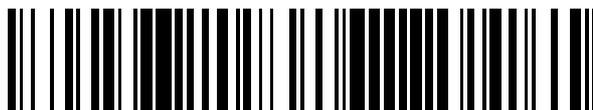


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 387**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A01N 43/90** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2008 E 08727238 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.03.2016 EP 2136639**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos condensados de pirid-2-ilo, y composiciones y usos de los mismos**

30 Prioridad:

**02.04.2007 US 921604 P**

**02.04.2007 US 921603 P**

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

**12.04.2016**

73 Titular/es:

**EVOTEC AG (100.0%)**

**Essener Bogen 7**

**22419 Hamburg, DE**

72 Inventor/es:

**WEI, ZHI-LIANG;**

**KINCAID, JOHN;**

**KELLY, MICHAEL, G.;**

**O'MAHONY, DONOGH y**

**KAUB, CARL**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 566 387 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

Compuestos heterocíclicos condensados de pirid-2-ilo, y composiciones y usos de los mismos

**Campo**

5 En el presente documento se proporcionan compuestos heterocíclicos condensados de la clase tetrahidropirido[4,3-d]pirimidinas y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos. También se proporcionan sus usos en procedimientos para prevenir y/o tratar afecciones en mamíferos, tales como (pero no limitadas a) artritis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, asma, infarto de miocardio, síndromes dolorosos (agudo y crónico o neuropático), trastornos neurodegenerativos, esquizofrenia, trastornos cognitivos, ansiedad, depresión, enfermedad inflamatoria intestinal y trastornos autoinmunes, y promover la neuroprotección.

**Antecedentes**

Se buscan estrategias terapéuticas para el abordaje eficaz del dolor y los trastornos o enfermedades del sistema nervioso central.

15 La Solicitud de Patente Internacional, Número de Publicación WO 02/08221 desvela compuestos de diarilpiperazina y relacionados que se dice que son útiles en el tratamiento de afecciones con dolor crónico y agudo, del picor y de la incontinencia urinaria.

20 El documento WO02/053558 describe ciertos derivados de quinazolona como antagonistas del receptor adrenérgico alfa 1A/B y ambos documentos WO03/076427 y WO04/041259 describen compuestos de la misma clase para su uso en el tratamiento de la disfunción sexual femenina. El documento WO04/56774 describe ciertos análogos sustituidos de arilamida del ácido bifeníl-4-carboxílico que tienen una posible aplicación como moduladores del receptor. Además, el documento WO03/104230 describe ciertos derivados de pirimidina bicíclicos y la Solicitud Publicada de los EE.UU. N.º de Serie 20030092908 y el documento WO02/087513 describen inhibidores de la PDE7 heterocíclicos condensados.

25 Las Patentes de los EE.UU. N.º 3.424.760 y 3.424.761 describen ambas una serie de 3-ureidopirrolidinas que se dice que muestran actividades analgésica, psicofarmacológica y sobre el sistema nervioso central. Estas patentes desvelan específicamente los compuestos 1-(1-fenil-3-pirrolidinil)-3-fenil urea y 1-(1-fenil-3-pirrolidinil)-3-(4-metoxifenil) urea respectivamente. Las Solicitudes de Patente Internacional, Números de Publicación WO 01/62737 y WO 00/69849 desvelan una serie de derivados de pirazol que se indica que son útiles en el tratamiento de trastornos y enfermedades asociadas al receptor de NPY subtipo Y5, tal como la obesidad. El documento WO 01/62737 desvela específicamente el compuesto 5-amino-N-isoquinolin-5-il-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxamida.

30 El documento WO 00/69849 desvela específicamente los compuestos 5-metil-N-quinolin-8-il-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxamida, 5-metil-N-quinolin-3-il-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxamida, N-isoquinolin-5-il-5-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxamida, 5-metil-N-quinolin-5-il-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxamida, 1-(3-clorofenil)-N-isoquinolin-5-il-5-metil-1H-pirazol-3-carboxamida, N-isoquinolin-5-il-1-(3-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxamida, 1-(3-fluorofenil)-N-isoquinolin-5-il-5-metil-1H-pirazol-3-carboxamida, 1-(2-cloro-5-trifluorometilfenil)-N-isoquinolin-5-il-5-metil-1H-pirazol-3-carboxamida, 5-metil-N-(3-metilisoquinolin-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxamida, 5-metil-N-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxamida.

40 La Solicitud de Patente Alemana Número 2502588 describe una serie de derivados de piperazina. Esta solicitud desvela específicamente el compuesto N-[3-[2-(dietilamino)etil]-1,2-dihidro-4-metil-2-oxo-7-quinolinil]-4-fenil-1-piperazincarboxamida.

45 El documento US2006258689 A1 se cita como el estado de la técnica más cercano. Desvela tetrahidropirido[4,3-d]pirimidinas, que son representantes estructuralmente cercanos de los compuestos reivindicados en el presente documento, en el contexto del tratamiento o abordaje del dolor y los trastornos del sistema nervioso central en general y el dolor visceral en particular.

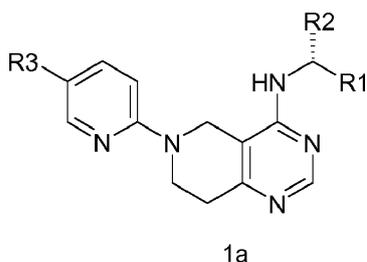
**Resumen**

Se proporcionan en el presente documento compuestos heterocíclicos condensados, y composiciones farmacéuticas de los mismos, que tienen potencia y selectividad en la prevención y tratamiento de afecciones que se han asociado a disfunciones y trastornos neurológicos e inflamatorios.

50 En particular, los compuestos, composiciones farmacéuticas y procedimientos proporcionados son útiles para tratar, prevenir o mejorar una gama de afecciones en mamíferos tales como, pero no limitadas a, dolor de causas o etiología diversas, por ejemplo, dolor agudo, crónico, inflamatorio y neuropático, dolor dental y cefalea (tal como migraña, cefalea en racimos y cefalea tensional). En algunas realizaciones, los compuestos, composiciones farmacéuticas y procedimientos proporcionados son útiles para el tratamiento del dolor inflamatorio y la hiperalgesia y alodinia asociadas. En algunas realizaciones, los compuestos, composiciones farmacéuticas y procedimientos

proporcionados son útiles para el tratamiento del dolor neuropático y la hiperalgesia y alodinia asociadas (por ejemplo, neuralgia del trigémino o herpética, neuropatía diabética, causalgia, dolor mantenido simpáticamente y síndromes de desaferenciación tales como avulsión del plexo braquial). En algunas realizaciones, los compuestos, composiciones farmacéuticas y procedimientos proporcionados son útiles como agentes antiinflamatorios para el

- 5 tratamiento de la artritis y como agentes para tratar la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, el asma, el infarto de miocardio, los trastornos neurodegenerativos, la enfermedad inflamatoria intestinal y los trastornos autoinmunes, los trastornos renales, la obesidad, los trastornos de la alimentación, el cáncer, la esquizofrenia, la epilepsia, los trastornos del sueño, los trastornos cognitivos, la depresión, la ansiedad, la presión sanguínea y los trastornos lipídicos.
- 10 En consecuencia, en un aspecto, se proporcionan compuestos heterocíclicos condensados que tienen la fórmula **1a**:

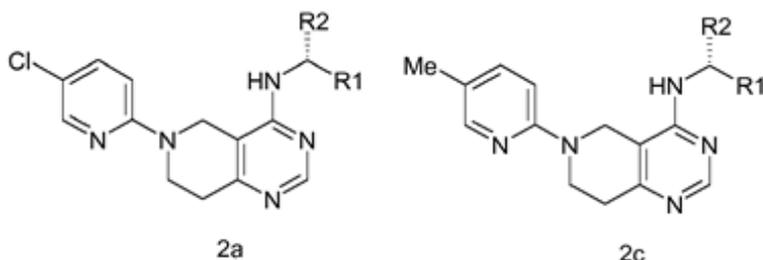


en la que

- 15  $R^1$  es heteroarilo sin sustituir o sustituido con uno o más grupos  $R^4$ ;  
 $R^2$  es alquilo o cicloalquilo  $C_1-C_6$  sustituidos o sin sustituir;  
 $R^3$  es halo, alquilo o cicloalquilo  $C_1-C_6$  sustituidos o sin sustituir;  
 cada  $R^4$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, acilo, acilamino, alquilamino, alquiltio, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilarilamino, arilalquilo, arilalquilo, sulfato, sulfato sustituido, sulfonilo sustituido, sulfinilo sustituido, sulfanilo sustituido, azido, carbamilo, carboxilo, ciano, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, dialquilamino, halo, heteroariloxi, heteroarilo, heteroalquilo, hidroxilo, nitro y tior;
- 20 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En ciertas realizaciones, con respecto a la fórmula 1,  $R^3$  es Cl, F, Me, Et, i-Pr o ciclopropilo. En realizaciones adicionales,  $R^3$  es Cl, F, Me o  $CF_3$ .

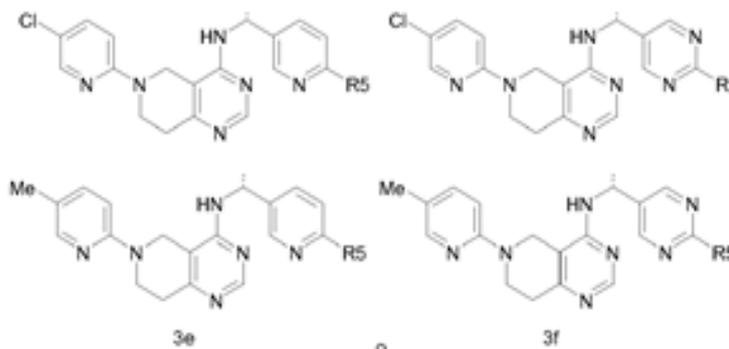
En otro aspecto, se proporcionan compuestos heterocíclicos condensados que tienen la fórmula **2a** o **2c**:



- 25 en las que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^4$  son como se han descrito para la fórmula 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- En ciertas realizaciones, los compuestos de acuerdo con las fórmulas **1a-2c** son enantioméricamente puros. En ciertas realizaciones, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos enantioméricamente puros de acuerdo con las fórmulas **1a-2c**. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto enantioméricamente puro de acuerdo con las fórmulas **1a-2c** o una composición farmacéutica que comprende un compuesto enantioméricamente puro de acuerdo con las fórmulas **1a-2c** para su uso en procedimientos de tratamiento.
- 30

En consecuencia, en un aspecto, se proporcionan compuestos heterocíclicos condensados que tienen la fórmula **3b**, **3c**, **3e** o **3f**:



en las que  $R^2$  y  $R^4$  son como se han descrito para la fórmula 1; y  $R^5$  es  $R^4$ ; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 En ciertas realizaciones, los compuestos de acuerdo con las fórmulas **3b-3f** son enantioméricamente puros. En ciertas realizaciones, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos enantiomeros puros de acuerdo con las fórmulas **3b-3f**. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto enantioméricamente puro de acuerdo con las fórmulas **3b-3f** o una composición farmacéutica que comprende un compuesto enantioméricamente puro de acuerdo con las fórmulas **3b-3f** para su uso en procedimientos de tratamiento.
- 10 En otro aspecto, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto heterocíclico condensado proporcionado en el presente documento y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéutico. La composición farmacéutica puede comprender uno o más de los compuestos heterocíclicos condensados descritos en el presente documento.

- 15 Se entenderá que los compuestos heterocíclicos condensados proporcionados en el presente documento útiles en las composiciones farmacéuticas y procedimientos de tratamiento desvelados en el presente documento, pueden ser farmacéuticamente aceptables tal como se preparan y se usan.

- 20 En otro aspecto, se proporcionan usos en procedimientos que deben entenderse en el presente documento en adelante como "compuestos para sus usos en procedimientos", para prevenir, tratar o mejorar una afección de entre las enumeradas en el presente documento, y en particular, dicha afección puede estar asociada a, por ejemplo, la artritis, el asma, el infarto de miocardio, los trastornos lipídicos, los trastornos cognitivos, la ansiedad, la esquizofrenia, la depresión, las disfunciones de la memoria tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad inflamatoria intestinal y los trastornos autoinmunes, procedimiento que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad de uno o más de los compuestos como se proporcionan en el presente documento, o una composición farmacéutica de los mismos, eficaz para prevenir, tratar o mejorar la afección.

- 25 En otro aspecto más, se proporcionan usos en procedimientos para prevenir, tratar o mejorar una afección que da origen a respuestas dolorosas o que se relaciona con desequilibrios en el mantenimiento de la actividad basal de los nervios sensoriales en un mamífero. Los compuestos heterocíclicos condensados proporcionados en el presente documento tienen uso como analgésicos para el tratamiento del dolor de causas o etiología diversas, por ejemplo el dolor agudo, inflamatorio (tal como el dolor asociado a la osteoartritis y a la artritis reumatoide); diversos síndromes de dolor neuropático (tal como la neuralgia postherpética, la neuralgia del trigémino, la distrofia simpática refleja, la neuropatía diabética, el síndrome de Guillian Barre, la fibromialgia, el dolor del miembro fantasma, el dolor postmastectomía, la neuropatía periférica, la neuropatía por VIH y las neuropatías inducidas por quimioterapia y otras neuropatías iatrogénicas); dolor visceral (tal como el asociado a la enfermedad por reflujo gastroesofágico, el síndrome del intestino irritable, la enfermedad inflamatoria intestinal, la pancreatitis y diversos trastornos ginecológicos y urológicos), dolor dental y cefalea (tal como la migraña, la cefalea en racimos y la cefalea tensional).

- 30 En un aspecto, se proporcionan usos en procedimientos para prevenir, tratar o mejorar una enfermedad o trastorno neurodegenerativo en un mamífero. Una enfermedad o trastorno neurodegenerativo puede ser, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis múltiple; enfermedades y trastornos que dan como resultado o que están mediados por neuroinflamación tales como, por ejemplo, la encefalitis; enfermedades y trastornos neuropsiquiátricos de origen central tales como, por ejemplo, manía depresiva, enfermedad bipolar, ansiedad, esquizofrenia, trastornos de la alimentación, trastornos del sueño y trastornos de la cognición; epilepsia y trastornos convulsivos; disfunción de próstata, vejiga e intestino tal como, por ejemplo, incontinencia urinaria, retardo miccional, hipersensibilidad rectal, incontinencia fecal, hipertrofia prostática benigna y la enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedades y trastornos respiratorios y de las vías respiratorias tales como, por ejemplo, rinitis alérgica, asma y enfermedad de las vías respiratorias reactivas y enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades y trastornos que dan como resultado o están mediados por inflamación, tales como, por ejemplo artritis reumatoide y osteoartritis, infarto de miocardio, diversas enfermedades y trastornos autoinmunes; picor/prurito tal como, por ejemplo, psoriasis; obesidad; trastornos lipídicos; cáncer; y trastornos renales. Normalmente, los procedimientos

comprenden administrar una cantidad eficaz para tratar la afección o para prevenir la afección de uno o más de los compuestos como se proporcionan en el presente documento, o una composición farmacéutica de los mismos, al mamífero que lo necesite.

5 Además de los usos en procedimientos de tratamiento expuestos anteriormente, la presente invención se prolonga al uso de cualquiera de los compuestos de la invención para la preparación de medicamentos que pueden administrarse para dichos tratamientos.

10 En aspectos adicionales, se proporcionan procedimientos para sintetizar los compuestos heterocíclicos condensados descritos en el presente documento, con protocolos y vías de síntesis representativos que se describen a continuación. En ciertas realizaciones, se proporcionan procedimientos de fabricación de compuestos enantioméricamente puros de acuerdo con la fórmula **1a** mediante síntesis asimétrica. En ciertas realizaciones, se proporcionan procedimientos de fabricación de compuestos enantioméricamente puros de acuerdo con la fórmula **1a** mediante resolución quirál.

Otros objetos y ventajas serán evidentes para los expertos en la materia a partir de una consideración de la descripción detallada siguiente.

### 15 **Descripción detallada de las realizaciones preferidas**

Se pretende que los siguiente términos tengan los significados presentados con ellos a continuación y son útiles en la comprensión de la descripción y el ámbito pretendido de la presente invención.

20 Cuando se describen los compuestos, las composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y los procedimientos de uso de dichos compuestos y composiciones, los siguientes términos tienen los siguientes significados a menos que se indique lo contrario. Debe entenderse además que los términos "grupos" y "radicales" pueden considerarse intercambiables cuando se usan en el presente documento.

Los artículos "un" y "una" pueden usarse en el presente documento para referirse a uno o a más de uno (es decir, al menos uno) de los objetos gramaticales del artículo. A modo de ejemplo, "un análogo" significa un análogo o más de un análogo.

25 "Acilo" se refiere a un radical  $-C(O)R^{20}$ , donde  $R^{20}$  es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo como se definen en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoílo, bencilcarbonilo y similares.

30 "Acilamino" se refiere a un radical  $-NR^{21}C(O)R^{22}$ , donde  $R^{21}$  es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y  $R^{22}$  es hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, como se definen en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, formilamino, acetilamino, ciclohexilcarbonilamino, ciclohexilmetilcarbonilamino, benzoílamino, bencilcarbonilamino y similares.

"Aciloxi" se refiere al grupo  $-OC(O)R^{23}$  donde  $R^{23}$  es hidrógeno, alquilo, arilo o cicloalquilo.

35 "Alquenilo sustituido" se refiere a los grupos enumerados en la definición de "sustituido" en el presente documento y, en particular, se refiere a un grupo alquenilo que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes, y en particular de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre el grupo que consiste en acilo, acilamino, aciloxi, alcoxi, alcoxi sustituido, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilamino, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, halógeno, hidroxilo, ceto, nitro, tialcoxi, tialcoxi sustituido, tioariloxi, tioceto, tiol, alquil-S(O)-, aril-S(O)-, alquil-S(O)<sub>2</sub>- y aril-S(O)<sub>2</sub>-.

