAH en un disolvente tal como THF o por hidrogenación con níquel Raney como catalizador, en un disolvente tal como amoníaco 7 N en metanol para dar la amina intermedia  $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CHR}_5\text{-Y}$ .

Esquema 17



El esquema 17 ilustra un método general para preparar determinados compuestos intermedios  $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CHR}_5\text{-Y}$  o  $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CR}_5\text{R}_5\text{-Y}$  de fórmula X, en donde Y es fenilo o heteroarilo sustituido. La alquilación del acetonitrilo de partida con un equivalente de  $\text{X-R}_5$  ( $\text{X} = \text{Br}$  o  $\text{I}$ ), con base tal como hidruro sódico en un disolvente tal como THF-DMSO da el compuesto intermedio  $\text{Y-X(R}_5\text{)-CN}$ . La alquilación del acetonitrilo de partida con dos equivalentes de  $\text{X-R}_5$  ( $\text{X} = \text{Br}$  o  $\text{I}$ ) o un equivalente de dibromo o diyodo (cuando  $\text{R}_5$  y  $\text{R}_5$  se consideran juntos para formar un anillo) con base tal como hidruro sódico en un disolvente tal como THF-DMSO da el compuesto intermedio  $\text{Y-X(R}_5\text{)(R}_5\text{)-CN}$ . La reducción del producto con LAH en un disolvente tal como THF o por hidrogenación con níquel Raney como catalizador, en un disolvente tal como amoníaco 7 N en metanol proporciona  $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CHR}_5\text{-Y}$  o  $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CR}_5\text{R}_5\text{-Y}$ .

Esquema 18



El esquema 18 ilustra un método general para preparar determinados compuestos intermedios  $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CR}_5\text{R}_5\text{-Y}$  de fórmula X en donde  $\text{R}_5$  es independientemente hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , o cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_7$  o fenilo; o ambos  $\text{R}_5$  se consideran juntos para formar un cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_8$  o heterociclo, y  $\text{Y} = \text{N-R}_{5b}\text{R}_{5b}$  en donde  $\text{R}_{5b}$  es alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$  o  $\text{CO}_2\text{H}$ , o ambos  $\text{R}_{5b}$  se consideran juntos para formar un heterociclo de 5 a 7 miembros. La condensación de Strecker de la cetona y amina con TMSCN en un disolvente tal como metanol y un catalizador tal como  $\text{ZnI}_2$ , o con NaCN o KCN en un disolvente tal como MeOH-agua o agua a pH 3-4 (ajustado mediante cloruro de hidrógeno) da el aminonitrilo. La reducción del aminonitrilo mediante LAH en un disolvente tal como THF o por hidrogenación con níquel Raney como catalizador, en un disolvente tal como amoníaco 7 N en metanol para da  $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CR}_5\text{R}_5\text{-Y}$ .

En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria puede contener uno o más átomos de carbono asimétricos, de modo que el compuesto puede existir en diferentes formas estereoisómeras. Dichas formas pueden ser, por ejemplo, racematos o formas ópticamente activas. Como se ha indicado antes, todos los estereoisómeros están abarcados por la presente invención. No obstante, puede ser deseable obtener enantiómeros individuales (es decir, formas ópticamente activas). Los métodos convencionales para preparar enantiómeros individuales incluyen síntesis asimétrica y resolución de racematos. La resolución de racematos se puede llevar a cabo, por ejemplo, por métodos convencionales tales como cristalización en presencia de un agente de resolución, o cromatografía usando, por ejemplo una columna de HPLC quiral.

Los compuestos se pueden radiomarcarse llevando a cabo sus síntesis usando precursores que comprenden al menos un átomo que es un radioisótopo. Cada radioisótopo preferiblemente es carbono (p. ej.,  $^{14}\text{C}$ ), hidrógeno (p. ej.,  $^3\text{H}$ ), azufre (p. ej.,  $^{35}\text{S}$ ) o yodo (p. ej.,  $^{125}\text{I}$ ). Los compuestos marcados con titanio también se pueden preparar de forma catalítica mediante intercambio catalizado con platino en ácido acético tritiado, intercambio catalizado por ácido en ácido trifluoroacético tritiado, o intercambio catalizado heterogéneo con tritio gaseoso usando el compuesto como sustrato. Además, algunos precursores se pueden someter a intercambio de tritio-halógeno con tritio gaseoso,

reducción de enlaces insaturados con tritio gaseoso, o reducción usando borotrituro de sodio, según sea adecuado. La preparación de compuestos radiomarcados los puede llevar a cabo de forma conveniente un proveedor de radioisótopos especializado en la síntesis personalizada de compuestos sonda radiomarcados.

#### Composiciones farmacéuticas

- 5 La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos proporcionados en la presente memoria, junto con al menos un vehículo o excipiente fisiológicamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender, por ejemplo, uno o más de agua, tampones (p. ej., bicarbonato sódico, solución salina tamponada neutra o solución salina tamponada con fosfato), etanol, aceite mineral, aceite vegetal, dimetilsulfóxido, hidratos de carbono (p. ej., glucosa, manosa, sacarosa, almidón, manitol o dextranos), proteínas, adyuvantes, polipéptidos o aminoácidos tales como glicina, antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA o glutatión y/o conservantes. Además, en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden incluir (aunque no es necesario) otros ingredientes activos.

- 15 Las composiciones farmacéuticas se pueden formular para cualquier manera adecuada de administración, incluyendo, por ejemplo, la administración tópica, oral, nasal, rectal o parenteral. El término parenteral, como se usa en la presente memoria, incluye inyección subcutánea, intradérmica, intravascular (por ejemplo, intravenosa), intramuscular, espinal, intracraneal, intratecal e intraperitoneal, así como cualquier técnica similar de inyección o infusión. En algunas realizaciones, se prefieren composiciones adecuadas para uso oral. Dichas composiciones incluyen, por ejemplo, comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. En otras realizaciones más, las composiciones farmacéuticas se pueden formular como un liofilizado. La formulación para administración tópica puede ser preferida para algunas afecciones (p. ej., en el tratamiento de afecciones de la piel tales como quemaduras o prurito). La formulación para la administración directa en la vejiga (administración intravesicular) puede ser preferida para el tratamiento de la incontinencia urinaria y vejiga hiperactiva,

- 25 Las composiciones destinadas para uso oral pueden comprender además uno o más componentes tales como agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y/o agentes conservantes, con el fin de proporcionar preparaciones de aspecto y sabor agradables. Los comprimidos contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes fisiológicamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Dichos excipientes incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes (p. ej., carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio), agentes de granulación y disgregantes (p. ej., almidón de maíz o ácido algínico), agentes aglutinantes (p. ej., almidón, gelatina o goma arábiga) y agentes lubricantes (p. ej., estearato de magnesio, ácido esteárico o talco). Los comprimidos se pueden formar usando técnicas convencionales, incluyendo la granulación en seco, compresión directa y granulación en húmedo. Los comprimidos pueden no estar revestidos o pueden revestirse mediante técnicas conocidas.

- 35 Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina duras, en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte (p. ej., carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín), o como cápsulas de gelatina blandas, en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso (p. ej., aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva).

- 40 Las suspensiones acuosas contienen el o los materiales activos mezclados con excipientes adecuados, tales como agentes de suspensión (p. ej., carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga); y agentes dispersantes o humectantes (p. ej., fosfátidos de origen natural tales como lecitina, productos de condensación de un óxido de alquileño con ácidos grasos tales como estearato de polioxietileno, productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga tales como heptadecaetilenoxietanol, productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tales como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de polietilensorbitán). Las suspensiones acuosas también pueden comprender uno o más conservantes, tales como p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

- 50 Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el o los ingredientes activos en un aceite vegetal (p. ej., aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco), o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes, tales como los expuestos anteriormente, y/o agentes saborizantes para proporcionar preparaciones orales de sabor agradable. Dichas suspensiones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico.

- 55 Los polvos o gránulos dispersables, adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua, proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión se ilustran mediante los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, tales como agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas también se pueden formular como emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal (p. ej., aceite de oliva o aceite de cacahuete), un aceite mineral (p. ej., parafina líquida) o una mezcla de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural (p. ej., goma arábica o goma de tragacanto), fosfátidos de origen natural (p. ej., lecitina de soja, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol), anhídridos (p. ej., monooleato de sorbitán) y productos de condensación de ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol con óxido de etileno (p. ej., monooleato de polioxietilensorbitán). Una emulsión puede comprender también uno o más agentes edulcorantes y/o saborizantes.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, tales como glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden comprender uno o más emolientes, conservantes, agentes saborizantes y/o agentes colorantes.

Las formulaciones para administración tópica comprenden típicamente un vehículo tópico combinado con un agente o agentes activos, con o sin componentes opcionales adicionales. Los vehículos tópicos y componentes adicionales adecuados son bien conocidos en la técnica, y será evidente que la elección de un vehículo dependerá de la forma física particular y modo de suministro. Los vehículos tópicos incluyen agua; disolventes orgánicos tales como alcoholes (p. ej., etanol o alcohol isopropílico) o glicerina; glicoles (p. ej., butileno, isopreno o propilenglicol); alcoholes alifáticos (p. ej., lanolina); mezclas de agua y disolventes orgánicos, y mezclas de disolventes orgánicos tales como alcohol y glicerina; materiales basados en lípidos tales como ácidos grasos, acilglicerol (incluyendo aceites, tales como aceite mineral, y grasas de origen natural o sintético), fosfoglicéridos, esfingolípidos y ceras; materiales basados en proteínas, tales como colágeno y gelatina; materiales basados en silicona (tanto no volátiles como volátiles); y materiales basados en hidrocarburos tales como microesponjas y matrices poliméricas. Una composición puede incluir además uno o más componentes adaptados para mejorar la estabilidad o eficacia de la formulación aplicada, tales como agentes estabilizantes, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, ajustadores de la viscosidad, agentes gelificantes, conservantes, antioxidantes, potenciadores de la penetración de la piel, humectantes y materiales de liberación sostenida. Los ejemplos de dichos componentes se describen en Martindale - The Extra Pharmacopoeia (Pharmaceutical Press, Londres 1993) y *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA (2005). Las formulaciones pueden comprender microcápsulas, tales como microcápsulas de hidroximetilcelulosa o gelatina, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas o nanocápsulas.

Una formulación típica se puede preparar en una variedad de formas físicas, incluyendo, por ejemplo, sólidos, pastas, cremas, espumas, lociones, geles, polvos, líquidos acuosos y emulsiones. El aspecto físico y la viscosidad de dichas formas farmacéuticamente aceptables pueden estar gobernados por la presencia y cantidad de emulsionante o emulsionantes y ajustador o ajustadores de la viscosidad presentes en la formulación. Los sólidos son generalmente firmes y no vertibles, y habitualmente se formulan como barras o bastones, o en forma de partículas; los sólidos pueden ser opacos o transparentes, y pueden contener opcionalmente disolventes, emulsionantes, humectantes, emolientes, fragancias, tintes/colorantes, conservantes y otros ingredientes activos que incrementan o potencian la eficacia del producto final. Las cremas y lociones a menudo son similares entre sí, difiriendo principalmente en su viscosidad; tanto las lociones como las cremas pueden ser opacas, translúcidas o transparentes, y a menudo contienen emulsionantes, disolventes, y agentes ajustadores de la viscosidad, así como humectantes, emolientes, fragancias, tintes/colorantes, conservantes y otros ingredientes activos que incrementan o potencian la eficacia del producto final. Los geles se pueden preparar con un intervalo de viscosidades, desde una viscosidad espesa o elevada hasta una viscosidad fina o baja. Estas formulaciones, al igual que las de las lociones y cremas, también pueden contener disolventes, emulsionantes, humectantes, emolientes, fragancias, tintes/colorantes, conservantes y otros ingredientes activos que incrementan o potencian la eficacia del producto final. Los líquidos son menos espesos que las cremas, lociones, o geles, y a menudo no contienen emulsionantes. Los productos tópicos líquidos contienen a menudo disolventes, emulsionantes, humectantes, emolientes, fragancias, tintes/colorantes, conservantes y otros ingredientes activos que incrementan o potencian la eficacia del producto final.

Los emulsionantes adecuados para uso en formulaciones tópicas incluyen, pero no se limitan a, emulsionantes iónicos, alcohol cetearílico, emulsionantes no iónicos como éter de oleilo polioxietilénico, estearato de PEG-40, cetareth-12, cetareth-20, cetareth-30, alcohol cetareth, estearato de PEG-100 y estearato de glicerilo. Los agentes ajustadores de la viscosidad adecuados incluyen, pero no se limitan a coloides protectores o gomas no iónicas tales como hidroxietilcelulosa, goma de xantano, silicato de aluminio y magnesio, sílice, cera microcristalina, cera de abejas, parafina y palmitato de cetilo. Una composición de gel se puede formar por la adición de un agente gelificante tal como quitosano, metilcelulosa, etilcelulosa, poli(alcohol vinílico), policuaternios, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carbomer o glicirricinato de amonio. Los tensioactivos adecuados incluyen, pero no se limitan a tensioactivos no iónicos, anfóteros, iónicos y aniónicos. Por ejemplo, en las formulaciones tópicas se puede usar uno o más de dimeticona copoliol, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, lauramida DEA, cocamida DEA, y cocamida MEA, oleil-betaína, cloruro de cocamidopropil fosfatidil PG-dimonio, y laureth-sulfato de amonio. Los conservantes adecuados incluyen, pero no se limitan a antimicrobianos, tales como metilparabeno, propilparabeno, ácido sórbico, ácido benzoico y formaldehído, así como estabilizantes físicos y antioxidantes tales como vitamina E, ascorbato sódico/ácido ascórbico y galato de propilo. Los humectantes adecuados incluyen, pero no se limitan a ácido láctico y otros hidroxiácidos y sus sales, glicerina, propilenglicol y butilenglicol. Los emolientes adecuados incluyen alcohol de lanolina, lanolina, derivados de lanolina,

colesterol, vaselina, neopentanoato de isoestearilo y aceites minerales. Las fragancias y colores adecuados incluyen, pero no se limitan a, FDyC rojo n° 40 y FDyC amarillo n° 5. Otros ingredientes adicionales adecuados que se pueden incluir en una formulación tópica incluyen, pero no se limitan a abrasivos, absorbentes, agentes antiapelmazantes, agentes antiespumantes, agentes antiestáticos, astringentes (p. ej., extracto de árbol de hamamelis, extractos alcohólicos y de hierbas tales como extracto de camomila), aglutinantes/excipientes, agentes tamponantes, agentes quelantes, agentes formadores de película, agentes acondicionadores, propulsores, agentes opacificantes, ajustadores del pH y protectores.

Un ejemplo de un vehículo tópico adecuado para formulación de un gel es: hidroxipropilcelulosa (2,1%); alcohol isopropílico/agua 70/30 (90,9%); propilenglicol (5,1%); y Polisorbato 80 (1,9%). Un ejemplo de un vehículo tópico adecuado para formulación como una espuma es alcohol cetílico (1,1%); alcohol estearílico (0,5%); Quaternium 52 (1,0%); propilenglicol (2,0%); etanol 95 PGF3 (61,05%); agua desionizada (30,05%); propulsor hidrocarbonado P75 (4,30%). Todos los porcentajes están en peso.

Los modos típicos de suministro para composiciones tópicas incluyen la aplicación usando los dedos; aplicación usando un aplicador físico tal como una tela, tejido, torunda, palito o cepillo; pulverización (incluyendo pulverización de niebla, en aerosol o de espuma); aplicación por cuentagotas; rociado; empapamiento; y enjuagado.

Una composición farmacéutica se puede preparar como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. El o los compuestos proporcionados en la presente memoria, dependiendo del vehículo y la concentración usados, se puede suspender o disolver en el vehículo. Dicha composición se puede formular según la técnica conocida usando agentes dispersantes, agentes humectantes y/o agentes de suspensión adecuados, tales como los mencionados anteriormente. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, 1,3-butanodiol, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, como disolvente o medio de suspensión, se pueden usar aceites fijos estériles. Para este fin, se puede usar cualquier aceite fijo blando, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de composiciones inyectables, y los adyuvantes tales como anestésicos locales, conservantes y/o agentes tamponantes se pueden disolver en el vehículo.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular también en forma de supositorios (por ejemplo, para administración rectal). Dichas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado, que es sólido a temperaturas normales pero líquido a la temperatura rectal y que por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicoles.

Las composiciones para inhalación típicamente se pueden proporcionar en forma de una solución, suspensión o emulsión que se puede administrar en forma de un polvo seco o en forma de un aerosol usando un propulsor convencional (p. ej., diclorodifluorometano o triclorofluorometano).

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular para la liberación a una velocidad predeterminada. La liberación instantánea se puede lograr, por ejemplo, mediante administración sublingual (es decir, administración por la boca, de modo que el o los ingredientes activos sean absorbidos rápidamente por los vasos sanguíneos bajo la lengua en lugar de por el tracto digestivo). Las formulaciones de liberación controlada (es decir, formulaciones tales como como una cápsula comprimido o comprimido recubierto que ralentiza y/o retrasa la liberación del o de los ingredientes activos después de la administración) se puede administrar, por ejemplo, por implantación oral, rectal o subcutánea, o por implantación en el sitio objetivo. En general, una formulación de liberación controlada comprende una matriz y/o revestimiento que retrasa la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal (o sitio de implantación) y de esta forma proporciona una acción retrasada o una acción sostenida a lo largo de un periodo más largo. Un tipo de formulación de liberación controlada es una formulación de liberación sostenida, en la que al menos un ingrediente activo es liberado continuamente a lo largo de un periodo de tiempo a una velocidad constante. Preferiblemente, el agente terapéutico es liberado a una velocidad tal que las concentraciones en la sangre (p. ej., plasma) se mantienen dentro del intervalo terapéutico, pero por debajo de niveles tóxicos, a lo largo de un periodo de tiempo que es al menos 4 horas, preferiblemente al menos 8 horas y más preferiblemente al menos 12 horas. Dichas formulaciones en general se pueden preparar usando tecnología bien conocida y administrar, por ejemplo, por implantación oral, rectal o subcutánea, o por implantación en el sitio objetivo deseado. Los vehículos para usar en dichas formulaciones son biocompatibles, y también pueden ser biodegradables; preferiblemente, la formulación proporciona un nivel relativamente constante de liberación del modulador. La cantidad de modulador contenida en una formulación de liberación sostenida depende, por ejemplo, del sitio de implantación, de la velocidad y duración esperada de liberación, y de la naturaleza de la afección a tratar o prevenir.

La liberación controlada se puede lograr combinando el o los ingredientes activos con un material matriz que él mismo altera la velocidad de liberación y/o por el uso de un recubrimiento de liberación controlada. La velocidad de liberación se puede variar usando métodos bien conocidos en la técnica, incluyendo (a) variar el espesor o composición de recubrimiento, (b) alterar la cantidad o manera de adición del plastificante en un recubrimiento, (c) incluir ingredientes adicionales, tales como agentes modificadores de la liberación, (d) alterar la composición, el tamaño de partículas o la forma de partículas de la matriz, y (e) proporciona uno o más conductos a través del recubrimiento. La cantidad de modulador contenido dentro de una formulación de liberación sostenida depende de,

por ejemplo, el método de administración (p. ej., el sitio de implantación), la velocidad y duración esperada de liberación, y de la naturaleza de la afección a tratar o prevenir.

El material matriz, que el mismo puede tener o no una función de liberación controlada, en general es cualquier material que soporte el o los ingredientes activos. Por ejemplo, se puede usar un material de liberación en el tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. El o los ingredientes activos se pueden combinar con material matriz antes de la formación de la forma farmacéutica (p. ej., un comprimido). Alternativamente, o además, el o los ingredientes activos se puede aplicar como recubrimiento sobre la superficie de una partícula, gránulo, esfera, microesfera, perla o pelet que comprende el material matriz. Dicho revestimiento se puede lograr por medios convencionales tales como disolviendo el o los ingredientes activos en agua u otro disolvente adecuado y pulverizando. Opcionalmente, los ingredientes adicionales se añaden antes del recubrimiento (p. ej., para ayudar a la unión del o de los ingredientes activos al material matriz o para colorear la solución). La matriz después se puede recubrir con un agente barrera antes de la aplicación del recubrimiento de liberación controlada. Si se desea, se pueden encapsular múltiples unidades de matrices recubiertas, para generar la forma farmacéutica final.

En algunas realizaciones, una liberación controlada se logra por el uso de un recubrimiento de liberación controlada (es decir, un recubrimiento que permite la liberación del o de los ingredientes activos a una velocidad controlada en medio acuoso). El recubrimiento de liberación controlada debe ser una película continua, fuerte que es lisa, capaz de soportar pigmentos y otros aditivos no tóxicos, inertes y secos al tacto. Los recubrimientos que regulan la liberación del modular incluyen recubrimientos independientes del pH, recubrimientos dependientes del pH (que se pueden usar para liberar el modulador en el estómago) y recubrimientos entéricos (que permiten que la formulación pase intacta a través del estómago y al intestino delgado, mientras que el recubrimiento se disuelve y el contenido es absorbido por el cuerpo). Será evidente que se pueden usar múltiples recubrimientos (p. ej., para permitir la liberación de una parte de la dosis en el estómago y una parte después a lo largo del tracto gastrointestinal). Por ejemplo, una parte del o de los ingredientes activos se pueden aplicar como recubrimiento sobre un recubrimiento entérico, y de esta forma ser liberados en el estómago, mientras que el resto del o de los ingredientes activos en el núcleo de la matriz están protegidos por el recubrimiento entérico y serán liberados después hacia abajo del tracto GI. Los recubrimientos dependientes del pH incluyen, por ejemplo, laca, acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros del éster del ácido metacrílico y zeína.

En algunas realizaciones, el recubrimiento es un material hidrófobo, preferiblemente usado en una cantidad eficaz para ralentizar la hidratación del agente gelificante después de administración. Los materiales hidrófobos adecuados incluyen alquil-celulosas (p. ej., etilcelulosa o carboximetilcelulosa), éteres de celulosa, ésteres de celulosa, polímeros acrílicos (p. ej., poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxi-etilo, metacrilato de cianoetilo, copolímero de ácido metacrílico y alcamida, poli(metacrilato de metilo), poli(acrilamida), copolímeros de metacrilato de amonio, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(anhídrido del ácido metacrílico) y copolímeros de metacrilato de glicidilo) y mezclas de los anteriores. Las dispersiones acuosas representativas de etilcelulosa incluyen, por ejemplo, AQUACOAT® (FMC Corp., Philadelphia, PA) y SURELEASE® (Colorcon, Inc., West Point, PA), los cuales se pueden aplicar ambos al sustrato de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los polímeros acrílicos representativos incluyen, por ejemplo, los diferentes polímeros EUDRAGIT® (Rohm America, Piscataway, NJ), que se pueden usar solos o en combinación dependiendo del perfil de liberación deseado, de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Las propiedades físicas de los recubrimientos que comprenden una dispersión acuosa de un material hidrófobo se pueden mejorar por la adición de uno o más plastificantes. Los plastificantes adecuados para alquil-celulosas incluyen, por ejemplo, sebazato de dibutilo, ftalato de dietilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo y triacetina. Los plastificantes adecuados para polímeros acrílicos incluyen, por ejemplo, ésteres de ácido cítrico tales como citrato de trietilo y citrato de tributilo, ftalato de dibutilo, polietilenglicoles, propilenglicol, ftalato de dietilo, aceite de ricino y triacetina.

Los recubrimientos de liberación controlada en general se aplican usando técnicas convencionales, tales como por pulverización en forma de una dispersión acuosa. Si se desea, el recubrimiento puede comprender poros o canales o facilitar la liberación del ingrediente activo. Los poros y canales se pueden generar por métodos bien conocidos, incluyendo la adición de material orgánico o inorgánico que se disuelve, se extrae o lixivia del recubrimiento en el entorno de uso. Algunos de dichos materiales formadores de poro incluyen polímeros hidrófilos, tales como hidroxialquilcelulosa (p. ej., hidroxipropilmetilcelulosa), éteres de celulosa, polímeros solubles en agua sintéticos (p. ej., polivinilpirrolidona, polivinilpirrolidona reticulada y poli(óxido de etileno), polidextrosa soluble en agua, sacáridos y polisacáridos y sales de metales alcalinos. Alternativamente, o además, un recubrimiento de liberación controlada puede incluir uno o más orificios, que se pueden formar por métodos tales como los descritos en las patentes de EE.UU. n° 3.845.770; 4.034.758; 4.077.407; 4.088.864; 4.783.337 y 5.071.607. La liberación controlada también se puede lograr mediante el uso de parches transdérmicos, usando tecnología convencional (véase, p. ej., la patente de EE.UU. n° 4.668.232).

Ejemplos adicionales de formulaciones de liberación controlada y sus componentes, se pueden encontrar, por ejemplo en las patentes de EE.UU. n° 4.572.833; 4.587.117; 4.606.909; 4.610.870; 4.684.516; 4.777.049; 4.994.276; 4.996.058; 5.128.143; 5.202.128; 5.376.384; 5.384.133; 5.445.829; 5.510.119; 5.618.560; 5.643.604; 5.891.474;



5.958.456; 6.039.980; 6.143.353; 6.126.969; 6.156.342; 6.197.347; 6.387.394; 6.399.096; 6.437.000; 6.447.796; 6.475.493; 6.491.950; 6.524.615; 6.838.094; 6.905.709; 6.923.984; 6.923.988; y 6.911.217.

Además de o junto con los modos de administración anteriores, un compuesto proporcionado en la presente memoria se puede añadir de forma conveniente a alimento o agua para beber (p. ej., para administrar a animales no humanos, incluyendo animales de compañía (tales como perros y gatos) y ganado). Las composiciones para alimento y agua para beber para animales se pueden formular de modo que el animal tome una cantidad adecuada de la composición a lo largo de su dieta. También puede ser conveniente presentar la composición como una premezcla para añadir al alimento o agua para beber.

Los compuestos en general se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz. Las dosis sistémicas preferidas no son mayores que 50 mg por kg de peso corporal al día (p. ej., en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 50 mg por kg de peso corporal al día) siendo las dosis orales en general aproximadamente 5-20 veces mayores que las dosis intravenosas (p. ej., en el intervalo de 0,01 a 40 mg por kg de peso corporal al día).

La cantidad del ingrediente activo que se puede combinar con los materiales vehículo para producir una sola unidad de administración variará dependiendo, por ejemplo, del paciente que se va a tratar, el modo particular de administración y cualquier otro fármaco coadministrado. Las unidades de dosificación en general contienen de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 500 mg de ingrediente activo. Las dosificaciones óptimas se pueden establecer usando ensayos rutinarios y procedimientos que son bien conocidos en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas se pueden envasar para tratar afecciones que responden a la modulación del receptor P2X<sub>7</sub> (p. ej., dolor, inflamación, neurodegeneración u otra afección descrita en la presente memoria). Las composiciones farmacéuticas envasadas en general incluyen (i) un envase que contiene una composición farmacéutica que comprende al menos un modulador como se describe en la presente memoria, y (ii) instrucciones (p. ej., etiquetado o prospecto) que indica que la composición contenida es para usar para tratar una afección sensible a la modulación del receptor P2X<sub>7</sub> en el paciente.

#### Métodos de uso

Los moduladores del receptor P2X<sub>7</sub> proporcionados en la presente memoria se pueden usar para alterar la actividad y/o activación de los receptores P2X<sub>7</sub> en una variedad de contextos, tanto in vitro como in vivo. En algunos aspectos, los antagonistas del receptor P2X<sub>7</sub> se pueden usar para inhibir la unión del agonista ligando al receptor P2X<sub>7</sub> in vitro o in vivo. En general, dichos métodos comprenden la etapa de poner en contacto un receptor P2X<sub>7</sub> con uno o más moduladores del receptor P2X<sub>7</sub> proporcionados en la presente memoria, en presencia de ligando en solución acuosa y en condiciones por lo demás adecuadas para la unión del ligando al receptor P2X<sub>7</sub>. El o los moduladores en general están presentes en una concentración que es suficiente para alterar la transducción de señales mediadas por el receptor P2X<sub>7</sub> (usando un ensayo proporcionado en el ejemplo 4). El receptor P2X<sub>7</sub> puede estar presente en solución o suspensión (p. ej., en una membrana aislada o preparación celular), o en un cultivo o célula aislada. En algunas realizaciones, el receptor P2X<sub>7</sub> es expresado por una célula que está presente en un paciente, y la solución acuosa es un fluido corporal. Preferiblemente, se administran uno o más moduladores a un animal en una cantidad tal que el modulador está presente en al menos un fluido corporal del animal en una concentración terapéuticamente eficaz que es 20 micromolar o menor, 10 micromolar o menor, 5 micromolar o menor, o 1 micromolar o menor. Por ejemplo, dichos compuestos se pueden administrar en una dosis terapéuticamente eficaz que es menor que 20 mg/kg de peso corporal, preferiblemente menos de 5 mg/kg y, en algunos casos, menos de 1 mg/kg.

También se describen en la presente memoria métodos para modular, preferiblemente reducir, la activación y/o actividad del receptor P2X<sub>7</sub> celular, tal como la actividad de transducción de señales (p. ej., conductancia de calcio). Dicha modulación se puede lograr poniendo en contacto un receptor P2X<sub>7</sub> (in vitro o in vivo) con uno o más moduladores proporcionados en la presente memoria en condiciones adecuadas para la unión del o de los moduladores al receptor. El o los moduladores en general están presentes en una concentración que es suficiente para alterar la transducción de señales mediada por el receptor P2X<sub>7</sub> como se describe en la presente memoria. El receptor puede estar presente en solución o suspensión, en una preparación celular cultivada o aislada o en una célula dentro de un paciente. Por ejemplo, la célula se puede poner en contacto in vivo en un animal. La modulación de la actividad de transducción de señales se puede evaluar detectando un efecto en la conductancia del ion de calcio (también denominado movilización o flujo de calcio). La modulación de la actividad de transducción de señales se puede evaluar alternativamente detectando una alteración de un síntoma (p. ej., dolor o inflamación) de un paciente que se está tratando con uno o más moduladores proporcionados en la presente memoria.

El o los moduladores del receptor P2X<sub>7</sub> proporcionados en la presente memoria preferiblemente se administran a un paciente (p. ej., un ser humano) por vía oral o tópica, y están presentes dentro de al menos un fluido corporal del animal, mientras modulan la actividad de transducción de señales del receptor P2X<sub>7</sub>.

Dentro del contexto de la presente invención, el término "tratamiento" abarca tanto el tratamiento modificador de la enfermedad como el tratamiento sintomático, cualquiera de los cuales puede ser profiláctico (es decir, antes de la aparición de los síntomas, con el fin de retrasar o reducir la gravedad de los síntomas) o terapéutico (es decir, después de la aparición de los síntomas, con el fin de reducir la gravedad y/o duración de los síntomas). Una

afección “responde a la modulación del receptor P2X<sub>7</sub>” si se caracteriza por la actividad inadecuada de un receptor P2X<sub>7</sub>, independientemente de la cantidad de agonista de P2X<sub>7</sub> presente localmente, y/o si la modulación de la actividad del receptor P2X<sub>7</sub> produce un alivio de la afección o un síntoma de la misma. Dichas afecciones incluyen, por ejemplo, dolor, inflamación, trastornos cardiovasculares, trastornos neurodegenerativos y trastornos respiratorios (tales como tos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, fibrosis quística y rinitis, incluyendo la rinitis alérgica, tales como rinitis estacional y perenne, y rinitis no alérgica), fibrosis así como otras afecciones descritas con más detalle más adelante. Dichas afecciones se pueden diagnosticar y vigilar usando criterios que se han establecido en la técnica. Los pacientes pueden incluir seres humanos, animales de compañía domesticados y ganado, con dosificaciones descritas antes.

Los regímenes de tratamientos pueden variar dependiendo del compuesto usado y de la afección particular que se va a tratar; sin embargo, para el tratamiento de la mayoría de los trastornos, se prefiere una frecuencia de administración de 4 veces al día o menos. En general, es más preferida una pauta posológica de 2 veces al día, siendo particularmente preferido una pauta de una vez al día. Para el tratamiento del dolor agudo, se desea una sola dosis que alcance rápidamente las concentraciones eficaces. Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico y el régimen de tratamiento para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico usado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, vía de administración y velocidad de excreción, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular que se somete a terapia. En general, se prefiere el uso de la dosis mínima suficiente para proporcionar terapia eficaz. En general se puede vigilar en los pacientes la eficacia terapéutica usando criterios médicos o veterinarios adecuados para la afección que se está tratando o previniendo.

El dolor que se puede tratar usando los moduladores proporcionados en la presente memoria incluye, por ejemplo, dolor agudo, crónico, inflamatorio y neuropático. Las indicaciones de dolor específicas que se pueden tratar como se describe en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a dolor asociado con osteoartritis o artritis reumatoide; diversos síndromes de dolor neuropático (tales como neuralgia post-herpética, neuralgia del trigémino, distrofia simpática refleja, neuropatía diabética, síndrome de Guillain Barre, fibromialgia, dolor neuropático oral, dolor del miembro fantasma, dolor post-mastectomía, neuropatía periférica, síndromes de dolor miofascial, neuropatía relacionada con EM, VIH o neuropatía relacionada con el SIDA, y neuropatías inducidas por la quimioterapia y otras iatrogénicas); dolor visceral, (tal como el asociado con la enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE), síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis, gas intestinal, trastornos ginecológicos (p. ej., dolor menstrual, dismenorrea, dolor asociado con cistitis, dolor del parto, dolor pélvico crónico, prostatitis crónica, endometriosis, dolor de corazón y dolor abdominal), y trastornos urológicos); dolor dental (p. ej., dolor de muelas, dolor de dentadura postiza, dolor de nervio radicular, dolor resultante de enfermedad periodontal, y dolor debido a la cirugía dental incluyendo dolor operatorio y post-operatorio); cefalea (p. ej., cefaleas relacionadas con la actividad del nervio periférico, cefalea sinusal, cefalea en racimos (es decir, neuralgia migrañosa), cefalea tensional, migraña, dolor temporomandibular y dolor del seno maxilar); dolor del muñón; meralgia parestésica; síndrome de ardor de boca; dolor asociado con daño en nervios y raíces, incluyendo como dolor asociado con trastornos nerviosos periféricos (p. ej., atrapamiento del nervio y avulsiones del plexo braquial, amputación, neuropatías periféricas, incluyendo neuropatía periférica bilateral, tic doloroso, dolor facial atípico, daño de la raíz nerviosa, y aracnoiditis), causalgia, neuritis (incluyendo, por ejemplo, neuritis ciática, neuritis periférica, polineuritis, neuritis óptica, neuritis postfebril, neuritis migratoria, neuritis segmental y neuritis de Gombault), neuronitis, neuralgias (p. ej., los mencionados anteriormente, neuralgia cervicobraquial, neuralgia craneal, neuralgia del geniculado, neuralgia del glosofaríngeo, neuralgia migrañosa, neuralgia idiopática, neuralgia intercostal, neuralgia mamaria, neuralgia articulación mandibular, neuralgia de Morton, neuralgia nasociliar, neuralgia occipital, eritromelalgia, neuralgia del Sluder, neuralgia esplenopalatina, neuralgia supraorbital y neuralgia de Vidian); dolor relacionado con la cirugía; dolor musculoesquelético; dolor del sistema nervioso central (p. ej., dolor debido al daño del tronco cerebral, ciática, y espondilitis anquilosante); y el dolor vertebral, incluyendo dolor relacionado con lesiones de la médula espinal.

Otras afecciones de dolor que se pueden tratar como se describe en la presente memoria incluyen dolores de Charcot, dolor de oído, dolor muscular, dolor ocular, dolor orofacial (p. ej., odontalgia), síndrome del túnel carpiano, dolor de espalda agudo y crónico (p. ej., lumbalgia), gota, dolor de la cicatriz, dolor hemorroidal, dolores dispépticos, angina de pecho, dolor de la raíz nerviosa, neuropatías “no dolorosas”, síndrome de dolor regional complejo, dolor homotópico y dolor heterotópico - incluyendo dolor asociado con carcinoma, a menudo denominado dolor asociado al cáncer (p. ej., en pacientes con cáncer de huesos), dolor (e inflamación) asociado con exposición a veneno (p. ej., debido a mordedura de serpiente, picadura de araña, o picadura de insecto) y dolor asociado con traumatismo (p. ej., dolor post-quirúrgico, dolor de episiotomía, dolor de cortes, dolor musculoesquelético, contusiones y fracturas de huesos, y dolor ardiente, en especial hiperalgesia primaria asociada con el mismo). Afecciones de dolor adicionales que se pueden tratar como se describe en la presente memoria incluyen dolor asociado con enfermedades autoinmunitarias o trastornos de inmunodeficiencia, sofocos, quemaduras, quemaduras solares, y dolor resultante de la exposición al calor, frío o estímulos químicos externos.

Las afecciones asociadas con la inflamación y/o trastornos del sistema inmunitario que se pueden tratar usando los moduladores proporcionados en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a artritis (incluyendo osteoartritis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis por rubéola, espondilitis reumatoide, artritis gotosa y artritis juvenil); fibrosis quística; uveítis; lupus eritematoso sistémico (y glomerulonefritis asociada); espondiloartropatías; psoriasis; escleritis; afecciones alérgicas (incluyendo reacciones alérgicas, rinitis

alérgica, hipersensibilidad alérgica por contacto, dermatitis alérgica, eczema y dermatitis de contacto), lesión por reperfusión (p. ej., lesión por reperfusión cardíaca y renal), trastornos del sistema respiratorio (incluyendo hiperrespuesta de las vías respiratorias, tos, asma (p. ej., para prevenir o disminuir la gravedad tanto de ataque de asma de fase aguda temprana como las reacciones en fase tardía que siguen a dicho ataque de asma; incluyendo asma bronquial, alérgico, intrínseca, extrínseco, inducido por el ejercicio, inducido por fármacos (p. ej., inducido por aspirina o AINE) e inducido por polvo), enfermedad reactiva de las vías aéreas, enfisema, síndrome de dificultad respiratoria aguda (adulto) (ARDS), bronquitis (p. ej., bronquitis infecciosa y eosinófila), bronquiectasias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, pulmón de granjero, neumonitis por hipersensibilidad y fibrosis pulmonar), infección vírica, infección fúngica, infección bacteriana, enfermedad de Crohn, glomerulonefritis, infección por VIH y SIDA, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, dermatomiositis, esclerosis múltiple, pénfigo, penfigoide, esclerodermia, miastenia gravis, estados autoinmunes hemolíticos y trombocitopénicos, síndrome de Goodpasture (y glomerulonefritis asociada y hemorragia pulmonar), rechazo de injerto de tejido, rechazo hiperagudo de órganos trasplantados, rechazo de aloinjerto, toxicidad por trasplante de órganos, neutropenia, septicemia, choque séptico, choque endotóxico, conjuntivitis, choque, síndrome de choque tóxico, enfermedad de Alzheimer, inflamación asociada con quemaduras graves, lesión pulmonar, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID), tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, púrpura trombocitopénica idiopática, fascitis eosinófila, síndrome de hiper-IgE, síndrome antifosfolípido, lepra, síndrome de Sezary, síndromes paraneoplásicos, síndrome de Muckle-Wells, liquen plano, síndrome autoinflamatorio familiar por frío (FCAS), colitis, rotura de aneurisma de la aorta abdominal y síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO). También se incluyen secuelas patológicas asociadas con la diabetes mellitus dependiente de insulina (incluyendo retinopatía diabética), lupus por nefropatía, nefritis de Heyman, nefritis membranosa y otras formas de glomerulonefritis, degeneración macular, respuestas de sensibilidad por contacto, y la inflamación resultante del contacto de la sangre con superficies artificiales como se produce, por ejemplo, durante la circulación extracorpórea de la sangre (p. ej., durante la hemodiálisis o por medio de una máquina corazón-pulmón, por ejemplo, en asociación con la cirugía vascular, tal como injerto de derivación de la arteria coronaria o reemplazo de válvula cardíaca) tal como síndrome de post-diálisis extracorpórea, o en asociación con el contacto con otros recipientes artificial o superficies de contenedores artificiales (p. ej., dispositivos de asistencia ventricular, máquinas cardíacas artificiales, tubos de transfusión, bolsas de almacenamiento de sangre, plasmaféresis, plaquetaféresis, y similares).