40 "Alcoxi" se refiere al grupo  $-OR^{24}$  donde  $R^{24}$  es alquilo. El alcoxi de ejemplo incluye metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi y heptoxi. Son grupos alcoxi particulares los alcoxi inferiores, es decir, con entre 1 y 6 átomos de carbono.

45 "Alcoxi sustituido" se refiere a los grupos enumerados en la definición de "sustituido" en el presente documento y, en particular, se refiere a un grupo alcoxi que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes, y en particular de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre el grupo que consiste en acilo, acilamino, aciloxi, alcoxi, alcoxi sustituido, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilamino, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, halógeno, heteroarilo, hidroxilo, ceto, nitro, tialcoxi, tialcoxi sustituido, tioariloxi, tioceto, tiol, alquil-S(O)-, aril-S(O)-, alquil-S(O)<sub>2</sub>- y aril-S(O)<sub>2</sub>-.

50 "Alcoxycarbonilamino" se refiere al grupo  $-NR^{25}C(O)OR^{26}$ , donde  $R^{25}$  es hidrógeno, alquilo, arilo o cicloalquilo y  $R^{26}$  es alquilo o cicloalquilo.

"Alquilo" se refiere a grupos radicales alcano saturados monovalentes en particular que tienen hasta aproximadamente 11 átomos de carbono, más en particular, de 1 a 8 átomos de carbono y aún más en particular, de 1 a 6 átomos de carbono. La cadena hidrocarbonada puede ser ya sea de cadena lineal o ramificada. Este término

se ejemplifica mediante grupos tales como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *n*-hexilo, *n*-octilo, *terc*-octilo y similares. La expresión "alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono.

5 "Alquilo sustituido" se refiere a los grupos enumerados en la definición de "sustituido" en el presente documento y, en particular, se refiere a un grupo alquilo que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes, y en particular de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre el grupo que consiste en acilo, acilamino, aciloxi, alcoxi, alcoxi sustituido, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilamino, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, halógeno, hidroxilo, heteroarilo, ceto, nitro, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, tioariloxi, tioceto, tiol, alquil-S(O)-, aril-S(O)-, alquil-S(O)<sub>2</sub>- y aril-S(O)<sub>2</sub>-.

"Alquilenilo" se refiere a grupos radicales alqueno saturados divalentes que tienen de 1 a 11 átomos de carbono y más en particular de 1 a 6 átomos de carbono que pueden ser de cadena lineal o ramificada. Este término se ejemplifica mediante grupos tales como metileno (-CH<sub>2</sub>-), etileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), los isómeros de propileno (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-) y similares.

15 "Alquilenilo sustituido" se refiere a los grupos enumerados en la definición de "sustituido" en el presente documento y, en particular, se refiere a un grupo alquilenilo que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes, y en particular de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre el grupo que consiste en acilo, acilamino, aciloxi, alcoxi, alcoxi sustituido, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilamino, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, nitro, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, tioariloxi, tioceto, tiol, alquil-S(O)-, aril-S(O)-, alquil-S(O)<sub>2</sub>- y aril-S(O)<sub>2</sub>-.

20 "Alquenilo" se refiere a grupos hidrocarbilo olefinicamente insaturados monovalentes que tienen preferentemente 2 a 11 átomos de carbono, en particular, de 2 a 8 átomos de carbono, y más en particular, de 2 a 6 átomos de carbono, que pueden ser de cadena lineal o ramificada y que tienen al menos 1 y en particular de 1 a 2 sitios de insaturación olefínica. Los grupos alquenilo particulares incluyen etenilo (-CH=CH<sub>2</sub>), *n*-propenilo (-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), isopropenilo (-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>), vinilo y vinilo sustituido y similares.

25 "Alquenileno" se refiere a grupos hidrocarbilo olefinicamente insaturados divalentes en particular que tienen hasta aproximadamente 11 átomos de carbono y más en particular 2 a 6 átomos de carbono que pueden ser de cadena lineal o ramificada y que tienen al menos 1 y en particular de 1 a 2 sitios de insaturación olefínica. Este término se ejemplifica mediante grupos tales como etenileno (-CH=CH-), los isómeros de propenileno (por ejemplo, -CH=CHCH<sub>2</sub>- y -C(CH<sub>3</sub>)=CH- y -CH=C(CH<sub>3</sub>)-) y similares.

"Alquinilo" se refiere a grupos hidrocarbilo acetilénicamente o alquínicamente insaturados en particular que tienen de 2 a 11 átomos de carbono, y más en particular 2 a 6 átomos de carbono que pueden ser de cadena lineal o ramificada y que tienen al menos 1 y en particular de 1 a 2 sitios de insaturación alquinilo. Los ejemplos de grupos alquinilo no limitantes particulares incluyen acetilénico, etinilo (-C≡CH), propargilo (-CH<sub>2</sub>C≡CH) y similares.

35 "Alquinilo sustituido" se refiere a los grupos enumerados en la definición de "sustituido" en el presente documento y, en particular, se refiere a un grupo alquinilo que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes, y en particular de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre el grupo que consiste en acilo, acilamino, aciloxi, alcoxi, alcoxi sustituido, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilamino, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, halógeno, hidroxilo, ceto, nitro, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, tioariloxi, tioceto, tiol, alquil-S(O)-, aril-S(O)-, alquil-S(O)<sub>2</sub>- y aril-S(O)<sub>2</sub>-.

"Alcanoílo" o "acilo" como se usan en el presente documento, se refieren al grupo R<sup>27</sup>-C(O)-, donde R<sup>27</sup> es hidrógeno o alquilo como se ha definido anteriormente.

45 "Arilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado aromático monovalente derivado de la retirada de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un sistema de anillo aromático parental. Los grupos arilo pueden ser monocíclicos o una estructura de anillo condensado bicíclica donde al menos uno de los anillos es una estructura de anillo aromática que contiene en particular 6 átomos de carbono. Los grupos arilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenaftileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta 2,4 dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadeno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno y similares. En particular, un grupo arilo comprende de 6 a 14 átomos de carbono. En particular, el grupo arilo puede contener 6 átomos de carbono. Los grupos arilo de ejemplo incluyen fenilo e indan-1-ona.

55 "Arilo sustituido" incluye los grupos enumerados en la definición de "sustituido" en el presente documento y, en particular, se refiere a un grupo arilo que puede estar opcionalmente sustituido con 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes, en particular 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre el grupo que consiste en acilo, acilamino, aciloxi, alquenilo, alquenilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, halógeno, hidroxilo, nitro, tioalcoxi, tioalcoxi

sustituido, tioariloxi, tiol, alquil-S(O)-, aril-S(O)-, alquil-S(O)<sub>2</sub>- y aril-S(O)<sub>2</sub>-.

"Arilo condensado" se refiere a un arilo que tiene dos de sus carbonos de anillo en común con un segundo anillo de arilo o con un anillo alifático.

5 "Alcarilo" se refiere a un grupo arilo, como se ha definido anteriormente, sustituido con uno o más grupos alquilo, como se han definido anteriormente.

"Aralquilo" o "arilalquilo" se refieren a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, sustituido con uno o más grupos arilo, como se han definido anteriormente.

"Arioxi" se refiere a grupos -O-arilo en los que "arilo" es como se ha definido anteriormente.

10 "Alquilamino" se refiere al grupo alquil-NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>, en el que cada uno de R<sup>28</sup> y R<sup>29</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo.

"Arlamino" se refiere al grupo aril-NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>, en el que cada uno de R<sup>30</sup> y R<sup>31</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, arilo y heteroarilo.

"Alcoxi-amino" se refiere a un radical -N(H)OR<sup>32</sup> donde R<sup>32</sup> representa un grupo alquilo o cicloalquilo como se define en el presente documento.

15 "Alcoxicarbonilo" se refiere a un radical -C(O)alcoxi donde alcoxi es como se define en el presente documento.

"Alquilarilamino" se refiere a un radical -NR<sup>33</sup>R<sup>34</sup> donde R<sup>33</sup> representa un grupo alquilo o cicloalquilo grupo y R<sup>34</sup> es un arilo como se define en el presente documento.

20 "Alquilsulfonilo" se refiere a un radical -S(O)<sub>2</sub>R<sup>35</sup> donde R<sup>35</sup> es un grupo alquilo o cicloalquilo como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, butilsulfonilo y similares.

"Alquilsulfinito" se refiere a un radical -S(O)R<sup>35</sup> donde R<sup>35</sup> es un grupo alquilo o cicloalquilo como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, metilsulfinito, etilsulfinito, propilsulfinito, butilsulfinito y similares.

25 "Alquiltio" se refiere a un radical -SR<sup>35</sup> donde R<sup>35</sup> es un grupo alquilo o cicloalquilo como se define en el presente documento que puede estar opcionalmente sustituido como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, metiltio, etiltio, propiltio, butiltio y similares.

"Amino" se refiere al radical -NH<sub>2</sub>.

30 "Amino sustituido" se refiere a los grupos enumerados en la definición de "sustituido" en el presente documento y, en particular, se refiere al grupo -N(R<sup>36</sup>)<sub>2</sub> donde cada R<sup>36</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido y donde ambos grupos R se unen para formar un grupo alquileo. Cuando ambos grupos R son hidrógeno, -N(R<sup>36</sup>)<sub>2</sub> es un grupo amino.

"Aminocarbonilo" se refiere al grupo -C(O)NR<sup>37</sup>R<sup>37</sup> donde cada R<sup>37</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo y cicloalquilo, o donde los grupos R<sup>37</sup> se unen para formar un grupo alquileo.

35 "Aminocarbonilamino" se refiere al grupo -NR<sup>38</sup>C(O)NR<sup>38</sup>R<sup>38</sup> donde cada R<sup>38</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o cicloalquilo, o donde dos grupos R se unen para formar un grupo alquileo.

"Aminocarboniloxi" se refiere al grupo -OC(O)NR<sup>39</sup>R<sup>39</sup> donde cada R<sup>39</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o cicloalquilo, o donde los grupos R se unen para formar un grupo alquileo.

"Arlalquilo" se refiere a un radical -O-arilalquilo donde arilalquilo es como se define en el presente documento.

40 "Arlamino" significa un radical -NHR<sup>40</sup> donde R<sup>40</sup> representa un grupo arilo como se define en el presente documento.

"Arioxicarbonilo" se refiere a un radical -C(O)-O-arilo donde arilo es como se define en el presente documento.

"Ariulfonilo" se refiere a un radical -S(O)<sub>2</sub>R<sup>41</sup> donde R<sup>41</sup> es un grupo arilo o heteroarilo como se define en el presente documento.

45 "Azido" se refiere al radical -N<sub>3</sub>.

"Bicicloarilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado aromático monovalente derivado de la retirada de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un sistema de anillo bicicloaromático parental. Los grupos bicicloarilo

típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de indano, indeno, naftaleno, tetrahidronaftaleno y similares. En particular, un grupo arilo comprende de 8 a 11 átomos de carbono.

5 "Bicicloheteroarilo" se refiere a un grupo bicicloheteroaromático monovalente derivado de la retirada de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de un sistema de anillo bicicloheteroaromático parental. Los grupos bicicloheteroarilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de benzofurano, bencimidazol, bencindazol, benzodioxano, cromeno, cromano, cinolina, ftalazina, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, benzotiazol, benzoxazol, naftiridina, benzoxadiazol, pteridina, purina, benzopirano, benzopirazina, piridopirimidina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, benzomorfolano, tetrahidroisoquinolina, tetrahidroquinolina y similares. Preferentemente, el grupo bicicloheteroarilo es un bicicloheteroarilo de entre 9-11 miembros, prefiriéndose en particular heteroarilo de 5-10 miembros. Son grupos bicicloheteroarilo particulares los derivados de benzotiofeno, benzofurano, benzotiazol, indol, quinolina, isoquinolina, bencimidazol, benzoxazol y benzodioxano.

15 "Carbamoilo" se refiere al radical  $-C(O)N(R^{42})_2$  donde cada grupo  $R^{42}$  es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo, como se definen en el presente documento, que puede estar opcionalmente sustituido como se define en el presente documento. En una realización específica, el término "carbamoilo" se refiere a  $-C(O)-NH_2$ . En una realización alternativa "carbamoíl alquilo inferior" significa el radical  $NH_2CO$ -alquilo inferior-. Los grupos carbamoíl alquilo inferiores particulares incluyen carbamoíletilo y carbamoímetilo.

"Carboxi" se refiere al radical  $-C(O)OH$ .

"Carboxiamino" se refiere al radical  $-N(H)C(O)OH$ .

20 "Compuestos de la presente invención", y expresiones equivalentes, pretenden incluir los compuestos como se han descrito anteriormente en el presente documento, en particular los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas enumeradas y/o descritas en el presente documento, expresión que incluye los profármacos, las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos, por ejemplo, hidratos, cuando el contexto así lo permita. De forma similar, la referencia a intermedios, estén ellos mismos reivindicados o no, pretende incluir sus sales, y solvatos, cuando el contexto así lo permita.

"Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical en el que un átomo de hidrógeno de un grupo alquilo está sustituido por un grupo cicloalquilo. Los grupos cicloalquilalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, ciclooctilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutiletilo, ciclopentiletilo, ciclohexiletilo, cicloheptiletilo y ciclooctiletilo y similares.

30 "Heterocicloalquilalquilo" se refiere a un radical en el que un átomo de hidrógeno de un grupo alquilo está sustituido por un grupo heterocicloalquilo. Los grupos heterocicloalquilalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilmetilo, piperidinilmetilo, piperazinilmetilo, morfolinilmetilo, pirrolidiniletíl, piperidiniletíl, piperaziniletíl, morfoliniletíl y similares.

"Halo" o "halógeno" significan fluoro (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

35 "Hidrógeno" significa, en el contexto de un sustituyente, que  $-H$  está presente en la posición del compuesto y también incluye su isótopo, el deuterio.

"Alcanoíl amino inferior" significa un grupo amino con un grupo orgánico funcional  $R-CO-$ , donde R representa un grupo alquilo inferior.

40 "Alcoxi inferior" significa 1 a 6 átomos de carbono en una cadena alquílica lineal que puede ser lineal o ramificada y que está unida por un átomo de oxígeno.

"Alquil sulfonamida inferior" se refiere a una alquil amida inferior de sulfonamida de fórmula  $-SO_2NR^*R^*$ , donde  $R^*$  es hidrógeno o alquilo inferior, y al menos un  $R^*$  es alquilo inferior.

45 "Cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarbilo cíclicos que tienen de 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono y que tienen un solo anillo cíclico o múltiples anillos condensados, incluyendo sistemas de anillo condensados y unidos, que opcionalmente pueden estar sustituidos con de 1 a 3 grupos alquilo. Dichos grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de anillo sencillas tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopentilo, 2-metilciclooctilo, y similares, y estructuras de anillos múltiples tales como adamantilo y similares. Los grupos cicloalquilo particulares tienen entre 4 y 7 miembros de anillo de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

50 "Cicloalquilo sustituido" incluye los grupos enumerados en la definición de "sustituido" en el presente documento y, en particular, se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes y, en particular, de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre el grupo que consiste en acilo, acilamino, aciloxi, alcoxi, alcoxi sustituido, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilamino, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, halógeno, hidroxilo, ceto,

nitro, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, tioariloxi, tioceto, tiol, alquil-S(O)-, aril-S(O)-, alquil-S(O)<sub>2</sub>- y aril-S(O)<sub>2</sub>-.

"Cicloalcoxi" se refiere al grupo -OR<sup>43</sup> donde R<sup>43</sup> es cicloalquilo. Dichos grupos cicloalcoxi incluyen, a modo de ejemplo, ciclopentoxi, ciclohexoxi y similares.

- 5 "Cicloalquenilo" se refiere a grupos hidrocarbilo cíclicos que tienen de 3 a 10 átomos de carbono y que tienen un solo anillo cíclico o múltiples anillos condensados, incluyendo sistemas de anillo condensados y unidos y que tiene al menos uno y en particular de 1 a 2 sitios de insaturación olefínica. Dichos grupos cicloalquenilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de anillo sencillas tales como ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclopropenilo y similares.

- 10 "Cicloalquenilo sustituido" se refiere a los grupos enumerados en la definición de "sustituido" en el presente documento y, en particular, se refiere a un grupo cicloalquenilo que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes y, en particular, de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre el grupo que consiste en acilo, acilamino, aciloxi, alcoxi, alcoxi sustituido, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilamino, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, halógeno, hidroxilo, ceto, nitro, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, tioariloxi, tioceto, tiol, alquil-S(O)-, aril-S(O)-, alquil-S(O)<sub>2</sub>- y aril-S(O)<sub>2</sub>-.

- 15 "Cicloalquenilo condensado" se refiere a un cicloalquenilo que tiene dos de sus átomos de carbono de anillo en común con un segundo anillo alifático o aromático y que tiene su insaturación olefínica situada para transmitir aromaticidad al anillo cicloalquenilo.

"Cianato" se refiere al radical -OCN.

"Ciano" se refiere al radical -CN.

- 20 "Dialquilamino" significa un radical -NR<sup>44</sup>R<sup>45</sup> donde R<sup>44</sup> y R<sup>45</sup> representan independientemente un alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo o grupo heteroarilo sustituido como se definen en el presente documento.

"Etenilo" se refiere a -(C=C)- sustituido o sin sustituir.

"Etileno" se refiere a -(C-C)- sustituido o sin sustituir.

- 25 "Etileno" se refiere a -(C=C)-.

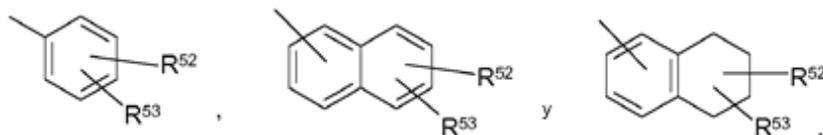
"Halo" o "halógeno" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo. Son grupos halo preferidos ya sea fluoro o cloro.

"Hidroxi" se refiere al radical -OH.

"Nitro" se refiere al radical -NO<sub>2</sub>.

- 30 "Sustituido" se refiere a un grupo en el que uno o más átomos de hidrógeno están cada uno independientemente reemplazados por un sustituyente o sustituyentes iguales o diferentes. Los sustituyentes típicos incluyen, pero no se limitan a, -X, -R<sup>46</sup>, -O<sup>-</sup>, =O, -OR<sup>46</sup>, -SR<sup>46</sup>, -S<sup>-</sup>, =S, -NR<sup>46</sup>R<sup>47</sup>, =NR<sup>46</sup>, -CX<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO<sub>2</sub>, =N<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>46</sup>, -OS(O<sub>2</sub>)O<sup>-</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>46</sup>, -P(O)(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(OR<sup>46</sup>)(O<sup>-</sup>), -OP(O)(OR<sup>46</sup>)(OR<sup>47</sup>), -C(O)R<sup>46</sup>, -C(S)R<sup>46</sup>, -C(O)OR<sup>46</sup>, -C(O)NR<sup>46</sup>R<sup>47</sup>, -C(O)O<sup>-</sup>, -C(S)OR<sup>46</sup>, -NR<sup>48</sup>C(O)NR<sup>46</sup>R<sup>47</sup>, -NR<sup>48</sup>C(S)NR<sup>46</sup>R<sup>47</sup>, -NR<sup>49</sup>C(NR<sup>48</sup>)NR<sup>46</sup>R<sup>47</sup> y -C(NR<sup>48</sup>)NR<sup>46</sup>R<sup>47</sup>, donde cada X es independientemente un halógeno; cada R<sup>46</sup>, R<sup>47</sup>, R<sup>48</sup> y R<sup>49</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, alquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, -NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>, -C(O)R<sup>50</sup> o -S(O)<sub>2</sub>R<sup>50</sup> u, opcionalmente, R<sup>50</sup> y R<sup>51</sup> junto con el átomo al que están unidos los dos forman un cicloheteroalquilo o un anillo de cicloheteroalquilo sustituido; y R<sup>50</sup> y R<sup>51</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, alquilo sustituido, arilalquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, alquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido.

Los ejemplos de arilos sustituidos representativos incluyen los siguientes

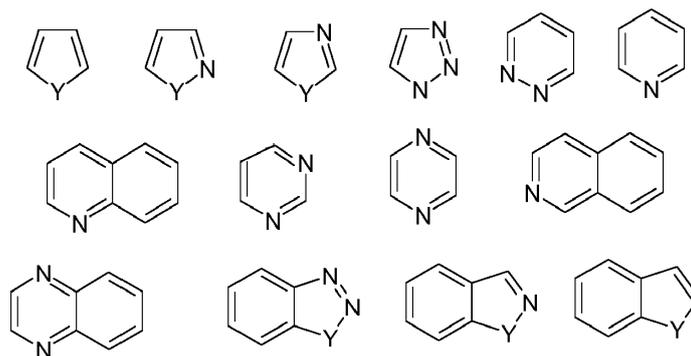


- 45 En estas fórmulas uno de R<sup>52</sup> y R<sup>53</sup> puede ser hidrógeno y al menos uno de R<sup>52</sup> y R<sup>53</sup> se selecciona cada uno independientemente entre alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloheteroalquilo, alcanóilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, alquilamino, arilamino, heteroarilamino, NR<sup>54</sup>COR<sup>55</sup>, NR<sup>54</sup>SOR<sup>55</sup>, NR<sup>54</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>57</sup>, COO-alquilo, COO-arilo, CONR<sup>54</sup>R<sup>55</sup>, CONR<sup>54</sup>OR<sup>55</sup>, NR<sup>54</sup>R<sup>55</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>54</sup>R<sup>55</sup>, S-alquilo, S-arilo, SO-alquilo, SO<sub>2</sub>-alquilo, S-arilo, SO-arilo, SO<sub>2</sub>-arilo; o R<sup>52</sup> y

R<sup>53</sup> pueden estar unidos para formar un anillo cíclico (saturado o insaturado) de 5 a 8 átomos, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo N, O o S. R<sup>54</sup>, R<sup>55</sup> y R<sup>56</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, perfluoroalquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, alquilo sustituido o heteroalquilo o similares.

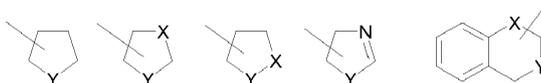
- 5 "Hetero" cuando se usa para describir un compuesto o un grupo presente en un compuesto significa que uno o más átomos de carbono en el compuesto o grupo se han reemplazado por un heteroátomo de nitrógeno, oxígeno o azufre. Hetero puede aplicarse a cualquiera de los grupos hidrocarbilo descritos anteriormente tales como alquilo, por ejemplo heteroalquilo, cicloalquilo, por ejemplo heterocicloalquilo, arilo, por ejemplo heteroarilo, cicloalquenoilo, heterocicloalquenoilo y similares que tienen de 1 a 5 y, especialmente, de 1 a 3 heteroátomos.
- 10 "Heteroarilo" se refiere a un grupo heteroaromático monovalente derivado de la retirada de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de un sistema de anillo heteroaromático parental. El grupo heteroarilo puede ser un grupo monocíclico (en cuyo caso será normalmente un anillo de 5 a 7 miembros, más normalmente de 5 o 6 miembros), como alternativa, el grupo heteroarilo puede ser un grupo bicicloheteroarilo, en particular, un sistema de anillo condensado que comprende 2 anillos condensados de 5 miembros, un anillo condensado de 5 y 6 miembros o dos
- 15 anillos condensados de 6 miembros, donde el grupo heteroarilo comprende anillos condensados, al menos uno de dichos anillos debe contener un heteroátomo y al menos uno de dichos anillos debe ser aromático (ambos requisitos pueden o no cumplirse en el mismo anillo). El grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de cinco o seis miembros que puede contener hasta aproximadamente cuatro heteroátomos normalmente seleccionados entre nitrógeno, azufre y oxígeno. Normalmente, el anillo de heteroarilo contendrá hasta 4
- 20 heteroátomos, más normalmente hasta 3 heteroátomos, más por lo general hasta 2, por ejemplo un único heteroátomo. En una realización, el anillo de heteroarilo contiene al menos un átomo de nitrógeno de anillo. Los átomos de nitrógeno en los anillos de heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina, o esencialmente no básico como en el caso de un nitrógeno de indol o pirrol. En general, el número de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroarilo, incluyendo cualesquier sustituyentes de grupo amino del anillo,
- 25 será inferior a cinco. Los grupos heteroarilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de acridina, arsindol, carbazol, β-carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno y similares. En particular, el grupo heteroarilo es un heteroarilo de entre 5-15 miembros, siendo
- 30 grupos particulares los heteroarilos de 5-10 miembros. Son grupos heteroarilo particulares los derivados de tiofeno, pirrol, benzotiofeno, benzofurano, indol, piridina, quinolina, imidazol, oxazol y pirazina. En particular, los ejemplos de grupos heteroarilo de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a grupos pirrol, furano, tiofeno, imidazol, furazano, oxazol, oxadiazol, oxatriazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, pirazol, triazol y tetrazol. En particular, los ejemplos de grupos heteroarilo de seis miembros incluyen, pero no se limitan a piridina, pirazina, piridazina, pirimidina y triazina.

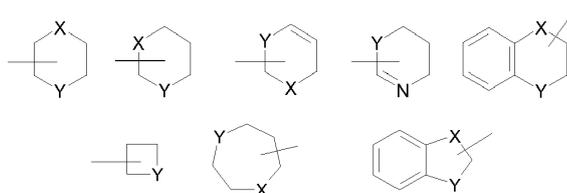
Los ejemplos de heteroarilos representativos incluyen los siguientes:



- 40 en los que cada Y se selecciona entre carbonilo, N, NR<sup>58</sup>, O y S; y R<sup>58</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalquilo o similares.

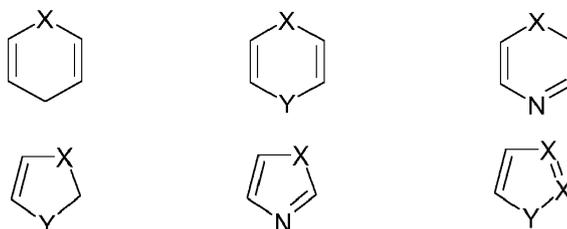
- Como se usa en el presente documento, el término "cicloheteroalquilo" se refiere a un anillo no aromático heterocíclico estable y a anillos condensados que contienen uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. Un sistema de anillo heterocíclico condensado puede incluir anillos carbocíclicos y necesita incluir solo un anillo heterocíclico. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero no
- 45 se limitan a, piperazinilo, homopiperazinilo, piperidinilo y morfolinilo, y se muestran en los siguientes ejemplos ilustrativos:





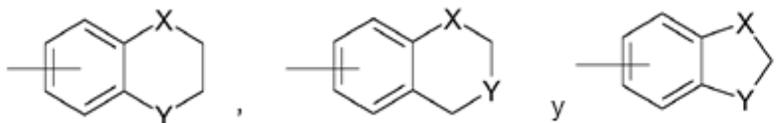
- 5 en los que cada X se selecciona entre  $CR^{58}$ ,  $CR^{58}_2$ ,  $NR^{58}$ , O y S; y cada Y se selecciona entre  $NR^{58}$ , O y S; y  $R^{58}$  es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalquilo o similares. Estos anillos de cicloheteroalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en acilo, acilamino, aciloxi, alcoxi, alcoxi sustituido, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilamino, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, halógeno, hidroxilo, ceto, nitro, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, tioariloxi, tioceto, tiol, alquil-S(O)-, aril-S(O)-, alquil-S(O)<sub>2</sub>- y aril-S(O)<sub>2</sub>-. Los grupos sustituyentes incluyen carbonilo o tiocarbonilo que proporcionan, por ejemplo, derivados de lactama y de urea.

Los ejemplos de cicloheteroalquilenos representativos incluyen los siguientes:



- 15 en los que cada X se selecciona entre  $CR^{58}$ ,  $CR^{58}_2$ ,  $NR^{58}$ , O y S; y cada Y se selecciona entre carbonilo, N,  $NR^{58}$ , O y S; y  $R^{58}$  es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalquilo o similares.

Los ejemplos de arilo representativos que tienen heteroátomos que contienen una sustitución incluyen los siguientes:



- 20 en los que cada X se selecciona entre  $CR^{58}$ ,  $CR^{58}_2$ ,  $NR^{58}$ , O y S; y cada Y se selecciona entre carbonilo,  $NR^{58}$ , O y S; y  $R^{58}$  es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalquilo o similares.

- 25 "Hetero sustituyente" se refiere a un grupo funcional que contiene un átomo de halo, O, S o N que puede estar presente como un  $R^4$  en un grupo  $R^4C$  presente como sustituyente directamente en un átomo de anillo de los compuestos proporcionados en el presente documento o puede estar presente como un sustituyente en los grupos arilo y alifáticos "sustituidos" presentes en los compuestos.

Los ejemplos de hetero sustituyentes incluyen:

- 30 -halo,  
 $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^{59}$ ,  $-N(R^{59})_2$ ,  
 $-NRCOR$ ,  $-NR^{59}SOR^{59}$ ,  $-NR^{59}SO_2R^{59}$ , OH, CN,  
 $-CO_2H$ ,  
 $-R^{59}-OH$ ,  $-O-R^{59}$ ,  $-COOR^{59}$ ,  
 $-CON(R^{59})_2$ ,  $-CONROR^{59}$ ,  
 $-SO_3H$ ,  $-R^{59}-S$ ,  $-SO_2N(R^{59})_2$ ,  
 35  $-S(O)R^{59}$ ,  $-S(O)_2R^{59}$

en los que cada  $R^{59}$  es independientemente un grupo arilo o alifático, opcionalmente con sustitución. Entre los hetero sustituyentes que contienen grupos  $R^{59}$ , se da preferencia a los materiales que tienen grupos arilo y alquilo  $R^{59}$  como se definen en el presente documento. Son hetero sustituyentes preferidos los enumerados anteriormente.

- 40 Grupo "donador de enlace de hidrógeno" se refiere a un grupo que contiene un grupo funcional O-H o N-H. Los ejemplos de grupos "donadores de enlace de hidrógeno" incluyen  $-OH$ ,  $-NH_2$  y  $-NH-R^{59a}$  y en el que  $R^{59a}$  es alquilo, acilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo.

"Dihidroxifosforilo" se refiere al radical  $-\text{PO}(\text{OH})_2$ .

"Dihidroxifosforilo sustituido" se refiere a los grupos enumerados en la definición de "sustituido" en el presente documento y, en particular, se refiere a un radical dihidroxifosforilo en el que uno o los dos grupos hidroxilo están sustituidos. Se describen sustituyentes adecuados en detalle a continuación.

5 "Aminohidroxifosforilo" se refiere al radical  $-\text{PO}(\text{OH})\text{NH}_2$ .

"Aminohidroxifosforilo sustituido" se refiere a los grupos enumerados en la definición de "sustituido" en el presente documento y, en particular, se refiere a un aminohidroxifosforilo en el que el amino grupo está sustituido con uno o dos sustituyentes. Se describen sustituyentes adecuados en detalle a continuación. En ciertas realizaciones, el grupo hidroxilo también puede estar sustituido.

10 Grupo "heterocicloalquilo que contiene nitrógeno" significa un grupo cíclico no aromático de 4-7 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno, por ejemplo, pero sin limitación, morfolina, piperidina (por ejemplo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), pirrolidina (por ejemplo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), azetidina, pirrolidona, imidazolona, imidazolidinona, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazina y N-alquil piperazinas tales como N-metil piperazina. Los ejemplos particulares incluyen azetidina, piperidona y piperazona.

15 "Tioalcoxi" se refiere al grupo  $-\text{SR}^{60}$  donde  $\text{R}^{60}$  es alquilo.

"Tioalcoxi sustituido" se refiere a los grupos enumerados en la definición de "sustituido" en el presente documento y, en particular, se refiere a un grupo tioalcoxi que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes y, en particular, de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre el grupo que consiste en acilo, acilamino, aciloxi, alcoxi, alcoxi sustituido, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilamino, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, halógeno, hidroxilo, ceto, nitro, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, tioariloxi, tioceto, tiol, alquil-S(O)-, aril-S(O)-, alquil-S(O)<sub>2</sub>- y aril-S(O)<sub>2</sub>-.

"Sulfanilo" se refiere al radical HS-. "Sulfanilo sustituido" se refiere a un radical tal como RS- en el que R es cualquier sustituyente descrito en el presente documento. En particular, R es alquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir.

25 "Sulfinito" se refiere al radical divalente  $-\text{S}(\text{O})-$ . "Sulfinito sustituido" se refiere a un radical tal como  $-\text{SOR}^{61a}$ , en el que  $\text{R}^{61a}$  es cualquier sustituyente descrito en el presente documento. En particular,  $\text{R}^{61a}$  es alquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir.

"Aminosulfonilo" o "sulfonamida" se refieren al radical  $\text{H}_2\text{N}(\text{O}_2)\text{S}-$ , y "aminosulfonilo sustituido" "sulfonamida sustituida" se refieren a un radical tal como  $\text{R}^{62}\text{N}(\text{O}_2)\text{S}-$  en el que cada  $\text{R}^{62}$  es independientemente cualquier sustituyente descrito en el presente documento.

"Sulfonilo" se refiere al radical divalente  $-\text{S}(\text{O}_2)-$ . "Sulfonilo sustituido" se refiere a un radical tal como  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{61}$ , en el que  $\text{R}^{61}$  es cualquier sustituyente descrito en el presente documento. En particular,  $\text{R}^{61}$  es alquilo sustituido o sin sustituir o arilo sustituido o sin sustituir.

35 "Aminosulfonilo" o "sulfonamida" se refieren al radical  $\text{H}_2\text{N}(\text{O}_2)\text{S}-$ , y "aminosulfonilo sustituido" "sulfonamida sustituida" se refieren a un radical tal como  $\text{R}^{62}\text{N}(\text{O}_2)\text{S}-$  en el que cada  $\text{R}^{62}$  es independientemente cualquier sustituyente descrito en el presente documento.

"Sulfonamida" se refiere a un grupo de compuestos que contienen el grupo químico  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ .

"Sulfona" se refiere al grupo  $-\text{SO}_2\text{R}^{63}$ . En realizaciones particulares,  $\text{R}^{63}$  se selecciona entre alquilo inferior, alquilo, arilo y heteroarilo.

40 "Sulfo" o "ácido sulfónico" se refieren a un radical tal como  $-\text{SO}_3\text{H}$ .

"Sulfo sustituido" o "éster del ácido sulfónico" se refieren a un radical tal como  $-\text{SO}_3\text{R}^{61b}$  en el que  $\text{R}^{61b}$  es alquilo sustituido o sin sustituir o arilo sustituido o sin sustituir.

"Tioariloxi" se refiere al grupo  $-\text{SR}^{64}$  donde  $\text{R}^{64}$  es arilo.

"Tioceto" se refiere al grupo  $=\text{S}$ .

45 "Tiol" se refiere al grupo  $-\text{SH}$ .