Otras afecciones más que se pueden tratar usando los moduladores proporcionados en la presente memoria incluyen:

Trastornos cardiovasculares, tales como enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, infarto de miocardio, aterosclerosis, enfermedad cardíaca isquémica, lesión por isquemia-reperfusión, aneurisma aórtico, e insuficiencia cardíaca congestiva;

Trastornos neurológicos (p. ej., neurodegeneración), tales como afecciones neurodegenerativas asociadas con trastornos del SNC progresivos, incluyendo, pero no limitado a enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia con cuerpos de Lewy, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal, neurotraumatismo, angiopatía amiloide cerebral, y encefalitis; epilepsia y trastornos convulsivos; esclerosis múltiple y otros síndromes desmielinizantes; aterosclerosis cerebral; vasculitis; arteritis temporal; miastenia grave; neurosarcoidosis; y complicaciones del sistema nervioso central y periférico de procesos malignos, infecciosos o autoinmunes; los moduladores proporcionados en la presente memoria también se pueden usar para promover la neuroregeneración;

Trastornos neuropsiquiátricos mediados por el sistema nervioso central, tales como depresión, depresión maniaca, enfermedad bipolar, ansiedad, esquizofrenia, trastornos de alimentación, trastornos del sueño y trastornos cognitivos;

Obesidad (p. ej., el modulador se puede usar para promover pérdida de peso en un paciente obeso); y

Otros trastornos, tales como cirrosis, fibrosis intersticial, próstata, disfunción de vejiga e intestinal (p. ej., incontinencia urinaria, vacilación urinaria, hipersensibilidad rectal, incontinencia fecal y la hipertrofia prostática benigna); picor/prurito; obesidad; trastornos de los lípidos; cáncer; hipertensión; trastornos renales; cicatrización anormal de la herida; leucemia mioblástica; diabetes; meningitis; venas varicosas; degeneración muscular; caquexia; reestenosis; trombosis; malaria cerebral; trastornos de los huesos y articulaciones (p. ej., osteoporosis, enfermedad de resorción ósea, aflojamiento de implantes de articulaciones artificiales, y otros enumerados anteriormente); epidermolisis bullosa; angiogénesis ocular; lesión en la córnea; cicatrización de la córnea; y ulceración de tejidos.

En otros aspectos, los moduladores proporcionados en la presente memoria se pueden usar en terapia de combinación para el tratamiento de afecciones que responden a la modulación del receptor P2X<sub>7</sub> (p. ej., afecciones que implican dolor y/o componentes inflamatorios). Dichas afecciones incluyen, por ejemplo, enfermedades autoinmunitarias y respuestas autoinmunitarias patológicas que se sabe que tienen un componente inflamatorio incluyendo, pero no limitado a artritis (en especial, artritis reumatoide), psoriasis, enfermedad de Crohn, lupus eritematoso, síndrome del intestino irritable, rechazo de injerto de tejido, y rechazo hiperagudo de trasplante de

órganos. Otras afecciones incluyen traumatismo (p. ej., lesión en la cabeza o la médula espinal), enfermedad cardio y cerebrovascular y algunas enfermedades infecciosas.

Dentro de dicha terapia de combinación, se administra un modulador a un paciente junto con un segundo agente terapéutico (p. ej., un analgésico y/o agente antiinflamatorio). El modulador y el segundo agente terapéutico pueden estar presentes en la misma composición farmacéutica, o se pueden administrar por separado en cualquier orden. Los agentes antiinflamatorios incluyen, por ejemplo, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de la enzima ciclooxigenasa no específicos y específicos de ciclooxigenasa-2 (COX-2), compuestos de oro, corticosteroides, metotrexato, leflunomida, ciclosporina A, IM oro, minociclina, azatioprina, antagonistas del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF), receptor de TNF alfa soluble (etanercept), anticuerpos anti-TNF alfa (p. ej., infliximab y adalimumab), anticuerpos anti-C5, antagonistas del receptor de interleuquina-1 (IL-1) (p. ej., anakinra o IL-1 trap), proteína de unión a IL-18, CTLA4-Ig (p. ej., abatacept), anticuerpo monoclonal anti-receptor de IL-6 humana (p. ej., tocilizumab), proteínas de fusión LFA-3-Ig (p. ej., alefacept), antagonistas de LFA-1, monoanticuerpo anti-VLA4 (p. ej., natalizumab), anticuerpo monoclonal anti-CD11a, anticuerpo monoclonal anti-CD20 (p. ej., rituximab), anticuerpo monoclonal anti-IL-12, anticuerpo monoclonal anti-IL-15, CDP 484, CDP 870, antagonistas del receptor de quimioquinas, inhibidores de iNOS selectivos, inhibidores de p38 quinasa, antagonistas de integrina, inhibidores de angiogénesis, e inhibidores duales TMI-1. Agentes anti-inflamatorios adicionales incluyen meloxicam, rofecoxib, celecoxib, etoricoxib, parecoxib, valdecoxib y tilicoxib.

Los AINE incluyen, pero no se limitan a ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno o naproxeno sódico, diclofenaco, combinaciones de diclofenaco sódico y misoprostol, sulindac, oxaprozina, diflunisal, piroxicam, indometacina, etodolac, fenoprofeno de calcio, ketoprofeno, nabumetona de sodio, sulfasalazina, tolmetina sódica, e hidroxycicloroquina. Una clase de AINE consiste en compuestos que inhiben las enzimas ciclooxigenasa (COX); dichos compuestos incluyen celecoxib y rofecoxib. Los AINE incluyen adicionalmente salicilatos tales como ácido acetilsalicílico o aspirina, salicilato de sodio, colina y salicilatos de magnesio, y salsalato, así como corticosteroides tales como cortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, fosfato sódico de prednisolona y prednisona.

Las dosis adecuadas para el modulador del receptor P2X<sub>7</sub> en dicha terapia de combinación en general son como se han descrito antes. Las dosis y métodos de administración de agentes antiinflamatorios se puede encontrar, por ejemplo, en las instrucciones del fabricante en *Physician's Desk Reference*. En algunas realizaciones, la administración en combinación de un modulador con un agente antiinflamatorio da como resultado una reducción de la dosis del agente antiinflamatorio requerida para producir un efecto terapéutico (es decir, una disminución de la cantidad terapéuticamente eficaz mínima). Por lo tanto, preferiblemente, la dosis del agente antiinflamatorio en una combinación o método de tratamiento de combinación es menos que la dosis máxima aconsejada por el fabricante para la administración del agente antiinflamatorio sin la administración en combinación de un modulador. Más preferiblemente esta dosis es menor que  $\frac{3}{4}$ , incluso más preferiblemente menor que  $\frac{1}{2}$ , y muy preferiblemente menor que  $\frac{1}{4}$  de la dosis máxima, aunque más preferiblemente, la dosis es menor que 10% de la dosis máxima aconsejada por el fabricante para la administración del o de los agentes antiinflamatorios, cuando se administran sin la administración en combinación de un modulador. Será evidente que la cantidad de dosis del componente modulador de la combinación necesaria para lograr el efecto se puede reducir de forma similar por la coadministración del agente antiinflamatorio.

En algunas realizaciones preferidas, la administración de la combinación de un modulador con un agente antiinflamatorio se lleva a cabo envasando uno o más moduladores y uno o más agentes antiinflamatorios en el mismo envase, en recipientes separados dentro del envase o en el mismo contenidos como una mezcla de uno o más moduladores y uno o más agentes antiinflamatorios. Las mezclas preferidas se formulan para la administración oral (p. ej., como píldoras, cápsulas, comprimidos o similares). En algunas realizaciones, el envase comprende una etiqueta que lleva símbolos que indican que uno o más modulares y uno o más agentes antiinflamatorios se pueden tomar juntos para el tratamiento de una afección de dolor inflamatorio.

En aspectos adicionales, los moduladores proporcionados en la presente memoria se pueden usar en combinación con uno o más medicamentos adicionales para aliviar el dolor. Algunos de dichos medicamentos también son agentes antiinflamatorios, y se han citado anteriormente. Dichos otros medicamentos son agentes analgésicos, incluyendo agentes narcóticos que típicamente actúan en uno o más subtipos de receptores opiáceos (p. ej.,  $\mu$ ,  $\kappa$  y/o  $\delta$ ), preferiblemente como agonistas o agonistas parciales. Dichos agentes incluyen opiáceos, derivados de opiáceos y opioides, así como sales e hidratos de los mismos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos específicos de analgésicos narcóticos incluyen, en realizaciones preferidas, alfentanilo, alfaprodina, anileridina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, codeína, diacetildihidromorfina, diacetilmorfina, dihidrocodeína, difenoxilato, etilmorfina, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, isometadona, levometorfano, levorfanol, meperidina, metazocina, metadona, metorfano, metopón, morfina, nalbufina, extractos de opio, extractos de opio de fluidos, opio en polvo, opio granulado, opio en bruto, tintura de opio, oxicodona, oximorfona, paregórico, pentazocina, petidina, fenazocina, piminodina, propoxifeno, racemeterfano, racemorfano, sulfentanilo, tebaína y sales e hidratos de los agentes anteriores farmacéuticamente aceptables.

Otros ejemplos de agentes analgésicos narcóticos incluyen acetorfina, acetildihidrocodeína, acetilmetadol, alilprodina, alfracetilmetadol, alfameprodina, alfametadol, bencetidina, bencilmorfina, betacetilmetadol, betameprodina, betametadol, betaprodina, clonitaceno, metilbromuro de codeína, N-óxido de codeína, ciprenorfina,

desomorfina, dextromoramida, diampromida, dietiltiambuteno, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiamubuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, drotebanol, etanol, etilmetiltiambuteno, etonitaceno, etorfina, etoxeridina, furetidina, hidromorfinol, hidroxipetidina, cetobemidona, levomoramida, levofenacilmorfano, metildesorfina, metildihidromorfina, morferidina, morfina, metilpromida, metilsulfonato de morfina, N-óxido de morfina, myrophin, naloxona, naltihexona, nicocodeína, nicomorfina, noracimetadol, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, pentazocaina, fenadoxona, fenampromida, fenomorfano, fenoperidina, piritramida, folcodina, proheptazoina, properidina, propiran, racemoramida, tebacona, trimeperidina y las sales e hidratos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

Agentes analgésicos representativos específicos adicionales incluyen, por ejemplo, acetaminofeno (paracetamol); aspirina y otros AINE descritos anteriormente; antagonistas de NR2B; antagonistas de la bradiquinina; agentes anti-migraña; anticonvulsivos como la oxcarbazepina y carbamazepina; antidepresivos (tales como antidepresivos tricíclicos, IRSR, IRSN, antagonistas de sustancia P, etc.); bloques de la columna vertebral; pentazocina/naloxona; meperidina; levorfanol; buprenorfina; hidromorfona; fentanilo; sufentanilo; oxycodona; oxycodona/acetaminofeno, nalbufina y oximorfona. Aún otros agentes analgésicos incluyen agonistas del receptor CB2, tales como AM1241, antagonistas del receptor de capsaicina y compuestos que se unen a la subunidad  $\alpha 2\delta$  de los canales de calcio dependientes del voltaje, tales como gabapentina y pregabalina.

Los agentes anti-migraña representativos para usar en combinación con un modulador proporcionado en la presente memoria incluyen antagonistas de CGRP, antagonistas del receptor de capsaicina, ergotaminas y agonistas de 5-HT<sub>1</sub>, tales como sumatriptán, naratriptán, zolmatriptán y rizatriptán.

Dentro todavía de aspectos adicionales, los moduladores proporcionados en la presente memoria se pueden usar, por ejemplo, en el tratamiento de trastornos pulmonares tales como el asma, en combinación con uno o más agonistas del receptor beta(2)-adrenérgico o antagonistas del receptor de leucotrienos (p. ej., agentes que inhiben el receptor de cisteinil leucotrienos CysLT<sub>1</sub>). Los antagonistas de CysLT<sub>1</sub> incluyen montelukast, zafirlukast, y pranlukast.

Las dosis adecuadas para el modulador del receptor P2X<sub>7</sub> en dicha terapia de combinación, en general son como se han descrito antes. Las dosis y métodos de administración de otros medicamentos para aliviar el dolor se pueden encontrar, por ejemplo, en las instrucciones del fabricante en el *Physician's Desk Reference*. En algunas realizaciones, la combinación de administración de un modulador con uno o más medicamentos para el dolor adicionales, produce una reducción de la dosis de cada agente terapéutico necesario para producir un efecto terapéutico (p. ej., la dosis de uno o ambos agentes puede ser menos de  $\frac{3}{4}$ , menos de  $\frac{1}{2}$ , menos de  $\frac{1}{4}$  o menos de 10% de la dosis máxima citada antes o aconsejada por el fabricante).

Para usar en la terapia de combinación, las composiciones farmacéuticas descritas antes pueden comprender además uno o más medicamentos adicionales como se ha descrito antes. En algunas de dichas composiciones, el medicamento adicional es un analgésico. También se proporcionan en la presente memoria preparaciones farmacéuticas envasadas que comprenden uno o más moduladores y uno o más medicamentos adicionales (p. ej., analgésicos) en el mismo envase. Dichas preparaciones farmacéuticas envasadas en general incluyen (i) un recipiente que contiene una composición farmacéutica que comprende al menos un modulador como se describe en la presente memoria; (ii) un recipiente que contiene una composición farmacéutica que comprende al menos un medicamento adicional (tal como un medicamento para aliviar el dolor y/o antiinflamatorio) como se ha descrito antes, y (iii) instrucciones (p. ej., etiquetado o un prospecto) que indica que las composiciones deben usarse de forma simultánea, separada o secuencial para tratar o prevenir una afección que responde a la modulación del receptor P2X<sub>7</sub> en el paciente (tal como una afección en la que predomina el dolor y/o la inflamación).

En aspectos separados, la presente invención proporciona una variedad de usos in vitro e in vivo no farmacéuticos para los compuestos moduladores proporcionados en la presente memoria. Por ejemplo, dichos compuestos se pueden etiquetar y usar como sondas para detectar y localizar un receptor P2X<sub>7</sub> (en muestras tales como preparaciones de células o secciones de tejidos, preparaciones o fracciones de los mismos). Además, los moduladores proporcionados en la presente memoria que comprenden un grupo reactivo adecuado (tal como un grupo arilo, carbonilo, nitro o azida) se pueden usar en estudios de marcaje de fotoafinidad de sitios de unión del receptor. Además, los moduladores proporcionados en la presente memoria se pueden usar como controles positivos en ensayos para la actividad del receptor o como radiotrazadores (p. ej., en procedimientos de cartografía de receptores). Por ejemplo, un compuesto modulador se puede marcar usando cualquiera de una variedad de técnicas bien conocidas (p. ej., radiomarcaje con un radionucleido tal como tritio, como se describe en la presente memoria), y uso como una sonda para la autorradiografía de receptores (cartografía de receptores) del receptor P2X<sub>7</sub> en células en cultivo o muestras de tejido, que se pueden realizar como se describe en Kuhar en las secciones 8.1.1 a 8.1.9 de *Current Protocols in Pharmacology* (1998) John Wiley & Sons, New York, cuyas secciones se incorporan por referencia en la presente memoria. Dichos procedimientos de cartografía de receptores incluyen métodos que se pueden usar para caracterizar el receptor P2X<sub>7</sub> en sujetos vivos, tales como imágenes por tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computerizada por emisión de fotones (SPECT).

Los siguientes ejemplos se ofrecen a modo de ilustración y no a modo de limitación. Salvo que se especifique otra cosa, todos los reactivos y disolventes son de calidad comercial estándar y se usan sin más purificación. Usando

modificaciones rutinarias se pueden variar los materiales de partida y usar etapas adicionales para producir otros compuestos proporcionados en la presente memoria.

### Ejemplos

Los datos de espectroscopía de masas proporcionados en la presente memoria son de MS por electropulverización, obtenidos en el modo de ion positivo. Salvo que se especifique otra cosa, dichos datos se obtienen usando un Micromass LCT de tiempo de vuelo (Waters Corp.; Milford, MA), equipado con una bomba Waters 600 (Waters Corp.), detector de matriz de fotodiodos Waters 996 (Waters Corp.), y un autoinyector Gilson 215 (Gilson, Inc.; Middleton, WI). Se usa el software MassLynx™ (Waters Corp.) versión 4.0 con procesamiento con OpenLynx Global Server™, OpenLynx™ y AutoLynx™ para la recolección de datos y el análisis. Las condiciones de MS son las siguientes: voltaje de capilar = 3,5 kV; voltaje de cono = 30 V, temperatura de desolvatación y de la fuente = 350°C y 120°C, respectivamente; intervalo de masas = 181-750 con tiempo de barrido de 0,22 y un retraso interbarridos de 0,05 segundos.

Se inyecta un volumen de muestra de 1 microlitro en una columna de 50x4,6 mm Chromolith SpeedROD RP-18e (Merck KGaA, Darmstadt, Alemania), y se eluye usando un gradiente lineal de 2 fases con un caudal de 6 ml/min. La muestra se detecta usando un recuento de absorbancia total a lo largo del intervalo de UV de 220-340 nm. Las condiciones de elución son: Fase móvil A - 95% de agua, 5% de MeOH con TFA al 0,05%; Fase móvil B - 5% de agua, 95% de MeOH con TFA al 0,025%. Se usa el siguiente gradiente: 0-0,5 min 10-100% de B, se mantiene a 100% de B hasta 1,2 min, se devuelve a 10% de B a 1,21 min. El ciclo de inyección a inyección es de 2,15 min.

Cuando se indica, los tiempos de retención (R<sub>T</sub>) se proporcionan en minutos.

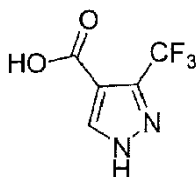
### Ejemplo 1

Preparación de amidas heterocíclicas de 5 miembros representativas y compuestos relacionados

Este ejemplo ilustra la preparación de amidas heterocíclicas de 5 miembros representativas y compuestos relacionados, así como algunos compuestos intermedios útiles en la preparación de dichos compuestos. Los datos de caracterización de espectroscopía de masas se obtienen como se ha descrito antes. Una “\*Cl<sub>50</sub>” después de los datos de espectroscopía de masas proporcionados para un compuesto indica que la Cl<sub>50</sub> determinada como se describe en el ejemplo 4A es 2 micromolar o menor (es decir, la concentración del compuesto que se requiere para proporcionar un 50% de disminución en la respuesta de fluorescencia de células expuestas a 80 µM de 5'-trifosfato de 2'(3')-O-(4-benzoil-benzoil)adenosina es 2 micromolar o menos.

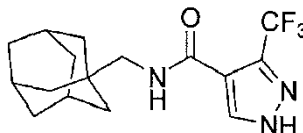
A. N-(Adamantan-1-ilmetil)-1-(4-amino-5-fluoropirimidin-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (compuesto 1)

Etapas 1. Ácido trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico



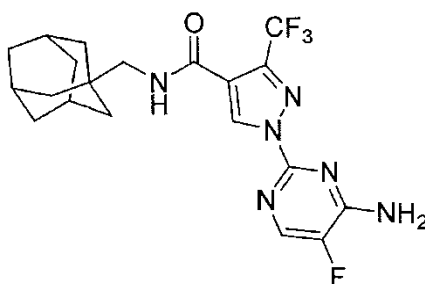
Se añade NaOH (3 ml, 10 N) a una solución de éster etílico del ácido 3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (5,0 g, 24 mmol) en MeOH (25 ml) a t.a. La mezcla se calienta a 40°C durante 3 h. El disolvente se separa hasta sequedad. Se añade H<sub>2</sub>O. La solución se acidifica con HCl 2 N hasta pH = 6 para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino.

Etapas 2. (Adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico



Se añade BOP (2,6 g, 5,8 mmol) a una solución de ácido 3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,0 g, 5,55 mmol), adamantan-1-il-metilamina (959 mg, 5,8 mmol), HOBt (200 mg, 1,4 mmol) y DIEA (1,1 ml, 6,5 mmol) en DMF (25 ml) a t.a. La mezcla se agita durante 14 h. La mezcla se vierte en una solución sat. de NH<sub>4</sub>Cl (450 ml) y se filtra para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

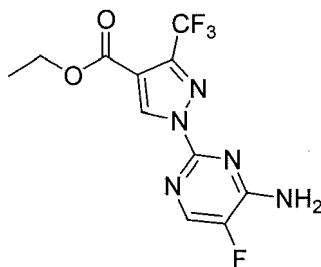
Etapas 3. (Adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 1-(4-amino-5-fluoro-pirimidin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico



5 Una solución de la (adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,306 mmol), 2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamina (52 mg, 0,35 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (130 mg, 0,4 mmol) en NMP (1,0 ml) se calienta en un reactor de microondas a 150°C durante 1 h. La mezcla se vierte en  $\text{H}_2\text{O}$ . El producto bruto se separa por filtración, se disuelve en MeOH al 10% en DCM, y se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. El compuesto del título se purifica por PTLC (eluido con MeOH al 5% en DCM).  $\text{RMN}^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8,96 (s, 1H), 8,11(s, 1H), 3,0 (s, 2H), 1,98 (m, 3H), 1,78-1,68 (m, 6H), 1,58 (s, 6H). MS ( $\text{M}+1$ ) = 439,29;  $\text{R}_\text{T}$  = 1,34 min.  $^*\text{Cl}_{50}$ .

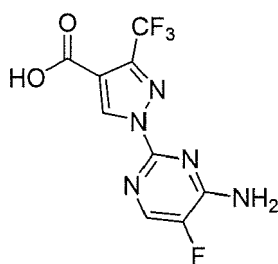
B. 1-(4-Amino-5-fluoropirimidin-2-il)-N-((1-(piridin-3-il)ciclohexil)metil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (compuesto 2)

10 Etapa 1. 1-(4-Amino-5-fluoropirimidin-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



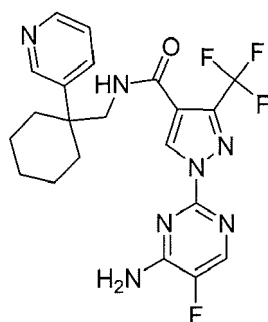
15 Una solución de éster etílico del ácido 3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (150 mg, 0,72 mmol), 2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamina (102 mg, 0,79 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (325 mg, mmol) en NMP (1,0 ml) se calienta en un reactor de microondas a 150°C durante 1 h. La mezcla se vierte en  $\text{H}_2\text{O}$ . El producto bruto se separa por filtración, se disuelve en MeOH al 10% en DCM, y se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. El compuesto del título se purifica por PTLC (eluido con MeOH al 5% en DCM).

Etapa 2. Ácido 1-(4-amino-5-fluoropirimidin-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico



20 Una solución de 1-(4-amino-5-fluoropirimidin-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (269 mg, 0,84 mmol) y NaOH (2 ml, 10 N) en MeOH se calienta a 45°C durante 2 h. El disolvente se elimina hasta sequedad. Se añade  $\text{H}_2\text{O}$ . La solución se acidifica con HCl 2 N hasta pH = 5, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino.

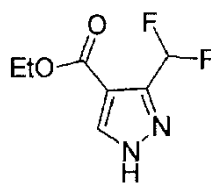
Etapa 3. 1-(4-Amino-5-fluoropirimidin-2-il)-N-((1-(piridin-3-il)ciclohexil)metil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida



Se añade BOP (18 mg, 0,04 mmol) a una solución de ácido 1-(4-amino-5-fluoro-pirimidin-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (10 mg, 0,03 mmol), (1-piridin-3-il-ciclohexil)-metilamina (8 mg, 0,04 mmol), HOBT (2 mg, 0,01 mmol) y DIEA (1,7 µl, 0,1 mmol) en DMF (0,2 ml) a t.a. La mezcla se agita durante 4 h. Se añade H<sub>2</sub>O. La mezcla se extrae con MeOH al 5% en DCM y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El producto bruto se purifica por PTLC (eluido con MeOH al 5% en DCM) para dar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 8,81 (s, 1H), 8,59 (ancho, 1H), 8,38 (ancho, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,94-7,92 (d, 1H), 7,43 (ancho, 1H), 2,31-2,28 (ancho, 2H), 1,76-1,55 (m, 4H), 1,45-1,28 (m, 6H). MS (M+1) = 464,27; R<sub>T</sub> = 1,11 min. \*Cl<sub>50</sub>.

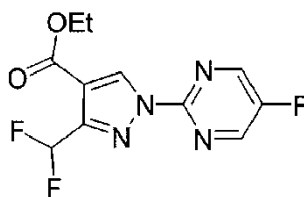
C. (Adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 3-(difluorometil)-1-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 3)

Etapla 1. 3-(Difluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



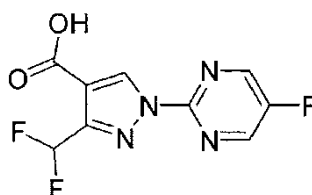
Una mezcla de 4,4-difluoro-3-oxobutanoato de etilo (4,65 g, 0,028 moles), anhídrido acético (8,0 g, 0,078 moles) y ortoformiato de trietilo (7,3 g, 0,049 moles) se calienta a 110°C durante 4 h. La mezcla se concentra a vacío para dar el (Z)-2-(etoximetilen)-4,4-difluoro-3-oxobutanoato de etilo en forma de un aceite amarillo. El aceite se disuelve en EtOH (25 ml) y se enfría en un baño de hielo. A esta mezcla agitada enfriada se añade hidrazina anhidra (0,7 ml, 0,022 mol) y la mezcla se deja que se caliente gradualmente a t.a. durante la noche. La mezcla se concentra a vacío y el producto bruto se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice usando MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 1-2% para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

Etapla 2. 3-(Difluorometil)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



Una solución de ácido 3-(difluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (190 mg, 1,0 mmol), 2-cloro-5-fluoro-pirimidina (132 mg, 1,0 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (276 mg, 2,0 mmol) en NMP (2,0 ml) se calienta en un reactor de microondas a 150°C durante 1 h. La mezcla se vierte en H<sub>2</sub>O, se extrae con EtOAc (3 x 25 ml) y se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice usando EtOAc/hexano al 15-25% para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

Etapla 3. Ácido 3-(difluorometil)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

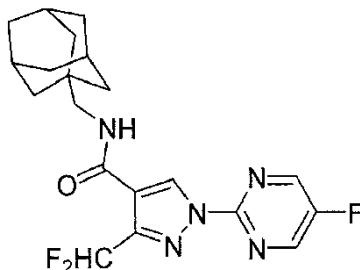


Una mezcla de 3-(difluorometil)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (50 mg) y yodotrimetilsilano



(1,0 ml) se calienta a 90°C durante 4 h. La mezcla se concentra a vacío, se inactiva con hielo y se añade bisulfito sódico hasta que la solución acuosa se vuelve incolora. Después la mezcla se extrae con EtOAc (3 x 10 ml) y se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El extracto seco se filtra y se concentra a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

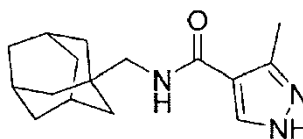
- 5 Etapa 4. (Adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 3-(difluorometil)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico



- 10 Se añade BOP (98 mg, 0,22 mmol) a una solución de ácido 3-(difluorometil)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (38 mg, 0,147 mmol), adamantan-1-il-metilamina (24 mg, 0,147 mmol) y DIEA (0,052 ml) en DMF (1,0 ml) a t.a. La mezcla se agita durante 20 h. La mezcla se vierte en agua helada (5 ml), se extrae con EtOAc (3 x 20 ml) y se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice usando EtOAc/hexano al 30% para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>): 9,45 (s, 1H), 9,05 (s, 2H), 8,35 (m, 1H), 7,29-7,36 (t, 1H), 2,93 (d, 2H), 1,91 (m, 3H), 1,47-1,65 (m, 12H). MS (M+1) = 406,28; R<sub>T</sub> = 1,34 min. \*Cl<sub>50</sub>.

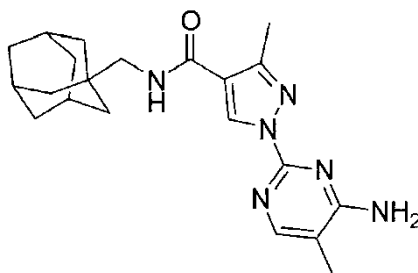
- 15 D. N-(Adamantan-1-ilmetil)-3-metil-1-[5-metil-4-(morfolin-4-ilcarbonil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (compuesto 4)

Etapa 1. (Adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



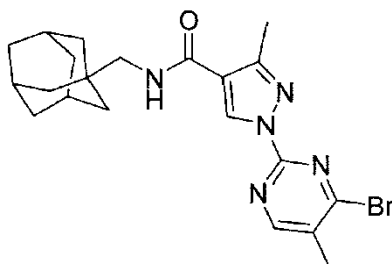
- 20 Se añade BOP (3,53 g, 8 mmol) a una solución de adamantan-1-il-metilamina (1,32 g, 8 mmol), ácido 3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (1 g, 7 mmol) y DIEA (2,6 g, 20 mmol) en DCM (25 ml). La solución se agita durante la noche y después se reparte entre EtOAc y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca y se evapora.

Etapa 2. (Adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 1-(4-amino-5-metil-pirimidin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



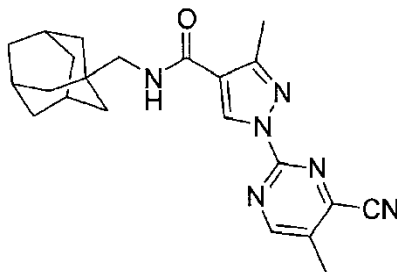
- 25 Una mezcla de (adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,6 g, 5,85 mmol), 4-amino-2-cloro-5-metilpirimidina (924 mg, 6,4 mmol) y carbonato potásico (1,6 g, 11,7 mmol) en DMSO (10 ml) se calienta a 165°C durante 14 h. La mezcla se enfría a t.a. y se reparte entre EtOAc y agua y se separan las capas. La capa acuosa se extrae dos veces con más EtOAc. Los extractos se combinan, se secan y se evaporan. La purificación por cromatografía ultrarrápida eluyendo con una mezcla de MeOH al 7% y TEA al 1% en DCM da el compuesto del título.

- 30 Etapa 3. (Adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 1-(4-bromo-5-metil-pirimidin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



5 Una mezcla de nitrito de *tert*-butilo (182 mg, 1,75 mmol) y bromuro de cobre(II) (388 mg, 1,75 mmol) en ACN se calienta to 60°C y se añade en porciones (adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 1-(4-amino-5-metil-pirimidin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (336 mg, 0,875 mmol). Después de calentar durante 2 h adicionales, la mezcla se enfría y se reparte entre EtOAc y solución acuosa de hidróxido amónico al 10%. La capa acuosa se extrae dos veces con EtOAc adicional. Los extractos se combinan, secan y evaporan. La purificación por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con una mezcla de MeOH al 5% y TEA al 1% en DCM, da el compuesto del título.

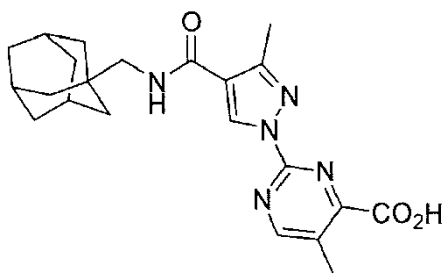
Etapa 4. (Adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 1-(4-ciano-5-metil-pirimidin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



10 Una solución de (adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 1-(4-bromo-5-metil-pirimidin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,05 g, 2,4 mmol), cianuro de cinc (328 mg, 2,8 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (240 mg) en DMF (12 ml) se calienta a 90°C durante 12 h. La mezcla se enfría a t.a. y se añaden EtOAc y salmuera. La mezcla se filtra a través de Celite y la capa orgánica se separa, se lava con salmuera, se seca y se evapora. La purificación por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con una mezcla de MeOH al 5% y TEA al 1% en DCM, da el compuesto del título. MS (M+1) = 391,27; R<sub>T</sub> = 1,34 min. \*Cl<sub>50</sub>.

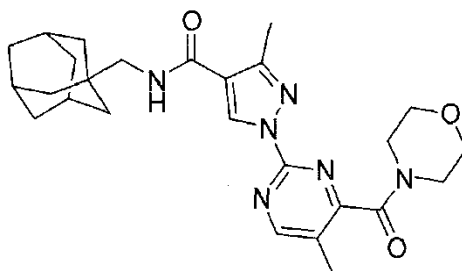
15

Etapa 5. Ácido 2-[4-[(adamantan-1-ilmetil)-carbamoil]-3-metil-pirazol-1-il]-5-metil-pirimidina-4-carboxílico



20 Una solución de (adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 1-(4-ciano-5-metil-pirimidin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (150 mg, 0,38 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se calienta a 80°C durante la noche. La mezcla se enfría a t.a., se añade agua (3 ml), y el compuesto del título sólido se obtiene por filtración y se seca al aire.

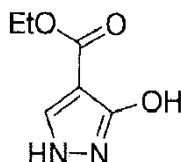
Etapa 6. N-(Adamantan-1-ilmetil)-3-metil-1-[5-metil-4-(morfolin-4-ilcarbonil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida



Se añade BOP (88 mg, 8 mmol) a una solución de ácido 2-{4-[(adamantan-1-ilmetil)-carbamoil]-3-metil-pirazol-1-il}-5-metil-pirimidina-4-carboxílico (41 mg, 0,1 mmol), morfolina (13 mg, 0,15 mmol) y DIEA (39 mg, 0,3 mmol) en DCM (3 ml). La solución se agita durante la noche, se evapora y se reparte entre EtOAc y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca y se evapora. La purificación por PTLC, eluyendo con una mezcla de MeOH al 5% y TEA al 1% en DCM, da el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 8,80 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 3,81 (s, 4H), 3,63-3,66 (m, 1H), 3,46 (s, 1H), 3,29 (t, 1H), 3,10-3,15 (m, 2H), 2,85-2,90 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,53-1,73 (m, 12H). MS (M+1) = 479,37; R<sub>T</sub> = 1,30 min. \*Cl<sub>50</sub>.

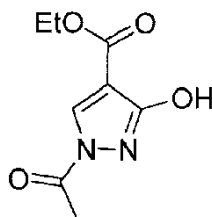
E. N-(Adamantan-1-ilmetil)-3-metoxi-1-pirimidin-2-il-1H-pirazol-4-carboxamida (compuesto 5)

Etapla 1. 3-Hidroxi-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



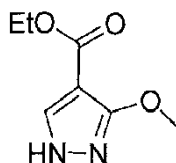
Una solución de (etoximetilen)malonato de dietilo (20 g, 92,5 mmol) en 200 ml de EtOH se trata con hidrazina (2,9 ml, 92,5 mmol) mediante adición gota a gota. Después de 10 min, se añaden 100 ml de NaOH 1 N (ligeramente exotérmica), y la mezcla de reacción se agita durante 30 min adicionales. El EtOH se separa a vacío y la solución acuosa se diluye con un poco más de agua y se extrae con EtOAc. La fase acuosa se enfría a 0°C y se acidifica a pH=5 con HCl conc. El precipitado resultante se recoge por filtración a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino.

Etapla 2. 1-Acetil-3-hidroxi-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



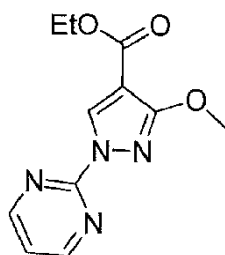
Se añade anhídrido acético (1,2 ml, 12,8 mmol) a una suspensión de 3-hidroxi-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (2,0 g, 12,8 mmol) en 30 ml de ácido acético. La mezcla de reacción se agita a t.a. durante 2 h. El disolvente se separa a vacío, y el sólido que queda se lava con agua, se recoge por filtración a vacío y se seca a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,45 (1H, s), 8,27 (1H, s ancho), 4,38 (2H, q), 2,64 (3H, s), 1,38 (3H, t).

Etapla 3. 3-Metoxi-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



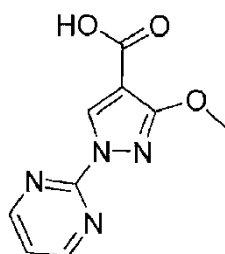
Una mezcla de 1-acetil-3-hidroxi-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (2,1 g, 10,6 mmol) y carbonato potásico (1,5 g, 10,6 mmol) en 45 ml de DMF se agita a t.a. durante 30 minutos. Se añade gota a gota sulfato de dimetilo (1,0 ml, 10,6 mmol) en 25 ml de DMF a lo largo de 10 min, y la mezcla de reacción resultante se calienta a 70°C durante 4 h. El disolvente se evapora a vacío, y el residuo se disuelve en agua y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtran y se evaporan a vacío para dar un aceite amarillo/marrón. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de EtOAc/hexano al 50% a EtOAc/hexano al 80%) da el compuesto del título en forma de un aceite viscoso, transparente que solidifica lentamente al reposar.