Un experto habitual en la técnica de la síntesis orgánica reconocerá que el número máximo de heteroátomos en un anillo heterocíclico estable, químicamente factible, ya sea aromático o no aromático, se determina por el tamaño del anillo, el grado de insaturación y la valencia de los heteroátomos. En general, un anillo heterocíclico puede tener de uno a cuatro heteroátomos, siempre que el anillo heteroaromático sea químicamente factible y estable.

50 "Farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno Federal o un gobierno

estatal, o enumerado en la Farmacopea de los EE.UU. u otra farmacopea reconocida en general para su uso en animales y más en particular en seres humanos.

"Vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra un compuesto de la invención.

5 "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales de adición de ácido y sales de adición de base inorgánicas y orgánicas, atóxicas, de los compuestos de la presente invención, en particular, son farmacéuticamente aceptables y poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto parental. Estas sales pueden prepararse in situ durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos útiles en la presente invención. Dichas sales incluyen: (1)

10 sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto parental se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. Las sales incluyen adicionalmente, a modo de ejemplo solamente, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares; y cuando el compuesto contiene un grupo funcional básico, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos atóxicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares. La expresión "catión farmacéuticamente aceptable" se refiere a un contraión catiónico aceptable atóxico de un grupo funcional ácido. Dichos cationes se ejemplifican mediante cationes de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares.

"Solvato" significa una asociación física de un compuesto útil en la presente invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física incluye los enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será susceptible de aislamiento, por ejemplo cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca tanto la fase de solución como los solvatos aislables. Los compuestos de la invención pueden prepararse por ejemplo en forma cristalina y pueden estar solvatados o hidratados. Los solvatos adecuados incluyen los solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como hidratos, y además incluyen tanto los solvatos estequiométricos como los solvatos no estequiométricos. Los disolventes convencionales incluyen agua, etanol, ácido acético y similares, por tanto, los solvatos representativos incluyen hidratos, etanolatos y metanolatos.

35 "Sujeto" se refiere a seres humanos y a mamíferos no humanos. En ciertas realizaciones, un sujeto es un ser humano. Los términos "humano", "paciente" y "sujeto" se utilizan indistintamente en el presente documento.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" puede variar dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad, y la edad, peso, etc., del sujeto que se trata.

También se ha de entender que los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o secuencia de unión de sus átomos o la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros".

45 Los estereoisómeros que no son imágenes especulares uno de otro se denominan "diastereoisómeros" y los que son imágenes especulares no superponibles entre sí se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está unido a cuatro grupos diferentes, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero puede caracterizarse mediante la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe mediante las reglas de secuenciación de R y S de Cahn y Prelog, o mediante la manera en la que la molécula rota el plano de luz polarizada, y se señala como dextrógiro o levógiro (es decir, como isómeros (+) o (-) respectivamente). Un compuesto quiral puede existir ya sea como enantiómero individual o como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se llama "mezcla racémica".

55 Como se usa en el presente documento un compuesto enantiomérico puro está sustancialmente libre de otros enantiómeros o estereoisómeros del compuesto (es decir, en exceso enantiomérico). En otras palabras, una forma "S" del compuesto está sustancialmente libre de la forma "R" del compuesto y está, por tanto, en exceso enantiomérico de la forma "R". La expresión "enantioméricamente puro" o "enantiómero puro" representa que el compuesto comprende más del 75 % en peso, más del 80 % en peso, más del 85 % en peso, más del 90 % en peso, más del 91 % en peso, más del 92 % en peso, más del 93 % en peso, más del 94 % en peso, más del 95 % en peso, más del 96 % en peso, más del 97 % en peso, más del 98 % en peso, más del 98,5 % en peso, más del

99 % en peso, más del 99,2 % en peso, más del 99,5 % en peso, más del 99,6 % en peso, más del 99,7 % en peso, más del 99,8 % en peso o más del 99,9 % en peso, del enantiómero. En ciertas realizaciones, los pesos se basan en el peso total de todos los enantiómeros o estereoisómeros del compuesto.

5 Como se usa en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, la expresión "compuesto R enantioméricamente puro" se refiere a al menos aproximadamente el 80 % en peso de compuesto R y como máximo aproximadamente el 20 % en peso de compuesto S, al menos aproximadamente el 90 % en peso de compuesto R y como máximo aproximadamente el 10 % en peso de compuesto S, al menos aproximadamente el 95 % en peso de compuesto R y como máximo aproximadamente el 5 % en peso de compuesto S, al menos aproximadamente el 99 % en peso de compuesto R y como máximo aproximadamente el 1 % en peso de compuesto S, al menos aproximadamente el 99,9 % en peso de compuesto R o como máximo aproximadamente el 0,1 % en peso de compuesto S. En ciertas realizaciones, los pesos se basan en el peso total del compuesto.

15 Como se usa en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, la expresión "compuesto S enantioméricamente puro" o "compuesto S" se refiere a al menos aproximadamente el 80 % en peso de compuesto S y como máximo aproximadamente el 20 % en peso de compuesto R, al menos aproximadamente el 90 % en peso de compuesto S y como máximo aproximadamente el 10 % en peso de compuesto R, al menos aproximadamente el 95 % en peso de compuesto S y como máximo aproximadamente el 5 % en peso de compuesto R, al menos aproximadamente el 99 % en peso de compuesto S y como máximo aproximadamente el 1 % en peso de compuesto R o al menos aproximadamente el 99,9 % en peso de compuesto S y como máximo aproximadamente el 0,1 % en peso de compuesto R. En ciertas realizaciones, los pesos se basan en el peso total del compuesto.

20 En las composiciones proporcionadas en el presente documento, un compuesto enantioméricamente puro o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo pueden estar presentes con otros principios activos o inactivos. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende el compuesto R enantioméricamente puro puede comprender, por ejemplo, aproximadamente el 90 % de excipiente y aproximadamente el 10 % de compuesto R enantioméricamente puro. En ciertas realizaciones, el compuesto R enantioméricamente puro en dichas composiciones puede, por ejemplo, comprender, al menos aproximadamente el 95 % en peso de compuesto R y como máximo aproximadamente el 5 % en peso de compuesto S, en peso total del compuesto. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende compuesto S enantioméricamente puro puede comprender, por ejemplo, aproximadamente el 90 % de excipiente y aproximadamente el 10 % de compuesto S enantioméricamente puro. En ciertas realizaciones, el compuesto S enantioméricamente puro en dichas composiciones puede, por ejemplo, comprender, al menos aproximadamente el 95 % en peso de compuesto S y como máximo aproximadamente el 5 % en peso de compuesto R, en peso total del compuesto. En ciertas realizaciones, el principio activo puede formularse con poco o nada de excipiente o vehículo.

35 Los compuestos de la presente invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; por tanto, dichos compuestos pueden producirse como estereoisómeros (R) o (S) o como mezclas de los mismos. A menos que se indique lo contrario, se pretende que la descripción o denominación de un compuesto particular en la memoria descriptiva y las reivindicaciones incluya tanto los enantiómeros individuales como las mezclas, racémicas u otras, de los mismos. Los procedimientos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica.

"Profilaxis" significa una medida tomada para la prevención de una enfermedad.

40 "Prevenir" o "prevención" se refieren a una reducción en el riesgo de adquirir una enfermedad o trastorno (es decir, provocando que al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrolle en un sujeto que puede estar expuesto o predispuesto a la enfermedad pero que todavía no experimenta o muestra síntomas de la enfermedad).

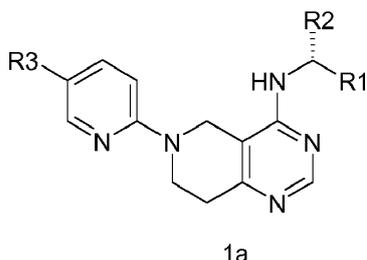
45 "Tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refieren, en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización "tratar" o "tratamiento" se refieren a mejorar al menos un parámetro físico, que puede no ser discernible por el sujeto. En otra realización más, "tratar" o "tratamiento" se refieren a la modulación de la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico) o ambos. En otra realización más, "tratar" o "tratamiento" se refieren a retrasar el comienzo de la enfermedad o trastorno.

## **LOS COMPUESTOS**

55 En ciertos aspectos, en el presente documento se proporcionan compuestos heterocíclicos condensados útiles para prevenir y/o tratar una amplia gama de afecciones, entre ellas, la artritis, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, el ictus, la uveítis, el asma, el infarto de miocardio, el tratamiento y profilaxis de los síndromes dolorosos (agudo y crónico o neuropático), el traumatismo craneoencefálico, la lesión medular aguda, los trastornos neurodegenerativos, la alopecia (pérdida de cabello), la enfermedad inflamatoria intestinal y los trastornos o afecciones autoinmunes en mamíferos.

En un aspecto, en el presente documento se proporcionan compuestos heterocíclicos condensados de acuerdo con

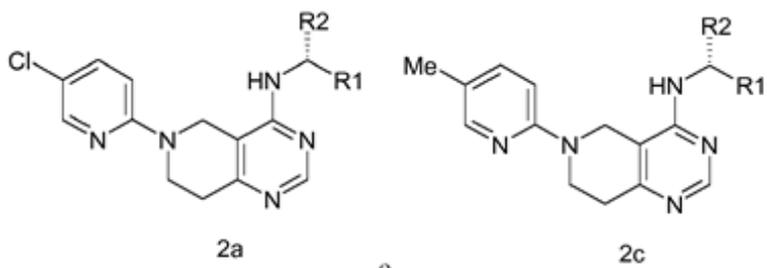
la fórmula 1a:



en la que

- 5  $R^1$  es heteroarilo sin sustituir o sustituido con uno o más grupos  $R^4$ ;  
 $R^2$  es alquilo o cicloalquilo  $C_1-C_6$  sustituidos o sin sustituir;  
 $R^3$  es halo, alquilo o cicloalquilo  $C_1-C_6$  sustituidos o sin sustituir;  
 cada  $R^4$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, acilo, acilamino,  
 alquilamino, alquiltio, alcoxi, alcocarbonilo, alquilarilamino, arilalquilo, arilo, arilalquilo, sulfo, sulfo  
 10 sustituido, sulfonilo sustituido, sulfonilo sustituido, sulfanilo sustituido, azido, carbamoilo, carboxilo, ciano,  
 cicloalquilo, cicloheteroalquilo, dialquilamino, halo, heteroarilo, heteroalquilo, hidroxilo, nitro y tiol;  
 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto, en el presente documento se proporcionan compuestos heterocíclicos condensados de acuerdo con la fórmula 2a o 2c:



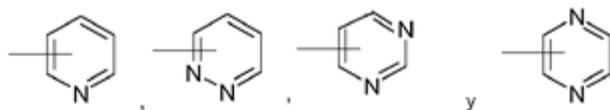
15 en las que

$R^1$ ,  $R^2$  y  $R^4$  son como se han descrito para la fórmula 1a; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En ciertas realizaciones, el compuesto es de acuerdo con la fórmula 1a, 2a o 2c.

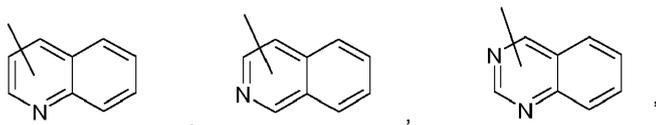
20 En ciertas realizaciones, con respecto a las fórmulas 1a, 2a o 2c  $R^2$  es alquilo o cicloalquilo  $C_1-C_6$  sustituidos o sin sustituir; y los compuestos son enantioméricamente puros. En ciertas realizaciones, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos enantioméricamente puros de acuerdo con la fórmula 1a, 2a o 2c. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto enantioméricamente puro de acuerdo con la fórmula 1a, 2a o 2c o una composición farmacéutica que comprende un compuesto enantioméricamente puro de acuerdo con la fórmula 1a, 2a o 2c para su uso en procedimientos de tratamiento.

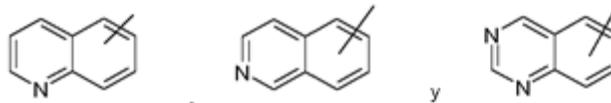
25 En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas 1-2c,  $R^1$  se selecciona entre



sustituidos o sin sustituir.

En ciertas realizaciones, con respecto a las fórmulas 1-2c,  $R^1$  se selecciona entre





sustituídos o sin sustituir.

En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas 1-2c,  $R^1$  se selecciona entre bicicloheteroarilo sustituido o sin sustituir.

- 5 En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas 1-2c,  $R^1$  se selecciona entre quinolinilo, isoquinolinilo, metilendioxfenilo, imidazopiridilo, benzoxazolilo e indolilo sustituidos o sin sustituir.

En ciertas realizaciones,  $R^1$  es un grupo piridilo o pirimidina sustituido.

En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas 1-2c,  $R^1$  es un piridilo sustituido.

- 10 En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas 1-2c,  $R^1$  es un pirid-3-ilo sustituido. En ciertas realizaciones, el  $R^1$  pirid-3-ilo está disustituido. En realizaciones preferidas, el  $R^1$  pirid-3-ilo está monosustituido.

En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas 1-2c, el sustituyente en el  $R^1$  pirid-3-ilo se selecciona entre halo, amido, alquilo, alcoxi, sulfonilo, sulfonamidilo, haloalquilo y trihaloalquilo.

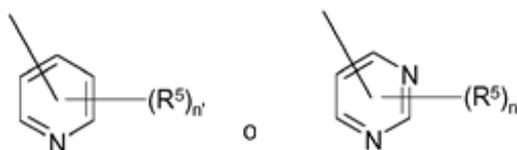
- 15 En realizaciones preferidas, la sustitución en el  $R^1$  pirid-3-ilo se selecciona entre Cl, F,  $CF_3$ , Me, OMe,  $SO_2R^2$ ,  $NR^2R^2$  y  $SO_2NR^2R^2$ . En realizaciones más preferidas, la sustitución en el  $R^1$  pirid-3-ilo se selecciona entre Cl, Me y  $SO_2Me$ .

En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas 1-2c,  $R^1$  es un pirimidin-5-ilo sustituido. En ciertas realizaciones, el  $R^1$  pirimidin-5-ilo está disustituido. En realizaciones preferidas, el  $R^1$  pirimidin-5-ilo está monosustituido.

- 20 En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas 1-2c, el sustituyente en el  $R^1$  pirimidin-5-ilo se selecciona entre halo, amido, alquilo, alcoxi, sulfonilo, sulfonamidilo, haloalquilo y trihaloalquilo.

En realizaciones preferidas, la sustitución en el  $R^1$  pirimidin-5-ilo se selecciona entre Cl, F,  $CF_3$ , Me, OMe,  $SO_2R^2$ ,  $NR^2R^2$  y  $SO_2NR^2R^2$ . En realizaciones más preferidas, la sustitución en  $R^1$  pirimidin-5-ilo se selecciona entre Cl, Me y  $SO_2Me$ .

En algunas realizaciones, con respecto a las fórmulas 1-2c,  $R^1$  se selecciona entre



- 25 en los que el subíndice  $n'$  se selecciona entre 1-5 y cada uno de  $R^5$  se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, acilo sustituido o sin sustituir, acilamino sustituido o sin sustituir, alquilamino sustituido o sin sustituir, alquiltio sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, ariloxi, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilo sustituido, alquilarilamino sustituido o sin sustituir, arilalquilo, arilalquilo sustituido, amino, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, sulfo, sulfo sustituido, sulfonilo sustituido, sulfinito sustituido, sulfanilo sustituido, azido, carbamoilo sustituido o sin sustituir, carboxilo, ciano, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloheteroalquilo sustituido o sin sustituir, dialquilamino sustituido o sin sustituir, halo, heteroariloxi, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, hidroxilo, nitro y tiol.

En ciertas realizaciones, el subíndice  $n'$  es 1, 2 o 3.

- 35 En realizaciones adicionales, el subíndice  $n'$  es 1 o 2.

En ciertas realizaciones, cada  $R^5$  es H.

En ciertas realizaciones, cada  $R^5$  es independientemente alquilo o alquilo sustituido.

En ciertas realizaciones, cada  $R^5$  es independientemente Cl o F.

En ciertas realizaciones, cada  $R^5$  es independientemente alcoxi o alcoxi sustituido.

- 40 En ciertas realizaciones, cada  $R^5$  es independientemente amino o amino sustituido.

En ciertas realizaciones, cada R<sup>5</sup> es independientemente carbamoilo.

En ciertas realizaciones, cada R<sup>5</sup> es independientemente sulfo o sulfo sustituido.

En ciertas realizaciones, cada R<sup>5</sup> es independientemente sulfonilo o sulfonilo sustituido.

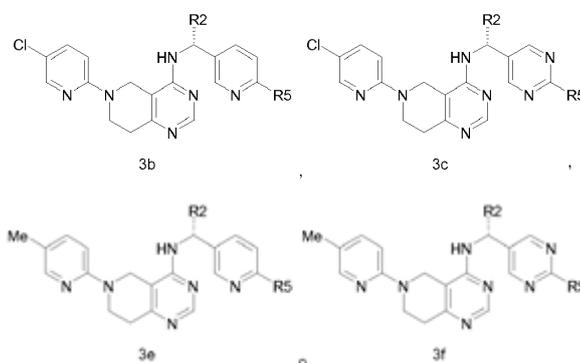
En ciertas realizaciones, cada R<sup>5</sup> es independientemente aminosulfonilo o aminosulfonilo sustituido.

5 En ciertas realizaciones, cada R<sup>5</sup> es independientemente SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

En ciertas realizaciones, cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre Me, Et, Pr, iso-Pr, Ph, Cl, F, Br, CN, OH, OMe, OEt, OPh, CPh, CO<sub>2</sub>Me, CH<sub>2</sub>-N-morfolino, CH<sub>2</sub>-N-(4-Mepiperidino), NH<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, t-Bu, SMe, CH=CH-CO<sub>2</sub>H, SOMe, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>3</sub>Me, ciclopropilo, triazolilo, morfolinilo y piridilo.

10 En ciertas realizaciones, el subíndice n' es 1 y R<sup>5</sup> se selecciona entre Me, Cl, F, OMe y CF<sub>3</sub>.

Con respecto a la fórmula **1a**, en ciertas realizaciones, un compuesto es de acuerdo a la fórmula **3b**, **3c**, **3e** o **3f**:



15 en las que R<sup>2</sup> es como se ha descrito para la fórmula **1a** y R<sup>5</sup> es como se ha descrito anteriormente. En ciertas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la fórmula **3b**, **3c**, **3e** o **3f** son enantioméricamente puros. En ciertas realizaciones, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos enantioméricamente puros de acuerdo con la fórmula **3b**, **3c**, **3e** o **3f**. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto enantioméricamente puro de acuerdo con la fórmula **3b**, **3c**, **3e** o **3f** o una composición farmacéutica que comprende un compuesto enantioméricamente puro de acuerdo con la fórmula **3b**, **3c**, **3e** o **3f** para su uso en procedimientos de tratamiento.

20

En ciertas realizaciones, con respecto a las fórmulas **3b-3f**, R<sup>5</sup> es H.

En ciertas realizaciones, con respecto a las fórmulas **3b-3f**, R<sup>5</sup> es Me, Et, Pr, iso-Pr, Ph, Cl, F, CN, OH, OMe, OEt, OPh, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, t-Bu, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> y SO<sub>3</sub>Me.

En ciertas realizaciones, con respecto a las fórmulas **3b-3f**, R<sup>5</sup> es Cl, F, Me, CF<sub>3</sub> o OMe.

25 En ciertas realizaciones, con respecto a las fórmulas **1a-3f**, R<sup>2</sup> se selecciona entre Me, Et, n-Pr, t-Bu, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OAc, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHMe, CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CONMe<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>OMe y CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe.

En realizaciones adicionales, con respecto a las fórmulas **1a-3f**, R<sup>2</sup> se selecciona entre CH<sub>2</sub>NR<sup>2'</sup>R<sup>2''</sup>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>2'</sup>R<sup>2''</sup>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>2'</sup>R<sup>2''</sup> y en el que R<sup>2'</sup> y R<sup>2''</sup> pueden juntarse para formar un anillo heterocíclico.

30 En ciertas realizaciones, con respecto a las fórmulas **1a-3f**, R<sup>2</sup> se selecciona entre ciclopropilo, ciclobutilo o ciclohexilo.

En realizaciones particulares, con respecto a las fórmulas **1a-3f**, R<sup>2</sup> es Me o Et.

En realizaciones más particulares, con respecto a las fórmulas **1a-3f**, R<sup>2</sup> es CH<sub>2</sub>OH o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.

35 En ciertas realizaciones, con respecto a las fórmulas **1a-3f**, R<sup>3</sup> se selecciona entre ciclopropilo, ciclobutilo o ciclohexilo.

En ciertas realizaciones, con respecto a las fórmulas **1a-3f**, R<sup>3</sup> es H.

En realizaciones particulares, con respecto a las fórmulas **1a-3f**, R<sup>3</sup> es Me, Cl, F o CF<sub>3</sub>.

- En realizaciones más particulares, con respecto a las fórmulas **1a-3f**, R<sup>3</sup> es Cl.
- En ciertas realizaciones, con respecto a las fórmulas **1-3f**, R<sup>2</sup> es Me.
- En ciertas realizaciones, con respecto a las fórmulas **1-3f**, R<sup>2</sup> es Et.
- En ciertas realizaciones, con respecto a las fórmulas **1-3f**, R<sup>2</sup> es CH<sub>2</sub>OH.
- 5 En ciertas realizaciones, con respecto a las fórmulas **1-3f**, R<sup>2</sup> es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.
- En ciertas realizaciones, con respecto a las fórmulas **1-3f**, R<sup>5</sup> es H.
- En ciertas realizaciones, con respecto a las fórmulas **1-3f**, R<sup>5</sup> es Cl.
- En ciertas realizaciones, con respecto a las fórmulas **1-3f**, R<sup>5</sup> es CF<sub>3</sub>.
- 10 En ciertas realizaciones, cuando R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> es alquilo; el grupo alquilo es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>. En otra realización, el grupo alquilo es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En una realización adicional, el grupo alquilo es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.
- En una realización, el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos (tales como 1 a 3 sustituyentes, en particular un grupo sustituyente, grupo sustituyente que puede seleccionarse independientemente entre halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, azido, -NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>10</sup>C(O)R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>m</sub>OR<sup>10</sup> y en el que m es un número entero de 1 a 5.
- 15 En una realización, cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heteroarilo C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) y -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heterocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), en el que t es un número entero de 0 a 4.
- En una realización, cada R<sup>9</sup> es como se ha descrito anteriormente, y cualesquier grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo presentes, pueden estar asimismo sustituidos por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o hidroxil.
- 20 En una realización, cada R<sup>9</sup> es como se ha descrito anteriormente, y cada uno de R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> representa independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.
- En una realización, cada R<sup>9</sup> es como se ha descrito anteriormente y cada uno de R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> representa independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.
- 25 En una realización, cada uno de R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> representa independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.
- En una realización, cada R<sup>9</sup> es distinto de H.
- En ciertas realizaciones, cuando R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> es alcoxi, el grupo alcoxi es -OR<sup>9</sup>; y R<sup>9</sup> es como se ha descrito en las realizaciones anteriores; siempre que R<sup>9</sup> sea distinto de H.
- 30 En ciertas realizaciones, cuando R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> es acilo; el grupo acilo es -C(O)R<sup>9</sup>; y R<sup>9</sup> es como se ha descrito en las realizaciones anteriores.
- En ciertas realizaciones, cuando R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> es alcoxycarbonilo; el grupo alcoxycarbonilo es -C(O)OR<sup>9</sup>; y R<sup>9</sup> es como se ha descrito en las realizaciones anteriores; siempre que R<sup>9</sup> sea distinto de H.
- En ciertas realizaciones, cuando R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> es acilamino, el grupo acilamino es -NR<sup>10</sup>C(O)R<sup>9</sup>; y R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son como se han descrito en las realizaciones anteriores; siempre que R<sup>9</sup> sea distinto de H.
- 35 En ciertas realizaciones, cuando R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> es aciloxi; el grupo aciloxi es -OC(O)R<sup>9</sup>; y R<sup>9</sup> es como se ha descrito en las realizaciones anteriores; siempre que R<sup>9</sup> sea distinto de H.
- En ciertas realizaciones, cuando R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> es sulfo; el grupo sulfo es -SO<sub>3</sub>R<sup>9</sup>; y R<sup>9</sup> es como se ha descrito en las realizaciones anteriores.
- 40 En ciertas realizaciones, cuando R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> es sulfonilo; el grupo sulfonilo es -SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>; y R<sup>9</sup> es como se ha descrito en realizaciones anteriores; siempre que R<sup>9</sup> sea distinto de H.
- En ciertas realizaciones, cuando R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> es sulfinilo; el grupo sulfinilo es -SOR<sup>9</sup>; y R<sup>9</sup> es como se ha descrito en las realizaciones anteriores; siempre que R<sup>9</sup> sea distinto de H.
- En ciertas realizaciones, cuando R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> es aminosulfonilo; el grupo aminosulfonilo es -SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; y R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son como se han descrito en las realizaciones anteriores.
- 45 En ciertas realizaciones, cuando R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> es amino; el grupo amino es -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; y R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son como se han descrito

en las realizaciones anteriores.

En ciertas realizaciones, cuando R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> es carbamoilo; el grupo carbamoilo es -CO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; y R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son como se han descrito en las realizaciones anteriores.

5 En ciertas realizaciones, cuando R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> es alquiltio; el grupo alquiltio es -SR<sup>9</sup>; y R<sup>9</sup> es como se ha descrito en las realizaciones anteriores; siempre que R<sup>9</sup> sea distinto de H.

Con respecto a la fórmula **1a**, en ciertas realizaciones, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en  
 [6-(5-Metil-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-[(R)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etil]-amina;  
 [6-(5-Cloro-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-[(R)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etil]-amina;  
 10 [6-(5-Cloro-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-[(R)-ciclopropil-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-metil]-  
 amina;  
 (R)-3-[6-(5-Cloro-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-propan-1-ol;  
 (R)-3-(6-Metoxi-piridin-3-il)-3-[6-(5-metil-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-propan-1-ol;  
 (S)-2-[6-(5-Cloro-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-etanol;  
 (S)-2-(6-Metoxi-piridin-3-il)-2-[6-(5-metil-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-etanol;  
 15 (R)-3-(6-Metil-piridin-3-il)-3-[6-(5-metil-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-propan-1-ol;  
 (R)-3-[6-(5-Metil-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-3-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propan-1-  
 ol; y  
 [6-(5-Metil-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-[(R)-1-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amina.

20 Se exponen de manera no limitativa realizaciones adicionales dentro del ámbito proporcionado en el presente documento, en otra parte del presente documento y en los ejemplos. Debe entenderse que estos ejemplos son solo para fines ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes de ninguna manera.

### COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

25 Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos heterocíclicos condensados proporcionados en el presente documento se administran normalmente en forma de una composición farmacéutica. Dichas composiciones pueden prepararse de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica y comprenden al menos un compuesto activo.

30 En general, los compuestos proporcionados en el presente documento se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz. La cantidad de compuesto administrada realmente será determinada normalmente por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluyendo la afección que se trata, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

35 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento puede administrarse por una diversidad de vías incluyendo la oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular e intranasal. Dependiendo de la vía de liberación pretendida, los compuestos proporcionados en el presente documento se formulan preferentemente como composiciones ya sea inyectables u orales o como pomadas, como lociones o como parches, todos para la administración transdérmica.

40 Las composiciones para la administración oral pueden tomar la forma de soluciones o suspensiones líquidas a granel o polvos a granel. Más habitualmente, sin embargo, las composiciones se presentan en formas de dosificación unitarias para facilitar la dosificación exacta. La expresión "formas de dosificación unitarias" se refiere a unidades físicamente individuales adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. Las formas de dosificación unitaria típicas incluyen ampollas o jeringas precargadas y medidas previamente de las composiciones líquidas o píldoras, comprimidos, cápsulas o similares en el caso de las composiciones sólidas. En dichas composiciones, el compuesto  
 45 de ácido furansulfónico es por lo general un componente minoritario (de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 50 % en peso o preferentemente de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 40 % en peso) siendo el resto diversos vehículos o excipientes y coadyuvantes de procesamiento útiles para formar la forma de dosificación deseada.

50 Las formas líquidas adecuadas para la administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con tampones, agentes de suspensión y dispersión, colorantes, sabores y similares. Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente disgregante tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio; una sustancia de deslizamiento tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente aromatizante tal como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja.

55 Las composiciones inyectables se basan normalmente en solución salina estéril inyectable o solución salina tamponada con fosfato u otros vehículos inyectables conocidos en la técnica. Como anteriormente, el compuesto

activo en dichas composiciones es normalmente un componente minoritario, siendo con frecuencia de aproximadamente el 0,05 al 10 % en peso, siendo el resto el vehículo inyectable y similar.

5 Las composiciones transdérmicas se formulan normalmente en forma de una pomada o crema tópicas que contienen el activo ingrediente o ingredientes activos, generalmente en una cantidad que varía de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 20 % en peso, preferentemente de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 20 % en peso, preferentemente de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10 % en peso y más preferentemente de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 15 % en peso. Cuando se formula en forma de una pomada, los principios activos normalmente se combinarán con una base de pomada ya sea parafínica o miscible en agua. Como alternativa, los principios activos pueden formularse en una crema con, por ejemplo, una 10 base de crema aceite-en-agua. Dichas formulaciones transdérmicas son bien conocidas en la técnica y generalmente incluyen ingredientes adicionales para potenciar la penetración dérmica o la estabilidad de los principios activos o la formulación. Todas estas formulaciones transdérmicas e ingredientes conocidos se incluyen dentro del ámbito proporcionado en el presente documento.

15 Los compuestos proporcionados en el presente documento también pueden administrarse mediante un dispositivo transdérmico. En consecuencia, la administración transdérmica puede conseguirse usando un parche de tipo de membrana ya sea de depósito o poroso, o de una variedad de matriz sólida.

20 Los componentes descritos anteriormente para composiciones administrables por vía oral, administrables por vía inyectable o tópica, son meramente representativos. Otros materiales así como técnicas de procesamiento y similares se exponen en la Parte 8 de *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17ª edición, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, incorporado en el presente documento por referencia.

Los componentes descritos anteriormente para composiciones administrables por vía oral, administrables por vía inyectable o tópica, son meramente representativos. Otros materiales así como técnicas de procesamiento y similares se exponen en la Parte 8 de *Remington's The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª edición, 2005, Editorial: Lippincott Williams & Wilkins, incorporado en el presente documento por referencia.

25 Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en formas de liberación sostenida o desde sistemas de liberación de fármacos de liberación sostenida. Una descripción de materiales de liberación sostenida representativos pueden encontrarse en *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

Los siguientes ejemplos de formulación ilustran composiciones farmacéuticas representativas de la presente invención. La presente invención, sin embargo, no se limita a las siguientes composiciones farmacéuticas.

### 30 **Formulación 1 - Comprimidos**

Un compuesto de la invención se mezcló en forma de un polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una relación de peso aproximada de 1:2. Se añadió una cantidad minoritaria de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se conformó en comprimidos de 240-270 mg (80-90 mg de compuesto de amida activo por comprimido) en una prensa de comprimidos.

### 35 **Formulación 2 - Cápsulas**

Un compuesto de la invención se mezcló en forma de un polvo seco con un diluyente de almidón en una relación de peso aproximada de 1:1. La mezcla se cargó en cápsulas de 250 mg (125 mg de compuesto de amida activo por cápsula).

### **Formulación 3 - Líquido**

40 Un compuesto de la invención (125 mg), sacarosa (1,75 g) y goma de xantano (4 mg) se mezclaron, se pasaron a través de un tamiz de los EE.UU. de N.º de malla 10 y, después, se mezclaron con una solución previamente preparada de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio (11:89, 50 mg) en agua. Se diluyeron benzoato de sodio (10 mg), un aromatizante y un colorante con agua y se añadieron con agitación. Después, se añadió agua suficiente para producir un volumen total de 5 ml.

### 45 **Formulación 4 - Comprimidos**

Un compuesto de la invención se mezcló en forma de un polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una relación de peso aproximada de 1:2. Se añadió una cantidad minoritaria de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se conformó en comprimidos de 450-900 mg (150-300 mg de compuesto de amida activo) en una prensa de comprimidos.

### 50 **Formulación 5 - Inyección**

Un compuesto de la invención se disolvió o suspendió en un medio acuoso inyectable de solución salina estéril tamponada acuosa a una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

**Formulación 6 - Tópica**

Se fundieron alcohol estearílico (250 g) y vaselina filante (250 g) a aproximadamente 75 °C y después se añadió una mezcla de un compuesto de la invención (50 g), metilparabeno (0,25 g), propilparabeno (0,15 g), lauril sulfato de sodio (10 g) y propilenglicol (120 g) disueltos en agua (aproximadamente 370 g) y la mezcla resultante se agitó hasta que se congeló.

**Compuestos para su uso EN PROCEDIMIENTOS DE TRATAMIENTO**

Los presentes compuestos heterocíclicos condensados se usan como agentes terapéuticos para el tratamiento de afecciones en mamíferos. En consecuencia, los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención encuentran uso como agentes terapéuticos para prevenir y/o tratar afecciones neurodegenerativas, autoinmunes e inflamatorias en mamíferos incluyendo los seres humanos. Por tanto, y como se ha indicado anteriormente, la presente invención incluye dentro de su ámbito, y se prolonga a, los compuestos enumerados para su uso en procedimientos de tratamiento, y para la preparación de medicamentos útiles para dichos procedimientos.

En un aspecto de uso en un procedimiento de tratamiento, en el presente documento se proporciona el uso de un procedimiento de tratamiento de un mamífero susceptible de padecer o que padece una afección asociada a la artritis, el asma, el infarto de miocardio, la enfermedad inflamatoria intestinal y los trastornos autoinmunes, procedimiento que comprende administrar una cantidad eficaz de una o más de las composiciones farmacéuticas que se acaban de describir.

En otro aspecto más del procedimiento de uso en el tratamiento, en el presente documento se proporciona el uso de un procedimiento de tratamiento de un mamífero susceptible de padecer o que padece una afección que da origen a respuestas dolorosas o que se relaciona con desequilibrios en el mantenimiento de la actividad basal de nervios sensoriales. Los presentes compuestos tienen uso como analgésicos para el tratamiento del dolor de causas o etiología diversas, por ejemplo el dolor agudo, inflamatorio (tales como el dolor asociado a la osteoartritis y a la artritis reumatoide); diversos síndromes de dolor neuropático (tal como la neuralgia postherpética, la neuralgia del trigémino, la distrofia simpática refleja, la neuropatía diabética, el síndrome de Guillian Barre, la fibromialgia, el dolor del miembro fantasma, el dolor postmastectomía, la neuropatía periférica, la neuropatía por VIH y las neuropatías inducidas por quimioterapia y otras neuropatías iatrogénicas); el dolor visceral, (tal como el asociado a la enfermedad por reflujo gastroesofágico, el síndrome del intestino irritable, la enfermedad inflamatoria intestinal, la pancreatitis y diversos trastornos ginecológicos y urológicos), el dolor dental y la cefalea (tal como la migraña, la cefalea en racimos y la cefalea tensional).