Etapla 4. 3-metoxi-1-pirimidin-2-il-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



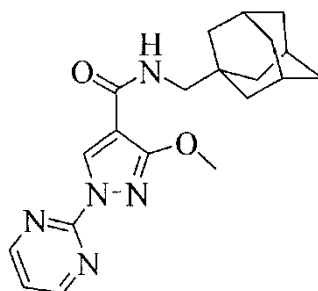
Se añade hidruro sódico en porciones (60% en aceite mineral, 528 mg, 13,2 mmol) a una solución de 3-metoxi-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,5 g, 8,81 mmol) en 40 ml de THF a t.a. Se observa evolución de H<sub>2</sub> (g). Después de aproximadamente 5-10 min, se añade 2-cloropirimidina (1,0 g, 8,81 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agita a temperatura de reflujo durante 15 h. Después de enfriar a t.a., la reacción se inactiva con solución sat. de NH<sub>4</sub>Cl y 10 ml de agua y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtran y se evaporan a vacío para dar un sólido marrón. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de EtOAc/hexano al 50% a EtOAc) da el compuesto del título en forma de un sólido blanco esponjoso.

Etapa 5. Ácido 3-metoxi-1-pirimidin-2-il-1H-pirazol-4-carboxílico



Se añade una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N (10 ml) a una suspensión de 3-metoxi-1-pirimidin-2-il-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,1 mg, 4,43 mmol) en 30 ml de EtOH. La mezcla de reacción se vuelve homogénea y se agita durante 2 h a t.a. Se añade agua (2-3 ml), y la solución se enfría a 0°C y se acidifica a pH=2-3 con HCl conc. Se retira la mayor parte del EtOH a vacío, y la mezcla resultante se filtra. El sólido recogido se seca a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

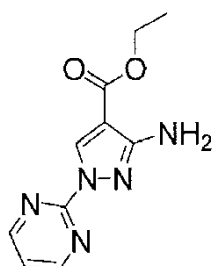
Etapa 6. N-(Adamantan-1-ilmetil)-3-metoxi-1-pirimidin-2-il-1H-pirazol-4-carboxamida



A una mezcla de ácido 3-metoxi-1-pirimidin-2-il-1H-pirazol-4-carboxílico (40 mg, 0,18 mmol) en 1,0 ml de DMF se añade secuencialmente DIEA (0,063 ml, 0,36 mmol), 1-adamantan-1-ilmetan-amina (30 mg, 0,18 mmol) y BOP (97 mg, 0,22 mmol). La mezcla resultante se agita a t.a. durante 18 h. Se añade agua (3 ml) y la mezcla se extrae con EtOAc (5 ml). La capa de EtOAc se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se evapora a vacío para dar un sólido marrón. La purificación por cromatografía en columna (gradiente de EtOAc/Hex al 80% a EtOAc) da el compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,02 (1H, s), 8,74 (2H, d, J 4,8), 7,19 (1H, t, J 4,8), 6,88 (1H, s ancho), 4,24 (3H, s), 3,12 (2H, d, J 6,4), 2,00 (3H, s ancho), 1,60 (12H, m). MS (M+1) = 368,07; R<sub>T</sub> = 1,65 min. \*Cl<sub>50</sub>.

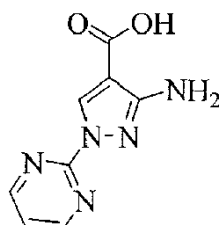
F. N-(Adamantan-1-ilmetil)-3-amino-1-pirimidin-2-il-1H-pirazol-4-carboxamida (compuesto 6)

Etapa 1. 3-Amino-1-pirimidin-2-il-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

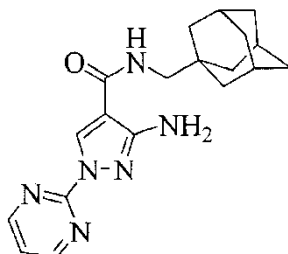


- 5 Se añade *tert*-butoxido potásico (2,4 g, 21,23 mmol) a una mezcla de 3-amino-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (3,0 g, 19,3 mmol) y 2-cloropirimidina (2,2 g, 19,3 mmol) en 50 ml de dioxano anhidro. La mezcla de reacción se calienta a 100°C y se agita 2 h. El disolvente se separa a vacío y el residuo se reparte entre EtOAc y agua (50 ml de cada uno). La capa acuosa se extrae dos veces más con EtOAc (40 ml cada uno), y los extractos orgánicos combinados se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtran y se evaporan a vacío para dar un sólido aceitoso amarillo/marrón. Este producto bruto se tritura con EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

Etapa 2. Ácido 3-amino-1-pirimidin-2-il-1H-pirazol-4-carboxílico



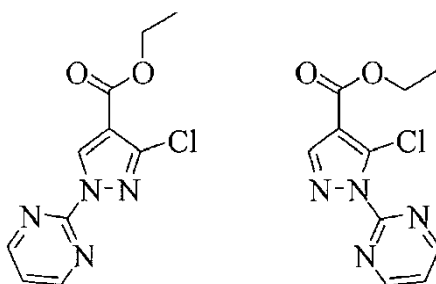
- 10 Se añade una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N (3,0 ml) a una suspensión de 3-amino-1-pirimidin-2-il-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (500 mg, 2,14 mmol) en 6,0 ml de EtOH. La mezcla de reacción se calienta a 50°C durante 16 h. Después de enfriar a t.a., se añade agua y la mezcla se extrae con EtOAc (3 x 20 ml). La capa acuosa se enfría a 0°C y se acidifica a pH=2 con HCl conc. El sólido precipitado se recoge por filtración a vacío y se seca para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino.
- 15 Etapa 3. N-(Adamantan-1-ilmetil)-3-amino-1-pirimidin-2-il-1H-pirazol-4-carboxamida



- 20 A una mezcla de ácido 3-amino-1-pirimidin-2-il-1H-pirazol-4-carboxílico (50 mg, 0,24 mmol) en 1,0 ml de DMF se añade secuencialmente DIEA (0,08 ml, 0,48 mmol), 1-adamantan-1-ilmetan-amina (40 mg, 0,24 mmol), y BOP (128 mg, 0,29 mmol). La mezcla resultante se agita a t.a. durante 18 h. Se añade agua (3 ml), y la mezcla se filtra. El sólido se lava bien con agua y se seca a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,22 (1H, s), 8,75 (2H, s), 8,07 (1H, s), 7,33 (1H, s), 5,85 (2H, s), 2,90 (2H, d,  $J$  5,2), 1,91 (3H, s), 1,61 (6H, m), 1,46 (6H, s). MS ( $M+1$ ) = 353,23;  $R_T$  = 1,31 min.  $^{*}\text{Cl}_{50}$ .

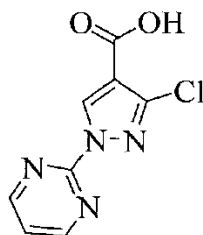
G. N-(Adamantan-1-ilmetil)-3-cloro-1-pirimidin-2-il-1H-pirazol-4-carboxamida (compuesto 7)

- 25 Etapa 1. 3-Cloro-1-pirimidin-2-il-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo y 5-cloro-1-pirimidin-2-il-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



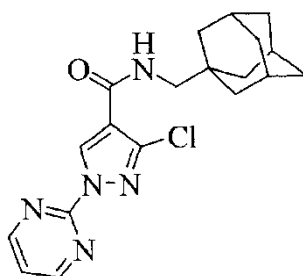
Una solución de nitrito sódico (1,0 g, 15,1 mmol) en 5,0 ml de agua se añade gota a gota a una solución de 3-amino-1-pirimidin-2-il-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (2,7 g, 11,6 mmol) en 18 ml de HCl conc. a -5°C con agitación. Después de 1 h a 0°C, la mezcla de reacción se añade gota a gota a una suspensión de cloruro de cobre (I) (1,8 g, 18,6 mmol) en 18 ml de CHCl<sub>3</sub> a t.a. Después de 1 h a t.a., se añaden agua (40 ml) y CHCl<sub>3</sub> (40 ml), y se separan las capas. La capa orgánica se lava una vez más con agua (40 ml), se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se evapora a vacío para dar un sólido verdoso/amarillo. El análisis por TLC (EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 70%) de este sólido bruto, pone de manifiesto 2 productos, que se separan por cromatografía en columna (EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl al 10%) para dar el 3-cloro-1-pirimidin-2-il-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (R<sub>f</sub> ≈ 0,7) en forma de un sólido blanco. El compuesto minoritario, más polar, el 5-cloro-1-pirimidin-2-il-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, R<sub>f</sub> ≈ 0,5) también se aísla en forma de un sólido blanco.

Etapla 2. Ácido 3-cloro-1-pirimidin-2-il-1H-pirazol-4-carboxílico



Se añade una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N (5,0 ml) a una suspensión de 3-cloro-1-pirimidin-2-il-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (850 mg, 3,36 mmol) en 10,0 ml de EtOH. La mezcla de reacción se agita a t.a. durante 1 h. La mayor parte del EtOH se separa a vacío y la solución acuosa se diluye con agua, se extrae con EtOAc (3 x), se enfría a 0°C, y se acidifica a pH=2-3 con HCl conc. El sólido precipitado se recoge por filtración a vacío y se seca a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

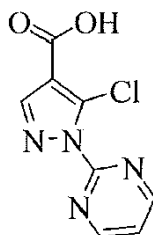
Etapla 3. N-(Adamantan-1-ilmetil)-3-cloro-1-pirimidin-2-il-1H-pirazol-4-carboxamida



A una mezcla de ácido 3-cloro-1-pirimidin-2-il-1H-pirazol-4-carboxílico (50 mg, 0,22 mmol) en 1,0 ml de DMF se añade secuencialmente DIEA (0,08 ml, 0,44 mmol), 1-adamantan-1-ilmetan-amina (36 mg, 0,22 mmol), y BOP (115 mg, 0,26 mmol). La mezcla resultante se agita a t.a. durante 20 h. Se añade agua (3 ml), y la mezcla se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml). La capa de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se evapora a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de EtOAc/hexano al 30% a EtOAc/hexano al 60%) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,31 (1H, s), 8,91 (2H, d, J 4,8), 8,18 (1H, s ancho), 7,56 (1H, t, J 4,8), 2,92 (2H, d, J 5,6), 1,92 (3H, s), 1,60 (6H, m), 1,47 (6H, s). MS (M+1) = 372,18; R<sub>T</sub> = 1,35 min. \*Cl<sub>50</sub>.

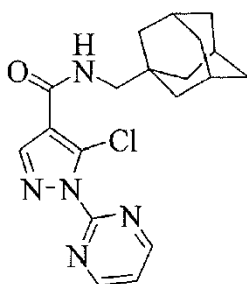
H. N-(Adamantan-1-ilmetil)-5-cloro-1-pirimidin-2-il-1H-pirazol-4-carboxamida (compuesto 8)

Etapla 1. Ácido 5-cloro-1-pirimidin-2-il-1H-pirazol-4-carboxílico



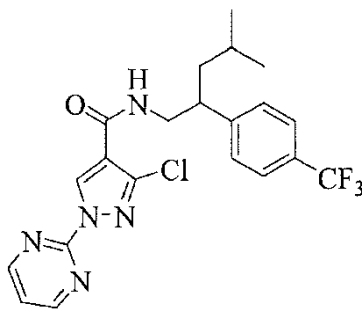
Se añade una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N (2,0 ml) a una suspensión de 5-cloro-1-pirimidin-2-il-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (250 mg, 1,11 mmol) en 5,0 ml de EtOH. La mezcla de reacción se agita a t.a. durante 1 h. Se añade agua y la solución se lava con EtOAc. La capa acuosa se enfría a 0°C y se acidifica a pH=2-3 con HCl conc. El sólido precipitado se recoge por filtración a vacío y se seca a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

Etapa 2. N-(Adamantan-1-ilmetil)-5-cloro-1-pirimidin-2-il-1H-pirazol-4-carboxamida



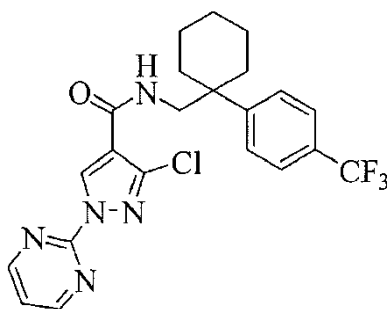
A una mezcla de ácido 5-cloro-1-pirimidin-2-il-1H-pirazol-4-carboxílico (50 mg, 0,22 mmol) en 1,0 ml de DMF se añade secuencialmente DIEA (0,08 ml, 0,44 mmol), 1-adamantan-1-ilmetan-amina (36 mg, 0,22 mmol), y BOP (115 mg, 0,26 mmol). La mezcla resultante se agita a t.a. durante 18 h. Se añade agua (3 ml), y la mezcla se extrae con EtOAc (5 ml). La capa de EtOAc se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtra y se evapora a vacío para dar un aceite rojizo/marrón. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de EtOAc/hexano al 90% a EtOAc) da el compuesto del título en forma de un sólido rojizo/marrón claro. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,89 (2H, d,  $J$  4,8), 8,28 (1H, s), 7,41 (1H, t,  $J$  4,8), 6,47 (1H, s ancho), 3,18 (2H, d,  $J$  6), 2,01 (3H, s), 1,69 (6H, m), 1,58 (6H, s). MS ( $M+1$ ) = 372,19;  $R_T$  = 1,31 min.  $^{*}\text{Cl}_{50}$ .

I. 3-Cloro-N-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]pentil}-1-pirimidin-2-il-1H-pirazol-4-carboxamida (compuesto 9)



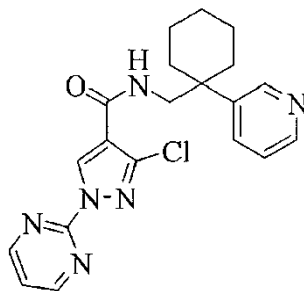
A una mezcla de ácido 3-cloro-1-pirimidin-2-il-1H-pirazol-4-carboxílico (50 mg, 0,22 mmol) en 1,0 ml de DMF se añade secuencialmente DIEA (0,08 ml, 0,44 mmol), 4-metil-2-[4-(trifluoro-metil)fenil]pentan-1-amina (54 mg, 0,22 mmol), y BOP (115 mg, 0,26 mmol). La mezcla resultante se agita a t.a. durante 20 h. Se añade agua (3 ml) y la mezcla se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml). La capa de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtra y se evapora a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de EtOAc/Hex al 20% a EtOAc/Hex al 60%) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,14 (1H, s), 8,89 (2H, d,  $J$  4,8), 8,33 (1H, s ancho), 7,64 (2H, d,  $J$  8), 7,55 (1H, t,  $J$  4,8), 7,46 (2H, d,  $J$  7,6), 3,44 (1H, m), 3,33 (1H, m), 3,07 (1H, m), 1,57 (1H, m), 1,51 (1H, m), 1,26 (1H, m), 0,81 (6H, d,  $J$  6,4). MS ( $M+1$ ) = 452,14;  $R_T$  = 1,36 min.  $^{*}\text{Cl}_{50}$ .

J. 3-Cloro-1-pirimidin-2-il-N-({1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclohexil}metil)-1H-pirazol-4-carboxamida (compuesto 10)



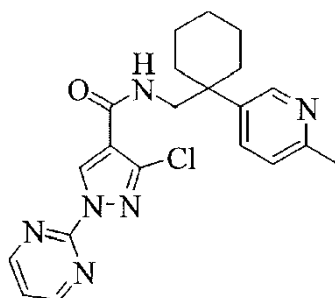
A una mezcla de ácido 3-cloro-1-pirimidin-2-il-1H-pirazol-4-carboxílico (50 mg, 0,22 mmol) en 1,0 ml de DMF se añade secuencialmente DIEA (0,08 ml, 0,44 mmol), 1-{1-[4-(trifluorometil)-fenil]ciclohexil}metanamina (57 mg, 0,22 mmol), y BOP (115 mg, 0,26 mmol). La mezcla resultante se agita a t.a. durante 20 h. Se añade agua (3 ml) y la mezcla se filtra. El sólido se lava bien con agua y se seca a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,09 (1H, s), 8,78 (2H, d, J 4,8), 7,65 (2H, d, J 8,4), 7,55 (2H, d, J 8,4), 7,31 (1H, t, J 4,8), 6,27 (1H, bs), 3,63 (2H, d, J 6), 2,17 (2H, m), 1,77 (2H, m), 1,66 (2H, m), 1,42 (4H, m). MS (M+1) = 464,14; R<sub>T</sub> = 1,37 min. \*Cl<sub>50</sub>.

K. 3-Cloro-N-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]-1-pirimidin-2-il-1H-pirazol-4-carboxamida (compuesto 11)



A una mezcla de ácido 3-cloro-1-pirimidin-2-il-1H-pirazol-4-carboxílico (75 mg, 0,33 mmol) en 1,0 ml de DMF se añade secuencialmente DIEA (0,11 ml, 0,66 mmol), 1-(1-piridin-3-ilciclohexil)-metanamina (63 mg, 0,33 mmol), y BOP (177 mg, 0,40 mmol). La mezcla resultante se agita a t.a. durante 20 h. Se añade agua (3 ml), y la mezcla se extrae con EtOAc (5 ml). La capa de EtOAc se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se evapora a vacío. El residuo se purifica por cromatografía preparativa (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 5%) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,17 (1H, s), 8,90 (2H, d, J 4,8), 8,58 (1H, s), 8,37 (1H, d, J 3,6), 8,05 (1H, s), 7,76 (1H, d, J 8,4), 7,56 (1H, t, J 4,8), 7,31 (1H, m), 2,16 (2H, m), 1,60 (4H, m), 1,43 (1H, m), 1,21 (5H, m). MS (M+1) = 397,16; R<sub>T</sub> = 1,07 min. \*Cl<sub>50</sub>.

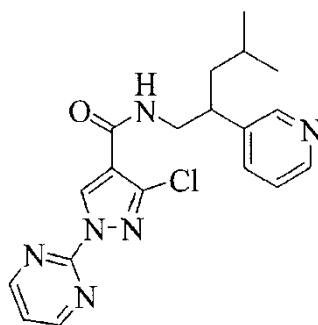
L. 3-Cloro-N-[[1-(6-metilpiridin-3-il)ciclohexil]metil]-1-pirimidin-2-il-1H-pirazol-4-carboxamida (compuesto 12)



A una mezcla de ácido 3-cloro-1-pirimidin-2-il-1H-pirazol-4-carboxílico (75 mg, 0,33 mmol) en 1,0 ml de DMF se añade secuencialmente DIEA (0,11 ml, 0,66 mmol), 1-[1-(6-metilpiridin-3-il)-ciclohexil]metanamina (67 mg, 0,33 mmol), y BOP (177 mg, 0,40 mmol). La mezcla resultante se agita a t.a. durante 20 h. Se añade agua (3 ml) y la mezcla se extrae con EtOAc (5 ml). La capa de EtOAc se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se evapora a vacío. El residuo se purifica por cromatografía preparativa (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 2%) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,18 (1H, s), 8,90 (2H, d, J 4), 8,43 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,64 (1H, d, J 8), 7,56 (1H, s), 7,18 (1H, d, J 7,6), 2,41 (3H, s), 2,13 (2H, m), 1,56 (5H, m), 1,22 (5H, m). MS (M+1) = 411,18; R<sub>T</sub> = 1,08 min. \*Cl<sub>50</sub>.

M. 3-Cloro-N-(4-metil-2-piridin-3-ilpentil)-1-pirimidin-2-il-1H-pirazol-4-carboxamida (compuesto 13)

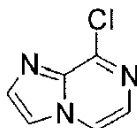




A una mezcla de ácido 3-cloro-1-pirimidin-2-il-1H-pirazol-4-carboxílico (75 mg, 0,33 mmol) en 1,0 ml de DMF se añade secuencialmente DIEA (0,11 ml, 0,66 mmol), 4-metil-2-piridin-3-il-pentan-1-amina (59 mg, 0,33 mmol), y BOP (177 mg, 0,40 mmol). La mezcla resultante se agita a t.a. durante 20 h. Se añade agua (3 ml), y la mezcla se extrae con EtOAc (5 ml). La capa de EtOAc se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtra y se evapora a vacío. El residuo se purifica por cromatografía preparativa (MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  al 2%) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,13 (1H, s), 8,89 (2H, d,  $J$  4,8), 8,39 (3H, m), 7,67 (1H, d,  $J$  7,6), 7,55 (1H, t,  $J$  4,4), 7,32 (1H, m), 3,43 (1H, m), 3,32 (1H, m), 2,99 (1H, s ancho), 1,58 (1H, m), 1,50 (1H, m), 1,25 (1H, m), 0,81 (6H, d,  $J$  6). MS ( $M+1$ ) = 385,09;  $R_T$  = 1,25 min.

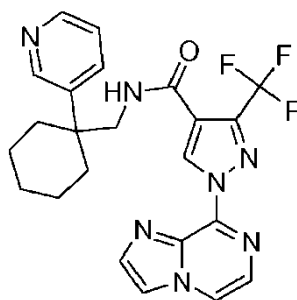
- 5 N. (1-Piridin-3-il-ciclohexilmetil)-amida del ácido 1-imidazo[1,2-a]pirazin-8-il-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 14)

Etapla 1. 8-Cloro-imidazol[1,2-a]pirazina



- 15 Se añade HBr (48% en  $\text{H}_2\text{O}$ ) a una solución de 2-amino-3-cloropirazina (1,2 g, 9,26 mmol) y  $\text{BrCH}_2\text{CH}(\text{OEt})_2$  (1,6 ml, 10 mmol) en MeOH y  $\text{H}_2\text{O}$  (5 ml y 10 ml) a t.a. La mezcla se agita durante 24 h a t.a. y después se calienta a 40°C durante 48 h. El pH se ajusta a 7 con solución sat. de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . La mezcla se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. El producto se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  al 4%) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino.

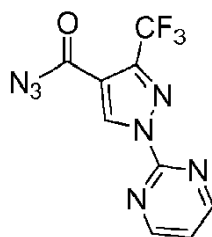
- 20 Etapla 2. (1-Piridin-3-il-ciclohexilmetil)-amida del ácido 1-imidazo[1,2-a]pirazin-8-il-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico



- 25 Se añade  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  a una solución de 8-cloro-imidazol[1,2-a]pirazina (23 mg, 0,15 mmol) y (1-piridin-3-il-ciclohexilmetil)-amida del ácido 3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (40 mg, 0,11 mmol) en NMP. La mezcla se calienta en un reactor de microondas a 160°C durante 3 h. La mezcla se vierte en  $\text{H}_2\text{O}$ . El producto bruto se separa por filtración, se disuelve en MeOH al 10% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. El material bruto se purifica por PTLC (eluido con MeOH en DCM al 4%) para dar el compuesto del título. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 9,6 (s, 1H), 8,6 (m, 2H), 8,39-8,28 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,97-7,84 (m, 2H), 7,80-7,75 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,34-2,31 (m, 2H), 1,79-1,28 (m, 8H). MS ( $M+1$ ) = 470,11;  $R_T$  = 1,09 min.  $^*\text{Cl}_{50}$ .

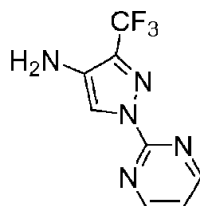
O. 2-Adamantan-1-il-N-(1-pirimidin-2-il-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-acetamida (compuesto 15)

- 30 Etapla 1. 1-Pirimidin-2-il-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonil-azida



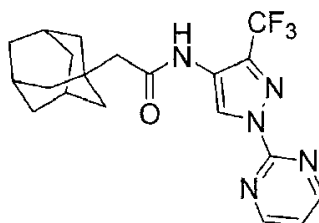
- 5 Se añade gota a gota ClCOOMe (0,19 ml, 2,4 mmol) a una solución de ácido (545 mg, 2,1 mmol) en acetona a -10°C. La mezcla se agita durante 1 h. Se añade una solución de NaN<sub>3</sub> en H<sub>2</sub>O a la mezcla y se calienta a t.a. y se agita durante 2 h. El disolvente se separa hasta sequedad. Se añade H<sub>2</sub>O y el sólido se separa por filtración y se lava con H<sub>2</sub>O, y después se seca para dar el producto bruto que se usa sin purificar en la siguiente etapa.

Etapas 2. 1-Pirimidin-2-il-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilamina



- 10 Una solución de 1-pirimidin-2-il-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonil-azida (564 mg, 1,99 mmol) en tolueno (5 ml) se calienta a 100°C durante 1 h. Se añade HCl conc. y se calienta a 110°C durante 3 h. La mezcla se enfría a t.a. Se añaden TEA (1,2 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) a la mezcla. La fase orgánica se lava con salmuera y se seca. El material bruto se purifica por PTLC (eluido con MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 2%) para dar el compuesto del título.

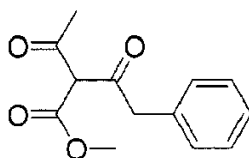
Etapas 3. 2-Adamantan-1-il-N-(1-pirimidin-2-il-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-acetamida



- 15 Se añade BOP (35 mg, 0,08 mmol) a una solución de 1-pirimidin-2-il-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilamina (15 mg, 0,065 mmol), HOBt (5 mg), ácido 1-adamantanoacético (16 mg, 0,08 mmol) y DIEA (17 µl, 0,1 mmol) en DMF (0,5 ml) a t.a. La mezcla se agita durante 6 h. Se añade H<sub>2</sub>O a la mezcla y se extrae con EtOAc (3x10 ml). La fase orgánica se seca. El material bruto se purifica por PTLC usando MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 4% para dar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 9,38 (s, 1H), 8,6-8,1 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 2,16 (s, 2H), 2,01-1,97 (m, 3H), 1,80-1,50 (m, 12H). MS (M+1) = 406,11; R<sub>T</sub> = 1,4 min. \*Cl<sub>50</sub>.

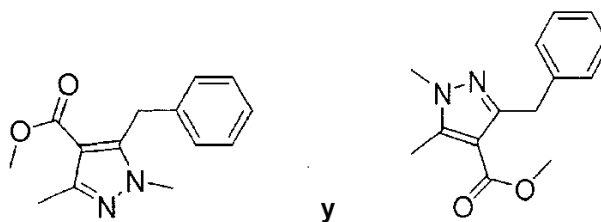
- 20 P. (Adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 5-bencil-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 16)

Etapas 1. Éster metílico del ácido 2-acetil-3-oxo-4-fenil-butírico



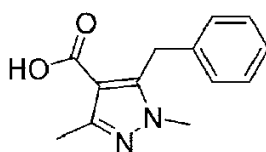
- 25 Se añade NaOH (10 N, 4,4 ml, 44 mmol) en H<sub>2</sub>O a una solución de MeCOCH<sub>2</sub>COOMe (5 g, 43,1 mmol) en THF a t.a. Se añade gota a gota PhCH<sub>2</sub>COCl a la mezcla y la mezcla se agita durante 14 h. La mezcla se extrae con EtOAc (2 x 30 ml). La fase orgánica se seca. El producto se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice usando EtOAc en hexano al 3-5% para dar el compuesto del título.

Etapas 2. Éster metílico del ácido 5-bencil-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico y éster metílico del ácido 3-bencil-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico



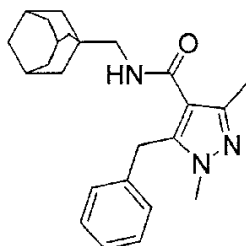
- Se añade  $\text{MeNHNH}_2$  (0,42 ml, 7,9 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 2-acetil-3-oxo-4-fenil-butírico (1,84 g, 7,85 mmol) en EtOH (15 ml) a t.a. La mezcla se agita durante 14 h a t.a. El disolvente se separa y el material bruto se purifica por cromatografía en columna usando EtOAc en hexano al 10-25% para dar el éster metílico del ácido 5-bencil-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico (menos polar) y el éster metílico del ácido 3-bencil-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico (más polar).

Etapla 3. Ácido 5-bencil-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico



- Se añade NaOH (10 N, 7 ml) a una solución del éster metílico del ácido 5-bencil-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico (680 mg, 2,78 mmol) en MeOH (10 ml) a t.a. La mezcla se calienta a 50°C durante 4 h. El disolvente se separa hasta sequedad. Se añade  $\text{H}_2\text{O}$  y el pH se ajusta a 5 usando HCl acuoso. El sólido se filtra y se seca para dar el compuesto del título.

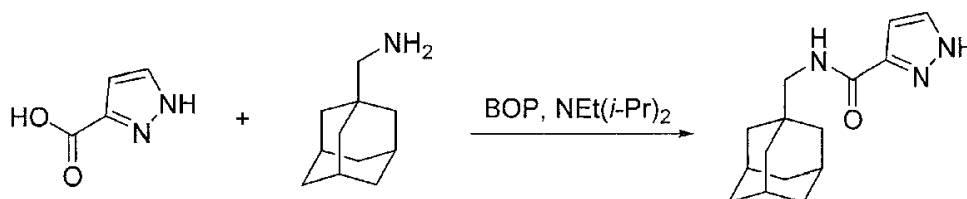
Etapla 4. (Adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 5-bencil-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico



- Se añade BOP (44 mg, 0,1 mmol) a una solución de ácido 5-bencil-1,3-dimetil-1H pirazol-4-carboxílico (20 mg, 0,087 mmol), adamantan-1-il-metilamina (15 mg, 0,09 mmol), HOBT (5 mg) y DIEA (17  $\mu\text{l}$ , 0,1 mmol) en DMF (0,5 ml) a t.a. La mezcla se agita durante 14 h. Se añade  $\text{H}_2\text{O}$ , y la mezcla se extrae con EtOAc (3 x 10 ml). La fase orgánica se seca. El compuesto del título se obtiene por PTLC usando EtOAc en hexano al 20%. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,29-7,21 (m, 3H), 7,12-7,11 (m, 2H), 5,39 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,07 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,94 (m, 3H), 1,70-1,56 (m, 12H). MS ( $\text{M}+1$ ) = 378,22;  $R_T$  = 1,67 min.  $^*\text{Cl}_{50}$ .

Q. N-(Adamantan-1-ilmetil)-1-bencil-1H-pirazol-5-carboxamida y N-(adamantan-1-ilmetil)-1-bencil-1H-pirazol-3-carboxamida (compuestos 17 y 18)

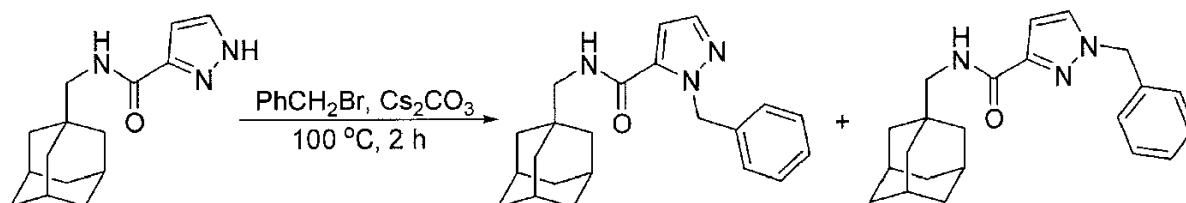
Etapla 1. N-(1-adamantilmetil)-1H-pirazol-3-carboxamida



- A una solución de ácido 1H-pirazol-3-carboxílico (594 mg, 5,3 mmol) en 20 ml de ACN se añade 2,3 ml de DIEA (13,25 mmol), seguido de 1,28 g de la sal de hidrocloreto de adamantilmetilamina (6,36 mmol). La mezcla resultante se agita durante 5 min a t.a. Se añaden 2,81 g de BOP (6,36 mmol). La mezcla se agita durante 30 min a t.a. La mezcla se diluye con EtOAc y agua. Se separa la capa orgánica y la capa acuosa se vuelve a extraer con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico y se concentran. El residuo se tritura con DCM y se seca al aire para dar el compuesto del título.

Etapla 2. N-(Adamantan-1-ilmetil)-1-bencil-1H-pirazol-5-carboxamida y N-(adamantan-1-ilmetil)-1-bencil-1H-pirazol-3-

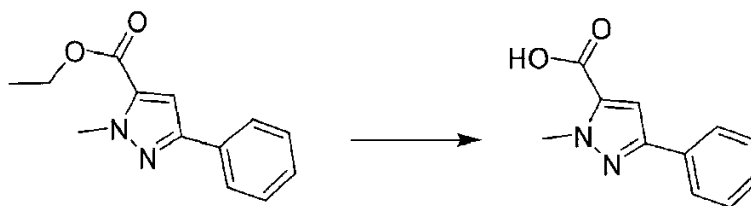
carboxamida



Una mezcla de *N*-(1-adamantilmetil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida (152 mg, 0,586 mmol), bromuro de bencilo (0,14 ml, 1,17 mmol) y carbonato de cesio (382 mg, 1,17 mmol) en DMSO (4 ml) se calienta a 100°C durante 2 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluye con EtOAc y agua. Se separa la capa orgánica, y la capa acuosa se vuelve a extraer con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato sódico y se concentran. El residuo se purifica con PTLC (EtOAc en hexanos al 20%) para dar los compuestos del título. *N*-(adamantan-1-ilmetil)-1-bencil-1*H*-pirazol-3-carboxamida: MS (*M*+1) = 350,26; *R*<sub>T</sub> = 1,4 min. RMN <sup>1</sup>H (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub> como referencia interna): 7,51 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,38-7,21 (m, 5H), 6,51 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 5,94 (m, ancho, 1H), 5,77 (s, 2H), 3,05 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,96 (m, 3H), 1,72-1,57 (m, 6H), 1,44 (m, 6H). *N*-(adamantan-1-ilmetil)-1-bencil-1*H*-pirazol-5-carboxamida: MS (*M*+1) = 350,26; *R*<sub>T</sub> = 1,39 min. RMN <sup>1</sup>H (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub> como referencia interna): 7,40-7,31 (m, 4H), 7,22-7,19 (m, 2H), 6,96 (m, ancho, 1H), 6,82 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,11 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,99 (m, 3H), 1,73-1,56 (m, 12H). \*Cl<sub>50</sub> (para *N*-(adamantan-1-ilmetil)-1-bencil-1*H*-pirazol-5-carboxamida).

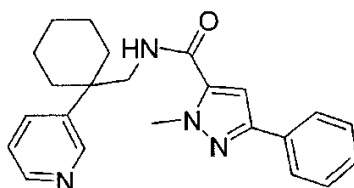
R. 1-Metil-3-fenil-*N*-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]-1*H*-pirazol-5-carboxamida (compuesto 19)

Etapa 1. Ácido 2-metil-5-fenil-2*H*-pirazol-3-carboxílico



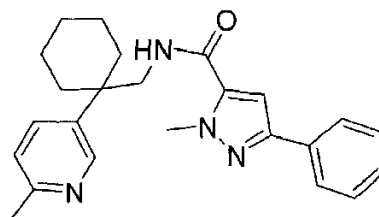
A una solución de éster etílico del ácido 2-metil-5-fenil-2*H*-pirazol-3-carboxílico (2,3 g, 10 mmol) en MeOH (30 ml) se añade NaOH 1 N (12 ml) en una porción a t.a. La mezcla se agita a t.a. durante 1 h. Se separa la mayor parte del MeOH con un rotavapor y la solución acuosa resultante se diluye con agua (12 ml) y se neutraliza con HCl 1 N a pH= 5. El precipitado se recoge por filtración, se lava con agua y se seca para dar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 7,26-7,82 (m, 6H), 4,26 (s, 3H); LC/MS (*M*+1) = 203,29; *R*<sub>T</sub> = 1,54 min.

Etapa 2. 1-Metil-3-fenil-*N*-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]-1*H*-pirazol-5-carboxamida



Se añade una solución de DMC en DCM (1,2 ml, 0,1 M, 1,2 eq.) a una solución de ácido 2-metil-5-fenil-2*H*-pirazol-3-carboxílico (20 mg, 0,1 mmol, 1,0 eq.), (1-piridin-3-il-ciclohexil)-metilamina (19 mg, 0,1 mmol, 1,0 eq.) y TEA (33 µl, 0,24 mmol, 2,4 eq.) en DCM (1,0 ml) a t.a. Después de reposar durante la noche a t.a., la mezcla de reacción se purifica por PTLC (EtOAc/Hexanos/TEA 50/50/1) para dar el compuesto del título. LC/MS (*M*+1) = 375,16; *R*<sub>T</sub> = 1,38 min. \*Cl<sub>50</sub>.

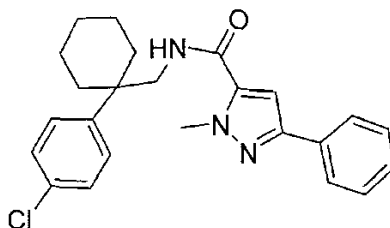
S. 1-Metil-3-fenil-*N*-[1-(metilpiridin-3-il)ciclohexil]metil]-1*H*-pirazol-5-carboxamida (compuesto 20)



Este compuesto se prepara esencialmente como se describe en el ejemplo 1R, con modificación fácilmente evidente

del material de partida. LC/MS: (M+1) = 389,18;  $R_T$  = 1,37 min. \*IC<sub>50</sub>.

T. 1-Metil-3-fenil-N-[[1-(4-clorofenil)ciclohexil]metil]-1H-pirazol-5-carboxamida (compuesto 21)



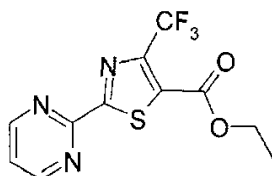
- 5 Este compuesto se prepara esencialmente como se describe en el ejemplo 1R, con modificación fácilmente evidente del material de partida, y con PTLC usando EtOAc/TEA 100:1. LC/MS (M+1) = 408,13;  $R_T$  = 1,75 min. \*Cl<sub>50</sub>.

#### Ejemplo 2

Síntesis de amidas heterocíclicas de 5 miembros representativas adicionales y compuestos adicionales

- 10 Este ejemplo ilustra la síntesis de amidas heterocíclicas de 5 miembros representativas adicionales y compuestos relacionados proporcionados en la presente memoria, así como determinados compuestos intermedios útiles en la preparación de dichos compuestos.

A. Éster etílico del ácido 2-pirimidin-2-il-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico



Método A:

Etapla 1. 2-Pirimidinacarbotioamida

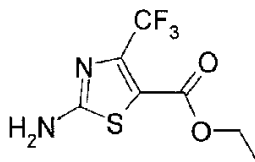
- 15 Una mezcla de 2-cianopirimidina (15 g) y tioacetamida (20 g) en 100 ml de HCl concentrado al 10% en DMF se calienta con agitación a 90°C durante 3 horas y se enfría. El sólido se recoge por filtración, se lava con agua y se seca para dar el compuesto del título.

Etapla 2. Éster etílico del ácido 2-pirimidin-2-il-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico

- 20 Una mezcla de 2-pirimidinacarbotioamida (2 g) y éster etílico del ácido 2-cloro-4,4,4-trifluoro-3-oxo-butírico (3,2 g) en 10 ml de DMF se calienta a 110°C con agitación durante la noche. La mezcla se concentra a vacío y se purifica en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título.