En aspectos adicionales de uso en un procedimiento de tratamiento, en el presente documento se proporcionan procedimientos de tratamiento de un mamífero susceptible de padecer o que padece enfermedades y trastornos neurodegenerativos tales como, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis múltiple; enfermedades y trastornos que dan como resultado o que están mediados por neuroinflamación tales como, por ejemplo, la encefalitis; enfermedades y trastornos neuropsiquiátricos de origen central tales como, por ejemplo, manía depresiva, enfermedad bipolar, ansiedad, esquizofrenia, trastornos de la alimentación, trastornos del sueño y trastornos de la cognición; epilepsia y trastornos convulsivos; disfunción de próstata, vejiga e intestino tal como, por ejemplo, incontinencia urinaria, retardo miccional, hipersensibilidad rectal, incontinencia fecal, hipertrofia prostática benigna y la enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedades y trastornos respiratorios y de las vías respiratorias tales como, por ejemplo, rinitis alérgica, asma y enfermedad de las vías respiratorias reactivas y enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades y trastornos que dan como resultado o están mediados por inflamación, tales como, por ejemplo artritis reumatoide y osteoartritis, infarto de miocardio, diversas enfermedades y trastornos autoinmunes; picor/prurito tal como, por ejemplo, psoriasis; obesidad; trastornos lipídicos; cáncer; y trastornos renales, el procedimiento comprende administrar una cantidad eficaz para tratar la afección o para prevenir la afección de una o más de las composiciones farmacéuticas que se acaban de describir.

Como un aspecto adicional se proporcionan los presentes compuestos heterocíclicos condensados para su uso como un producto farmacéutico, especialmente en el tratamiento o prevención de las afecciones y enfermedades mencionadas anteriormente. Los inventores también proporcionan el uso de los presentes compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una de las condiciones y enfermedades mencionadas anteriormente.

Los niveles de dosis de inyección varían de aproximadamente 0,1 mg/kg/hora a por lo menos 10 mg/kg/hora, todo durante de aproximadamente 1 a aproximadamente 120 horas y especialmente de 24 a 96 horas. También puede administrarse un bolo de precarga de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, o más, para conseguir niveles adecuados de estado estacionario. La dosis total máxima no se espera que exceda de aproximadamente 2 g/día para un paciente humano de 40 a 80 kg.

Para la prevención y/o tratamiento de afecciones a largo plazo, tales como afecciones neurodegenerativas y autoinmunes, el régimen de tratamiento por lo general se extiende a lo largo de muchos meses o años por lo que se prefiere la dosificación oral para la comodidad y la tolerancia del paciente. Con la dosificación oral, son regímenes representativos de uno a cinco y en especial de dos a cuatro y normalmente tres dosis orales por día. Usando estos

patrones de dosificación, cada dosis proporciona de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mg/kg del compuesto proporcionado en el presente documento, proporcionando las dosis preferidas, cada una, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg y especialmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg/kg.

- 5 Generalmente se seleccionan dosis transdérmicas para proporcionar concentraciones en sangre similares o inferiores que las que se consiguen usando dosis de inyección.

10 Cuando se usan para prevenir la aparición de una afección neurodegenerativa, autoinmune o inflamatoria, los compuestos proporcionados en el presente documento se administrarán a un paciente en riesgo de desarrollar la afección, normalmente con el consejo y bajo la supervisión de un médico, en los niveles de dosificación descritos anteriormente. Los pacientes en riesgo de desarrollar una afección particular incluyen generalmente los que tienen antecedentes familiares de la afección, o los que se han identificado, mediante detección o ensayo genético, que son particularmente susceptibles de desarrollar la afección.

15 Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden administrarse como el agente activo único o pueden administrarse en combinación con otros agentes, incluyendo otras aminas activas y derivados. La administración en combinación puede realizarse mediante cualquier técnica evidente para los expertos en la materia, incluyendo, por ejemplo, la administración separada, secuencial, simultánea y alterna.

### PROCEDIMIENTOS DE SÍNTESIS GENERALES

20 Los compuestos heterocíclicos condensados proporcionados en el presente documento pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Véase, por ejemplo, la Figura 1 y los Esquemas de Síntesis 1-10 a continuación. Se apreciará que donde se dan condiciones de procedimiento típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.), también pueden usarse otras condiciones de procedimiento a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o disolventes particulares utilizados, pero dichas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la materia mediante procedimientos de optimización habituales.

25 De forma adicional, como será evidente para los expertos en la materia, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que ciertos grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular, así como las condiciones adecuadas para la protección y desprotección son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores, y su introducción y retirada, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Segunda Edición, Wiley, Nueva York, 1991 y las referencias citadas en el mismo.

30 Los compuestos proporcionados en el presente documento, por ejemplo, pueden prepararse mediante la reacción de un derivado de cloro con una amina apropiadamente sustituida y el producto se aísla y purifica mediante procedimientos convencionales conocidos. Dichos procedimientos incluyen (pero no se limitan a) la recristalización, la cromatografía en columna o la HPLC. Los siguientes esquemas se presentan con detalles en cuanto a la preparación de heterociclos condensados representativos que se han enumerado anteriormente en el presente documento. Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden prepararse a partir de materiales y reactivos de partida conocidos o disponibles en el mercado por un experto en la técnica de la síntesis orgánica.

35 Los compuestos enantioméricamente puros proporcionados en el presente documento pueden prepararse de acuerdo con cualesquier técnicas conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, pueden prepararse mediante síntesis quiral o asimétrica a partir de un precursor ópticamente puro adecuado, u obtenerse a partir de un racemato mediante cualquier técnica convencional, por ejemplo, mediante resolución cromatográfica usando una columna quiral, CCF o mediante la preparación de diastereoisómeros, la separación de los mismos y la regeneración del enantiómero deseado. Véase, por ejemplo, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, por J. Jacques, A. Collet y S. H. Wilen, (Wiley-Interscience, Nueva York, 1981); S. H. Wilen, A. Collet y J. Jacques, *Tetrahedron*, 2725 (1977); E. L. Eliel *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y S. H. Wilen *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* 268 (E. L. Eliel ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Ernest L. Eliel, Samuel H. Wilen y Lewis N. Manda (1994 John Wiley & Sons, Inc.), y *Stereoselective Synthesis A Practical Approach*, Mihály Nógrádi (1995 VCH Publishers, Inc., NY, NY).

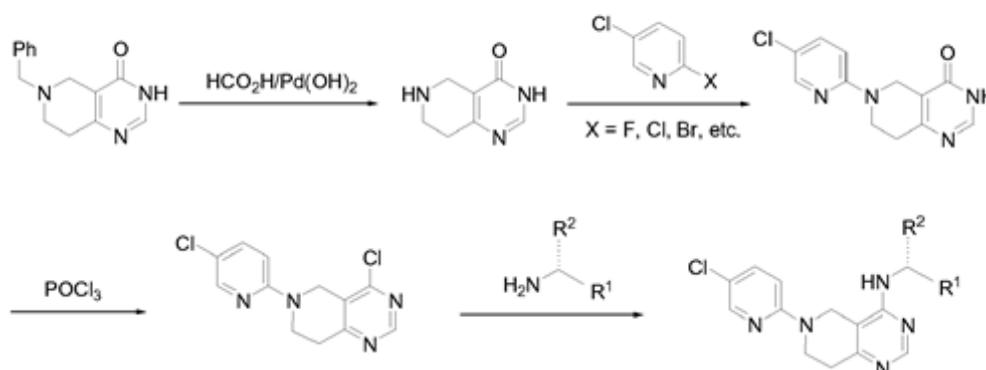
40 En ciertas realizaciones, un compuesto enantioméricamente puro de fórmula 1 puede obtenerse mediante la reacción del racemato con un ácido o base ópticamente activo adecuado. Los ácidos o bases adecuados incluyen los descritos en Bighley y col., 1995, *Salt Forms of Drugs and Absorption*, en *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, vol. 13, Swarbrick & Boylan, eds., Marcel Dekker, Nueva York; ten Hoeve y H. Wynberg, 1985, *Journal of Organic Chemistry* 50: 4508-4514; Dale & Mosher, 1973, *J. Am Chem Soc.* 95: 512; y *CRC Handbook of Optical Resolution via Diastereomeric Salt Formation*, los contenidos de los cuales están por la presente incorporados por referencia en sus totalidad.

También pueden recuperarse compuestos enantioméricamente puros ya sea del diastereómero cristalizado o de las aguas madres, dependiendo de las propiedades de solubilidad del agente de resolución ácido particular empleado y

del enantiómero ácido particular usado. La identidad y la pureza óptica del compuesto particular recuperado de este modo pueden determinarse mediante polarimetría u otros procedimientos analíticos conocidos en la técnica. Después, los diastereoisómeros pueden separarse, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccionada, y el enantiómero deseado puede regenerarse mediante el tratamiento con una base o ácido apropiados. El otro enantiómero puede obtenerse del racemato de una forma similar o tratarse a partir de los licores de la primera separación.

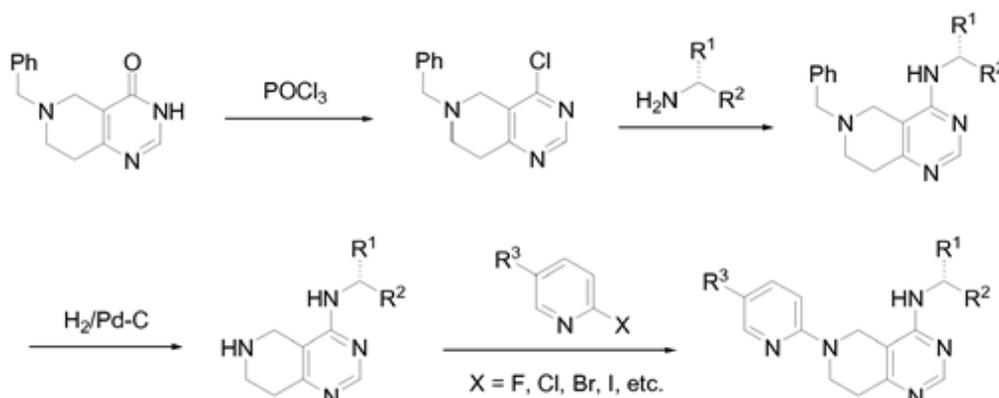
En ciertas realizaciones, el compuesto enantioméricamente puro puede separarse del compuesto racémico mediante cromatografía quiral. Están disponibles diversas columnas quirales y eluyentes para su uso en la separación de los enantiómeros y las condiciones adecuadas para la separación pueden determinarse empíricamente mediante procedimientos conocidos para un experto en la materia. Las columnas quirales de ejemplo disponibles para su uso en la separación de los enantiómeros proporcionados en el presente documento incluyen, pero no se limitan a CHIRALCEL® OB, CHIRALCEL® OB-H, CHIRALCEL® OD, CHIRALCEL® OD-H, CHIRALCEL® OF, CHIRALCEL® OG, CHIRALCEL® OJ y CHIRALCEL® OK.

**Esquema de Síntesis 1: Síntesis General de 4-alkilamino-6-(5-cloropiridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidinas**



Se prepararon derivados de 6-(piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina N-alkil sustituida desprotegiendo primero la 6-bencil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4(1H)-ona y haciendo reaccionar el producto con una 2-halo-piridina apropiada para proporcionar la 6-(piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4(1H)-ona que se hizo reaccionar con POCl<sub>3</sub> seguido de condensación con una alquilamina apropiada para proporcionar la 4-alkilamino-6-(piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina apropiada. Como ejemplo representativo, se representa la síntesis de N-(alquil)-6-(5-cloropiridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina en el Esquema 1.

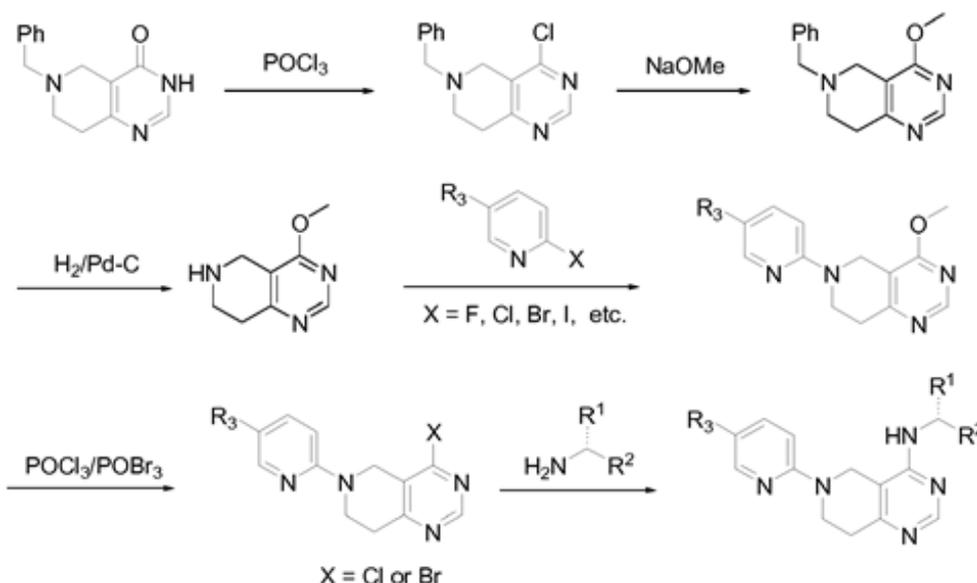
**Esquema de Síntesis 2: Síntesis General de 4-alkilamino-6-(piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidinas**



Se preparó 4-alkilamino-6-(piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina haciendo reaccionar primero la 6-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-3H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ona con POCl<sub>3</sub> para obtener el derivado de 4-cloro. El derivado de cloro se hizo reaccionar con una alquilamina apropiada para proporcionar la 6-bencil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina N-sustituida correspondiente. La desprotección del grupo N-bencilo, seguida de la condensación

con una piridina 2-sustituída apropiada usando  $S_NAr$  o reacción de acoplamiento de Buchwald proporcionó el derivado de 4-alkilamino-6-(piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina correspondiente (Esquema 2).

**Esquema de Síntesis 3: Síntesis Alternativa de 4-Alquilamino-6-(piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidinas**



Diversas 4-alkilamino-6-(piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidinas se prepararon usando un procedimiento general que se muestra en el Esquema 3. Se trató 6-bencil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona con  $POCl_3$  para proporcionar 6-bencil-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina que se trató con metóxido de sodio para proporcionar 6-bencil-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina. La desbencilación y hacer reaccionar el producto con una 2-halo-piridina apropiada en condiciones de  $S_NAr$  o de reacción de acoplamiento de Buchwald proporcionó la 4-metoxi-6-(piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina que se hizo reaccionar con  $POCl_3/POBr_3$ . El desplazamiento del grupo 4-halo resultante utilizando diversas alquilaminas a través del desplazamiento  $S_NAr$  puede proporcionar diversas 4-alkilamino-6-(piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidinas.

Los siguientes ejemplos biológicos y de síntesis se ofrecen para ilustrar los compuestos, composiciones farmacéuticas y procedimientos proporcionados en el presente documento y no deben interpretarse de ninguna manera como limitantes del ámbito proporcionado en el presente documento. En los ejemplos a continuación, todas las temperaturas están en grados Celsius (a menos que se indique de otra manera). Las síntesis de estos compuestos representativos se realizaron de acuerdo con los procedimientos expuestos anteriormente y utilizando los reactivos, materiales de partida y procedimientos de purificación apropiados conocidos para los expertos en la materia.

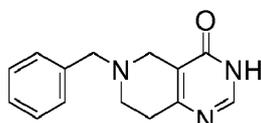
**20 Compuestos de ejemplo proporcionados en el presente documento**

Los siguientes compuestos pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos proporcionados en el presente documento. A menos que se indique lo contrario, las reacciones en microondas se realizaron en un sintetizador de microondas Biotage Initiator fabricado por Biotage AB, Inc. o un modelo de microondas Emrys Optimizer fabricado por Personal Chemistry, Inc.

**25 SÍNTESIS DE INTERMEDIOS**

**INTERMEDIO 1**

**6-Bencil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona**



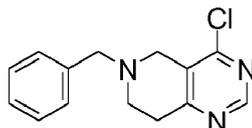
Una mezcla de clorhidrato de 1-bencil-4-oxopiperidin-3-carboxilato de etilo (50,0 g, 0,168 mol), acetato de

formamidina (16,2 g, 0,201 mol), 4,37 M de metóxido de sodio en metanol (190 ml) y metanol (200 ml) se calentó a 85 °C durante 16 horas en un recipiente de reacción sellado de 350 ml. La mezcla se dejó enfriar y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en NaOH 1 N (150 ml) y se vertió sobre hielo. Se añadió ácido acético glacial a la mezcla hasta que el pH de la mezcla fue de 7 y precipitó un sólido de color castaño. El sólido se filtró, se lavó con agua y éter frío y se secó en alto vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (26,2 g, 61,4 %).

MS: 242,2 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2,29 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 2,61 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 3,26 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 7,21-7,36 (m, 6H), 7,96 (s, 1H).

## INTERMEDIO 2

### 10 6-Bencil-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina

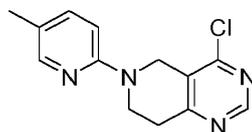


Una mezcla de 6-bencil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona (5,0 g, 0,02 mol), cloruro de fosforilo (3,30 ml, 0,035 mol) y acetonitrilo (80 ml) y DMF (cantidad catalítica) se calentó a 70 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío y el residuo restante de color negro se recogió en diclorometano (250 ml) y se vertió sobre hielo. La mezcla se neutralizó cuidadosamente con la adición de bicarbonato de sodio sólido. La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. La mezcla se purificó mediante columna de gel de sílice con EtOAc/hexano (0-100 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (3 g, 57,8 %).

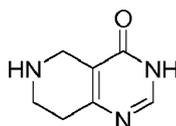
MS: 260 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,80 (s, 1H), 7,40-7,24 (m, 5H), 3,76 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,80 (t, 2H).