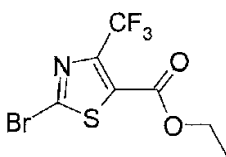
Método B:

Etapla 1. Éster etílico del ácido 2-amino-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico



- 25 Una mezcla de tiourea (8,7 g) y éster etílico del ácido 2-cloro-4,4,4-trifluoro-3-oxo-butírico (25 g) en 200 ml de EtOH se calienta con agitación durante 3 h. Se evapora el disolvente y se añade agua al residuo, y se hace básico con NaHCO<sub>3</sub>. El sólido se recoge por filtración, se lava con agua y hexano y se seca para dar el compuesto del título.

Etapla 2. Éster etílico del ácido 2-bromo-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico

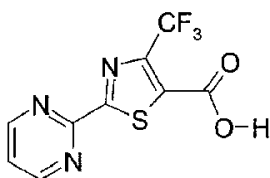


- 5 A una solución de éster etílico del ácido 2-amino-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico (10 g) en HBr al 48% (75 ml) a 0°C se añade gota a gota una solución de nitrito sódico (4,25 g) en agua (50 ml) a lo largo de 1 h. La mezcla se agita a la misma temperatura durante 30 min adicionales, y después se añade gota a gota una solución de CuBr (6 g) en HBr al 48% (50 ml) a lo largo de 30 min. La mezcla de reacción se agita durante 30 min adicionales a 0°C y durante 2 h a t.a. La mezcla se extrae 3 veces con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato magnésico y se concentran a vacío. El residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, de hexano a EtOAc/Hexano al 3%) para dar el compuesto del título.

Etapa 3. Éster etílico del ácido 2-pirimidin-2-il-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico

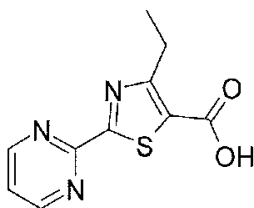
- 10 Una mezcla de éster etílico del ácido 2-bromo-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico (303 mg), 2-tributylestannanil-pirimidina (553 mg) y diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II) (70 mg) en dioxano (5 ml) se calienta a 110°C en un tubo sellado durante la noche. Después de enfriar la mezcla de reacción, se añaden una solución de fluoruro potásico y EtOAc y la mezcla se agita durante 1 h y se filtra. Se separa la capa orgánica y la capa acuosa se extrae con EtOAc una vez. Los extractos combinados se concentran y el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, 4:1 Hexano y EtOAc) para dar el compuesto del título.

B. Ácido 2-pirimidin-2-il-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico



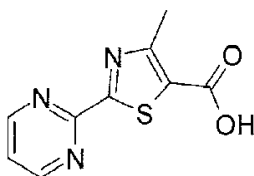
- 20 Una mezcla de éster etílico del ácido 2-pirimidin-2-il-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico (1,6 g) e hidróxido sódico (1,2 g) en MeOH (10 ml) y agua (3 ml) se calienta a 50°C con agitación durante 30 min, se enfría y evapora. El residuo se acidifica con solución de ácido cítrico y se extrae con EtOAc 6 veces. Los extractos combinados se lavan una vez con salmuera, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran para dar el compuesto del título en forma de un sólido.

C. Ácido 4-etil-2-pirimidin-2-il-tiazol-5-carboxílico



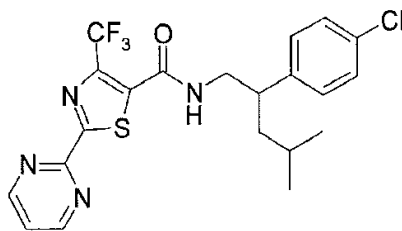
- 25 Este compuesto se prepara esencialmente como se describe para el ácido 2-pirimidin-2-il-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico, con modificación fácilmente evidente del material de partida.

D. Ácido 4-metil-2-pirimidin-2-il-tiazol-5-carboxílico

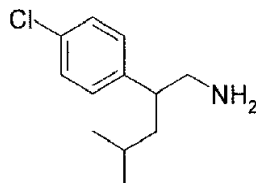


Este compuesto se prepara esencialmente como se describe para el ácido 2-pirimidin-2-il-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico, con modificación fácilmente evidente del material de partida.

- 30 E. [2-(4-Cloro-fenil)-4-metil-pentil]-amida del ácido 4-trifluorometil-2-pirimidin-2-il-tiazol-5-carboxílico (compuesto 22)



Etapa 1. 2-(4-Cloro-fenil)-4-metil-pentilamina



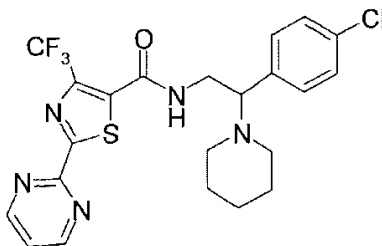
5 A una mezcla de (4-cloro-fenil)-acetonitrilo (20 g) y 1-yodo-3-metil-butano (24,3 g) en THF (100 ml) y DMSO (100 ml) se añade NaH (60% en aceite mineral, 5,28 g) en porciones a 0°C a lo largo de 1 hora. La mezcla se deja calentar a t.a. y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae dos veces con EtOAc. El extracto se concentra y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice para dar el 1-piridin-3-il-ciclohexanocarbonitrilo.

10 A una solución del producto anterior (15 g) en 40 ml de NH<sub>3</sub> 7,0 N en MeOH se añade con cuidado una suspensión de níquel Raney (30 g). La mezcla se hidrogena a 3,5 kg/cm<sup>2</sup> (50 psi) durante la noche. La mezcla se filtra a través de Celite y se concentra a vacío para dar el compuesto del título.

Etapa 2. [2-(4-Cloro-fenil)-4-metil-pentil]-amida del ácido 4-trifluorometil-2-pirimidin-2-il-tiazol-5-carboxílico

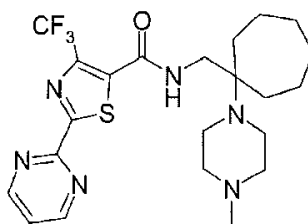
15 Una mezcla de ácido 2-pirimidin-2-il-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico (15 mg), hidrocloreto 2-(4-cloro-fenil)-4-metil-pentilamina (14 mg), BOP (25 mg) y TEA (20 mg) en ACN (1 ml) se agita a t.a. durante la noche. Se añade EtOAc y agua a la mezcla y se separa la capa orgánica, se lava dos veces con agua y se concentra a vacío. El residuo se purifica por PTLC (EtOAc/Hexano 1:1) para dar el compuesto del título. MS (M+1) = 469,11; R<sub>T</sub> = 1,36 min. \*Cl<sub>50</sub>.

F. N-[2-(4-Clorofenil)-2-piperidin-1-iletil]-2-pirimidin-2-il-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida (compuesto 23)



20 Una mezcla de ácido 2-pirimidin-2-il-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico (60 mg), 2-(4-cloro-fenil)-2-piperidin-1-il-etilamina (60 mg), BOP (100 mg) y TEA (40 mg) en ACN (1 ml) se agita a t.a. durante la noche. Se añaden EtOAc y agua a la mezcla y se separa la capa orgánica, se lava dos veces con agua y se concentra a vacío. El residuo se purifica por PTLC (MeOH en cloruro de metileno al 10%) para dar el compuesto del título. MS (M+1) = 496,09; R<sub>T</sub> = 1,14 min. \*Cl<sub>50</sub>.

25 G. N-[[1-(4-metilpiperazin-1-il)cicloheptil]metil]-2-pirimidin-2-il-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida (compuesto 24)



Etapa 1. Éster *terc*-butilico del ácido 4-(1-ciano-cicloheptil)-piperazina-1-carboxílico

A una solución de cicloheptanona (1 g) y cianuro de trimetilsililo (0,85 g) en éter (1 ml) se añade yoduro de cinc (2

mg) a 0°C y la solución se agita a la misma temperatura durante 15 min. A la solución se le añade gota a gota una solución de t-Boc-piperazina (1,6 g) en 10 ml de MeOH a t.a. La mezcla de reacción resultante se calienta a temperatura de reflujo durante 3 h y se agita a t.a. durante la noche. La mezcla después se concentra hasta sequedad para dar el compuesto del título.

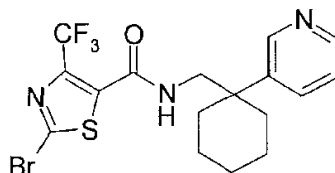
5 Etapa 2. [1-(4-metil-piperazin-1-il)-cicloheptil]-metilamina

A una solución de LAH en THF (1M, 27 ml) se añade una solución de éster *terc*-butilico del ácido 4-(1-ciano-cicloheptil)-piperazina-1-carboxílico (1 g) en THF (1 ml). La mezcla de reacción se agita a t.a. durante la noche. Se añade agua para inactivar el exceso de LAH y la mezcla se trata con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtra a través de Celite. Se usa EtOAc para lavar la almohadilla de Celite y el filtrado se concentra a vacío para dar el compuesto del título.

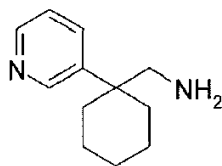
10 Etapa 3. N-[[1-(4-metilpiperazin-1-il)cicloheptil]metil]-2-pirimidin-2-il-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida

Una mezcla de ácido 2-pirimidin-2-il-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico (15 mg), 2-(4-cloro-fenil)-2-piperidin-1-il-etilamina (15 mg), BOP (25 mg) y TEA (10 mg) en ACN (1 ml) se agita a t.a. durante la noche. Se añaden EtOAc y agua a la mezcla y se separa la capa orgánica, se lava dos veces con agua y se concentra a vacío. El residuo se purifica por PTLC (MeOH en cloruro de metileno al 10%) para dar el compuesto del título. MS (M+1) = 483,21; R<sub>T</sub> = 1,15 min. \*Cl<sub>50</sub>.

H. (1-Piridin-3-il-ciclohexilmetil)-amida del ácido 2-bromo-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico (compuesto 25)



Etapa 1. (1-Piridin-3-il-ciclohexil)-metilamina



20 A una mezcla de piridin-3-il-acetonitrilo (14,65 g) y 1,5-dibromo-pentano (28,52 g) en THF (450 ml) y DMSO (450 ml) se añade NaH (60% en aceite mineral, 10,42 g) en porciones a 0°C a lo largo de 1 h. La mezcla se deja calentar a t.a. y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae dos veces con EtOAc. El extracto se concentra y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice para dar el 1-piridin-3-il-ciclohexanocarbonitrilo.

25 A una solución del producto anterior (18,5 g) en 140 ml de NH<sub>3</sub> 7,0 N en MeOH se añade con cuidado una suspensión de níquel Raney (16 g). La mezcla se hidrogena a 3,5 kg/cm<sup>2</sup> (50 psi) durante la noche. La mezcla se filtra a través de Celite y se concentra a vacío para dar el compuesto del título.

Etapa 2. Éster etílico del ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-4-metil-tiazol-5-carboxílico

30 Una mezcla de éster etílico del ácido 2-amino-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico (9,69 g), dicarbonato de di-*terc*-butilo (10,6 g) y 4-dimetilaminopiridina (500 mg) en THF (100 ml) se calienta a reflujo durante la noche. La mezcla se concentra a vacío y se purifica por cromatografía (gel de sílice, EtOAc en Hexano al 5-10%) para dar el compuesto del título.

Etapa 3. Ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-4-metil-tiazol-5-carboxílico

35 Una mezcla de éster etílico del ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-4-metil-tiazol-5-carboxílico (4,3 g) e hidróxido sódico (10 N, 2,5 ml) en MeOH (80 ml) se calienta a 50°C durante la noche. La mezcla se enfría, se concentra a vacío, se diluye con agua y se acidifica a pH 4-5 con HCl 2 N. El sólido se recoge por filtración y se seca para dar el compuesto del título.

Etapa 4. (1-Piridin-3-il-ciclohexilmetil)-amida del ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico

40 Una mezcla de ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-4-metil-tiazol-5-carboxílico (1,56 g), (1-piridin-3-il-ciclohexil)-metilamina (1 g), BOP (2,66 g) y TEA (0,84 ml) en DMF (30 ml) se agita a t.a. durante 30 min y se vierte en hielo-agua. El sólido se recoge por filtración y se seca para dar el compuesto del título. MS (M+1) = 485,21; R<sub>T</sub> = 1,18 min.

Etapa 5. (1-Piridin-3-il-ciclohexilmetil)-amida del ácido 2-amino-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico

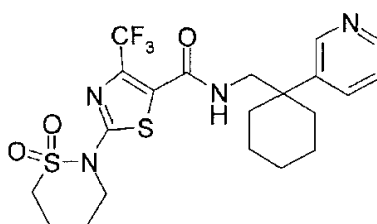


Una mezcla de (1-piridin-3-il-ciclohexilmetil)-amida del ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-4-metil-tiazol-5-carboxílico (2,45 g) y TFA (10 ml) en cloruro de metileno (10 ml) se agita a t.a. durante 2 h y se concentra a vacío. Se añade agua al residuo y la mezcla se hace básica con solución de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y se extrae con EtOAc. El extracto se lava con salmuera, se seca y se concentra a vacío para dar el compuesto del título.

5 Etapa 6. (1-Piridin-3-il-ciclohexilmetil)-amida del ácido 2-bromo-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico

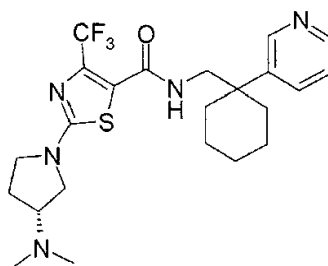
A una mezcla agitada de  $\text{CuBr}_2$  (746 mg) en 40 ml de ACN se añade nitrito de *terc*-butilo (0,63 ml), seguido de (1-piridin-3-il-ciclohexilmetil)-amida del ácido 2-amino-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico (1,36 g). La mezcla de reacción se agita a t.a. durante 30 min y se añaden EtOAc y agua. Se separa la capa orgánica, se lava con solución de hidróxido amónico diluida y salmuera y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH al 5% en cloruro de metileno) para dar el compuesto del título. MS ( $M+1$ ) = 449,77;  $R_T$  = 1,38 min.

I. 2-(1,1-Dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-N-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida (compuesto 26)



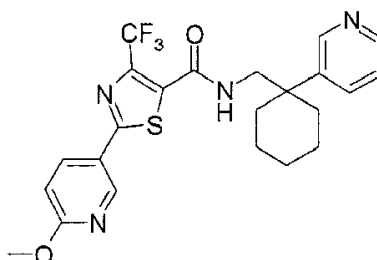
15 Una mezcla de (1-piridin-3-il-ciclohexilmetil)-amida del ácido 2-bromo-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico (44,8 mg), 1,4-butanosultam (17,6 mg), acetato de paladio (2,2 mg), xantfos (8,7 mg) y carbonato de cesio (49 mg) en tolueno (1 ml) se calienta a 100°C durante 2 h. La mezcla se enfría, se vierte en agua y se extrae con EtOAc. El extracto se concentra a vacío y el residuo se purifica por PTLC (gel de sílice, MeOH al 5% en cloruro de metileno) para dar el compuesto del título. MS ( $M+1$ ) = 503,16;  $R_T$  = 1,14 min.  $^*\text{Cl}_{50}$ .

20 J. (1-Piridin-3-il-ciclohexilmetil)-amida del ácido 2-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico (compuesto 27)



25 Una mezcla de (1-piridin-3-il-ciclohexilmetil)-amida del ácido 2-bromo-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico (44,8 mg), dimetil-(R)-pirrolidin-3-il-amina (12,6 mg), y carbonato potásico (15,2 mg) en ACN (1 ml) se calienta a 80°C durante 1 h. La mezcla se enfría, se vierte en agua y se extrae con EtOAc. El extracto se concentra a vacío y el residuo se purifica por PTLC (gel de sílice, MeOH al 5% en cloruro de metileno) para dar el compuesto del título. MS ( $M+1$ ) = 482,24;  $R_T$  = 1,03 min.  $^*\text{Cl}_{50}$ .

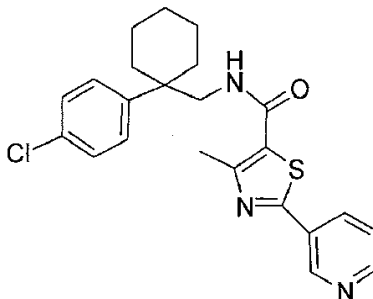
K. (1-Piridin-3-il-ciclohexilmetil)-amida del ácido 2-(6-metoxi-piridin-3-il)-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico (compuesto 28)



30 Una mezcla de (1-piridin-3-il-ciclohexilmetil)-amida del ácido 2-bromo-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico (44,8 mg), ácido 2-metoxi-5-piridinaborónico (30,6 mg),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (5,8 mg) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (42,4 mg) en dioxano (2 ml) y agua (0,8 ml) se calienta a 110°C en un vial sellado purgado con argón durante 2 h. La mezcla se vierte en agua y se extrae

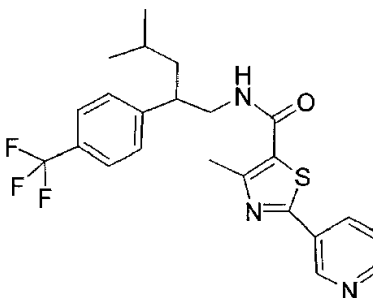
con EtOAc. El extracto se concentra y el residuo se purifica por PTLC (gel de sílice, MeOH al 5% en cloruro de metileno) para dar el compuesto del título. MS (M+1) = 477,19;  $R_T$  = 1,19 min. \*Cl<sub>50</sub>.

L. N-[[1-(4-Clorofenil)ciclohexil]metil]-4-metil-2-piridin-3-il-1,3-tiazol-5-carboxamida (compuesto 29)



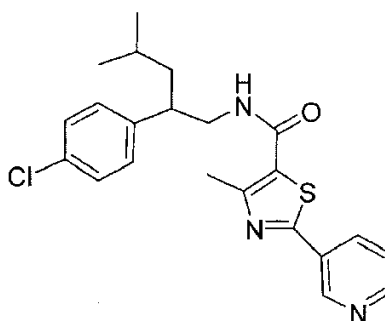
- 5 Una solución de DMC en DCM (1,2 ml, 0,1 M, 1,2 eq.) se añade a una solución de ácido 2-(3-piridil)-4-metiltiazol-5-carboxílico (21 mg, 0,1 mmol, 1,0 eq.), [1-(4-clorofenil)ciclohexil]-metilamina (22 mg, 0,1 mmol, 1,0 eq.) y TEA (33  $\mu$ l, 0,24 mmol, 2,4 eq.) en DCM (1,0 ml) a t.a. Después de reposar durante la noche a t.a., la mezcla de reacción se purifica por PTLC (EtOAc/MeOH/TEA 100/5/3) para dar el compuesto del título. LC/MS (M+1) = 426,25;  $R_T$  = 1,36 min. \*Cl<sub>50</sub>.

- 10 M. N-{4-Metil-2-[4-trifluorometil]fenil]pentil}-4-metil-2-piridin-3-il-1,3-tiazol-5-carboxamida (compuesto 30)



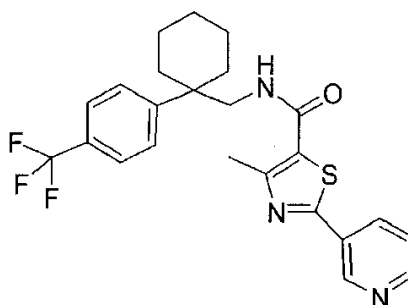
Este compuesto se prepara esencialmente como se describe en el ejemplo 2L, con modificación fácilmente evidente del material de partida. LC/MS: (M+1) = 448,26;  $R_T$  = 1,36 min. \*Cl<sub>50</sub>.

N. N-[2-(4-Clorofenil)-4-metilpentil]-4-metil-2-piridin-3-il-1,3-tiazol-5-carboxamida (compuesto 31)



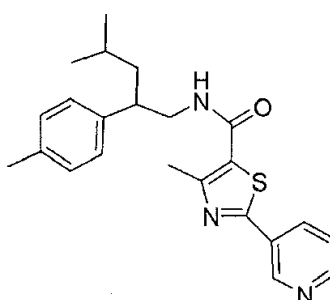
- 15 Este compuesto se prepara esencialmente como se describe en el ejemplo 2L, con modificación fácilmente evidente del material de partida. LC/MS: (M+1) = 414,23;  $R_T$  = 1,36 min. \*Cl<sub>50</sub>.

O. N-([1-(4-(Trifluorometil)fenil]ciclohexil)metil)-4-metil-2-piridin-3-il-1,3-tiazol-5-carboxamida (compuesto 32)



Este compuesto se prepara esencialmente como se describe en el ejemplo 2L, con modificación fácilmente evidente del material de partida. LC/MS: (M+1) = 460,26;  $R_T$  = 1,37 min. \*Cl<sub>50</sub>.

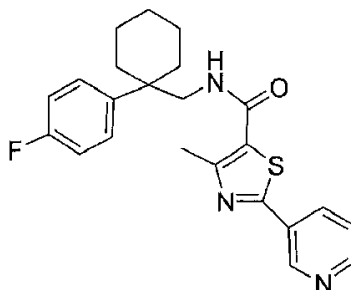
P. N-[4-Metil-2-(4-metilfenil)pentil]-4-metil-2-piridin-3-il-1,3-tiazol-5-carboxamida (compuesto 33)



5

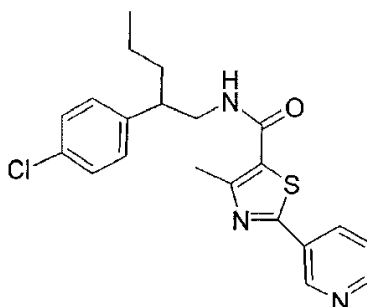
Este compuesto se prepara esencialmente como se describe en el ejemplo 2L, con modificación fácilmente evidente del material de partida. LC/MS: (M+1) = 394,28;  $R_T$  = 1,3 min. \*Cl<sub>50</sub>.

Q. N-[[1-(4-Fluorofenil)ciclohexil]metil]-4-metil-2-piridin-3-il-1,3-tiazol-5-carboxamida (compuesto 34)



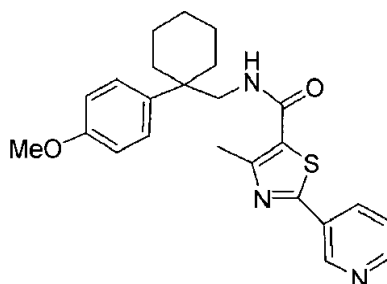
10 Este compuesto se prepara esencialmente como se describe en el ejemplo 2L, con modificación fácilmente evidente del material de partida. LC/MS: (M+1) = 410,21;  $R_T$  = 1,28 min. \*Cl<sub>50</sub>.

R. N-[2-(4-Clorofenil)pentil]-4-metil-2-piridin-3-il-1,3-tiazol-5-carboxamida (compuesto 35)



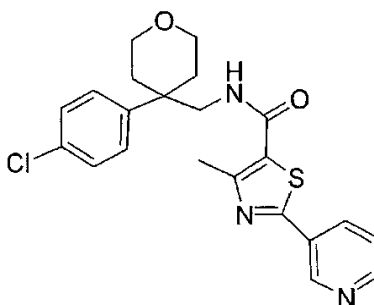
15 Este compuesto se prepara esencialmente como se describe en el ejemplo 2L, con modificación fácilmente evidente del material de partida. LC/MS: (M+1) = 400,17;  $R_T$  = 1,29 min. \*Cl<sub>50</sub>.

S. N-[[1-(4-Metoxifenil)ciclohexil]metil]-4-metil-2-piridin-3-il-1,3-tiazol-5-carboxamida (compuesto 36)



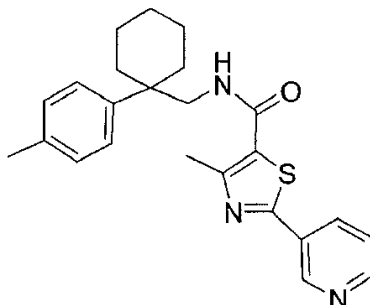
Este compuesto se prepara esencialmente como se describe en el ejemplo 2L, con modificación fácilmente evidente del material de partida. LC/MS: (M+1) = 422,27;  $R_T$  = 1,29 min. \*Cl<sub>50</sub>.

T. N-[[4-(4-Clorofenil)tetrahydro-2H-piran-4-il]metil]-4-metil-2-piridin-3-il-1,3-tiazol-5-carboxamida (compuesto 37)



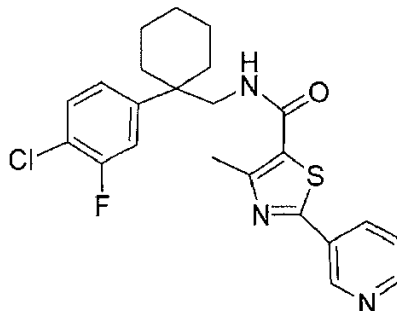
5 Este compuesto se prepara esencialmente como se describe en el ejemplo 2L, con modificación fácilmente evidente del material de partida. LC/MS: (M+1) = 428,17;  $R_T$  = 1,2 min. \*Cl<sub>50</sub>.

U. N-[[1-(4-Metilfenil)ciclohexil]metil]-4-metil-2-piridin-3-il-1,3-tiazol-5-carboxamida (compuesto 38)



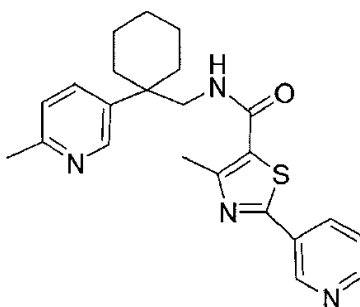
10 Este compuesto se prepara esencialmente como se describe en el ejemplo 2L, con modificación fácilmente evidente del material de partida. LC/MS: (M+1) = 406,24;  $R_T$  = 1,33 min. \*Cl<sub>50</sub>.

V. N-[[1-(4-Cloro-3-fluorofenil)ciclohexil]metil]-4-metil-2-piridin-3-il-1,3-tiazol-5-carboxamida (compuesto 39)



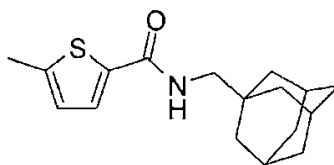
15 Este compuesto se prepara esencialmente como se describe en el ejemplo 2L, con modificación fácilmente evidente del material de partida. LC/MS: (M+1) = 444,15;  $R_T$  = 1,33 min. \*Cl<sub>50</sub>.

W. N-[[1-(6-Metilpiridin-3-il)ciclohexil]metil]-4-metil-2-piridin-3-il-1,3-tiazol-5-carboxamida (compuesto 40)



Este compuesto se prepara esencialmente como se describe en el ejemplo 2L, con modificación fácilmente evidente del material de partida. LC/MS: (M+1) = 407,21;  $R_T$  = 1,03 min. \*Cl<sub>50</sub>.

X. N-(Adamantan-1-ilmetil)-5-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 41)



5

En un vial de reacción de 2 ml se añaden adamantilmetilamina (0,15 ml, 0,2 M en tolueno), ácido 5-metiltiofeno-2-carboxílico (0,15 ml, 0,2 M en dimetilacetamida), cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (0,20 ml, 0,2 M en ACN), y TEA (0,20 ml, 0,2 M en tolueno). La mezcla se pone en un agitador y se calienta a 50°C durante 16 h. La mezcla se enfría a t.a. y se diluye con hidróxido sódico acuoso 1 M (0,5 ml). La mezcla resultante se extrae con EtOAc-hexano al 50% (3 x 0,5 ml) y se purifica con resina de intercambio iónico de ácido benzenosulfónico (eluido con EtOAc-hexano al 50%) para dar el compuesto del título. LC/MS: (M+1) = 290,19;  $R_T$  = 1,33 min.

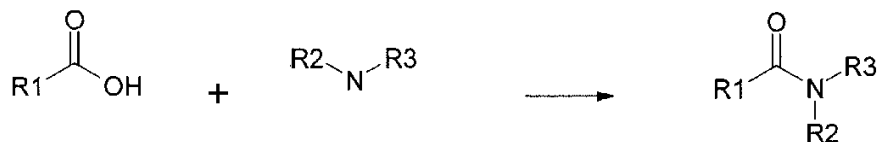
10

### Ejemplo 3

Síntesis de amidas heterocíclicas de 5 miembros representativas adicionales y compuestos relacionados

15

Se sintetizan amidas heterocíclicas de 5 miembros adicionales y compuestos relacionados mediante acoplamiento con DMC (2 eq) de carboxílico ácido (1,2 eq) y amina (1,0 eq):



20

La amina (0,2 M en tolueno; 0,10 ml) y el ácido (0,2 M en DMA; 0,12 ml) se añaden a un vial junto con DMC 3 (0,2 M en ACN, recién preparado; 0,2 ml) y TEA (0,3 M en tolueno; 0,10 ml) se añaden al vial y se incuban a t.a. durante 16 h. Después la mezcla de reacción se extrae con NaOH 1 N (0,5 ml) y EtOAc (0,5 ml). La capa orgánica superior se separa y se concentra hasta sequedad. El residuo se purifica por cromatografía de extracción en fase sólida eluyendo con MeOH/EtOAc al 25% (4,0 ml) para dar el compuesto del título.

25

Usando modificaciones rutinarias, los materiales de partida se pueden variar y usar etapas adicionales para producir otros compuestos proporcionados en la presente memoria. Los compuestos listados en la tabla I se preparan usando dichos métodos. En la columna de la tabla I marcada “\*Cl<sub>50</sub>” un “\*” indica que la Cl<sub>50</sub> determinada como se describe en el ejemplo 4A es 2 micromolar o menos (es decir, la concentración de dichos compuestos que se requiere para proporcionar un 50% de disminución en la respuesta de fluorescencia de células expuestas a 80 µM de 5'-trifosfato de 2'(3')-O-(4-benzoil-benzoil)adenosina es 2 micromolar o menos. Los datos de espectroscopía de masas se proporcionan como (M+1) en la columna encabezada “MS”. El tiempo de retención, en minutos, se proporciona en la columna encabezada  $R_T$ . Será evidente que, en la tabla I y en cualquier otra parte en la presente

30

memoria, una amina designada



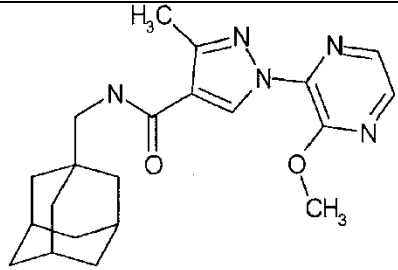
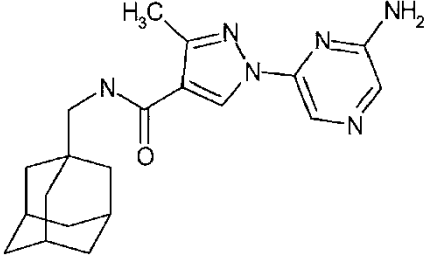
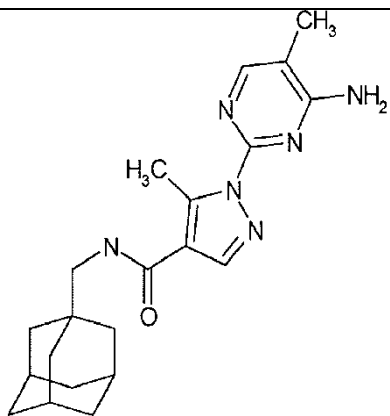
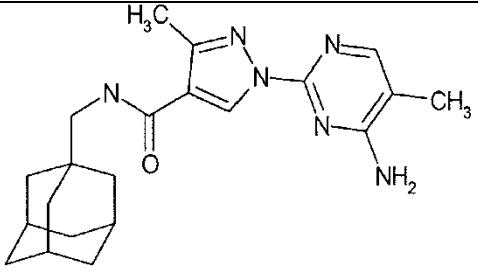
es la misma que

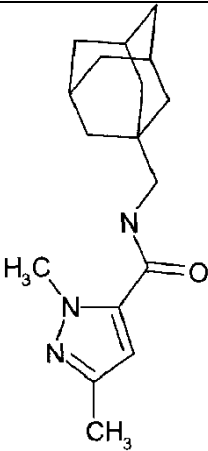
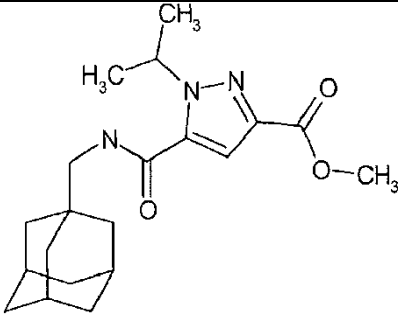
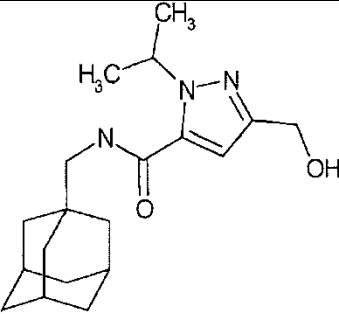
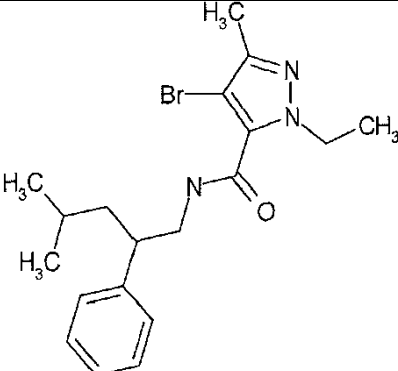


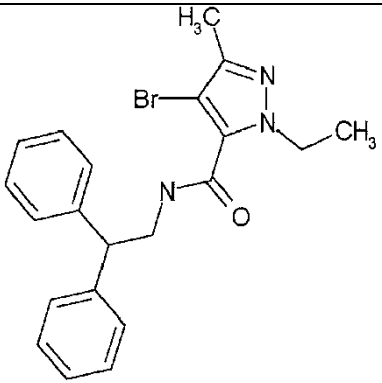
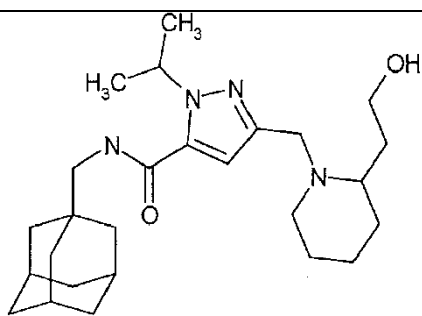
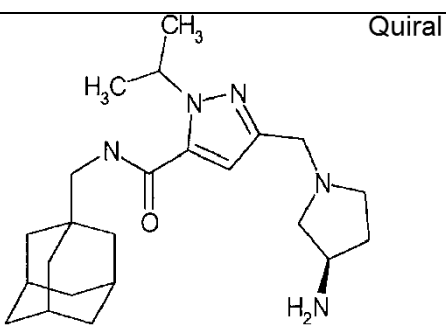
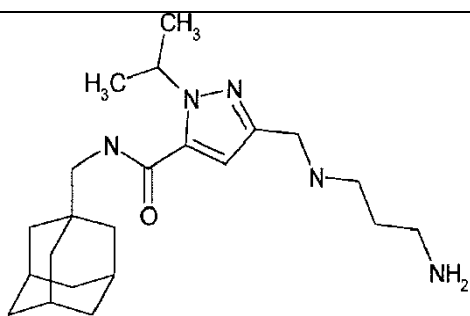
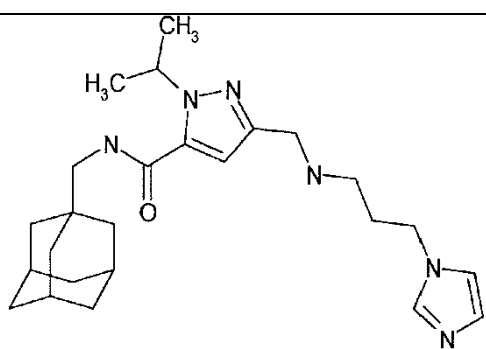
.

Tabla I

Amidas heterocíclicas de 5 miembros representativas y compuestos relacionados

|    | Compuesto                                                                           | Nombre                                                                                     | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 42 |    | N-(adamantan-1-ilmetil)-1-(3-metoxipirazin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida          | 382,23 | 1,35           | *                |
| 43 |    | N-(adamantan-1-ilmetil)-1-(6-aminopirazin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida           | 367,45 | 1,33           | *                |
| 44 |   | N-(adamantan-1-ilmetil)-1-(4-amino-5-metilpirimidin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida | 381,30 | 1,33           |                  |
| 45 |  | N-(adamantan-1-ilmetil)-1-(4-amino-5-metilpirimidin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida | 381,29 | 1,29           | *                |

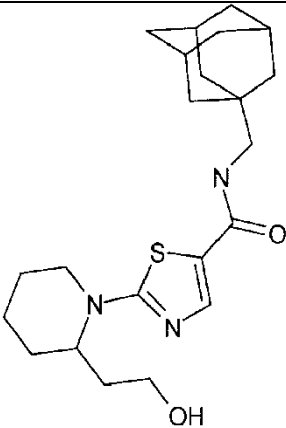
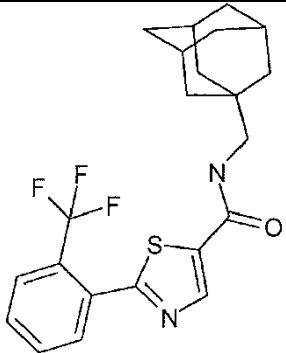
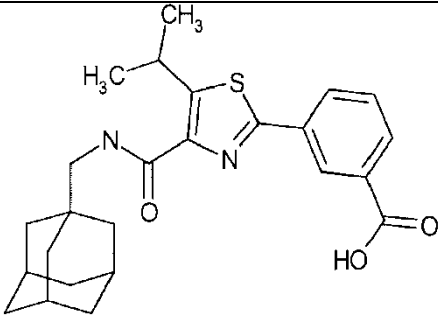
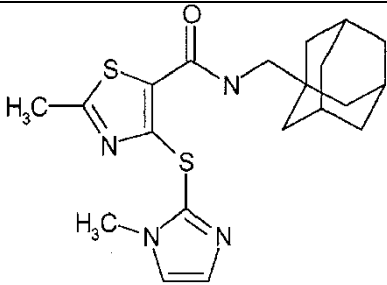
|    | Compuesto                                                                           | Nombre                                                                            | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 46 |    | N-(adamantan-1-ilmetil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida                      | 288,27 | 1,35           | *                |
| 47 |   | 5-[(adamantan-1-ilmetil)carbamoil]-1-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo | 360,30 | 1,38           | *                |
| 48 |  | N-(adamantan-1-ilmetil)-3-(hidroximetil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida     | 332,20 | 1,26           |                  |
| 49 |  | 4-bromo-1-etil-3-metil-N-(4-metil-2-fenilpentil)-1H-pirazol-5-carboxamida         | 392,14 | 1,32           | *                |

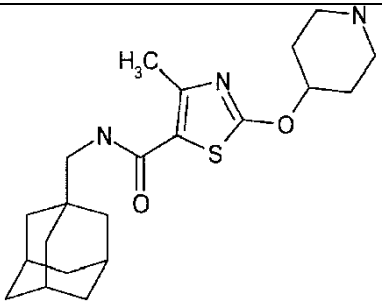
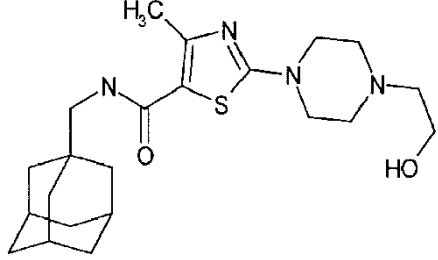
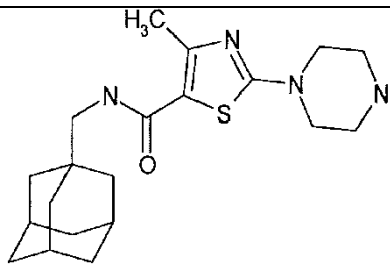
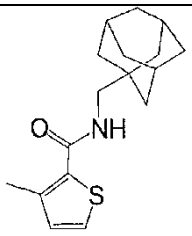
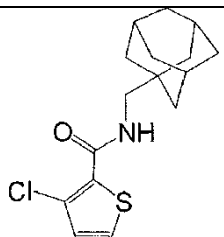
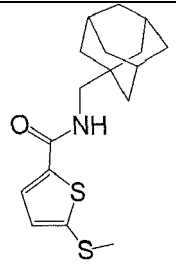
|    | Compuesto                                                                                  | Nombre                                                                                                   | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 50 |           | 4-bromo-N-(2,2-difeniletil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida                                      | 412,11 | 1,28           | *                |
| 51 |          | N-(adamantan-1-ilmetil)-3-[[2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]metil]-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida  | 443,30 | 1,19           |                  |
| 52 |  Quiral | N-(adamantan-1-ilmetil)-3-[[3-(3-aminopirrolidin-1-il]metil]-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida        | 400,28 | 1,14           |                  |
| 53 |         | N-(adamantan-1-ilmetil)-3-[[3-(3-aminopropil)amino]m etil]-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida          | 388,29 | 1,13           |                  |
| 54 |         | N-(adamantan-1-ilmetil)-3-([3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino)metil]-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida | 439,27 | 1,2            |                  |

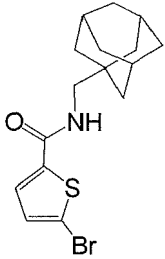
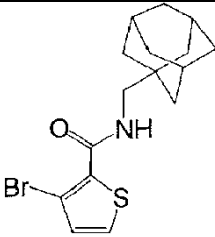
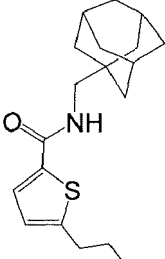
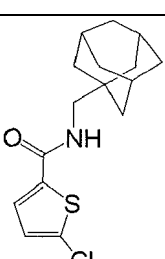
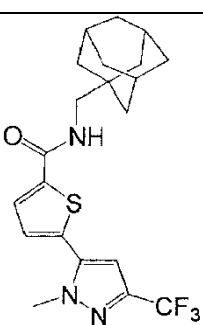
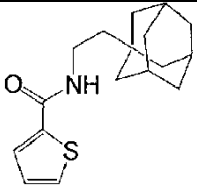


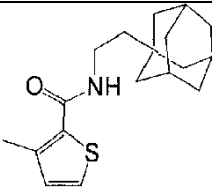
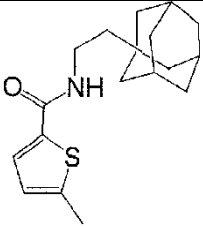
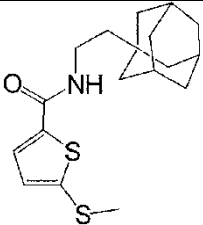
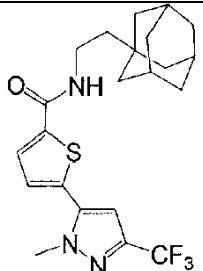
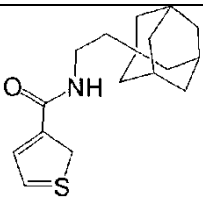
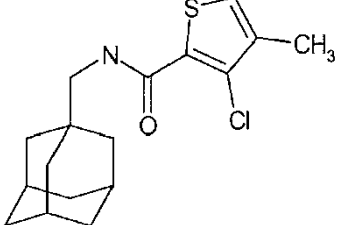
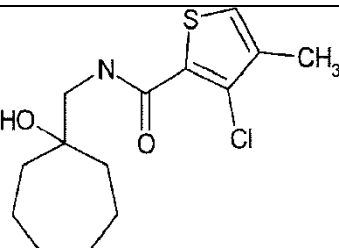
|    | Compuesto | Nombre                                                                                                      | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|----|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 55 |           | N-(adamantan-1-ilmetil)-3-[(3-aminopiperidin-1-il)metil]-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida               | 414,27 | 1,21           | *                |
| 56 |           | N-(adamantan-1-ilmetil)-1-{4-[(2-hidroxietyl)amino]-5-metilpirimidin-2-il}-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida | 425,20 | 1,29           | *                |
| 57 |           | N-(adamantan-1-ilmetil)-1-{6-[(2-hidroxietyl)amino]pirazin-2-il}-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida           | 411,20 | 1,35           |                  |
| 58 |           | N-(adamantan-1-ilmetil)-1-(3-aminopirazin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida                            | 367,21 | 1,38           | *                |
| 59 |           | N-(adamantan-1-ilmetil)-1-(6-aminopiridin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida                            | 366,22 | 1,34           | *                |

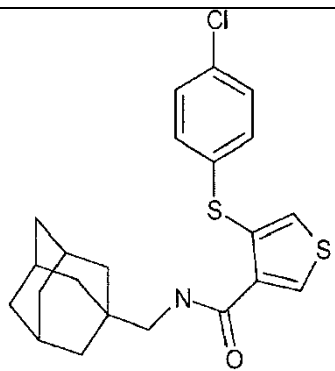
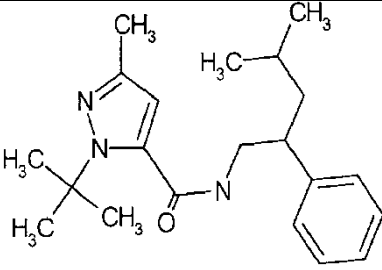
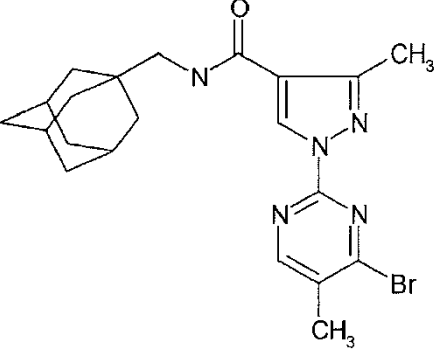
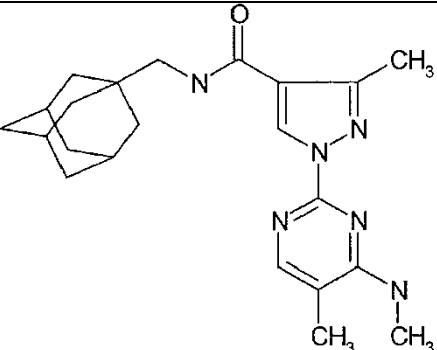
|    | Compuesto | Nombre                                                                                     | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|----|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 60 |           | N-(adamantan-1-ilmetil)-3-metil-1-(6-piperazin-1-ilpirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida  | 436,22 | 1,26           |                  |
| 61 |           | N-(adamantan-1-ilmetil)-1-(5-aminopirazin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida           | 367,21 | 1,33           | *                |
| 62 |           | N-(adamantan-1-ilmetil)-4-bromo-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida                       | 366,10 | 1,42           | *                |
| 63 |           | N-(adamantan-1-ilmetil)-4-bromo-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida                    | 380,11 | 1,43           | *                |
| 64 |           | N-(adamantan-1-ilmetil)-1-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida | 381,22 | 1,29           | *                |
| 65 |           | N-(adamantan-1-ilmetil)-4-cloro-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxamida       | 455,05 | 1,46           | *                |

|    | Compuesto                                                                           | Nombre                                                                                     | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 66 |    | N-(adamantan-1-ylmethyl)-2-[2-(2-hidroxietyl)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida      | 404,21 | 1,28           |                  |
| 67 |   | N-(adamantan-1-ylmethyl)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxamida              | 421,15 | 1,34           | *                |
| 68 |  | ácido 3-{4-[(adamantan-1-ilmetil)carbamoil]-5-isopropil-1,3-tiazol-2-il}benzoico           | 439,20 | 1,48           |                  |
| 69 |  | N-(adamantan-1-ilmetil)-2-metil-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)tio]-1,3-tiazol-5-carboxamida | 403,20 | 1,23           | *                |

|    | Compuesto                                                                           | Nombre                                                                                       | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 70 |    | N-(adamantan-1-ilmetil)-4-metil-2-(piperidin-4-iloxi)-1,3-tiazol-5-carboxamida               | 390,27 | 1,26           | *                |
| 71 |    | N-(adamantan-1-ilmetil)-2-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida | 419,46 | 1,23           |                  |
| 72 |   | N-(adamantan-1-ilmetil)-4-metil-2-piperazin-1-il-1,3-tiazol-5-carboxamida                    | 375,25 | 1,22           | *                |
| 73 |  | N-(1-adamantilmetil)-3-metiltiofeno-2-carboxamida                                            | 290,19 | 1,33           | *                |
| 74 |  | N-(1-adamantilmetil)-3-clorotiofeno-2-carboxamida                                            | 310,14 | 1,37           |                  |
| 75 |  | N-(1-adamantilmetil)-5-(metiltio)tiofeno-2-carboxamida                                       | 322,16 | 1,35           | *                |

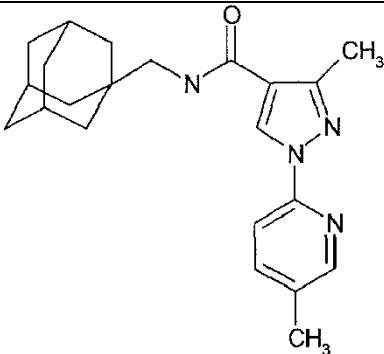
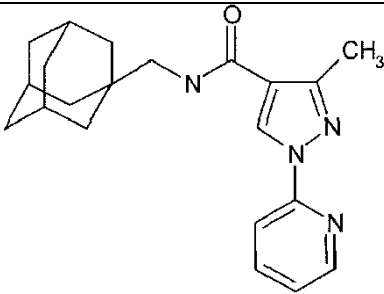
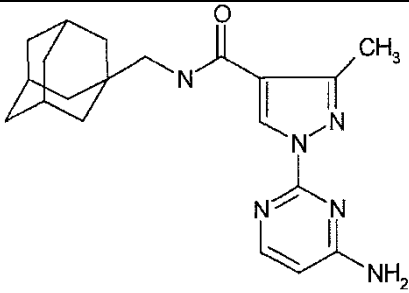
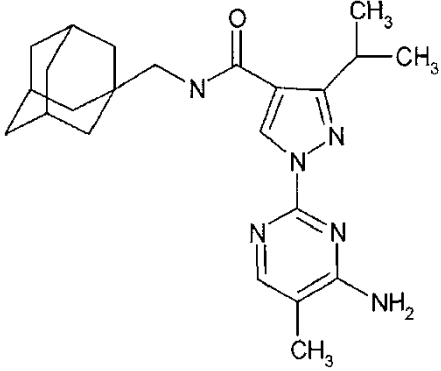
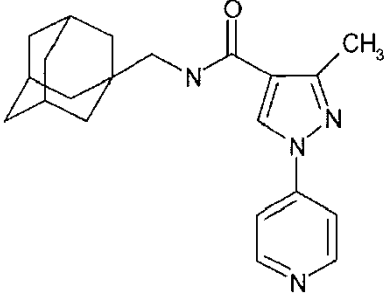
|    | Compuesto                                                                           | Nombre                                                                                   | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 76 |    | N-(1-adamantilmetil)-5-bromotiofeno-2-carboxamida                                        | 356,09 | 1,37           | *                |
| 77 |    | N-(1-adamantilmetil)-3-bromotiofeno-2-carboxamida                                        | 356,08 | 1,37           |                  |
| 78 |   | N-(1-adamantilmetil)-5-propiltiofeno-2-carboxamida                                       | 318,22 | 1,39           | *                |
| 79 |  | N-(1-adamantilmetil)-5-clorotiofeno-2-carboxamida                                        | 310,15 | 1,36           |                  |
| 80 |  | N-(1-adamantilmetil)-5-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]tiofeno-2-carboxamida | 424,17 | 1,39           | *                |
| 81 |  | N-[2-(1-adamantil)etil]tiofeno-2-carboxamida                                             | 290,19 | 1,34           |                  |

|    | Compuesto                                                                           | Nombre                                                                                      | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 82 |    | N-[2-(1-adamantil)etil]-3-metiltiofeno-2-carboxamida                                        | 304,20 | 1,36           |                  |
| 83 |    | N-[2-(1-adamantil)etil]-5-metiltiofeno-2-carboxamida                                        | 304,20 | 1,37           |                  |
| 84 |    | N-[2-(1-adamantil)etil]-5-(metiltio)tiofeno-2-carboxamida                                   | 336,18 | 1,39           |                  |
| 85 |  | N-[2-(1-adamantil)etil]-5-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]tiofeno-2-carboxamida | 438,20 | 1,43           | *                |
| 86 |  | N-[2-(1-adamantil)etil]tiofeno-3-carboxamida                                                | 290,20 | 1,34           |                  |
| 87 |  | N-(adamantan-1-ilmetil)-3-cloro-4-metiltiofeno-2-carboxamida                                | 324,12 | 1,45           | *                |
| 88 |  | 3-cloro-N-[(1-hidroxicicloheptil)metil]-4-metiltiofeno-2-carboxamida                        | 302,09 | 1,32           |                  |

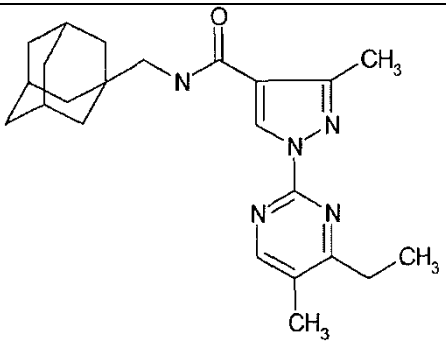
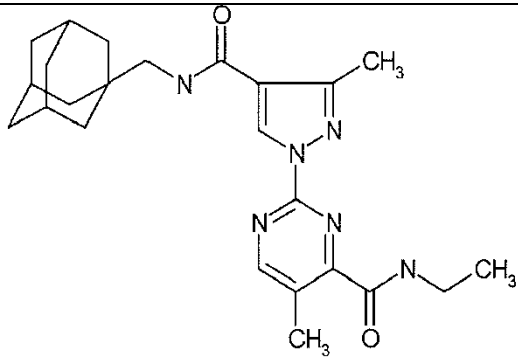
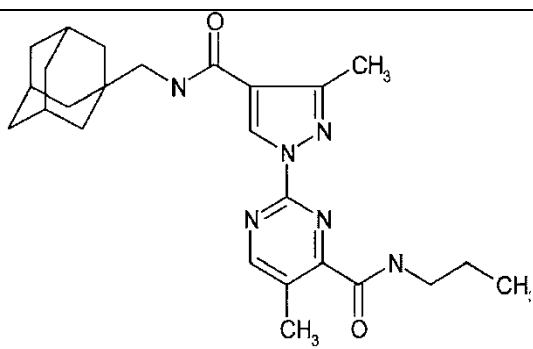
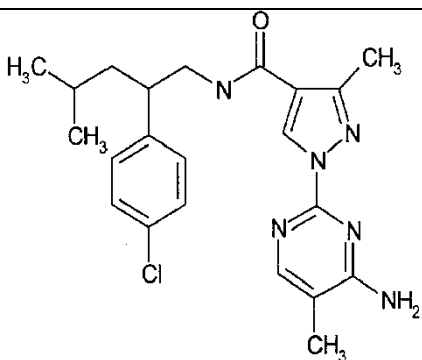
|    | Compuesto                                                                           | Nombre                                                                                            | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 89 |    | N-(adamantan-1-ilmetil)-4-[(4-clorofenil)tio]tiofeno-3-carboxamida                                | 418,06 | 1,48           |                  |
| 90 |    | 1-terc-butil-3-metil-N-(4-metil-2-fenilpentil)-1H-pirazol-5-carboxamida                           | 342,21 | 1,3            |                  |
| 91 |   | N-(adamantan-1-ilmetil)-1-(4-bromo-5-metilpirimidin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida        | 444,10 | 1,33           | *                |
| 92 |  | N-(adamantan-1-ilmetil)-3-metil-1-[5-metil-4-(metilamino)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida | 395,20 | 1,21           | *                |

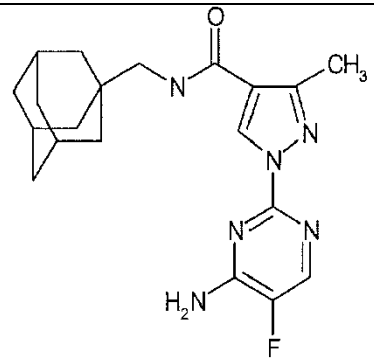
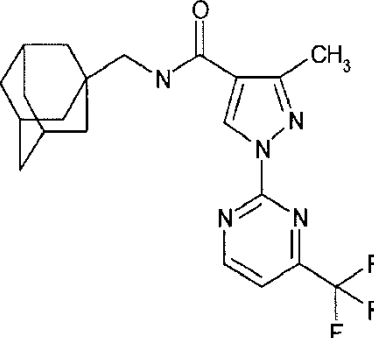
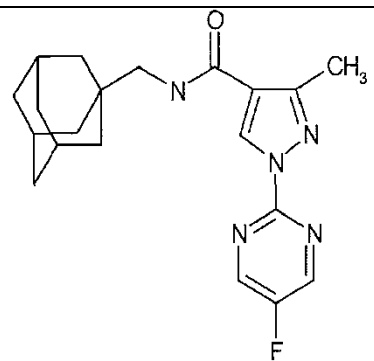
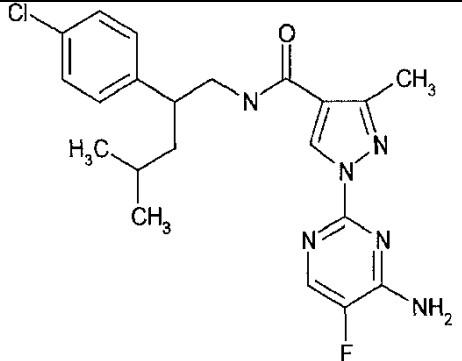
|    | Compuesto | Nombre                                                                                            | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|----|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 93 |           | N-(adamantan-1-ilmetil)-3-metil-1-(5-metil-4-fenilpirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida        | 442,32 | 1,41           | *                |
| 94 |           | N-(adamantan-1-ilmetil)-3-metil-1-(5-metilpirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida                | 366,28 | 1,34           | *                |
| 95 |           | N-(adamantan-1-ilmetil)-3-metil-1-(5-metil-4-piridin-3-ilpirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida | 443,28 | 1,32           | *                |
| 96 |           | 2-{4-[(adamantan-1-ilmetil)carbamoil]-3-metil-1H-pirazol-1-il}-5-metilpirimidina-4-carboxamida    | 409,32 | 1,32           | *                |

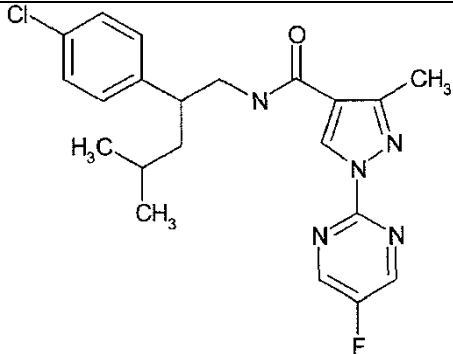
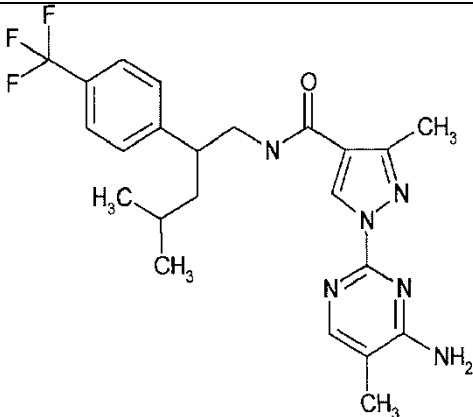
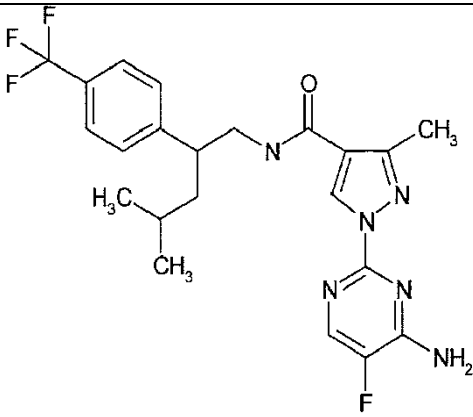
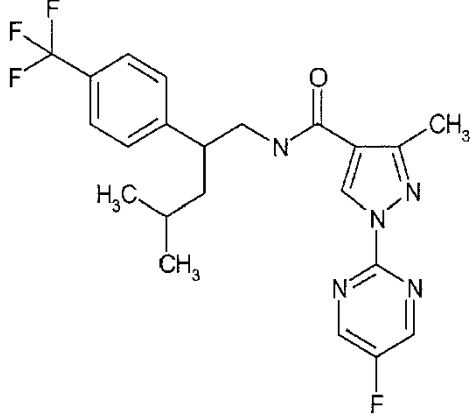


|     | Compuesto                                                                           | Nombre                                                                                          | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 97  |    | N-(adamantan-1-ylmethyl)-3-metil-1-(5-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida               | 365,28 | 1,38           | *                |
| 98  |    | N-(adamantan-1-ylmethyl)-3-metil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-carboxamida                        | 351,26 | 1,36           | *                |
| 99  |  | N-(adamantan-1-ylmethyl)-1-(4-aminopirimidin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida             | 367,29 | 1,26           | *                |
| 100 |  | N-(adamantan-1-ylmethyl)-1-(4-amino-5-metilpirimidin-2-il)-3-isopropil-1H-pirazol-4-carboxamida | 409,35 | 1,30           | *                |
| 101 |  | N-(adamantan-1-ylmethyl)-3-metil-1-piridin-4-il-1H-pirazol-4-carboxamida                        | 351,29 | 1,25           | *                |

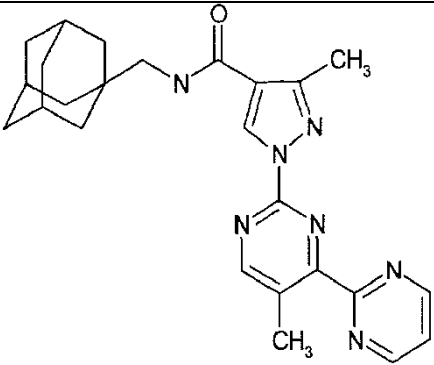
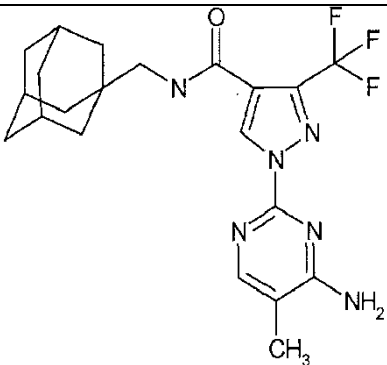
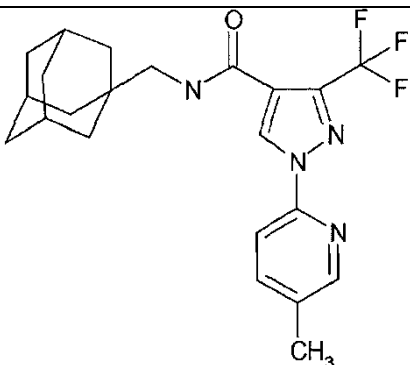
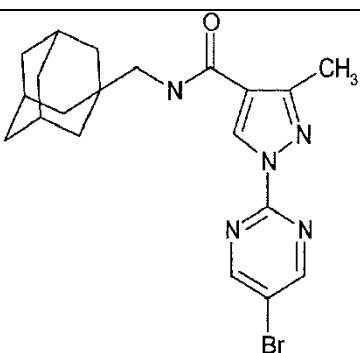
|     | Compuesto  | Nombre                                                                                                                      | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 102 |            | N-(adamantan-1-ylmethyl)-1-(5-ethylpyrimidin-2-yl)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida                                         | 380,32 | 1,35           | *                |
| 103 |            | N-(adamantan-1-ylmethyl)-3-metil-1-(5-metil-4-vinilpirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida                                 | 392,33 | 1,37           | *                |
| 104 |            | N-(adamantan-1-ylmethyl)-3-metil-1-[5-metil-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida             | 463,38 | 1,32           | *                |
| 105 | Quiral<br> | N-(adamantan-1-ylmethyl)-1-(4-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]carbonil)-5-metilpirimidin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida | 492,41 | 1,23           | *                |

|     | Compuesto                                                                           | Nombre                                                                                                  | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 106 |    | N-(adamantan-1-ilmetil)-1-(4-etil-5-metilpirimidin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida               | 394,34 | 1,38           | *                |
| 107 |   | 2-{4-[(adamantan-1-ilmetil)carbamoil]-3-metil-1H-pirazol-1-il}-N-etil-5-metilpirimidina-4-carboxamida   | 437,36 | 1,37           | *                |
| 108 |  | 2-{4-[(adamantan-1-ilmetil)carbamoil]-3-metil-1H-pirazol-1-il}-5-metil-N-propilpirimidina-4-carboxamida | 451,37 | 1,41           | *                |
| 109 |  | 1-(4-amino-5-metilpirimidin-2-il)-N-[2-(4-clorofenil)-4-metilpentil]-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida   | 427,31 | 1,31           | *                |

|     | Compuesto                                                                           | Nombre                                                                                                 | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 110 |    | N-(adamantan-1-ilmetil)-1-(4-amino-5-fluoropirimidin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida            | 385,33 | 1,31           | *                |
| 111 |   | N-(adamantan-1-ilmetil)-3-metil-1-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida          | 420,30 | 1,38           | *                |
| 112 |  | N-(adamantan-1-ilmetil)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida                    | 370,30 | 1,32           | *                |
| 113 |  | 1-(4-amino-5-fluoropirimidin-2-il)-N-[2-(4-clorofenil)-4-metilpentil]-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida | 431,27 | 1,34           | *                |

|     | Compuesto                                                                           | Nombre                                                                                                            | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 114 |    | N-[2-(4-clorofenil)-4-metilpentil]-1-(5-fluoropirimidin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida                    | 416,27 | 1,35           | *                |
| 115 |   | 1-(4-amino-5-metilpirimidin-2-il)-3-metil-N-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]pentil}-1H-pirazol-4-carboxamida  | 461,33 | 1,32           | *                |
| 116 |  | 1-(4-amino-5-fluoropirimidin-2-il)-3-metil-N-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]pentil}-1H-pirazol-4-carboxamida | 465,30 | 1,34           | *                |
| 117 |  | 1-(5-fluoropirimidin-2-il)-3-metil-N-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]pentil}-1H-pirazol-4-carboxamida         | 450,28 | 1,35           | *                |

|     | Compuesto | Nombre                                                                                            | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 118 |           | N-(adamantan-1-ilmetil)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida    | 424,28 | 1,34           | *                |
| 119 |           | N-(adamantan-1-ilmetil)-3-metil-1-(5-metil-4-piridin-4-ilpirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida | 443,36 | 1,31           | *                |
| 120 |           | N-(adamantan-1-ilmetil)-3-metil-1-(5-metil-4,5'-bipirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida        | 444,35 | 1,35           | *                |
| 121 |           | N-(adamantan-1-ilmetil)-3-metil-1-(5-metil-4-piridin-2-ilpirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida | 443,35 | 1,39           | *                |

|     | Compuesto                                                                           | Nombre                                                                                                            | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 122 |    | N-(adamantan-1-ylmetil)-3-metil-1-<br>(5'-metil-2,4'-bipirimidin-2'-il)-1H-<br>pirazol-4-carboxamida              | 444,35 | 1,35           | *                |
| 123 |   | N-(adamantan-1-ylmetil)-1-(4-<br>amino-5-metilpirimidin-2-il)-3-<br>(trifluorometil)-1H-pirazol-4-<br>carboxamida | 435,30 | 1,35           | *                |
| 124 |  | N-(adamantan-1-ylmetil)-1-(5-<br>metilpiridin-2-il)-3-(trifluorometil)-<br>1H-pirazol-4-carboxamida               | 419,29 | 1,43           | *                |
| 125 |  | N-(adamantan-1-ylmetil)-1-(5-<br>bromopirimidin-2-il)-3-metil-1H-<br>pirazol-4-carboxamida                        | 430,22 | 1,38           | *                |

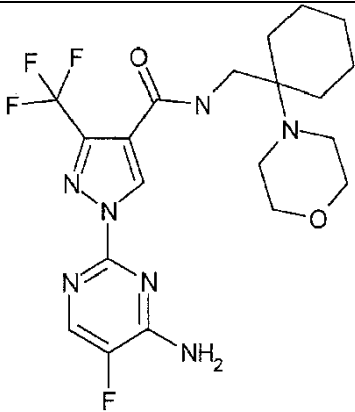
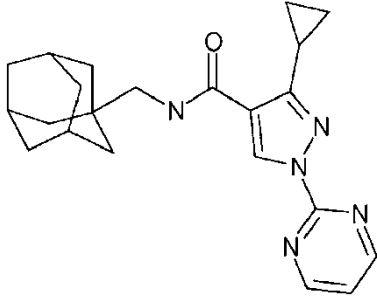
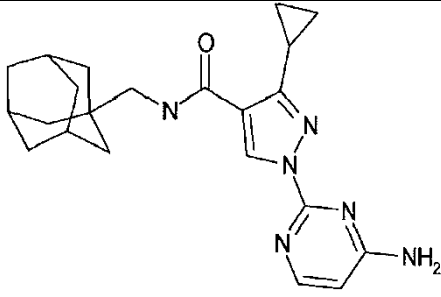
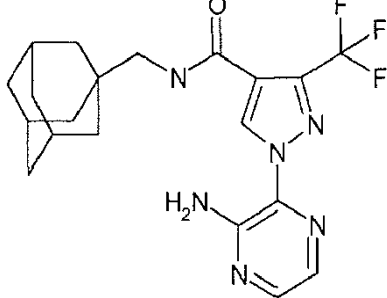
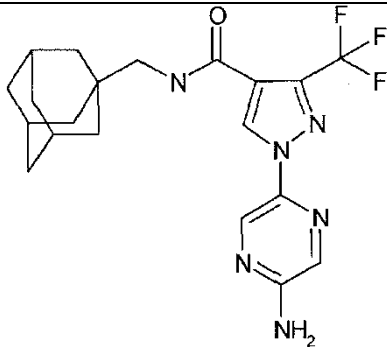
|     | Compuesto | Nombre                                                                                                | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 126 |           | N-(adamantan-1-ilmetil)-1-(4-amino-5-fluoropirimidin-2-il)-3-isopropil-1H-pirazol-4-carboxamida       | 413,35 | 1,36           | *                |
| 127 |           | N-(adamantan-1-ilmetil)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)-3-isopropil-1H-pirazol-4-carboxamida               | 398,32 | 1,38           | *                |
| 128 |           | N-(adamantan-1-ilmetil)-1-(6-amino-5-metilpirimidin-4-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida | 435,27 | 1,37           | *                |
| 129 |           | N-(adamantan-1-ilmetil)-1-pirimidin-2-il-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida                  | 406,24 | 1,34           | *                |
| 130 |           | N-(adamantan-1-ilmetil)-1-(4-aminopirimidin-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida         | 421,24 | 1,33           | *                |

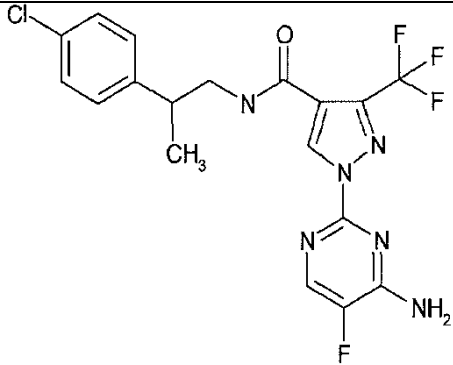
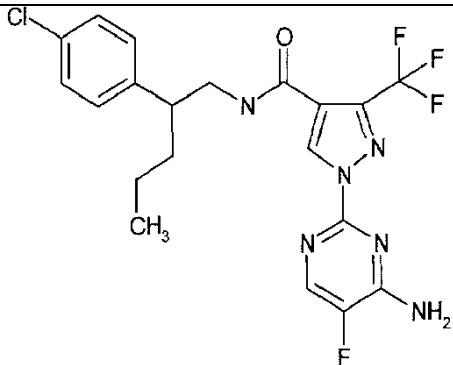
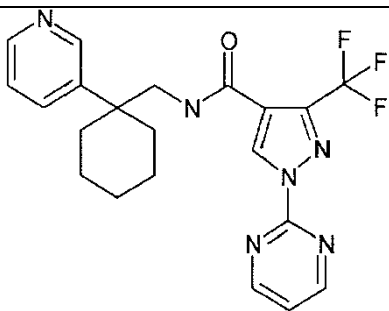
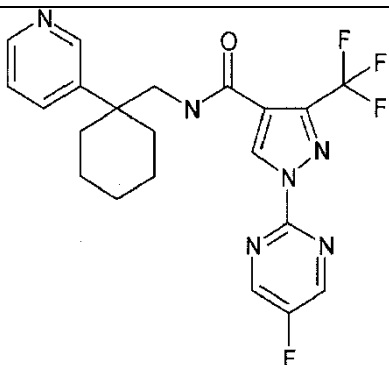


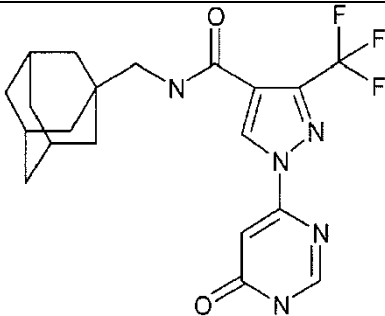
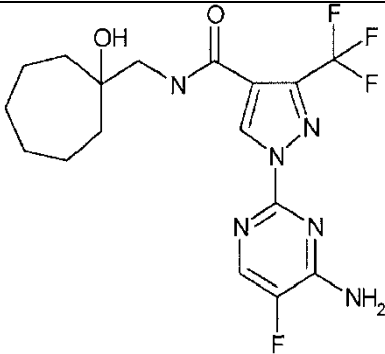
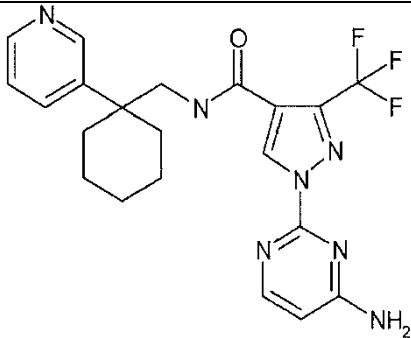
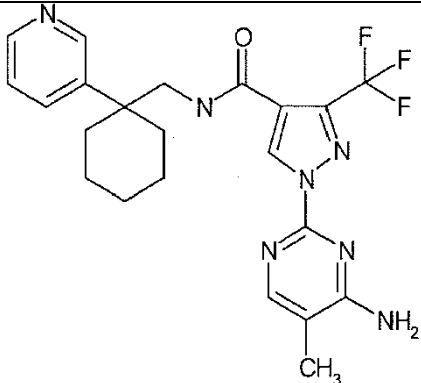
|     | Compuesto | Nombre                                                                                      | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 131 |           | N-(adamantan-1-ilmetil)-1-(3-aminopiridin-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida | 420,25 | 1,37           | *                |
| 132 |           | N-(adamantan-1-ilmetil)-1-(3-metilpiridin-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida | 419,26 | 1,38           | *                |
| 133 |           | N-(adamantan-1-ilmetil)-3-isopropil-1-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida            | 385,30 | 1,43           | *                |
| 134 |           | N-(adamantan-1-ilmetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida                         | 328,26 | 1,32           | *                |
| 135 |           | N-(adamantan-1-ilmetil)-1-(1,3-tiazol-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida     | 411,23 | 1,39           | *                |

|     | Compuesto | Nombre                                                                                                                      | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 136 |           | N-(adamantan-1-ilmetil)-1-pirazin-2-il-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida                                          | 406,27 | 1,37           | *                |
| 137 |           | N-(adamantan-1-ilmetil)-1-(6-aminopirazin-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida                                 | 421,28 | 1,36           | *                |
| 138 |           | 1-(4-amino-5-fluoropirimidin-2-il)-N-[[1-(6-metilpiridin-3-il)ciclohexil]metil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida | 478,29 | 1,12           | *                |
| 139 |           | 1-(4-amino-5-fluoropirimidin-2-il)-N-(4-metil-2-piridin-3-ilpentil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida             | 452,27 | 1,13           | *                |