## INTERMEDIO 3

### 4-Cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-(5-metilpiridin-2-il)pirido[4,3-d]pirimidina

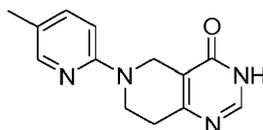


#### A. 5,6,7,8-Tetrahidro-3H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ona



Una mezcla de 6-bencil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona (Intermedio 1, 18,0 g, 0,0738 mol), trietilamina (48 ml, 0,34 mol), hidróxido de paladio (10 g, 0,07 mol) en metanol (242 ml) se calentó a 60 °C. Se añadió ácido fórmico (7,6 ml, 0,20 mol) gota a gota a la mezcla durante un periodo de 15 minutos. La mezcla se calentó a 65 °C durante tres horas, se dejó enfriar y se filtró sobre Celite. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo que se usó como tal para la siguiente etapa (9,62 g, 77,6 %). MS: 152,2 [M+1]<sup>+</sup>.

#### B. 5,6,7,8-Tetrahidro-6-(5-metilpiridin-2-il)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona

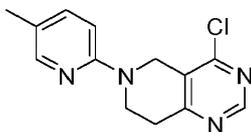


En un tubo para microondas de 20 ml se combinaron 5,6,7,8-tetrahidro-3H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ona (0,280 g, 1,83 mmol), 2-cloro-5-metilpiridina (0,47 g, 3,7 mmol), 1,4-dioxano (2,5 ml), N,N-diisopropiletilamina (0,64 ml, 3,7 mmol) y N,N-dimetilacetamida (0,5 ml). La mezcla se calentó a través de microondas a 150 °C durante 4 horas. La mezcla se redujo al vacío y se recogió en cloroformo:IPA (3:1) (50 ml). La fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio y salmuera (50 ml, 1 vez), se secó sobre sulfato de sodio y se redujo al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (metanol al 0-10 %/cloruro de metileno) para proporcionar un sólido de color amarillo brillante (0,215 g, 47,9 %). MS: 243,3 [M+1]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,50 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 6,84 (d, 1H), 4,24 (s, 2H),

3,77 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,15 (s 3H).

C. 4-Cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-(5-metilpiridin-2-il)pirido[4,3-d]pirimidina



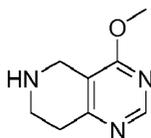
5 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se combinaron 5,6,7,8-tetrahidro-6-(5-metilpiridin-2-il)pirido[4,3-d]pirimidina-4(3H)-ona (0,250 g, 1,03 mmol), cloruro de fosforilo (0,8 ml, 8 mmol) y 1,2-dicloroetano (10 ml). Se añadió N,N-dimetilanilina (0,01 g, 0,1 mmol) gota a gota y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se redujo al vacío para proporcionar un aceite de color marrón oscuro. El aceite se recogió en cloruro de metileno (50 ml) y se vertió sobre hielo. La mezcla se neutralizó cuidadosamente con bicarbonato de sodio sat. ac. La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio y se redujo al vacío. El residuo se purificó mediante  
10 cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (metanol al 0-10 %/cloruro de metileno) para proporcionar un sólido de color amarillo brillante. (0,141 g, 52,4 %).

MS: 260,8 [M+H]<sup>+</sup>.

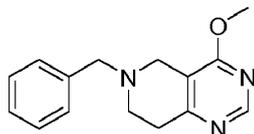
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,83 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,16 (s, 3H).

#### 15 INTERMEDIO 4

**4-Metoxi-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina**

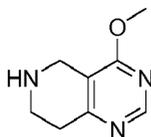


**A) 6-Bencil-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina**



20 Un matraz de 1 l se cargó con 6-bencil-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (39,6 g, 0,152 mol) y metanol (300 ml), y la mezcla se calentó para disolver la cloropirimidina. Se añadió 4,37 M de metóxido de sodio en metanol (105 ml) lentamente a la mezcla caliente y la mezcla agitada se volvió rápidamente turbia. La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 2 h. Después de que se enfriara, la mezcla se concentró al vacío a aproximadamente  
25 100 ml. El residuo se vertió en agua (600 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (400 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío a un aceite de color marrón claro (38,9 g, 100 %). MS: 256,1 [M+1]<sup>+</sup>.

**B) 4-Metoxi-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina**

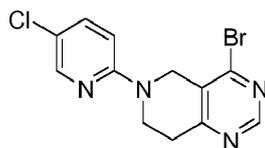


30 Un matraz de 250 ml se cargó con 6-bencil-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (4,08 g, 16,0 mmol), paladio al 10 % sobre carbón vegetal (400 mg) y metanol (100 ml). La reacción se evacuó y se purgó con hidrógeno tres veces y se hidrogenó (1 atm) durante una noche. La mezcla se filtró a través de un filtro de membrana "Dry disk" y se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color naranja (2,56 g).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,57 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 3,18 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 2,82 (t, 2H, J = 6,9 Hz).

#### INTERMEDIO 5

35 **4-Bromo-6-(5-cloropiridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina**



A) 6-(5-cloropiridin-2-il)-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina.

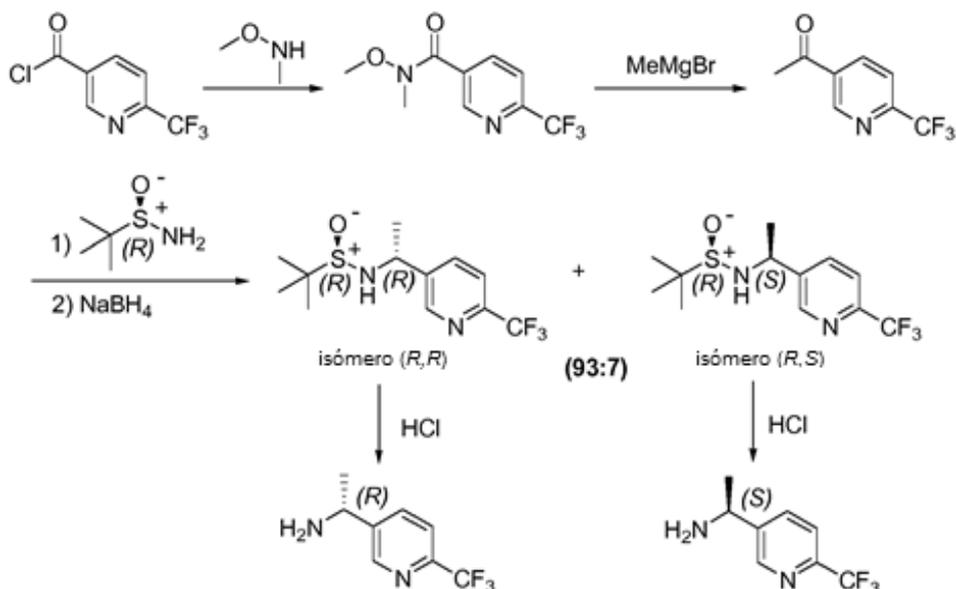
Se taparon 2-bromo-5-cloropiridina (13,42 g, 0,067 mol), tris(dibencilidenacetona)-dipaladio(0) (1,32 g, 1,43<sup>o</sup>mmol), terc-butóxido de sodio (8,55 g, 0,088 mol) con una membrana de goma y se purgaron con N<sub>2</sub>. Se añadió una mezcla de 4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (9,55 g, 0,0549 mol) en tolueno rociado con nitrógeno seco y la mezcla de reacción se roció con nitrógeno durante 30 minutos adicionales. Después, la mezcla de reacción se colocó en un baño de aceite a 100 °C y se calentó durante una noche. Después de que se enfriara, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (180 ml), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se absorbió en 43 g de sílice y se purificó en gel de sílice en columna (EtOAc al 0-60 %/hexano) para proporcionar un sólido de color naranja claro.

10 B) 4-bromo-6-(5-cloropiridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina.

Se añadió oxibromuro de fósforo (14 g, 49<sup>o</sup>mmol) en porciones durante 2 min a una suspensión agitada de 6-(5-cloropiridin-2-il)-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (3,36 g, 12,1<sup>o</sup>mmol), anisol (50 ml) y acetonitrilo (50 ml) en un matraz de 250 ml. La mezcla agitada se aclaró brevemente y después se calentó a reflujo. La mezcla se retiró del calor después de 4,5 h. La mezcla enfriada se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) y se vertió sobre una mezcla de hielo triturado (250 g) y KOH acuoso al 50 % (20 ml; 0,18 mol). El pH de la mezcla se ajustó a 12 con KOH ac. 2 M y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 ml). La fase acuosa se diluyó con salmuera (200 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml, 2 veces). Las fases de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> saturado (200 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a un aceite de color marrón que se purificó mediante columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0-50 %/hexano) para proporcionar un sólido de color amarillo (1,48 g).

## 20 INTERMEDIOS 6 y 7

**(R)-1-(6-(Trifluorometil) piridin-3-il)etanamina y (S)-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanamina**



A) N-metoxi-N-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida

A una mezcla agitada de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (9,47 g, 97,1<sup>o</sup>mmol) y piridina (18,6 ml, 230<sup>o</sup>mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) se le añadió una solución de cloruro de 6-(trifluorometil)nicotinoilo (18,50 g, 88,28<sup>o</sup>mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 ml) durante 3-5 min. La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche y después se inactivó cuidadosamente con 150 ml de solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> ac. y la mezcla se agitó durante aproximadamente 1 hora. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) y la fase orgánica se separó y se lavó con solución de NaHCO<sub>3</sub> ac. (100 ml) y salmuera (50 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron. El residuo se redisolvió en tolueno (aproximadamente 50 ml) y se evaporó de nuevo para retirar la piridina formando un azeótropo. Esto se repitió con tolueno (aproximadamente 50 ml). El producto se aisló en forma de un aceite incoloro (con una pequeña cantidad de material cristalino) (19,1 g, 92 %). MS: 235,4 [M+1]<sup>+</sup>;

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 9,05 (d, 1H,  $J = 1,6$  Hz), 8,22 (dd, 1H,  $J = 8,0, 1,6$  Hz), 7,76 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 3,57 (s, 3H), 3,42 (s, 3H).

B) 1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanona

5 Se disolvió N-metoxi-N-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida (19,1 g, 81,6 $^{\circ}$ mmol) en tetrahidrofurano (410 ml). El sistema se purgó con  $\text{N}_2$  y después se enfrió a 0  $^{\circ}\text{C}$ . Se añadió 1,4 M de bromuro de metilmagnesio en tolueno/THF (75:25) (87,4 ml, 122,4 $^{\circ}$ mmol) gota a gota usando un embudo de adición. Al final de la adición, la mezcla era blanquecina turbia. La mezcla se agitó a 0  $^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora y se inactivó cuidadosamente mediante la adición gota a gota de HCl ac. 1 M (150 ml) y se diluyó con éter etílico (300 ml) y EtOAc (100 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con NaOH ac. 0,1 M (200 ml) y salmuera (50 ml, 2 veces), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró para proporcionar un sólido de color amarillo claro (15,04 g, 98 %).

10 MS: 190,2  $[\text{M}+1]^+$ ;

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 9,25 (d, 1H,  $J = 1,6$  Hz), 8,42 (dd, 1H,  $J = 8,0, 1,6$  Hz), 7,82 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 2,70 (s, 3H).

C) (R)-2-metil-N-((R)-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)propano-2-sulfinamida y (R)-2-metil-N-((S)-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)propano-2-sulfinamida

15 A una solución de 1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanona (15,0 g, 79,3 $^{\circ}$ mmol) en tetrahidrofurano (450 ml) en atmósfera de  $\text{N}_2$  se le añadió tetraetoxititanio (28,8 ml, 132 $^{\circ}$ mmol). Después, se añadió (R)-(+)-2-metilpropano-2-sulfinamida sólida (8,01 g, 66,1 $^{\circ}$ mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante una noche. La solución de imina resultante se enfrió a -45 a -50  $^{\circ}\text{C}$  y se insertó mediante una cánula en un matraz que contenía tetrahidrobórato de sodio (12,5 g, 330 $^{\circ}$ mmol) y tetrahidrofurano (100 ml) que se enfrió a -45 a -50  $^{\circ}\text{C}$ . La solución turbia de color naranja resultante se agitó a -40  $^{\circ}\text{C}$  durante 4 h y después se calentó lentamente a ta y se agitó a ta durante 2 días. Después de que se enfriara a 0  $^{\circ}\text{C}$ , la mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente mediante la adición gota a gota de MeOH (100 ml) seguido de la adición gota a gota de agua (40 ml). La mezcla se agitó durante aproximadamente 20 minutos y después se concentró en un rotavapor a sequedad. Se añadió EtOAc (500 ml) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 1 h y después se añadió salmuera (50 ml) en porciones. La mezcla se filtró a través de Celite y la torta de filtro se lavó con EtOAc (100 ml, 3 veces). El filtrado se lavó con solución  $\text{NaHCO}_3$  saturado ac., agua y salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se concentró para proporcionar un sólido ceroso de color amarillo claro (22,40 g, 96 %) La RMN  $^1\text{H}$  del producto en bruto indica la relación aproximadamente 93:7 de dos diastereómeros. El producto se recrystalizó en EtOAc (150 ml) y se lavó con EtOAc frío (20 ml, 3 veces) para proporcionar un sólido cristalino de color blanco (12,22 g, 52,5 %) como el isómero (R,R). Las aguas madre se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar isómero (R,R) adicional (5 g, 21 %) y el isómero (R,S) (1,1 g) que se recrystalizó en metilciclohexano para proporcionar un sólido de color blanquecino. La RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$  y  $\text{DMSO}-d_6$ ) de cada fracción recrystalizada (R, R y R, S) indica menos del 1 % del otro isómero y buenas puridades en todos los casos.

20 **Isómero (R,R):** MS: 295,4  $[\text{M}+1]^+$ ;

35  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,73 (d, 1H,  $J = 1,6$  Hz), 7,90 (dd, 1H,  $J = 8,0, 2,4$  Hz), 7,69 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 4,68 (m, 1H), 3,53 (d, 1H,  $J = 3,6$  Hz), 1,59 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz), 1,25 (s, 9H).  $^1\text{H}$  RMN ( $d_6$ -DMSO): 8,80 (d, 1H,  $J = 1,6$  Hz), 8,11 (dd, 1H,  $J = 8,0, 2,0$  Hz), 7,90 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 5,94 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 4,57 (p, 1H,  $J = 7,2$  Hz), 1,46 (d, 3H,  $J = 7,2$  Hz), 1,13 (s, 9H).

40 **Isómero (R,S):**  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,73 (d, 1H,  $J = 1,6$  Hz), 7,84 (dd, 1H,  $J = 8,0, 1,6$  Hz), 7,67 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 4,72 (m, 1H), 3,42 (d, 1H,  $J = 2,4$  Hz), 1,60 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz), 1,23 (s, 9H).  $^1\text{H}$  RMN ( $d_6$ -DMSO): 8,77 (d, 1H,  $J = 1,6$  Hz), 8,06 (dd, 1H,  $J = 8,0, 2,0$  Hz), 7,90 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 5,67 (d, 1H,  $J = 6,0$  Hz), 4,62 (p, 1H,  $J = 6,4$  Hz), 1,52 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz), 1,12 (s, 9H).

D) (R)-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanamina.

45 Se añadió (R)-2-metil-N-((R)-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)propano-2-sulfinamida (12,75 g, 43,32 $^{\circ}$ mmol) a un matraz de 200 ml seguido de la adición de 1,4-dioxano (58 ml). Se añadió 6,0 M de HCl acuoso (28,9 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas para asegurar que todo el cloruro de sulfinilo se destruyó. El disolvente se evaporó y el residuo se trató con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 ml) y NaOH ac. 1 M (200 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml, 2 veces). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentraron para obtener un líquido incoloro transparentes (8,30 g). Análisis por HPLC quiral (columna Chiralpak AD-H 250  $\times$  4,6 $^{\circ}$ mm, hexano/ $\text{PrOH}/\text{Et}_2\text{NH}$ : 95/5/0,05): 97,8 % de isómero R (10,69 min), 0,63 % de isómero S (9,63 min).

50 MS: 191,2  $[\text{M}+1]^+$ ;

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,72 (d, 1H,  $J = 1,6$  Hz), 7,92 (dd, 1H,  $J = 8,0, 2,0$  Hz), 7,66 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 4,30 (c, 1H,  $J = 6,8$  Hz), 1,62 (s, 2H), 1,43 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz).

55 E) (S)-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanamina.

A (R)-2-metil-N-((S)-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)propano-2-sulfinamida (355 mg, 1,21 $^{\circ}$ mmol) en un vial para centelleo de 20 ml se le añadió 1,4-dioxano (1,6 ml) y 6,0 M de HCl ac. (0,80 ml). La reacción se agitó a ta durante aproximadamente 2 horas y después se evaporó el dioxano. Se añadió agua (3 ml) y se añadió NaOH 1 M ac. hasta que se obtuvo un pH > 12. La fase acuosa básica se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml, 2 veces). Las fases orgánicas

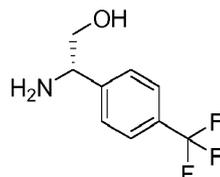
combinadas se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se evaporaron para obtener un líquido de color amarillo claro transparente (123 mg, 54 %). Análisis por HPLC quiral (columna Chiralpak AD-H 250 × 4,6 mm, hexano/ $i$ PrOH/ $\text{Et}_2\text{NH}$ : 95/5/0,05): 97 % de isómero S (9,61 min), no hay evidencia significativa del isómero R a 10,7 min.

5 MS: 191,2  $[\text{M}+1]^+$ ;

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,72 (d, 1H,  $J = 1,6$  Hz), 7,92 (dd, 1H,  $J = 8,0, 2,0$  Hz), 7,66 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 4,30 (c, 1H,  $J = 6,8$  Hz), 1,55 (s, 2H), 1,43 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz).