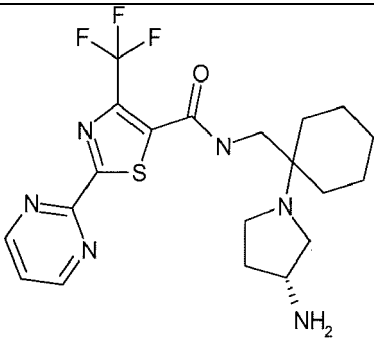
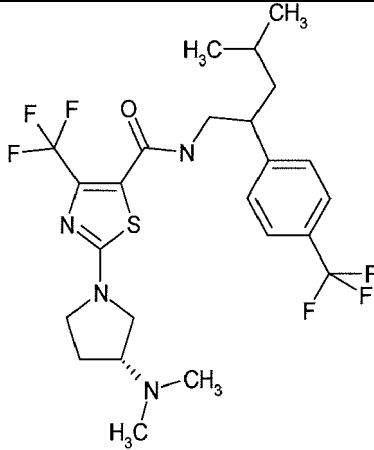
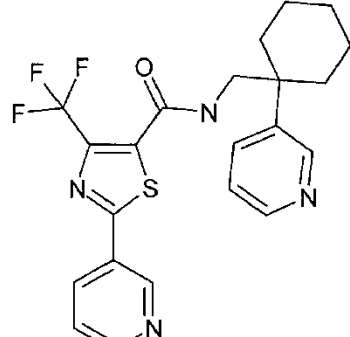
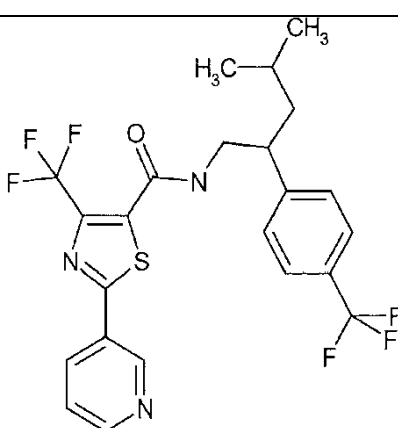
|     | Compuesto | Nombre                                                                                                                           | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 140 |           | 1-(4-amino-5-fluoropirimidin-2-il)-<br>N-[2-(4-clorofenil)-4-metilpentil]-3-<br>(trifluorometil)-1H-pirazol-4-<br>carboxamida    | 485,24 | 1,36           | *                |
| 141 |           | 1-(4-amino-5-fluoropirimidin-2-il)-<br>N-[[1-(4-clorofenil)ciclohexil]metil]-<br>3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-<br>carboxamida | 497,24 | 1,37           | *                |
| 142 |           | N-(adamantan-1-ilmetil)-1-(1-metil-<br>1H-imidazol-2-il)-3-(trifluorometil)-<br>1H-pirazol-4-carboxamida                         | 408,28 | 1,34           | *                |
| 143 |           | N-(adamantan-1-ilmetil)-3-<br>isopropil-1-(6-metoxipiridazin-3-il)-<br>1H-pirazol-4-carboxamida                                  | 410,34 | 1,40           | *                |

|     | Compuesto                                                                           | Nombre                                                                                                               | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 144 |    | 1-((4-amino-5-fluoropirimidin-2-il)-N-[(1-morfolin-4-ilciclohexil)metil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida | 472,25 | 1,07           | *                |
| 145 |   | N-(adamantan-1-ilmetil)-3-ciclopropil-1-pirimidin-2-il-1H-pirazol-4-carboxamida                                      | 378,30 | 1,35           | *                |
| 146 |  | N-(adamantan-1-ilmetil)-1-(4-aminopirimidin-2-il)-3-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxamida                             | 393,31 | 1,29           | *                |
| 147 |  | N-(adamantan-1-ilmetil)-1-(3-aminopirazin-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida                          | 421,25 | 1,35           | *                |
| 148 |  | N-(adamantan-1-ilmetil)-1-(5-aminopirazin-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida                          | 421,24 | 1,37           | *                |

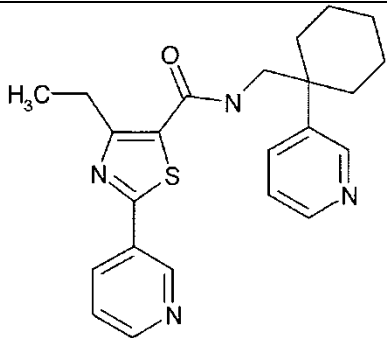
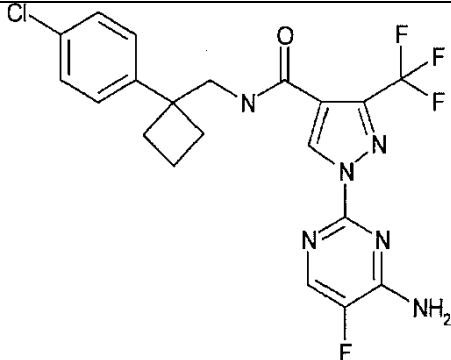
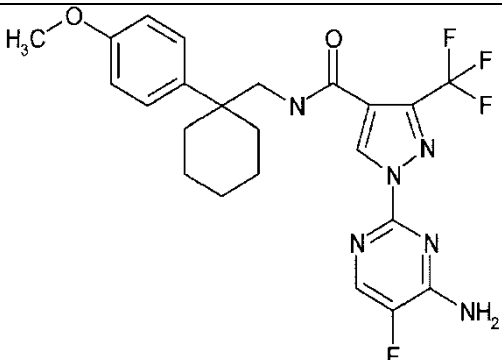
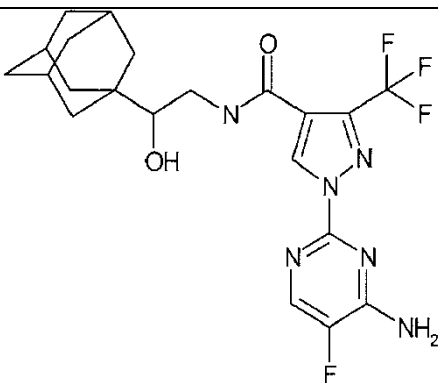
|     | Compuesto                                                                           | Nombre                                                                                                                 | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 149 |    | 1-(4-amino-5-fluoropirimidin-2-il)-<br>N-[2-(4-clorofenil)propil]-3-<br>(trifluorometil)-1H-pirazol-4-<br>carboxamida  | 465,15 | 1,28           | *                |
| 150 |   | 1-(4-amino-5-fluoropirimidin-2-il)-<br>N-[2-(4-clorofenil)pentil]-3-<br>(trifluorometil)-1H-pirazol-4-<br>carboxamida  | 471,18 | 1,34           | *                |
| 151 |  | N-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]-1-<br>pirimidin-2-il-3-(trifluorometil)-1H-<br>pirazol-4-carboxamida               | 431,23 | 1,09           | *                |
| 152 |  | 1-(5-fluoropirimidin-2-il)-N-[(1-<br>piridin-3-ilciclohexil)metil]-3-<br>(trifluorometil)-1H-pirazol-4-<br>carboxamida | 449,23 | 1,09           | *                |

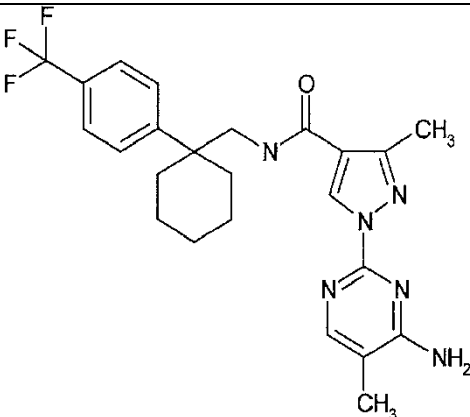
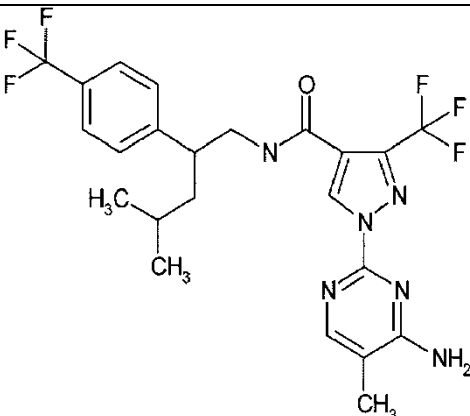
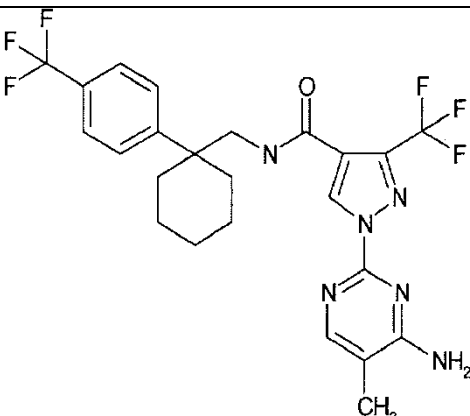
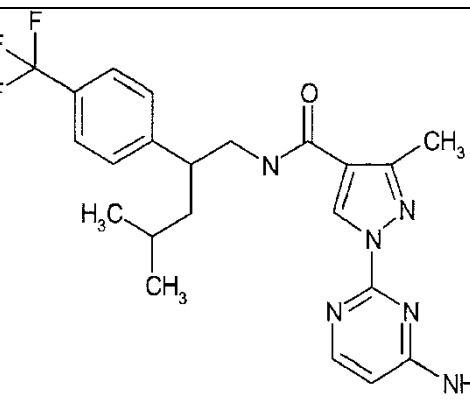
|     | Compuesto                                                                           | Nombre                                                                                                            | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 153 |    | N-(adamantan-1-ilmetil)-1-(6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida           | 422,21 | 1,33           | *                |
| 154 |   | 1-(4-amino-5-fluoropirimidin-2-il)-N-[(1-hidroxicicloheptil)metil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida    | 417,02 | 1,45           | *                |
| 155 |  | 1-(4-aminopirimidin-2-il)-N-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida         | 446,05 | 1,21           | *                |
| 156 |  | 1-(4-amino-5-metilpirimidin-2-il)-N-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida | 460,06 | 1,26           | *                |

|     | Compuesto | Nombre                                                                                                    | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 157 |           | 1-(3-aminopirazin-2-il)-N-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida   | 446,04 | 1,28           | *                |
| 158 |           | N-[(1-(6-metilpiridin-3-il)ciclohexil)metil]-2-pirimidin-2-il-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida | 462,16 | 1,11           | *                |
| 159 |           | N-[(1-morfolin-4-ilciclohexil)metil]-2-pirimidin-2-il-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida         | 456,21 | 1              | *                |
| 160 |           | N-[2-(4-clorofenil)pentil]-2-pirimidin-2-il-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida                   | 455,10 | 1,34           | *                |
| 161 |           | N-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]-2-pirimidin-2-il-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida          | 448,19 | 1,1            | *                |

|     | Compuesto                                                                                        | Nombre                                                                                                                             | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 162 |  <p>Quiral</p>  | N-({1-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]ciclohexil}metil)-2-pirimidin-2-il-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida                  | 455,18 | 1,02           | *                |
| 163 |  <p>Quiral</p> | 2-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-N-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]pentil}-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida | 537,27 | 1,28           | *                |
| 164 |               | 2-piridin-3-il-N-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida                                     | 447,20 | 1,13           | *                |
| 165 |               | N-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]pentil}-2-piridin-3-il-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida                           | 502,20 | 1,38           | *                |

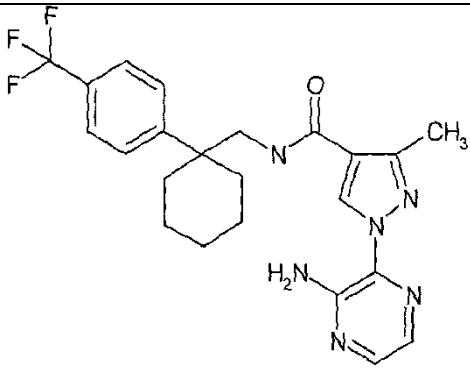
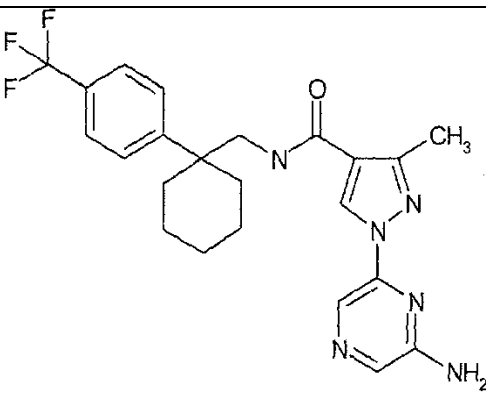
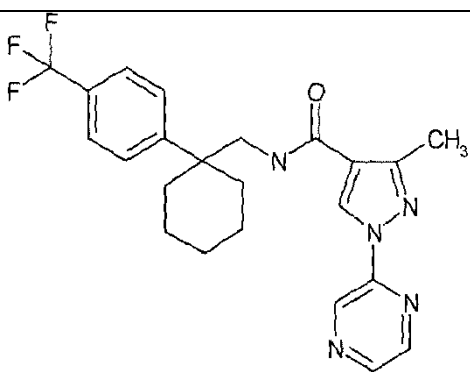
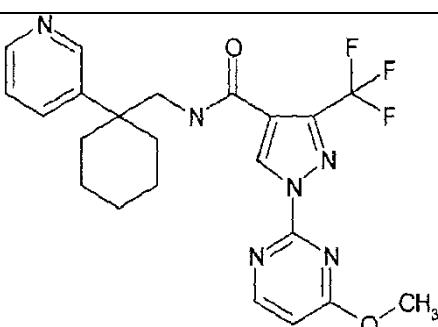


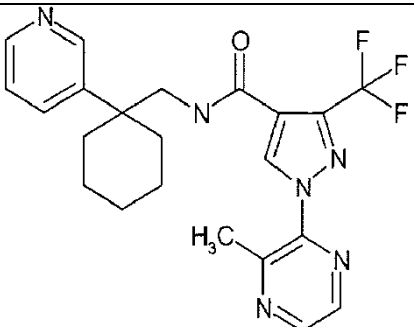
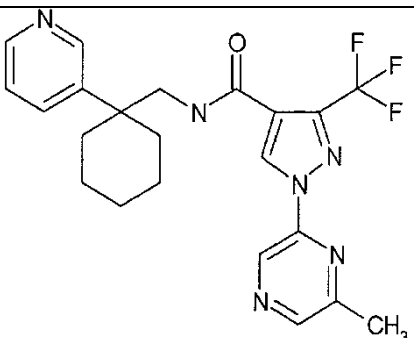
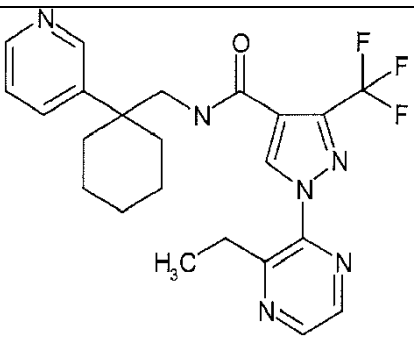
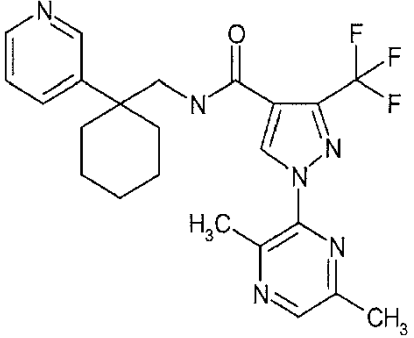
|     | Compuesto                                                                           | Nombre                                                                                                                | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 166 |    | 4-etil-2-piridin-3-il-N-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida                                    | 407,21 | 1,11           | *                |
| 167 |   | 1-(4-amino-5-fluoropirimidin-2-il)-N-[[1-(4-clorofenil)ciclobutil]metil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida  | 469,18 | 1,27           | *                |
| 168 |  | 1-(4-amino-5-fluoropirimidin-2-il)-N-[[1-(4-metoxifenil)ciclohexil]metil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida | 493,27 | 1,28           | *                |
| 169 |  | N-(2-adamantan-1-il-2-hidroxietil)-1-(4-amino-5-fluoropirimidin-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida     | 469,26 | 1,25           | *                |

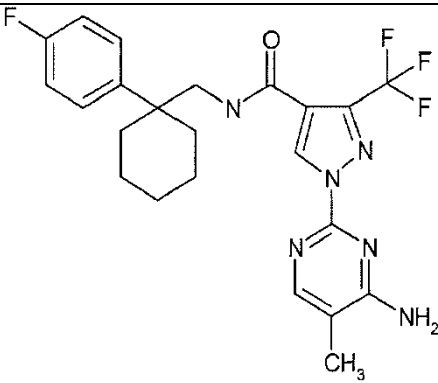
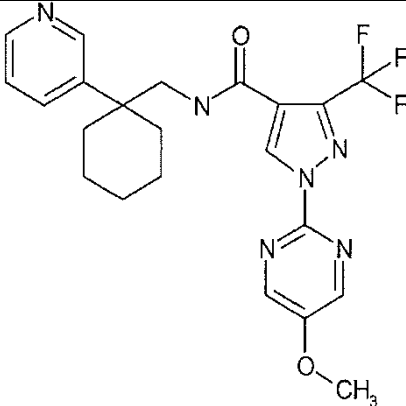
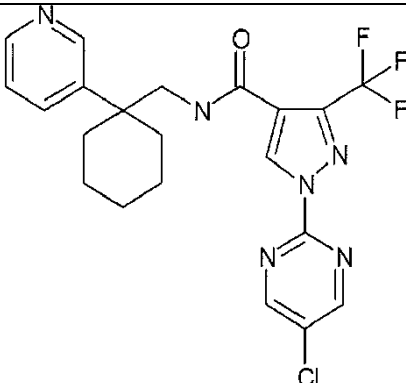
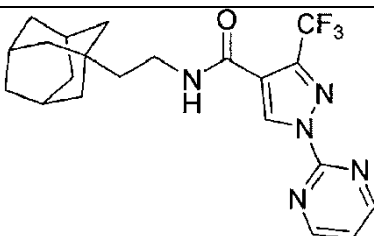
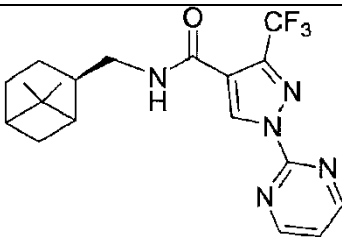
|     | Compuesto                                                                           | Nombre                                                                                                                         | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 170 |    | 1-(4-amino-5-metilpirimidin-2-il)-3-metil-N-({1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclohexil}metil)-1H-pirazol-4-carboxamida            | 473,29 | 1,27           | *                |
| 171 |   | 1-(4-amino-5-metilpirimidin-2-il)-N-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]pentil}-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida    | 515,19 | 1,36           | *                |
| 172 |  | 1-(4-amino-5-metilpirimidin-2-il)-3-(trifluorometil)-N-({1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclohexil}metil)-1H-pirazol-4-carboxamida | 527,19 | 1,37           | *                |
| 173 |  | 1-(4-aminopirimidin-2-il)-3-metil-N-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]pentil}-1H-pirazol-4-carboxamida                       | 447,22 | 1,32           | *                |

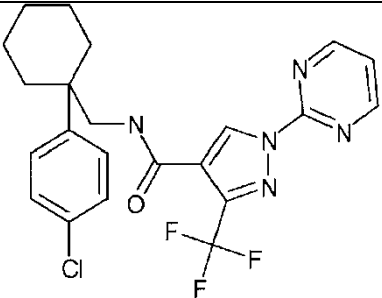
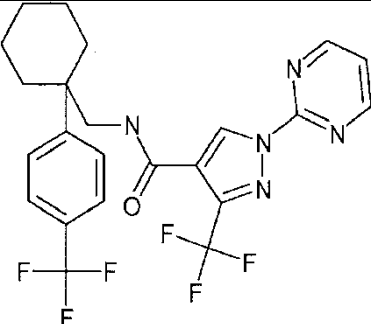
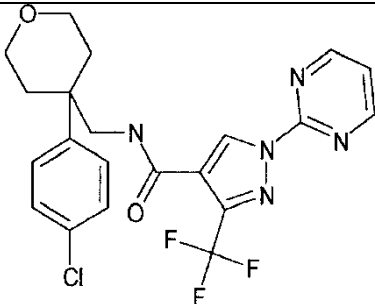
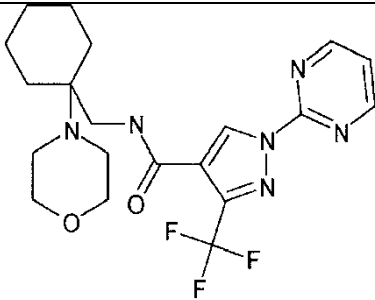
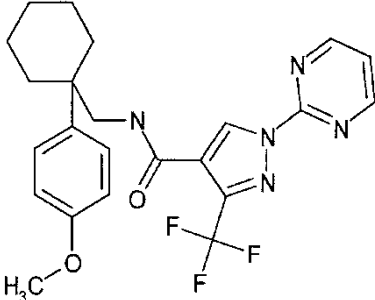
|     | Compuesto | Nombre                                                                                                                   | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 174 |           | 3-metil-N-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]pentil}-1-pirazin-2-il-1H-pirazol-4-carboxamida                            | 432,19 | 1,38           | *                |
| 175 |           | 1-(4-aminopirimidin-2-il)-3-metil-N-({1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclohexil}metil)-1H-pirazol-4-carboxamida              | 459,21 | 1,32           | *                |
| 176 |           | 1-(4-amino-5-metilpirimidin-2-il)-3-terc-butil-N-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]pentil}-1H-pirazol-4-carboxamida    | 560,85 | 1,35           | *                |
| 177 |           | 1-(4-amino-5-metilpirimidin-2-il)-3-terc-butil-N-({1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclohexil}metil)-1H-pirazol-4-carboxamida | 515,26 | 1,33           | *                |

|     | Compuesto | Nombre                                                                                                 | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 178 |           | 3-metil-N-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]pentil}-1-pirimidin-2-il-1H-pirazol-4-carboxamida        | 432,19 | 1,35           | *                |
| 179 |           | 1-(3-aminopirazin-2-il)-3-metil-N-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]pentil}-1H-pirazol-4-carboxamida | 447,20 | 1,38           | *                |
| 180 |           | 1-(6-aminopirazin-2-il)-3-metil-N-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]pentil}-1H-pirazol-4-carboxamida | 447,21 | 1,36           | *                |
| 181 |           | 3-metil-1-pirimidin-2-il-N-({1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclohexil}metil)-1H-pirazol-4-carboxamida     | 444,19 | 1,36           | *                |

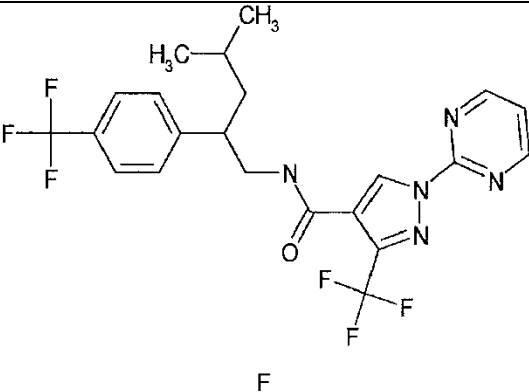
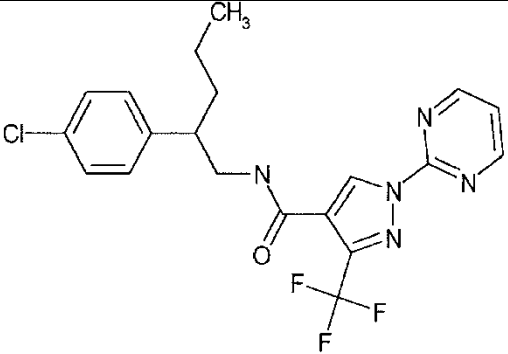
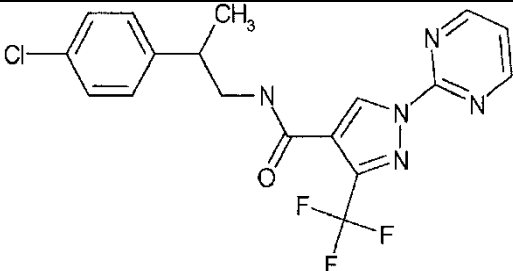
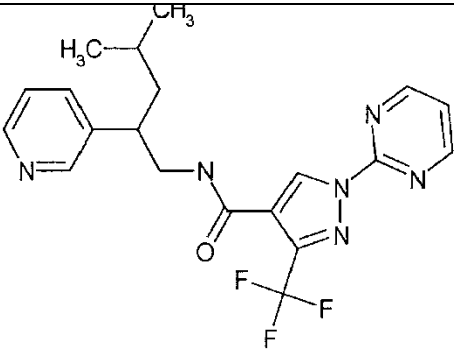
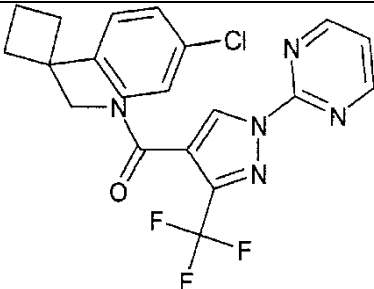
|     | Compuesto                                                                           | Nombre                                                                                                                 | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 182 |    | 1-(3-aminopirazin-2-il)-3-metil-N-<br>((1-[4-(trifluorometil)fenil]-<br>ciclohexil)metil)-1H-pirazol-4-<br>carboxamida | 459,19 | 1,40           | *                |
| 183 |   | 1-(6-aminopirazin-2-il)-3-metil-N-<br>((1-[4-(trifluorometil)fenil]-<br>ciclohexil)metil)-1H-pirazol-4-<br>carboxamida | 459,20 | 1,37           | *                |
| 184 |  | 3-metil-1-pirazin-2-il-N-((1-[4-<br>(trifluorometil)fenil]ciclohexil)metil)-<br>1H-pirazol-4-carboxamida               | 444,19 | 1,40           | *                |
| 185 |  | 1-(4-metoxipirimidin-2-il)-N-[(1-<br>piridin-3-ilciclohexil)metil]-3-<br>(trifluorometil)-1H-pirazol-4-<br>carboxamida | 461,24 | 1,13           | *                |

|     | Compuesto                                                                           | Nombre                                                                                                      | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 186 |    | 1-(3-metilpirazin-2-il)-N-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida     | 445,25 | 1,15           | *                |
| 187 |    | 1-(6-metilpirazin-2-il)-N-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida     | 445,25 | 1,16           | *                |
| 188 |  | 1-(3-etilpirazin-2-il)-N-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida      | 459,25 | 1,18           | *                |
| 189 |  | 1-(3,6-dimetilpirazin-2-il)-N-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida | 459,25 | 1,17           |                  |

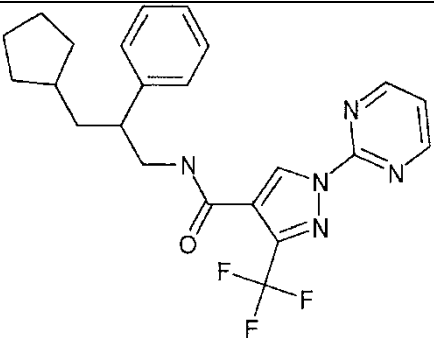
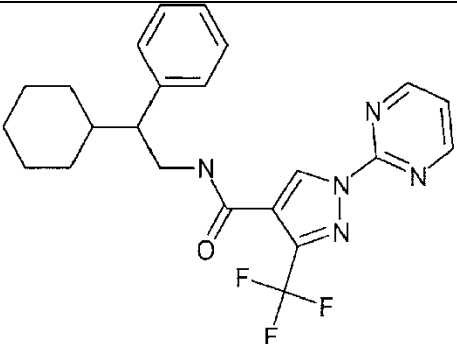
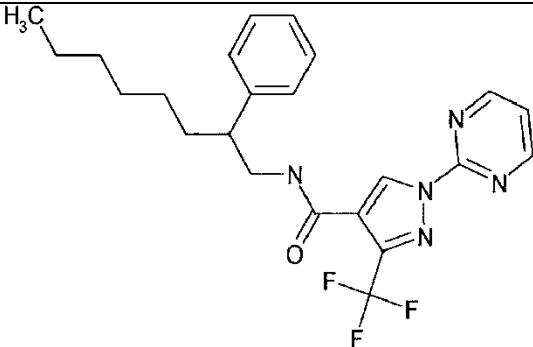
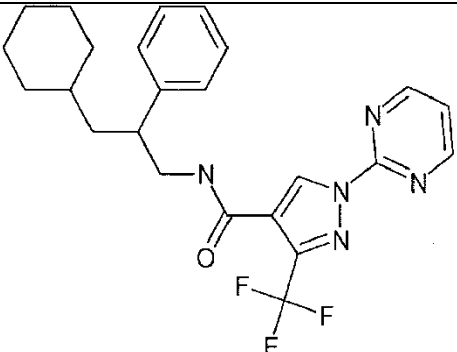
|     | Compuesto                                                                           | Nombre                                                                                                               | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 190 |    | 1-(4-amino-5-metilpirimidin-2-il)-N-[[1-(4-fluorofenil)ciclohexil]metil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida | 477,18 | 1,34           | *                |
| 191 |   | 1-(5-metoxipirimidin-2-il)-N-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida           | 461,18 | 1,12           | *                |
| 192 |  | 1-(5-cloropirimidin-2-il)-N-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida            | 465,13 | 1,14           | *                |
| 193 |  | N-(2-adamantan-1-ilet)-1-pirimidin-2-il-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida                                  | 420,22 | 1,37           | *                |
| 194 |  | N-[[[(2R)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]hept-2-il]metil]-1-pirimidin-2-il-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida     | 394,20 | 1,33           | *                |

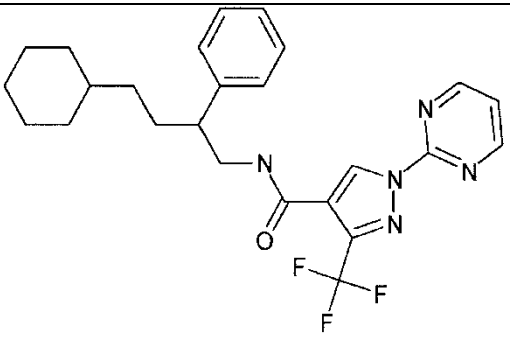
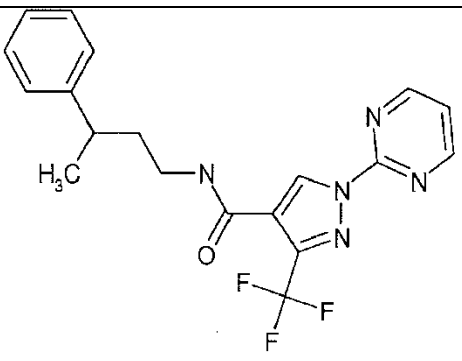
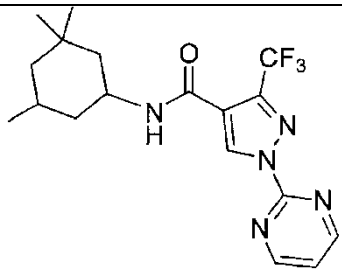
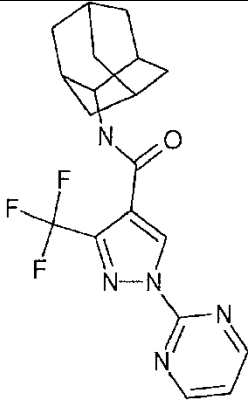
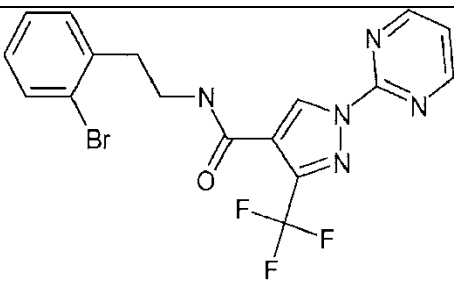
|     | Compuesto                                                                           | Nombre                                                                                                           | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 195 |    | N-([1-(4-clorofenil)ciclohexil]metil)-1-pirimidin-2-il-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida               | 464,16 | 1,37           | *                |
| 196 |    | 1-pirimidin-2-il-3-(trifluorometil)-N-([1-(4-(trifluorometil)fenil]ciclohexil]metil)-1H-pirazol-4-carboxamida    | 498,18 | 1,36           | *                |
| 197 |   | N-([4-(4-clorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il]metil)-1-pirimidin-2-il-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida | 466,14 | 1,25           | *                |
| 198 |  | N-([1-(morfolin-4-il]ciclohexil]metil)-1-pirimidin-2-il-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida              | 439,22 | 1,05           | *                |
| 199 |  | N-([1-(4-metoxifenil]ciclohexil]metil)-1-pirimidin-2-il-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida              | 460,20 | 1,33           | *                |



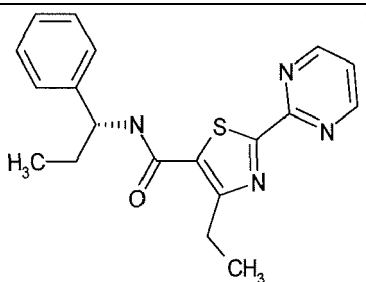
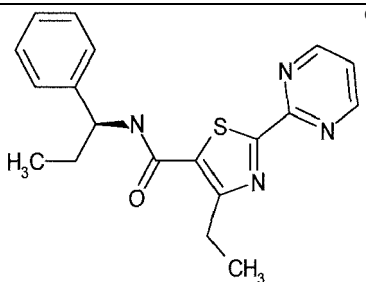
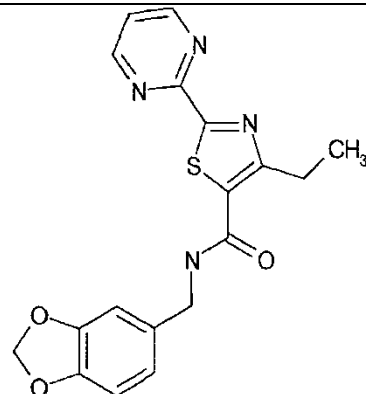
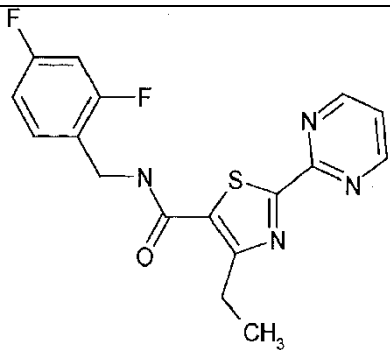
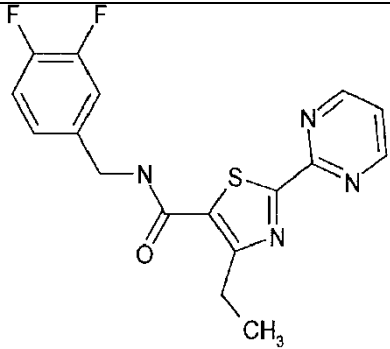
|     | Compuesto                                                                           | Nombre                                                                                                     | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 200 |    | N-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]pentil}-1-pirimidin-2-il-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida | 486,18 | 1,36           | *                |
| 201 |   | N-[2-(4-clorofenil)pentil]-1-pirimidin-2-il-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida                    | 438,15 | 1,33           | *                |
| 202 |  | N-[2-(4-clorofenil)propil]-1-pirimidin-2-il-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida                    | 410,13 | 1,28           | *                |
| 203 |  | N-(4-metil-2-piridin-3-ilpentil)-1-pirimidin-2-il-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida              | 419,19 | 1,12           | *                |
| 204 |  | N-[[1-(4-clorofenil)ciclobut]metil]-1-pirimidin-2-il-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida           | 436,12 | 1,33           | *                |

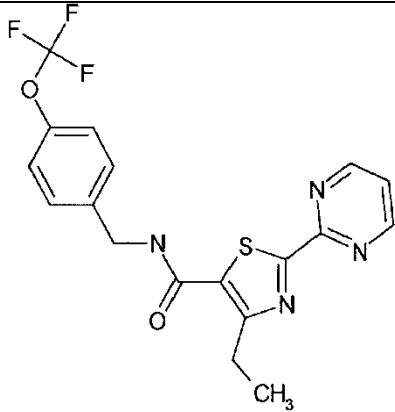
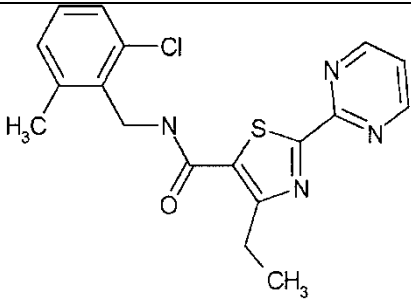
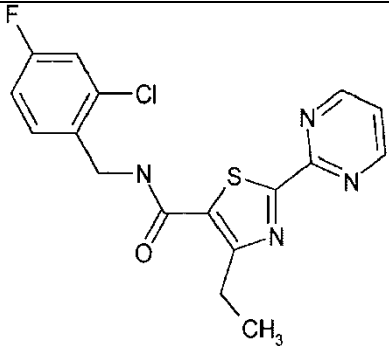
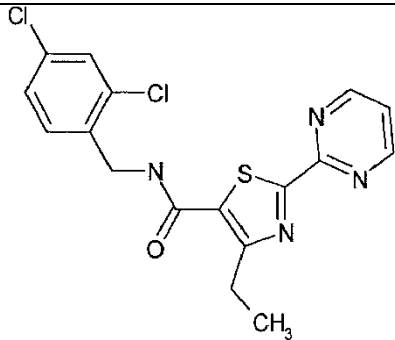
|     | Compuesto | Nombre                                                                                                  | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 205 |           | N-(2-adamantan-1-il-2-hidroxietil)-<br>1-pirimidin-2-il-3-(trifluorometil)-<br>1H-pirazol-4-carboxamida | 436,21 | 1,30           | *                |
| 206 |           | N-(3-metilbutil)-1-pirimidin-2-il-3-(<br>trifluorometil)-1H-pirazol-4-<br>carboxamida                   | 328,17 | 1,22           | *                |
| 207 |           | N-(2-fenilbutil)-1-pirimidin-2-il-3-(<br>trifluorometil)-1H-pirazol-4-<br>carboxamida                   | 390,18 | 1,27           | *                |
| 208 |           | N-(2-fenilnonil)-1-pirimidin-2-il-3-(<br>trifluorometil)-1H-pirazol-4-<br>carboxamida                   | 460,23 | 1,42           | *                |
| 209 |           | N-(4-metil-2-fenilpentil)-1-<br>pirimidin-2-il-3-(trifluorometil)-1H-<br>pirazol-4-carboxamida          | 418,20 | 1,32           | *                |

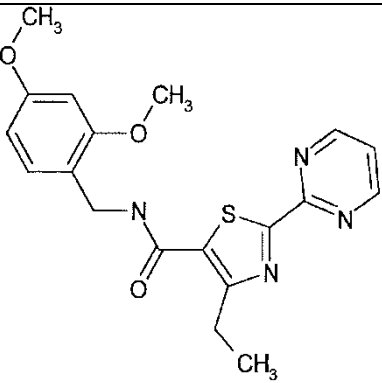
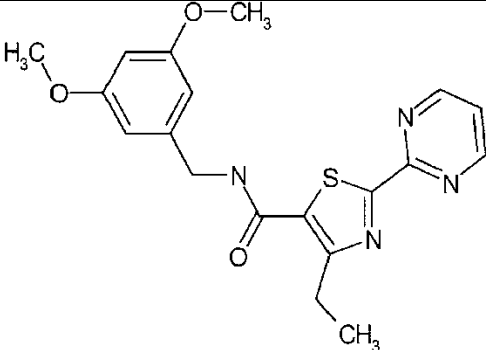
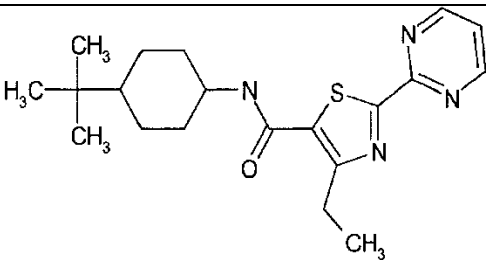
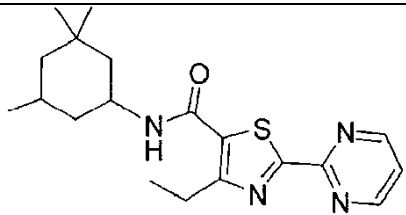
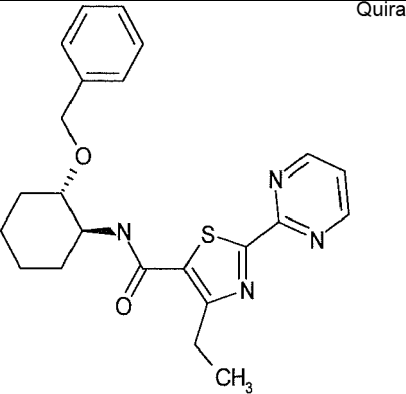
|     | Compuesto                                                                           | Nombre                                                                                       | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 210 |    | N-(3-ciclopentil-2-fenilpropil)-1-pirimidin-2-il-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida | 444,21 | 1,36           | *                |
| 211 |   | N-(2-ciclohexil-2-feniletil)-1-pirimidin-2-il-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida    | 444,21 | 1,36           | *                |
| 212 |  | N-(2-feniloctil)-1-pirimidin-2-il-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida                | 446,22 | 1,39           | *                |
| 213 |  | N-(3-ciclohexil-2-fenilpropil)-1-pirimidin-2-il-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida  | 458,22 | 1,39           | *                |

|     | Compuesto                                                                           | Nombre                                                                                     | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 214 |    | N-(4-ciclohexil-2-fenilbutil)-1-pirimidin-2-il-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida | 472,24 | 1,42           | *                |
| 215 |   | N-(3-fenilbutil)-1-pirimidin-2-il-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida              | 390,19 | 1,27           | *                |
| 216 |  | 1-pirimidin-2-il-3-(trifluorometil)-N-(3,3,5-trimetilciclohexil)-1H-pirazol-4-carboxamida  | 382,21 | 1,31           | *                |
| 217 |  | N-adamantan-2-il-1-pirimidin-2-il-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida              | 392,18 | 1,32           | *                |
| 218 |  | N-[2-(2-bromofenil)etil]-1-pirimidin-2-il-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida      | 440,05 | 1,26           | *                |

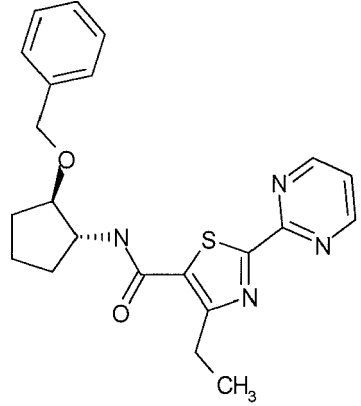
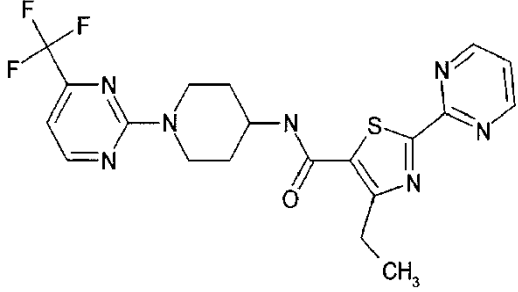
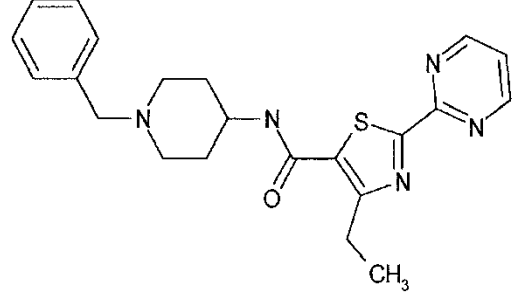
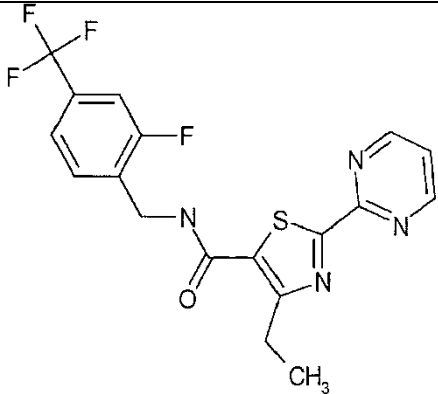
|     | Compuesto | Nombre                                                                                         | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 219 |           | 4-etil-N-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida           | 408,18 | 1,1            | *                |
| 220 |           | 4-etil-N-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]pentil}-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida | 463,16 | 1,37           | *                |
| 221 |           | N-(3,4-diclorobencil)-4-etil-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida                         | 393,03 | 1,3            |                  |
| 222 |           | N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4-etil-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida                 | 351,13 | 1,26           |                  |
| 223 |           | 4-etil-N-(4-metilciclohexil)-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida                         | 331,16 | 1,28           |                  |

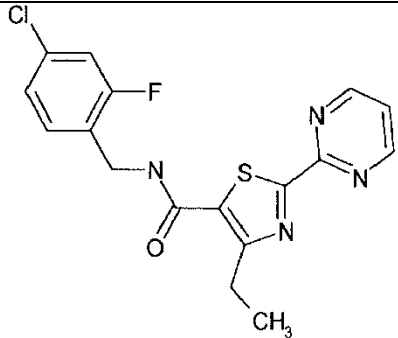
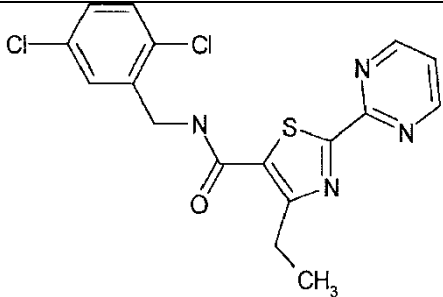
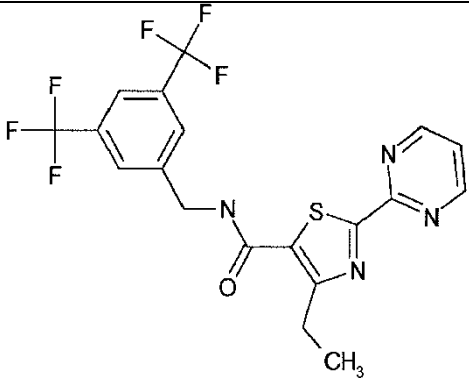
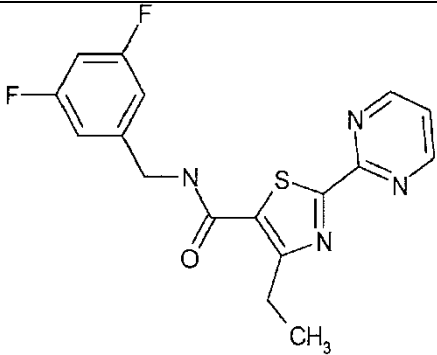
|     | Compuesto                                                                                       | Nombre                                                                         | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 224 |  <p>Quiral</p> | 4-etil-N-[(1R)-1-fenilpropil]-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida        | 353,15 | 1,25           |                  |
| 225 |  <p>Quiral</p> | 4-etil-N-[(1S)-1-fenilpropil]-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida        | 353,15 | 1,25           |                  |
| 226 |               | N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-4-etil-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida | 369,11 | 1,2            |                  |
| 227 |              | N-(2,4-difluorobencil)-4-etil-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida        | 361,10 | 1,23           |                  |
| 228 |              | N-(3,4-difluorobencil)-4-etil-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida        | 361,10 | 1,24           |                  |

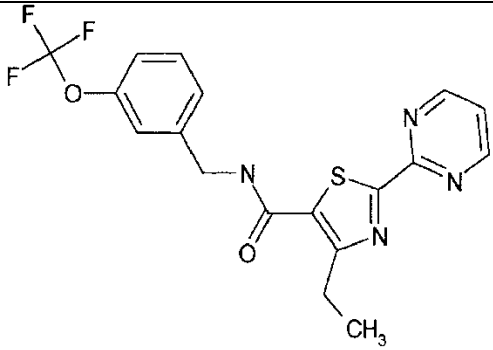
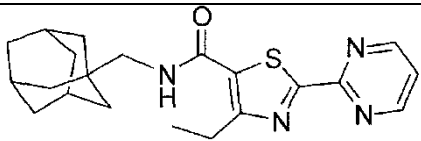
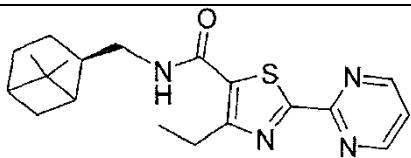
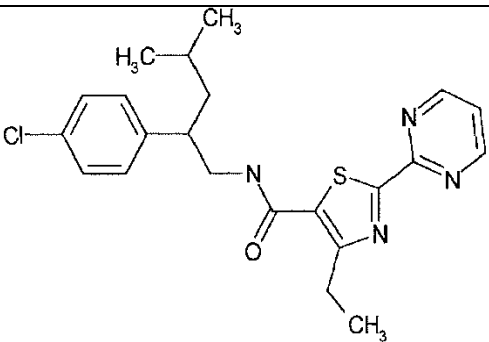
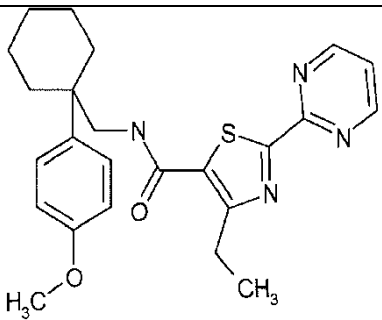
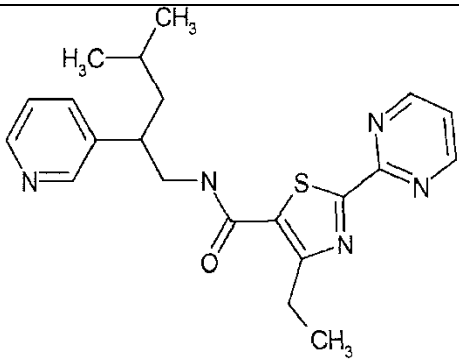
|     | Compuesto                                                                           | Nombre                                                                         | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 229 |    | 4-etil-2-pirimidin-2-il-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]-1,3-tiazol-5-carboxamida | 409,10 | 1,28           |                  |
| 230 |   | N-(2-cloro-6-metilbencil)-4-etil-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida     | 373,10 | 1,27           |                  |
| 231 |  | N-(2-cloro-4-fluorobencil)-4-etil-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida    | 377,08 | 1,27           | *                |
| 232 |  | N-(2,4-diclorobencil)-4-etil-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida         | 393,04 | 1,31           |                  |

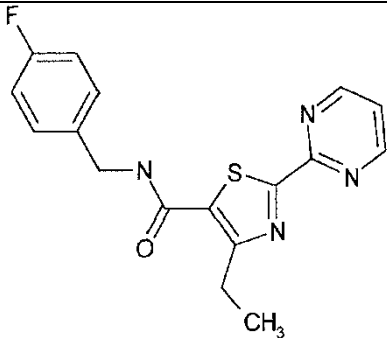
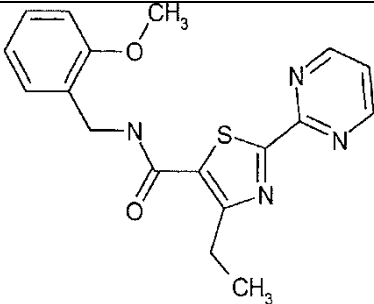
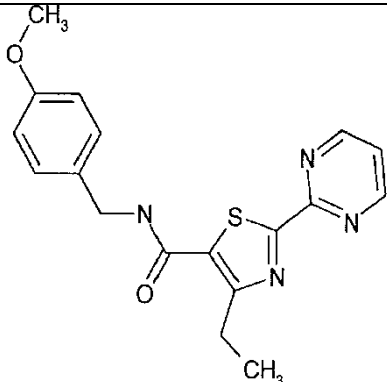
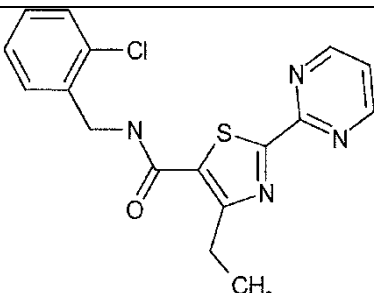
|     | Compuesto                                                                           | Nombre                                                                               | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 233 |    | N-(2,4-dimetoxibencil)-4-etil-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida              | 385,14 | 1,22           |                  |
| 234 |   | N-(3,5-dimetoxibencil)-4-etil-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida              | 385,15 | 1,21           |                  |
| 235 |  | N-(4-terc-butilciclohexil)-4-etil-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida          | 373,21 | 1,37           |                  |
| 236 |  | 4-etil-2-pirimidin-2-il-N-(3,3,5-trimetilciclohexil)-1,3-tiazol-5-carboxamida        | 359,20 | 1,34           | *                |
| 237 |  | N-[(1S,2S)-2-(benciloxi)ciclohexil]-4-etil-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida | 423,18 | 1,27           |                  |

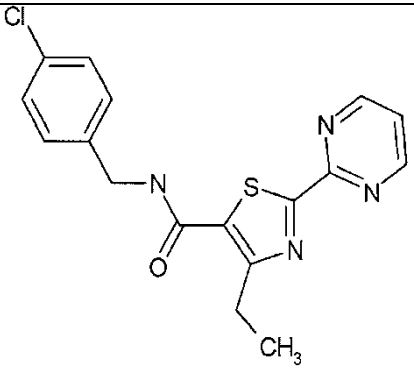
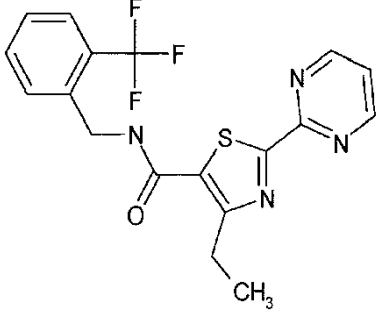
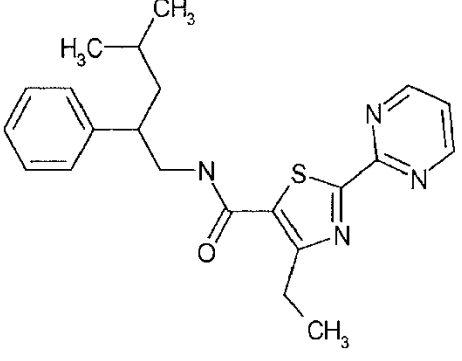
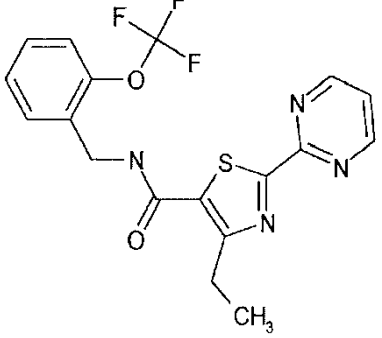


|     | Compuesto                                                                                       | Nombre                                                                                                  | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 238 | <p>Quiral</p>  | N-[(1R,2R)-2-(benzyloxi)ciclopentil]-4-etil-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida                   | 409,18 | 1,28           |                  |
| 239 |               | 4-etil-2-pirimidin-2-il-N-[1-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida | 464,14 | 1,3            |                  |
| 240 |              | N-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-etil-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida                             | 408,20 | 1,09           |                  |
| 241 |              | 4-etil-N-[2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil]-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida                  | 411,10 | 1,29           |                  |

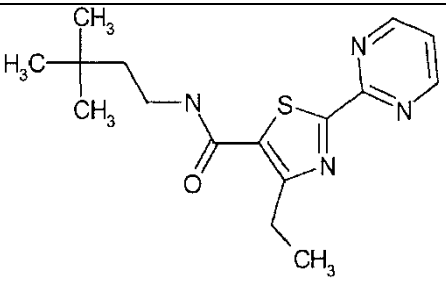
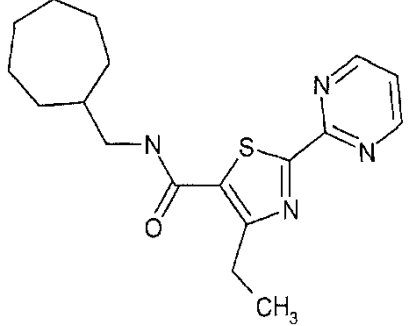
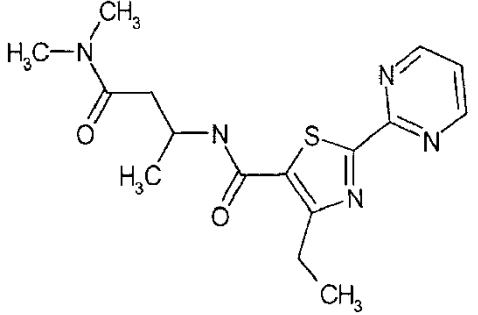
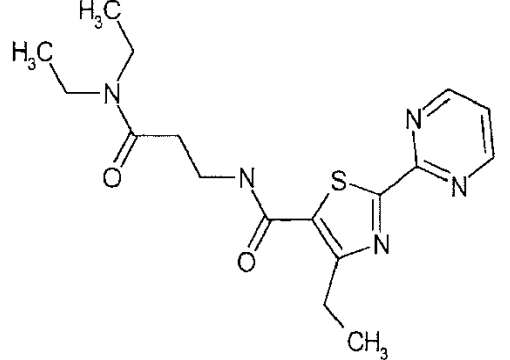
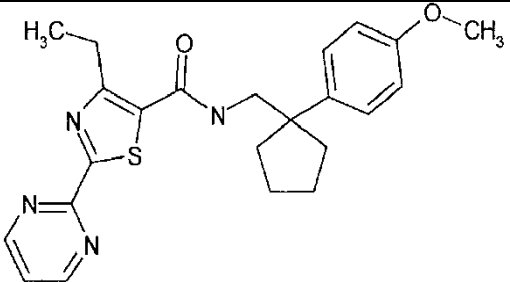
|     | Compuesto                                                                           | Nombre                                                                             | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 242 |    | N-(4-cloro-2-fluorobencil)-4-etil-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida        | 377,08 | 1,27           |                  |
| 243 |    | N-(2,5-diclorobencil)-4-etil-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida             | 393,04 | 1,29           |                  |
| 244 |   | N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-4-etil-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida | 461,08 | 1,33           |                  |
| 245 |  | N-(3,5-difluorobencil)-4-etil-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida            | 361,11 | 1,24           |                  |

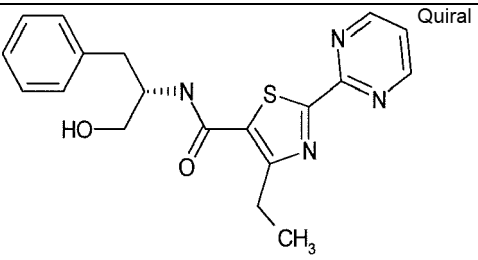
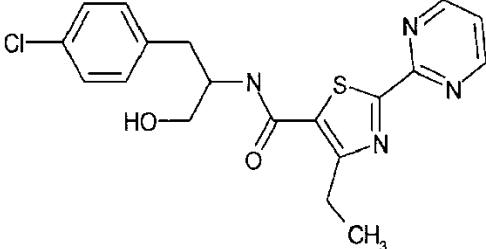
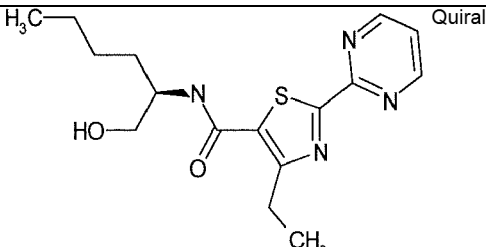
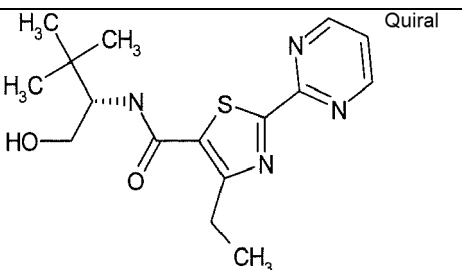
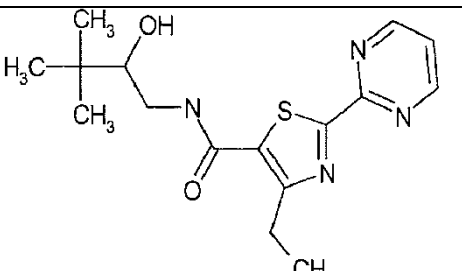
|     | Compuesto                                                                           | Nombre                                                                                            | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 246 |    | 4-etil-2-pirimidin-2-il-N-[3-(trifluorometoxi)bencil]-1,3-tiazol-5-carboxamida                    | 409,10 | 1,28           |                  |
| 247 |    | N-(adamantan-1-ilmetil)-4-etil-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida                          | 383,20 | 1,36           | *                |
| 248 |    | N-([(2R)-6,6-dimetilbicio[3.1.1]hept-2-il]metil)-4-etil-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida | 371,20 | 1,35           | *                |
| 249 |  | N-[2-(4-clorofenil)-4-metilpentil]-4-etil-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida               | 429,14 | 1,37           | *                |
| 250 |  | 4-etil-N-([1-(4-metoxifenil)ciclohexil]metil)-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida           | 437,20 | 1,35           | *                |
| 251 |  | 4-etil-N-(4-metil-2-piridin-3-ilpentil)-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida                 | 396,20 | 1,13           |                  |

|     | Compuesto                                                                           | Nombre                                                              | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 252 |    | 4-etil-N-(4-fluorobencil)-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida | 343,12 | 1,22           |                  |
| 253 |    | 4-etil-N-(2-metoxibencil)-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida | 355,14 | 1,22           |                  |
| 254 |   | 4-etil-N-(4-metoxibencil)-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida | 355,14 | 1,2            |                  |
| 255 |  | N-(2-clorobencil)-4-etil-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida  | 359,09 | 1,24           |                  |

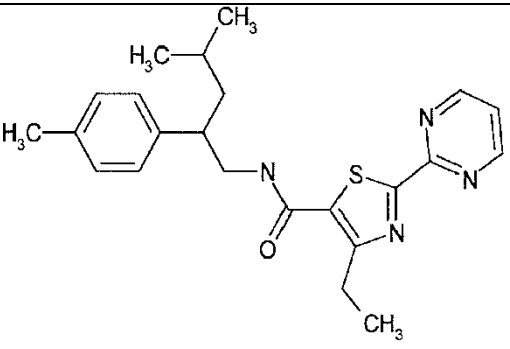
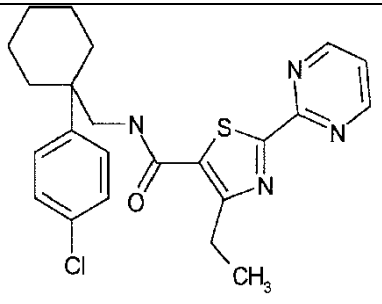
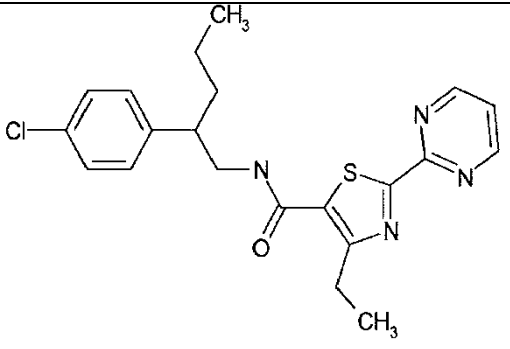
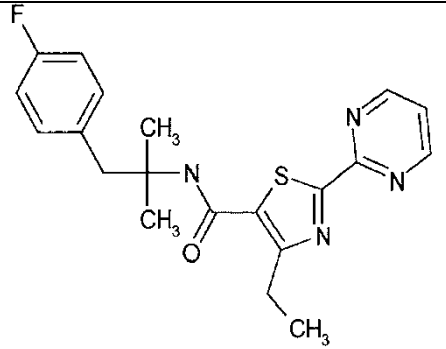
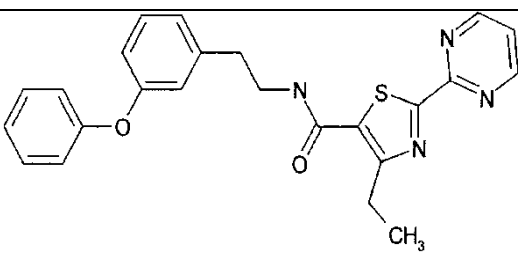
|     | Compuesto                                                                           | Nombre                                                                         | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 256 |    | N-(4-clorobencil)-4-etil-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida             | 359,09 | 1,26           |                  |
| 257 |   | 4-etil-2-pirimidin-2-il-N-[2-(trifluorometil)bencil]-1,3-tiazol-5-carboxamida  | 393,11 | 1,26           |                  |
| 258 |  | 4-etil-N-(4-metil-2-fenilpentil)-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida     | 395,20 | 1,33           | *                |
| 259 |  | 4-etil-2-pirimidin-2-il-N-[2-(trifluorometoxi)bencil]-1,3-tiazol-5-carboxamida | 409,09 | 1,27           |                  |

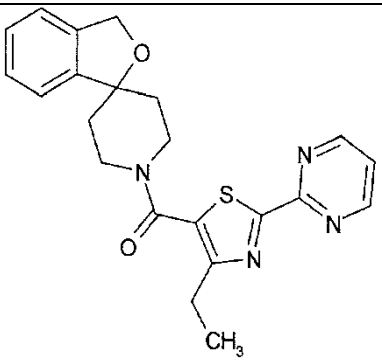
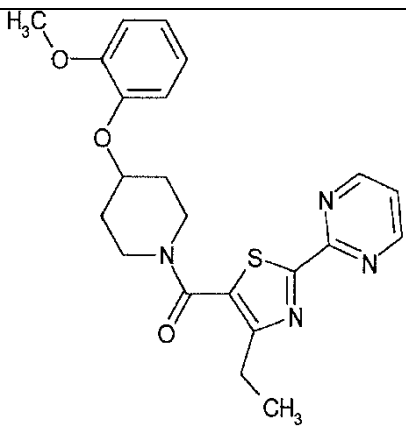
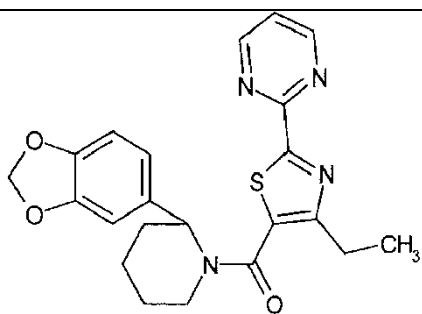
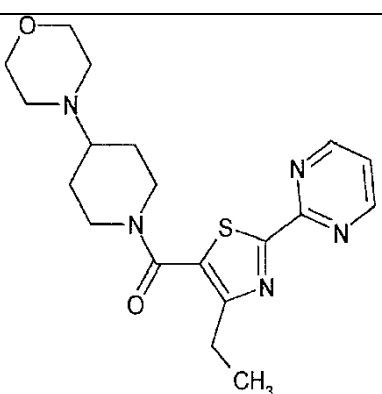
|     | Compuesto | Nombre                                                                        | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-----------|-------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 260 |           | N-[3-(difluorometoxi)encil]-4-etil-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida  | 391,11 | 1,22           |                  |
| 261 |           | N-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-4-etil-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida | 407,05 | 1,31           |                  |
| 262 |           | 4-etil-N-(2-piridin-4-iletil)-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida       | 340,14 | 1              |                  |
| 263 |           | N-[(4-etil-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-beta-alaninato de etilo | 335,13 | 1,15           |                  |
| 264 |           | 4-etil-N-(2-morfolin-4-ilencil)-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida     | 410,16 | 1,21           |                  |

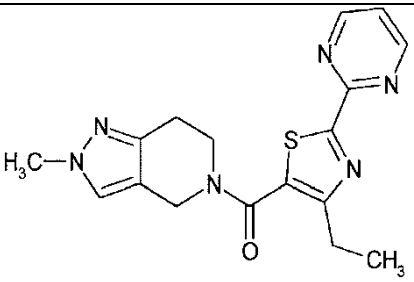
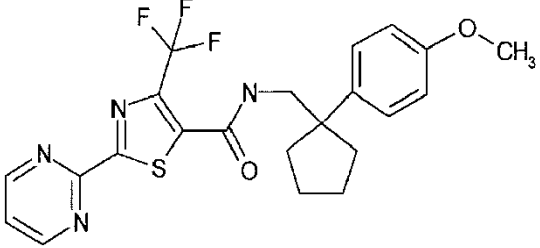
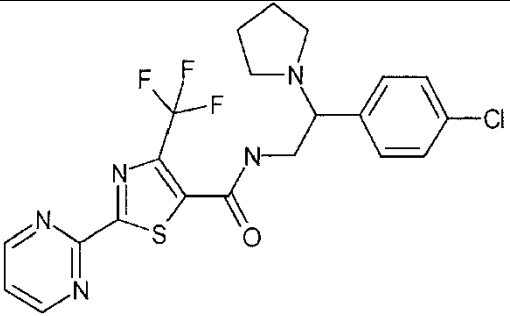
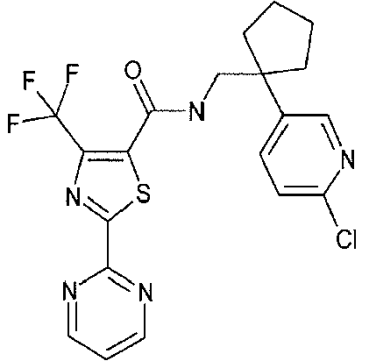
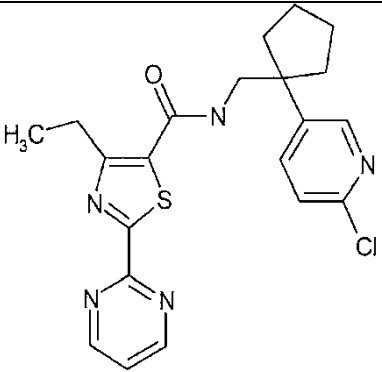
|     | Compuesto                                                                           | Nombre                                                                                    | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 265 |    | N-(3,3-dimetilbutil)-4-etil-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida                     | 319,17 | 1,28           |                  |
| 266 |    | N-(cicloheptilmetil)-4-etil-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida                     | 345,19 | 1,31           |                  |
| 267 |   | N-[3-(dimetilamino)-1-metil-3-oxopropil]-4-etil-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida | 348,16 | 1,1            |                  |
| 268 |  | N-[3-(dietilamino)-3-oxopropil]-4-etil-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida          | 362,18 | 1,16           |                  |
| 269 |  | 4-etil-N-[[1-(4-metoxifenil)ciclopentil]metil]-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida  | 423,18 | 1,33           | *                |

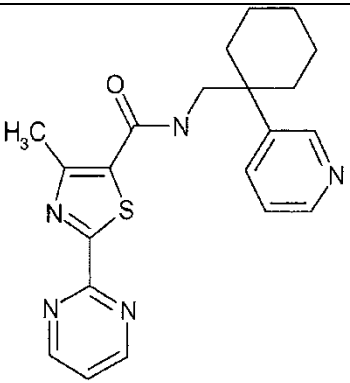
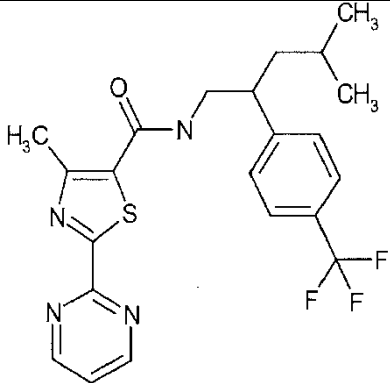
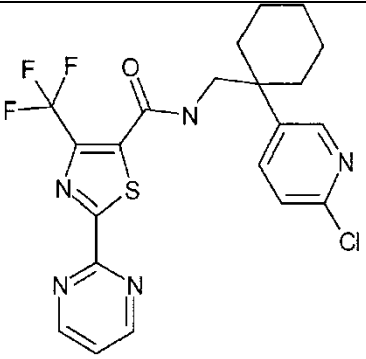
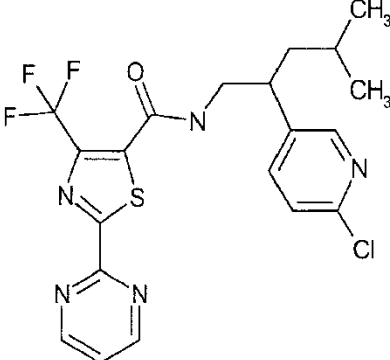
|     | Compuesto                                                                           | Nombre                                                                                       | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 270 |    | N-[(1S)-1-bencil-2-hidroxi-etil]-4-etil-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida            | 369,20 | 1,18           |                  |
| 271 |    | N-[1-(4-clorobencil)-2-hidroxi-etil]-4-etil-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida        | 403,16 | 1,23           |                  |
| 272 |   | 4-etil-N-[(1R)-1-(hidroximetil)pentil]-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida             | 335,21 | 1,2            |                  |
| 273 |  | 4-etil-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil]-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida | 335,21 | 1,18           |                  |
| 274 |  | 4-etil-N-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida              | 335,21 | 1,2            |                  |



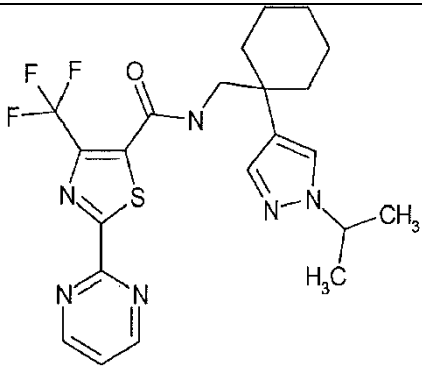
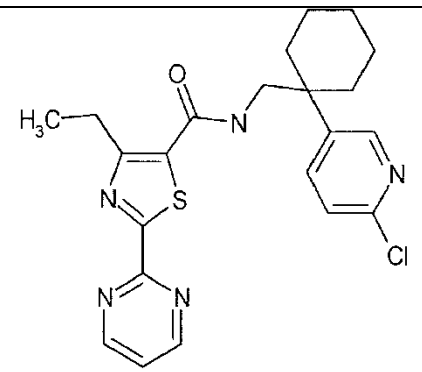
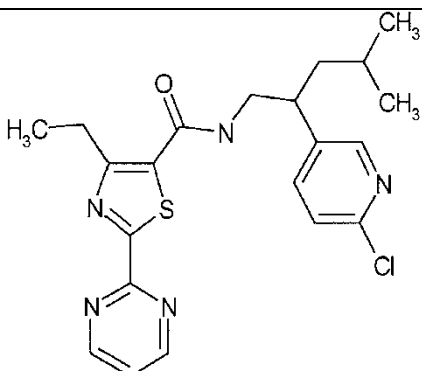
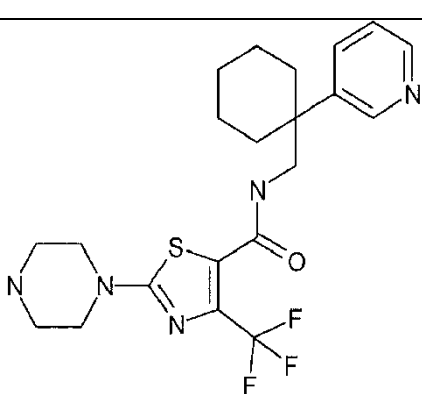
|     | Compuesto                                                                           | Nombre                                                                                 | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 275 |    | 4-etil-N-[4-metil-2-(4-metilfenil)pentil]-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida    | 409,25 | 1,37           | *                |
| 276 |    | N-[[1-(4-clorofenil)ciclohexil]metil]-4-etil-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida | 441,20 | 1,38           | *                |
| 277 |   | N-[2-(4-clorofenil)pentil]-4-etil-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida            | 415,16 | 1,35           | *                |
| 278 |  | 4-etil-N-[2-(4-fluorofenil)-1,1-dimetiletil]-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida | 385,19 | 1,29           |                  |
| 279 |  | 4-etil-N-[2-(3-fenoxifenil)etil]-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida             | 431,17 | 1,32           |                  |