### INTERMEDIO 8

#### (S)-2-Amino-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanol



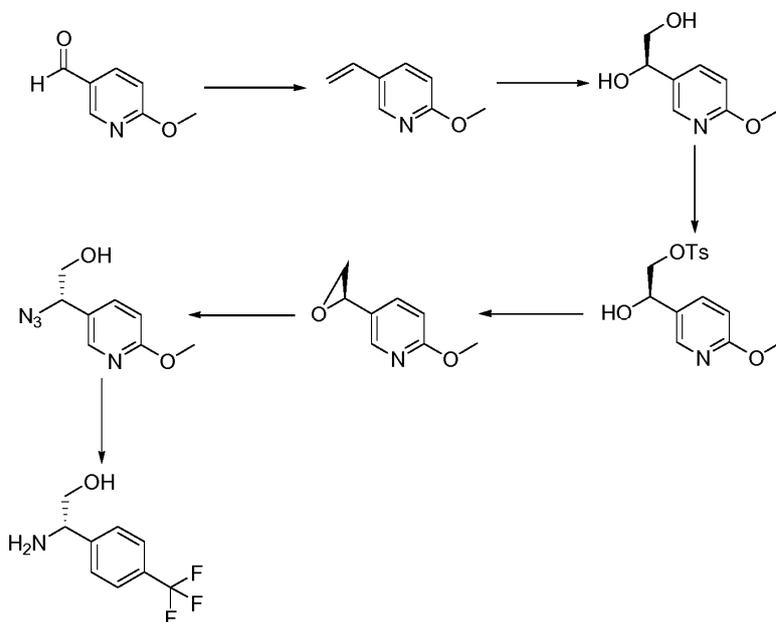
10

Se añadió tetrahidroaluminato de litio (0,62 g, 0,016 mol) lentamente, en pequeñas porciones, a una mezcla enfriada en hielo de 4-(trifluorometil)-L-fenilglicina (1,8 g, 8,2 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml). La mezcla se calentó lentamente a ta durante un periodo de 1 h y después se calentó a reflujo durante una noche. La solución se enfrió a 0 °C y se inactivó con solución acuosa 2,0 M de NaOH. El precipitado se retiró por filtración y la torta de filtro se lavó con THF. El filtrado se concentró y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido de color amarillo claro (0,9 g, 59 %). LC-MS: 206,2  $[\text{M}+1]^+$ .

15

### INTERMEDIO 9

#### (S)-2-Amino-2-(6-metoxipiridin-3-il)etanol



20

#### A) 2-Metoxi-5-vinilpiridina.

A una suspensión de bromuro de trifenilmetilfosfonio (31,2 g, 0,0875 mol) en THF (150 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió  $n$ -BuLi 2,5 M (38,0 ml, 0,0948 mol) en hexano durante un periodo de 30 min. La reacción se calentó a temperatura ambiente para proporcionar una solución de iluro de color rojo oscuro. A la solución de iluro, enfriada en hielo, se le introdujo 6-metoxinicotinaldehído (10,0 g, 0,0729 mol) en THF (30 ml). La reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó a ta durante 3 h. Después, la suspensión resultante se calentó a 60 °C durante 30 minutos y se calentó a 60 °C durante 1 hora. Después de que se enfriara, la reacción se diluyó con agua (500 ml). El producto se extrajo en éter etílico, se lavó con salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró. El residuo se purificó con columna de gel de sílice ( $\text{EtOAc}$  al 0-40 %/hexano) para proporcionar un aceite de color amarillo claro. LC-MS: 136,0  $[\text{M}+1]^+$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,12 (d, 1H,  $J = 2,4$  Hz), 7,70 (dd, 1H,  $J = 8,4, 2,4$  Hz), 6,72 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 6,65 (dd, 1H,  $J = 17,6, 11,2$  Hz), 5,64 (d, 1H,  $J = 17,6$  Hz), 5,22 (d, 1H,  $J = 11,2$  Hz), 3,94 (s, 3H).

25

30

## B) (R)-1-(6-Metoxipiridin-3-il)etano-1,2-diol.

Un matraz de 500 ml se cargó con alcohol terc-butílico (130 ml), agua (130 ml) y AD-mix-β (36,5 g). La agitación a ta produjo dos fases claras; la fase acuosa inferior aparece de color amarillo brillante. La mezcla se enfrió a 0 °C después de lo cual algunas de las sales disueltas precipitaron. Se añadió 2-metoxi-5-vinilpiridina (3,5 g, 26°mmol) de una vez y la suspensión heterogénea se agitó vigorosamente a 0 °C durante 6 h. La CL-EM indicó la finalización de la reacción. Mientras la mezcla se agitaba a 0 °C, se añadió sulfito de sodio sólido (39 g) y la mezcla se dejó calentar a ta y se agitó durante 1 h. Se añadió EtOAc (250 ml) a la mezcla de reacción y después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (100 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/hexano) para proporcionar el diol en forma de un sólido de color blanco (2,76 g, 63 %). LC-MS: 170,2 [M+1]<sup>+</sup>.

## C) (R)-2-Hidroxi-2-(6-metoxipiridin-3-il)etil 4-metilbencenosulfonato.

A una solución agitada de (R)-1-(6-metoxipiridin-3-il)etano-1,2-diol (2,7g, 0,016 mol) y piridina (10 ml) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (3,6 g, 0,019 mol) en pequeñas porciones. La mezcla se calentó lentamente a ta y se agitó durante 24 h y después se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac., salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró para proporcionar un sólido (6,0 g). LC-MS: 324,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## D) (R)-2-Metoxi-5-(oxiran-2-il)piridina.

A una solución agitada de 4-metilbencenosulfonato de (R)-2-hidroxi-2-(6-metoxipiridin-3-il)etilo en MeOH (150 ml) a 0 °C se le añadió carbonato de potasio (4,4 g, 0,032 mol) y la mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla se filtró a través de Celite y la torta de filtro se lavó con MeOH. El filtrado se concentró y el residuo se trató con EtOAc (150 ml) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice para proporcionar el epóxido deseado en forma de un aceite incoloro (1,02 g, 42 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,14 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,40 (dd, 1H, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,73 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 3,93 (s, 3H), 3,84 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,83 (m, 1H).

## E) (S)-2-Azido-2-(6-metoxipiridin-3-il)etanol.

A una solución agitada de (R)-2-metoxi-5-(oxiran-2-il)piridina (1,02 g, 6,75°mmol) en acetonitrilo (100 ml) se le añadieron azida de sodio (1,8 g, 27°mmol) y perclorato de litio (11 g, 0,10 mol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 4 h. La CCF indicó la finalización de la reacción. Después de que se enfriara, la mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo se trató con agua y se extrajo con EtOAc (50 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> ac. y salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/hexano) para proporcionar un aceite de color amarillo claro (0,9 g, 69 %).

LC-MS: 195,2 (M+H)

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 8,14 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,58 (dd, 1H, J = 8,4, 2,4 Hz), 6,79 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,64 (t, 1H, J = 6,4 Hz), 3,95 (s, 3H), 3,75 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 1,90 (s a, 1H).

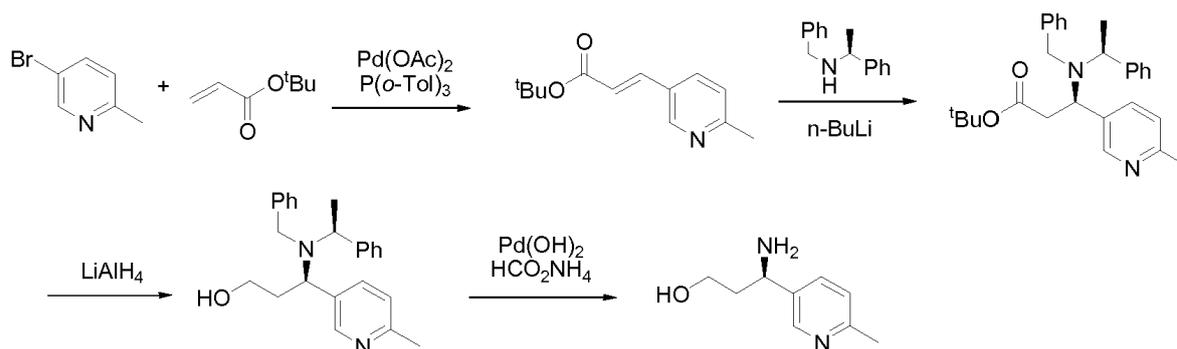
## F) (S)-2-Amino-2-(6-metoxipiridin-3-il)etanol.

Una mezcla de (S)-2-azido-2-(6-metoxipiridin-3-il)etanol (0,90 g, 4,6°mmol), EtOAc (50 ml) y Pd al 10 %-C (100 mg) se agitó en atmósfera de H<sub>2</sub> (1 atm) durante 1 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un aceite espeso (0,78 g, 100 %).

LC-MS: 169,2 [M+1]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 8,08 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,68 (dd, 1H, J = 8,4, 2,4 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,78 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 3,85-3,80 (m, 4H), 3,38 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 1,83 (s a, 2H).

**INTERMEDIO 10**45 **(R)-3-Amino-3-(6-metilpiridin-3-il)propan-1-ol**



## A) 3-(6-Metilpiridin-3-il)acrilato de (E)-terc-butilo

A una solución de 5-bromo-2-metilpiridina (5 g, 29,06<sup>o</sup>mmol) en NMP (60 ml), se le añadieron Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,325 g, 1,45<sup>o</sup>mmol) y P(o-tol)<sub>3</sub> (0,883 g, 2,9<sup>o</sup>mmol). Posteriormente, una solución de acrilato de *terc*-butilo (13,02 g, 101,7<sup>o</sup>mmol) en Et<sub>3</sub>N (16,1 ml, 116,2<sup>o</sup>mmol) se añadió en atmósfera de N<sub>2</sub> a la mezcla anterior y se agitó a 90 °C. Después de 16 h, se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 veces). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío para proporcionar un residuo. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, malla 100-200, Et<sub>2</sub>O/éter de petróleo 1:9) proporcionó el compuesto del título. MS: 220 [M+H]<sup>+</sup>;  
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,6 (s, 1 H), 7,7 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,5 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 7,1 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,4 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 2,6 (s, 3 H) y 1,5 (s, 9 H).

## B) 3-(bencil((S)-1-feniletil)amino)-3-(6-metilpiridin-3-il)propanoato de (R)-terc-butilo

A una solución de (S)-*N*-bencil-1-feniletanamina (3,64 g, 17,26<sup>o</sup>mmol) en THF (40 ml) a -70 °C, se le añadió gota a gota n-BuLi (1,6 M, 14,7<sup>o</sup>mmol) durante un periodo de 30 min y se agitó adicionalmente. Después de 1 h, se añadió una solución de 3-(6-metilpiridin-3-il)acrilato de (E)-terc-butilo (2,7 g, 12,3<sup>o</sup>mmol) en THF lentamente a la mezcla anterior y se agitaron adicionalmente. Después de 2 h, se añadió solución sat. de NH<sub>4</sub>Cl a la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc (3 veces). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío para proporcionar un residuo. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> neutro, Et<sub>2</sub>O/éter de petróleo 5:95) proporcionó el compuesto del título. MS: 431,6 [M+H]<sup>+</sup>;  
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,5 (dd, J = 2 Hz, 1 H) 7,2-8,7 (m, 13 H), 6,4 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 3,96 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 3,9 (c, J = 6,8 Hz, 1 H), 3,6 (s, 2 H), 2,4-2,6 (m, 5 H), 1,6(s, 2 H) y 1,2 (s, 9 H).

## C) (R)-3-(bencil((S)-1-feniletil)amino)-3-(6-metilpiridin-3-il)propan-1-ol

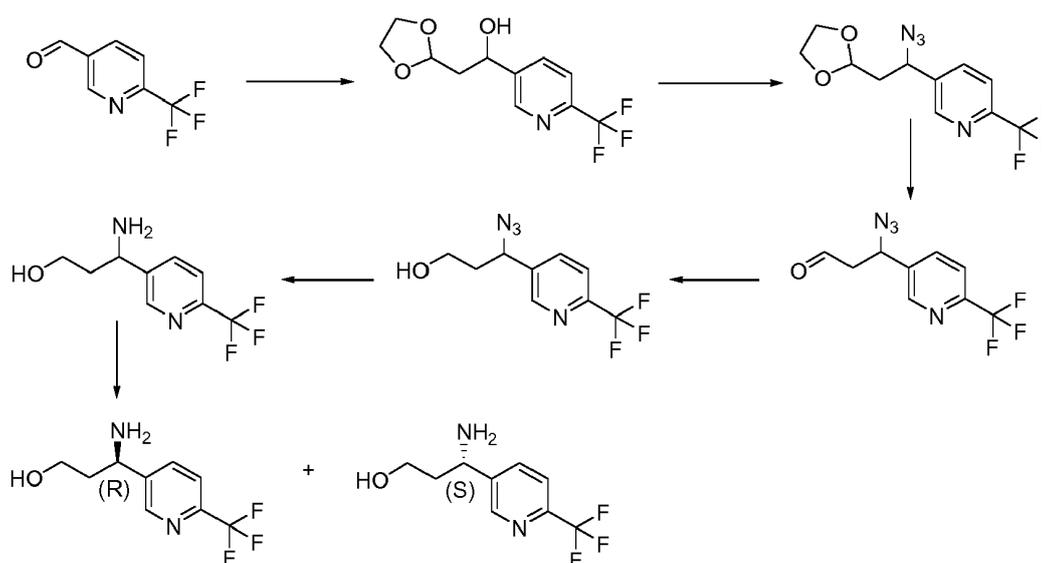
A una solución de LiAlH<sub>4</sub> (1,24 g, 32,79<sup>o</sup>mmol) en THF (80 ml) a 0 °C, se le añadió gota a gota una solución de 3-(bencil((S)-1-feniletil)amino)-3-(6-metilpiridin-3-il)propanoato de (R)-terc-butilo (4,7 g, 10,93<sup>o</sup>mmol) en THF y se calentaron a 75 °C. Después de 4 h, la mezcla de reacción se inactivó con EtOAc y se filtró. El filtrado se lavó con exceso de EtOAc y se secó en alto vacío para proporcionar un residuo. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> neutro, Et<sub>2</sub>O/éter de petróleo 15:85) proporcionó el compuesto del título. MS: 361,5 ([M-H]<sup>+</sup>);  
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,2-8,5 (m, 13 H), 4,0-4,1 (m, 2 H), 3,4-3,6 (m, 3 H), 3,3-3,4 (m, 1 H), 2,6-2,7 (m, 3 H), 2,0-2,2 (m, 3 H) y 1,1 (d, J = 5,6 Hz, 3 H).

## D) (R)-3-amino-3-(6-metilpiridin-3-il)propan-1-ol

A una solución de (R)-3-(bencil((S)-1-feniletil)amino)-3-(6-metilpiridin-3-il)propan-1-ol (2,1 g, 5,83<sup>o</sup>mmol) en MeOH de HPLC (40 ml), se le añadieron AcOH (0,34 ml, 5,8<sup>o</sup>mmol), Pd(OH)<sub>2</sub> (0,42 g) y HCOONH<sub>4</sub> (1,8 g, 29,16<sup>o</sup>mmol) y se calentaron a reflujo. Después de 1 h, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un residuo. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> neutro, NH<sub>3</sub> ac./MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1:20:80) proporcionó el compuesto del título.  
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,2-8,4 (m, 3 H), 4,2 (t, J = 3,6 Hz, 1 H), 3,8 (t, J = 5,1 Hz, 2 H), 2,6 (s, 3 H), 2,2 (a, 3 H) y 1,7-1,8 (m, 2 H).

## INTERMEDIOS 11 y 12

(R)-3-Amino-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-1-ol y (S)-3-amino-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-1-ol



A) 2-(1,3-dioxolan-2-il)-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanol

5 A una suspensión de 6-(trifluorometil)nicotinaldehído (23,5 g, 0,134 mol) en tetrahidrofurano (500 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió solución 0,5 M de bromuro (1,3-dioxolan-2-ilmetil)-magnesio en tetrahidrofurano (400 ml, 0,20 mol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente y después se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua. La fase acuosa se extrajo mediante EtOAc y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/hexano) para proporcionar un aceite de color amarillo.

10 B) 5-(1-azido-2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-2-(trifluorometil)piridina

Una mezcla de 2-(1,3-dioxolan-2-il)-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanol (18,54 g, 0,070 mol) y azida difenilfosfónica (36 ml, 0,17 mol) en tolueno (40 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno puro (25 ml, 0,17 mol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas y después a 20 °C durante una noche. La mezcla se lavó con agua y HCl al 5 %. La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas combinados se concentraron al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/hexano) para proporcionar un aceite incoloro.

C) 3-azido-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propanal

20 Una solución de 5-(1-azido-2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-2-(trifluorometil)piridina (7,44 g, 25,8°mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) se trató con HCl ac. al 20 % (60 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de la finalización de la reacción, se añadió éter etílico y la fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para proporcionar un aceite en bruto sin purificación adicional.

D) 3-azido-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-1-ol

25 A una solución agitada del 3-azido-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propanal en bruto (5,0 g, 20,5°mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) a 0 °C se le añadió tetrahidrobórato de sodio (1,52 g, 40,1°mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de la finalización de la reacción, se añadió salmuera y la mezcla se extrajo con éter. La fase orgánica se secó y se concentró para proporcionar un aceite en bruto que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar un aceite de color amarillo claro.

E) 3-amino-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-1-ol

30 Una mezcla de 3-azido-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-1-ol (7,29 g, 29,6°mmol), acetato de etilo (320 