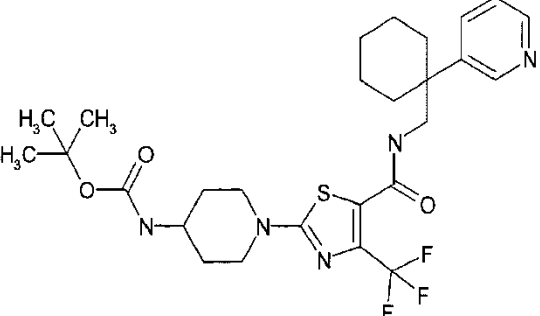
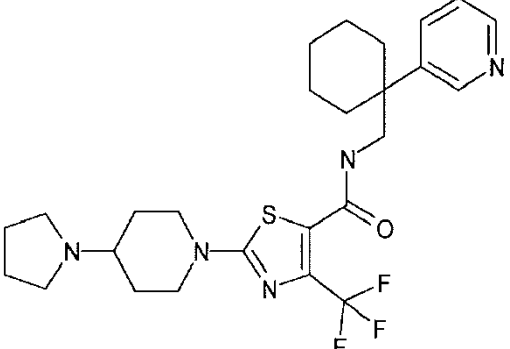
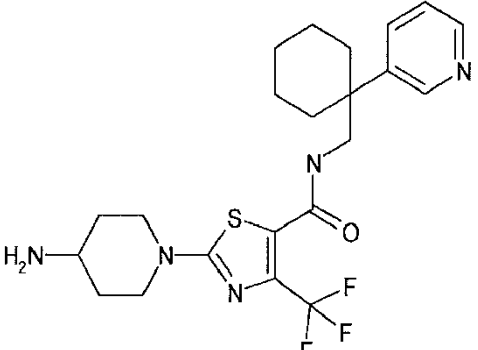
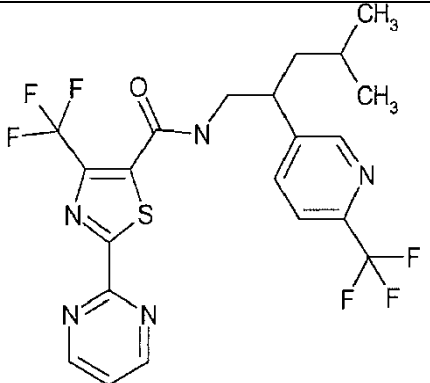
|     | Compuesto                                                                           | Nombre                                                                                          | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 280 |    | 1'-[(4-etil-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] | 407,17 | 1,28           |                  |
| 281 |   | 2-(4-etil-5-{[4-(2-metoxifenoxi)piperidin-1-il]carbonil}-1,3-tiazol-2-il)pirimidina             | 425,18 | 1,24           |                  |
| 282 |  | 2-(5-{[2-(1,3-benzodioxol-5-il)piperidin-1-il]carbonil}-4-etil-1,3-tiazol-2-il)pirimidina       | 423,16 | 1,29           |                  |
| 283 |  | 4-{1-[(4-etil-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-il)carbonil]piperidin-4-il}morfolina                | 388,22 | 0,64           |                  |

|     | Compuesto                                                                           | Nombre                                                                                                     | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 284 |    | 5-[(4-etil-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazol[4,3-c]piridina | 355,16 | 1,1            |                  |
| 285 |    | N-[[1-(4-metoxifenil)ciclopentil]metil]-2-pirimidin-2-il-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida       | 463,17 | 1,31           | *                |
| 286 |   | N-[2-(4-clorofenil)-2-pirrolidin-1-iletil]-2-pirimidin-2-il-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida    | 482,14 | 1,13           | *                |
| 287 |  | N-[[1-(6-cloropiridin-3-il)ciclopentil]metil]-2-pirimidin-2-il-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida | 468,09 | 1,26           | *                |
| 288 |  | N-[[1-(6-cloropiridin-3-il)ciclopentil]metil]-4-etil-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida             | 428,15 | 1,26           | *                |

|     | Compuesto                                                                           | Nombre                                                                                                    | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 289 |    | 4-metil-N-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida                     | 394,23 | 1,08           | *                |
| 290 |   | 4-metil-N-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]pentil}-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida           | 449,16 | 1,36           | *                |
| 291 |  | N-{[1-(6-cloropiridin-3-il)ciclohexil]metil}-2-pirimidin-2-il-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida | 482,11 | 1,28           | *                |
| 292 |  | N-[2-(6-cloropiridin-3-il)-4-metilpentil]-2-pirimidin-2-il-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida    | 470,12 | 1,28           | *                |

|     | Compuesto | Nombre                                                                                                      | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 293 |           | 2-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida   | 463,14 | 1,16           | *                |
| 294 |           | 2-morfolin-4-il-N-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida             | 455,20 | 1,12           | *                |
| 295 |           | 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-N-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida | 469,20 | 1,11           | *                |
| 296 |           | N-[(1-piperidin-1-ilciclohexil)metil]-2-pirimidin-2-il-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida          | 454,21 | 1,1            | *                |

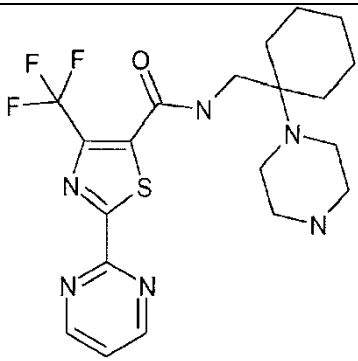
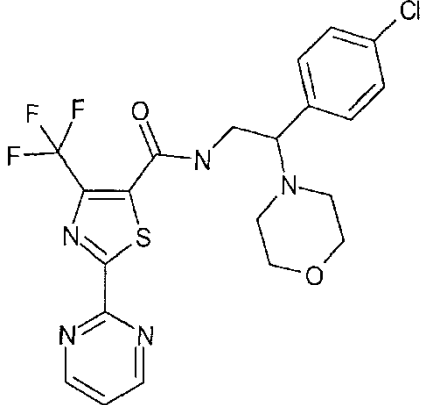
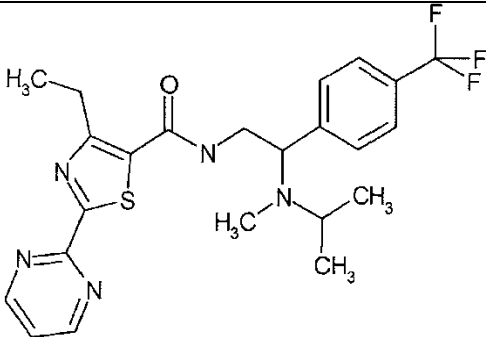
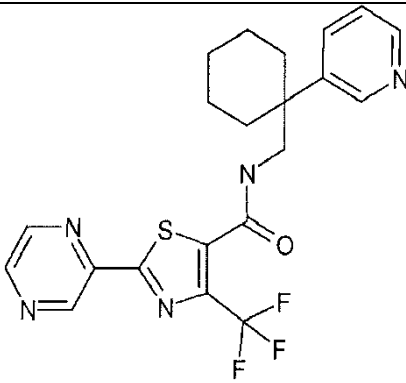
|     | Compuesto                                                                           | Nombre                                                                                                            | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 297 |    | N-[[1-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]metil]-2-pirimidin-2-il-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida | 479,20 | 1,27           | *                |
| 298 |   | N-[[1-(6-cloropiridin-3-il)ciclohexil]metil]-4-etil-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida                     | 442,17 | 1,27           | *                |
| 299 |  | N-[2-(6-cloropiridin-3-il)-4-metilpentil]-4-etil-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida                        | 430,17 | 1,28           | *                |
| 300 |  | 2-piperazin-1-il-N-[(1-piridin-3-il)ciclohexil]metil]-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida                 | 454,22 | 1,04           | *                |

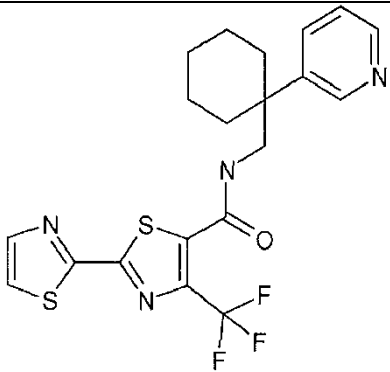
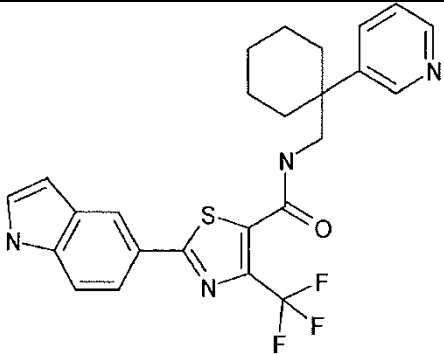
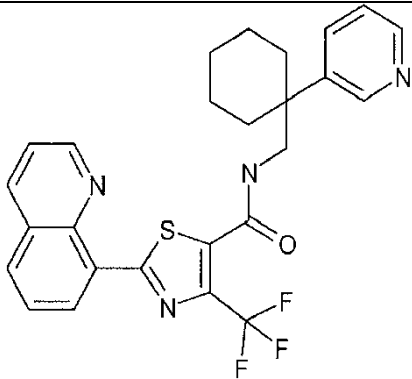
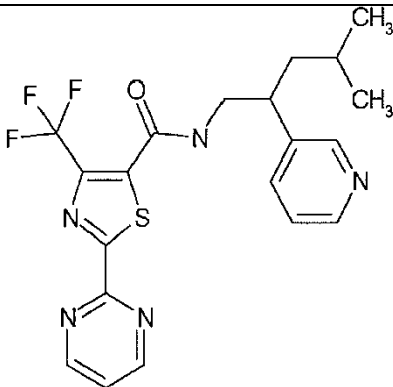
|     | Compuesto                                                                           | Nombre                                                                                                                       | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 301 |    | {1-[5-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]carbamoil]-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-4-il}carbamato de terc-butilo | 568,27 | 1,2            | *                |
| 302 |   | N-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]-2-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida          | 522,28 | 1,06           | *                |
| 303 |  | 2-(4-aminopiperidin-1-il)-N-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida                    | 468,26 | 0,99           | *                |
| 304 |  | N-{4-metil-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pentil}-2-pirimidin-2-il-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida            | 504,22 | 1,24           | *                |

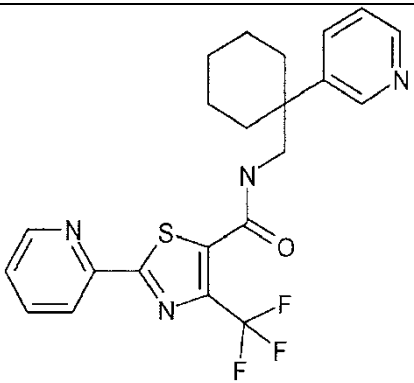
|     | Compuesto | Nombre                                                                                                      | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 305 |           | 4-etil-N-{4-metil-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pentil}-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida       | 464,25 | 1,24           | *                |
| 306 |           | 4-metil-N-{4-metil-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pentil}-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida      | 450,23 | 1,22           | *                |
| 307 |           | 2-(6-oxopiridazin-1(6H)-il)-N-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida | 464,14 | 1,02           | *                |
| 308 |           | N-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida   | 437,15 | 1,05           | *                |



|     | Compuesto | Nombre                                                                                                      | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 309 |           | N-[(1-(piridin-3-ilciclohexil)metil]-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida  | 437,14 | 1,06           | *                |
| 310 |           | N-[(1-(piridin-3-ilciclohexil)metil]-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida  | 437,16 | 1,05           | *                |
| 311 |           | 4-metil-2-piridin-3-il-N-[(1-(piridin-3-ilciclohexil)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida                        | 393,21 | 1,02           | *                |
| 312 |           | N-[[1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil]metil]-2-pirimidin-2-il-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida | 469,21 | 1,06           | *                |

|     | Compuesto                                                                           | Nombre                                                                                                         | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 313 |    | N-[(1-piperazin-1-yl)cyclohexyl]methyl-2-pyrimidin-2-yl-4-(trifluoromethyl)-1,3-thiazol-5-carboxamida          | 455,19 | 1,05           | *                |
| 314 |   | N-[2-(4-clorofenil)-2-morfolin-4-iletíl]-2-pirimidin-2-il-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida          | 498,14 | 1,06           | *                |
| 315 |  | 4-etil-N-{2-[isopropil(metil)amino]-2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida | 478,19 | 1,08           | *                |
| 316 |  | 2-pirazin-2-il-N-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida                 | 448,17 | 1,08           | *                |

|     | Compuesto                                                                           | Nombre                                                                                            | MS     | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|------------------|
| 317 |    | N-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]-4-(trifluorometil)-2,2'-bis-1,3-tiazol-5-carboxamida          | 453,13 | 1,1            | *                |
| 318 |   | 2-(1H-indol-5-il)-N-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida | 485,20 | 1,13           | *                |
| 319 |  | N-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]-2-quinolin-8-il-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida   | 497,20 | 1,16           | *                |
| 320 |  | N-(4-metil-2-piridin-3-ilpentil)-2-pirimidin-2-il-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida     |        |                | *                |

|     | Compuesto                                                                         | Nombre                                                                                         | MS | R <sub>T</sub> | Cl <sub>50</sub> |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----------------|------------------|
| 321 |  | 2-piridin-2-il-N-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida |    |                | *                |

## Ejemplo 4

## Ensayo de movilización de calcio de P2X7

5 Este ejemplo ilustra ensayos de movilización de calcio representativos para usar para evaluar la actividad agonista y antagonista de compuestos de ensayo.

## A. Ensayo de alto rendimiento de receptores P2X7

10 Células SH-SY5Y, número en ATCC CRL-2266 (American Type Culture Collection, Manassas, VA), se cultivan en medio DMEM/alto complementado con FBS al 10% y HEPES 10 mM (Invitrogen Corp., Carlsbad, CA) en 5% de CO<sub>2</sub> y a 37°C. Un día antes del experimento, las células se ponen en placas con una densidad de 100.000 células/pocillo en una placa TC de 96 pocillos negra/transparente (Corning® Costar®, Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO). Al principio del experimento el medio de cultivo se retira y las células se incuban con 50 µl de colorante Fluo-4 AM 2,3 µM (Invitrogen Corp.) en la solución de ensayo (KCl 5 mM, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O 9,6 mM, HEPES 25 mM, sacarosa 280 mM, glucosa 5 mM, y CaCl<sub>2</sub> 0,5 mM; el pH se ajusta a 7,4 con NaOH) durante una hora a 37°C. Después de una hora de incubación con colorante, los pocillos se aclaran una vez con 50 µl de solución de ensayo y después se incuban durante 1 hora a temperatura ambiente con 100 µl de solución de ensayo que contiene el compuesto de ensayo. La concentración final del compuesto de ensayo en general está en el intervalo de 1 a 2500 nM; para las células de control positivo no se añade compuesto de ensayo. Después de una hora de incubación, las placas se transfieren a un instrumento FLIPR<sup>TETRA</sup> (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) para el análisis de movilización de calcio.

20 Para determinar la actividad antagonista, 50 µl del agonista de P2X<sub>7</sub> 5'-trifosfato de (2'(3')-O-(4-benzoyl-benzoyl)adenosina (BzATP; Sigma-Aldrich) en la solución de ensayo se transfieren a la placa usando el FLIPR, de modo que la concentración final de agonista es 80 µM (aproximadamente CE<sub>50</sub>). En células de control negativo, se añaden 50 µl de solución de ensayo sin agonista en esta etapa. Se mide entonces la señal de fluorescencia máxima a lo largo de un periodo de 2 minutos.

25 Los datos se analizan como sigue. Primero, la respuesta máxima media en unidades relativas de fluorescencia (RFU) de los pocillos de control negativo (sin agonista) se resta de la respuesta máxima detectada para cada uno de los otros pocillos experimentales. Segundo, se calcula la respuesta máxima en RFU para los pocillos de control positivo (pocillos con agonista). Después, se calcula el porcentaje de inhibición para cada compuesto usando la ecuación:

30 Porcentaje de inhibición = 100 - 100 x (Señal máxima en células de ensayo / señal máxima en células de control)

Los datos de % de inhibición se representan gráficamente en función de la concentración de compuesto de ensayo y se determina la Cl<sub>50</sub> del compuesto de ensayo usando una regresión lineal en la que x es ln(concentración del compuesto de ensayo) e y es ln(porcentaje de inhibición/(100-porcentaje de inhibición)). Los datos con un porcentaje de inhibición que es mayor que 90% o menor que 15% se rechazan y no se usan en la regresión. La Cl<sub>50</sub> es e<sup>(-ordenada en el origen/pendiente)</sup>

Alternativamente, se puede usar un ajuste sigmoideal, tal como el logrado usando el programa KALEIDAGRAPH (Synergy Software, Reading, PA), que determina el mejor ajuste de los datos a la ecuación:

$$y = m_1 * (1/(1+(m_2/m_0)^{m_3}))$$

40 donde y es el porcentaje de inhibición, m<sub>0</sub> es la concentración del agonista, m<sub>1</sub> es las RFU máxima, m<sub>2</sub> corresponde a la Cl<sub>50</sub> del compuesto de ensayo (la concentración necesaria para proporcionar una disminución de 50%, con

respecto a la respuesta observada en presencia de agonista y sin antagonista) y  $m_3$  es el coeficiente de Hill.

Para los antagonistas del receptor P2X<sub>7</sub>, la  $CI_{50}$  calculada preferiblemente es inferior a 20 micromolar, más preferiblemente inferior a 10 micromolar, incluso más preferiblemente inferior a 5 micromolar y lo más preferiblemente inferior a 1 micromolar.

- 5 Se llevan a cabo ensayos similares en ausencia de agonista añadido para determinar la actividad agonista de los compuestos de ensayo. En dichos ensayos, se determina la capacidad de un compuesto de ensayo para actuar como un agonista del receptor P2X<sub>7</sub> midiendo la respuesta de fluorescencia producida por el compuesto de ensayo en función de la concentración de compuesto. Los antagonistas del receptor P2X<sub>7</sub> que no presentan actividad agonista detectable no producen respuesta de fluorescencia detectable a una concentración de 2.500 nM.

#### 10 B. Ensayo de electrofisiología para receptores P2X<sub>7</sub>

Células SH-SY5Y se cultivan en medio DMEM/alto complementado con FBS al 10% y HEPES 10 mM (Invitrogen Corp., Carlsbad, CA) en 5% de CO<sub>2</sub> y a 37°C, y se dividen en 12 cubreobjetos redondos de 12 mm recubiertos con poli-D-lisina (PDL) (BD Biosciences, San Jose, CA) en una placa de 35 mm con una densidad de 130K células/placa un día antes del experimento. Los registros de pinzamiento de voltaje de células enteras se hacen con el amplificador Axopatch-200B (Axon Instruments, Foster City, CA). Los electrodos de registro se extraen de pipetas de borosilicato (World Precision Instruments, Sarasota, FL) en un extractor horizontal (Sutter Instrument Model P-87) y tienen resistencias en el intervalo de 2 a 3 MΩ cuando se vuelven a llenar con solución interna. Todos los protocolos de voltaje se generan usando el programa pClamp 8 (Axon Instruments). Los datos se digitalizan a 1 o 5 kHz y se registran en un PC para el posterior análisis. Los datos se analizan usando los programas Clampfit (Axon Instruments), Excel (Microsoft, Redmond, WA), y Origin (MicroCal, LLC; Northampton, MA). Todos los registros de células enteras se llevan a cabo a temperatura ambiente. La solución interna contiene (en mM): KF 100, KCl 40, NaCl 5, EGTA 10 y HEPES 10 (pH = 7,4 ajustado con KOH). La solución externa contiene NaCl 70 mM, CaCl<sub>2</sub> 0,3 mM, KCl 5 mM, HEPES 20 mM, glucosa 10 mM, y sacarosa 134 mM (pH = 7,4 ajustado con NaOH). Todos los productos químicos son de Sigma, salvo que se indique otra cosa.

- 25 El receptor P2X<sub>7</sub> se activa mediante 200 μM del agonista de P2X<sub>7</sub>, BzATP. A un potencial de mantenimiento de -80 mV, se registra la corriente hacia dentro activada en presencia y ausencia del compuesto de ensayo. Después, se calcula el porcentaje de inhibición para cada compuesto ensayado usando la ecuación:

$$\% \text{ de inhibición} = 100 - 100 \times (\text{Amplitud de corriente en el compuesto} / \text{amplitud de corriente en el control})$$

- 30 Para determinar electrofisiológicamente la  $CI_{50}$  de un compuesto de ensayo para el receptor P2X<sub>7</sub>, se ensayan varias concentraciones del compuesto y se calculan sus inhibiciones en corrientes de P2X<sub>7</sub> como antes. Esta curva de dosis-respuesta se ajusta mejor usando el programa Origin (Microcal, MA) con la siguiente ecuación:

$$\text{Porcentaje de inhibición} = 100 / (1 + (CI_{50}/C)^N)$$

donde C es la concentración del antagonista, N es el coeficiente de Hill, y  $CI_{50}$  representa el valor de  $CI_{50}$  del compuesto contra receptores P2X<sub>7</sub>.

#### 35 Ejemplo 5

Ensayo de hiperalgesia mecánica inducida por carragenano (presión en la pata) para determinar el alivio del dolor

Este ejemplo ilustra un método representativo de evaluar el grado de alivio del dolor proporcionado por un compuesto de ensayo.

- 40 Ratas macho Sprague Dawley (200-300 g; obtenidas de Harlan Sprague Dawley, Inc., Indianapolis, IN) se alojan con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h con acceso a alimento y agua a voluntad. Para el ensayo, para todos los animales se lleva a cabo la habituación una vez, valores iniciales dos veces y ensayo una vez, llevándose a cabo cada procedimiento en un día separado. Antes del procedimiento de cada día, se deja que los animales se aclimaten durante al menos 1 hora en la habitación de ensayo antes de empezar el procedimiento. Para la habituación, cada animal está restringido ligeramente con cada pata trasera extendida consecutivamente en frente del animal como es necesario para el ensayo. Este procedimiento se lleva a cabo alternando las patas traseras y se repite tres veces para cada pata trasera. Después los animales se someten a la determinación del primer valor inicial, segundo valor inicial y al ensayo en días consecutivos. Para cada valor inicial, el animal se restringe como en la sesión de habituación y se ensaya la pata usando el aparato de ensayo de presión en la pata (Digital Randall Selitto, IITC Inc., Woodland Hills, CA). Se llevan a cabo las determinaciones de valores iniciales y el ensayo de los animales en grupos de 10, haciéndose el ensayo en cada animal una vez en las patas traseras izquierda y derecha, seguido por el siguiente animal consecutivo. Este procedimiento se repite tres veces para un total de tres mediciones en cada pata trasera. Si cualquier lectura individual es drásticamente diferente (varía en más de aproximadamente 100 g) de las otras dos en una pata trasera dada, se vuelve a ensayar la pata trasera una 4ª vez, y se usa la media de las tres puntuaciones más constantes. El día del ensayo, se inyecta a todos los animales 0,1 ml vía intraplantar de carragenano 0,5%-1,5% (disuelto en solución salina) 3 horas antes del ensayo. Los compuestos de ensayo o el

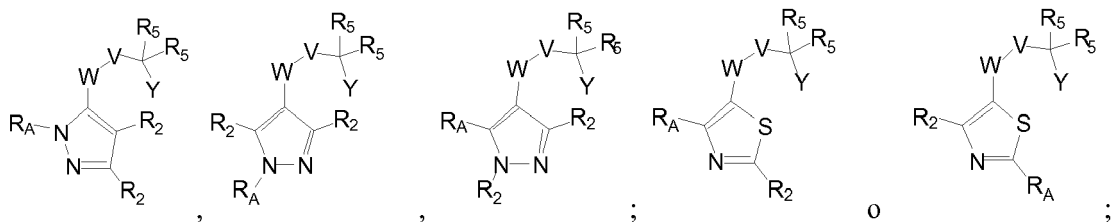
5 vehículo se pueden administrar por diferentes vías en diferentes puntos de medición antes del ensayo, pero para cada ensayo particular, las rutas y los tiempos de medición son los mismos para los animales en cada grupo de tratamiento a los que se administra el compuesto de ensayo (se puede administrar una dosis diferente de compuesto de ensayo a cada uno de dichos grupos) y los del grupo de tratamiento a los que se administra el control de vehículo. Si un compuesto se administra por vía oral se priva a los animales de alimento la tarde anterior al ensayo. Como con los valores iniciales, cada pata trasera se ensaya tres veces y se registran los resultados para el análisis.

10 Los valores de hipersensibilidad de nocicepción se calculan para cada grupo de tratamiento como la media de las puntuaciones en gramos-fuerza de la pata izquierda el día del ensayo (pata izquierda solo o LFO). La significación estadística entre grupos de tratamiento se determina llevando a cabo un ANOVA en las puntuaciones LFO seguido de un ensayo a posteriori de diferencia significativa mínima (DSM). Se considera que  $p < 0,05$  es una diferencia estadísticamente significativa.

15 Se dice que los compuestos alivian el dolor en este modelo si producen una reducción estadísticamente significativa en la hipersensibilidad de los valores de nocicepción comparado con los controles de vehículo, determinado como se ha descrito antes, cuando se administran (0,01-50 mg/kg), por vía oral, parenteral o tópica) inmediatamente antes de ensayar como un bolo sencillo, o durante varios días: una o dos o tres veces al día antes del ensayo.

## REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula:



o una de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde:

5 W es  $-C(=O)NR_4-$ ,  $-NR_4C(=O)-$  o  $-NR_4-NR_4-C(=O)-$ ;

V es alquileo  $C_1-C_6$  que está sustituido con de 0 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de: (i) alquilo  $C_1-C_4$ , (cicloalquil  $C_3-C_8$ )-(alquilo  $C_0-C_2$ ) y fenil-(alquilo  $C_0-C_2$ ); (ii) sustituyentes que se consideran junto con cualquiera de los átomos de carbono intermedios, para formar un cicloalquilo de 3 a 7 miembros o un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros; y (iii) sustituyentes que se consideran junto con  $R_4$  y cualquiera de los átomos intermedios para formar un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros;

Y es fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con de 0 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, halógeno, ciano, amino, nitro, oxo, aminocarbonilo, aminosulfonilo,  $-COOH$ , alquilo  $C_1-C_6$ , alqueno  $C_2-C_6$ , alquino  $C_2-C_6$ , halogenoalquilo  $C_1-C_6$ , hidroxialquilo  $C_1-C_6$ , aminoalquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , halogenoalcoxi  $C_1-C_6$ , éter alquílico  $C_2-C_6$ , alcanilo  $C_1-C_6$ , alquilsulfonilo  $C_1-C_6$ , (cicloalquil  $C_3-C_7$ )-(alquilo  $C_0-C_4$ ) y mono o di-(alquil  $C_1-C_6$ )amino;

$R_2$  representa de 0 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, amino, nitro, aminocarbonilo, aminosulfonilo,  $-COOH$ , alquilo  $C_1-C_6$ , alqueno  $C_2-C_6$ , alquino  $C_2-C_6$ , halogenoalquilo  $C_1-C_6$ , hidroxialquilo  $C_1-C_6$ , aminoalquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , halogenoalcoxi  $C_1-C_6$ , alcanilo  $C_1-C_6$ , éter alquílico  $C_2-C_6$ , (cicloalquil  $C_3-C_7$ )-(alquilo  $C_0-C_4$ ), mono o di-(alquil  $C_1-C_6$ )amino, alquilsulfonilo  $C_1-C_6$ , alcanilamino  $C_1-C_6$ , mono o di-(alquil  $C_1-C_6$ )aminocarbonilo, mono o di-(alquil  $C_1-C_6$ )aminosulfonilo y (alquil  $C_1-C_6$ )sulfonilamino;

cada  $R_4$  hidrógeno o alquilo  $C_1-C_4$ ;

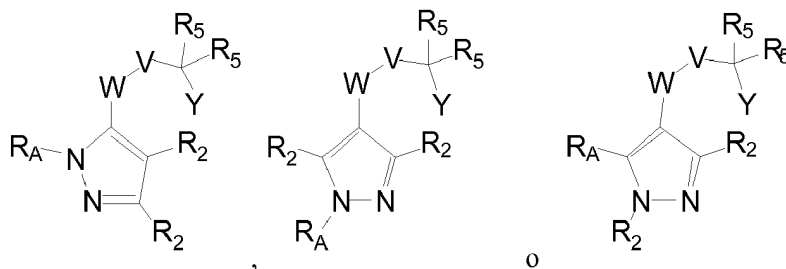
o bien:

(i) cada  $R_5$  es independientemente hidrógeno,  $-COOH$ , alquilo  $C_1-C_6$  o (cicloalquil  $C_3-C_7$ )-(alquilo  $C_0-C_4$ ), de modo que al menos un  $R_5$  no es hidrógeno; o

(ii) ambos restos  $R_5$  se consideran junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo  $C_3-C_7$ ; y

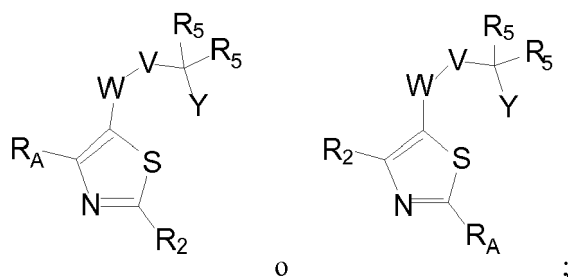
$R_A$  es fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros que está sustituido con de 0 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, amino, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alqueno  $C_2-C_6$ , hidroxialquilo  $C_1-C_6$ , halogenoalquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , halogenoalcoxi  $C_1-C_6$ , éter alquílico  $C_2-C_6$ , mono o di-(alquil  $C_1-C_6$ )amino.

2.- Un compuesto o sal o hidrato del mismo según la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la fórmula:



en donde cada  $R_2$  es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, amino, nitro, aminocarbonilo, aminosulfonilo,  $-COOH$ , alquilo  $C_1-C_6$ , alqueno  $C_2-C_6$ , alquino  $C_2-C_6$ , halogenoalquilo  $C_1-C_6$ , hidroxialquilo  $C_1-C_6$ , aminoalquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , halogenoalcoxi  $C_1-C_6$ , alcanilo  $C_1-C_6$ , éter alquílico  $C_2-C_6$ , (cicloalquil  $C_3-C_7$ )-(alquilo  $C_0-C_4$ ), mono o di-(alquil  $C_1-C_6$ )amino, alquilsulfonilo  $C_1-C_6$ , alcanilamino  $C_1-C_6$ , mono o di-(alquil  $C_1-C_6$ )aminocarbonilo, mono o di-(alquil  $C_1-C_6$ )aminosulfonilo o (alquil  $C_1-C_6$ )sulfonilamino.

3.- Un compuesto o sal o hidrato del mismo según la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la fórmula:

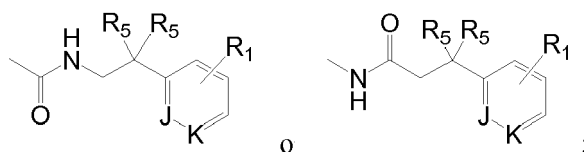


en donde R<sub>2</sub> es hidrógeno, halógeno, ciano, amino, nitro, aminocarbonilo, aminosulfonilo, -COOH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, éter alquílico C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, (cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-(alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>), mono o di-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcanoilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, mono o di-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, mono o di-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminosulfonilo o (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilamino.

4.- Un compuesto o sal o hidrato del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde Y es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>16</sub>, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con de 0 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y mono o di-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino.

5.- Un compuesto o sal o hidrato del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde Y es fenilo o un heteroarilo de 5 o 6 miembros; cada uno de los cuales está opcionalmente condensado con un carbociclo de 5 a 7 miembros o un heterociclo de 5 a 7 miembros; y cada uno del fenilo, heteroarilo, carbociclo y heterociclo está sustituido con de 0 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y mono o di-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino.

6.- Un compuesto o sal o hidrato del mismo, según la reivindicación 1, en donde -W-V-C(R<sub>5</sub>)(R<sub>5</sub>)-Y es:



en donde J y K son independientemente CH o N.

7.- El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en

1-(4-amino-5-metilpirimidin-2-il)-N-[2-(4-clorofenil)-4-metilpentil]-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(4-amino-5-fluoropirimidin-2-il)-N-[2-(4-clorofenil)-4-metilpentil]-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-[2-(4-clorofenil)-4-metilpentil]-1-(5-fluoropirimidin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(4-amino-5-metilpirimidin-2-il)-3-metil-N-[4-etil-2-[4-(trifluorometil)fenil]pentil]-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(4-amino-5-fluoropirimidin-2-il)-3-metil-N-[4-etil-2-[4-(trifluorometil)fenil]pentil]-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(5-fluoropirimidin-2-il)-3-metil-N-[4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]pentil]-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(4-amino-5-fluoropirimidin-2-il)-N-[[1-(6-metilpiridin-3-il)ciclohexil]metil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(4-amino-5-fluoropirimidin-2-il)-N-(4-metil-2-piridin-3-ilpentil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(4-amino-5-fluoropirimidin-2-il)-N-[2-(4-clorofenil)-4-metilpentil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(4-amino-5-fluoropirimidin-2-il)-N-[[1-(4-clorofenil)ciclohexil]metil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(4-amino-5-fluoropirimidin-2-il)-N-[2-(4-clorofenil)propil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(4-amino-5-fluoropirimidin-2-il)-N-[2-(4-clorofenil)pentil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]-1-pirimidin-2-il-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(5-fluoropirimidin-2-il)-N-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;



- 1-(4-aminopirimidin-2-il)-N-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 1-(4-amino-5-metilpirimidin-2-il)-N-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 1-(3-aminopirazin-2-il)-N-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 N-[[1-(6-metilpiridin-3-il)ciclohexil]metil]-2-pirimidin-2-il-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida;  
 5 N-[2-(4-clorofenil)pentil]-2-pirimidin-2-il-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida;  
 N-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]-2-pirimidin-2-il-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida;  
 2-piridin-3-il-N-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida;  
 N-[4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]pentil]-2-piridin-3-il-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida;  
 4-etil-2-piridin-3-il-N-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida;  
 10 1-(4-amino-5-fluoropirimidin-2-il)-N-[[1-(4-clorofenil)ciclobutil]metil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 1-(4-amino-5-fluoropirimidin-2-il)-N-[[1-(4-metoxifenil)ciclohexil]metil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 1-(4-amino-5-metilpirimidin-2-il)-3-metil-N-({1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclohexil}metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 1-(4-amino-5-metilpirimidin-2-il)-N-[4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]pentil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 15 1-(4-amino-5-metilpirimidin-2-il)-3-(trifluorometil)-N-({1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclohexil}metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 1-(4-aminopirimidin-2-il)-3-metil-N-[4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]pentil]-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 3-metil-N-[4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]pentil]-1-pirazin-2-il-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 1-(4-aminopirimidin-2-il)-3-metil-N-({1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclohexil}metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 1-(4-amino-5-metilpirimidin-2-il)-3-terc-butil-N-[4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]pentil]-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 20 1-(4-amino-5-metilpirimidin-2-il)-3-terc-butil-N-({1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclohexil}metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 3-metil-N-[4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]pentil]-1-pirimidin-2-il-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 1-(3-aminopirazin-2-il)-3-metil-N-[4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]pentil]-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 1-(6-aminopirazin-2-il)-3-metil-N-[4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]pentil]-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 3-metil-1-pirimidin-2-il-N-({1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclohexil}metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 25 1-(3-aminopirazin-2-il)-3-metil-N-({1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclohexil}metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 1-(6-aminopirazin-2-il)-3-metil-N-({1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclohexil}metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 3-metil-1-pirazin-2-il-N-({1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclohexil}metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 1-(4-metoxipirimidin-2-il)-N-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 1-(3-metilpirazin-2-il)-N-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 30 N-(2-adamantan-1-il-2-idroxi-etil)-1-(4-amino-5-fluoropirimidin-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 1-(6-metilpirazin-2-il)-N-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 1-(3-etilpirazin-2-il)-N-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 1-(3,6-dimetilpirazin-2-il)-N-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 1-(4-amino-5-metilpirimidin-2-il)-N-[[1-(4-fluorofenil)ciclohexil]metil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 35 1-(5-metoxipirimidin-2-il)-N-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 1-(5-cloropirimidin-2-il)-N-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 N-[[1-(4-clorofenil)ciclohexil]metil]-1-pirimidin-2-il-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

- 1-pirimidin-2-il-3-(trifluorometil)-N-({1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclohexil}metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 N-{{4-(4-clorofenil)tetrahydro-2H-piran-4-il}metil}-1-pirimidin-2-il-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 N-{{1-(4-metoxifenil)ciclohexil}metil}-1-pirimidin-2-il-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 N-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]pentil}-1-pirimidin-2-il-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 5 N-[2-(4-clorofenil)pentil]-1-pirimidin-2-il-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 N-[2-(4-clorofenil)propil]-1-pirimidin-2-il-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 N-(4-metil-2-piridin-3-ilpentil)-1-pirimidin-2-il-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 N-{{1-(4-clorofenil)ciclobutil}metil}-1-pirimidin-2-il-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 4-etil-N-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida; y  
 10 4-etil-N-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]pentil}-2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida.
- 8.- Una composición farmacéutica, que comprende al menos un compuesto o sal o hidrato del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en combinación con un vehículo o excipiente fisiológicamente aceptable.
- 9.- El compuesto o sal o hidrato del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, para usar en el tratamiento de una afección que responde a la modulación del receptor P2X<sub>7</sub>.
- 15 10.- El compuesto o sal o hidrato del mismo para usar según la reivindicación 9, en donde la afección es dolor, inflamación, un trastorno neurológico o neurodegenerativo, un trastorno neuropsiquiátrico mediado por el sistema nervioso central, un trastorno cardiovascular, osteoartritis, artritis reumatoide, arterosclerosis, glaucoma, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Alzheimer, lesión cerebral traumática, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cirrosis, lupus, escleroderma o fibrosis intersticial.
- 20 11.- El compuesto o sal o hidrato del mismo para usar según la reivindicación 9, en donde el dolor es dolor asociado a la artritis, un síndrome de dolor neuropático, dolor visceral, dolor dental, dolor de cabeza, dolor en el muñón, meralgia parestésica, síndrome de ardor de boca, dolor asociado con daño en nervios y raíces, causalgia, neuritis, neuronitis, neuralgia, dolor relacionado con cirugía, dolor musculoesquelético, dolor del sistema nervioso central, dolor vertebral, dolores de Charcot, dolor de oído, dolor muscular, dolor de ojos, dolor orofacial, síndrome del
- 25 túnel carpiano, dolor de espalda agudo y crónico, gota, dolor de cicatriz, dolor hemorroidal, dolores dispépticos, angina de pecho, dolor de raíz nerviosa, síndrome de dolor regional complejo, dolor asociado al cáncer, dolor asociado con la exposición a veneno, dolor asociado a traumatismo, dolor asociado con enfermedades autoinmunitarias o trastornos de inmunodeficiencia, o dolor que resulta de sofocos, quemaduras, quemaduras solares, o la exposición al calor, frío y estímulos químicos externos.
- 30 12.- El compuesto o sal o hidrato del mismo para usar según la reivindicación 9, en donde el trastorno neuropsiquiátrico mediado por el sistema nervioso central es depresión, trastorno maniaco-depresivo, enfermedad bipolar, ansiedad, esquizofrenia, un trastorno de alimentación, un trastorno del sueño o un trastorno cognitivo.
- 13.- El compuesto o sal o hidrato del mismo para usar según la reivindicación 9, en donde el trastorno neurológico es la epilepsia.
- 35 14.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es N-[2-(4-clorofenil)-2-morfolin-4-iletal]-2-pirimidin-2-il-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida.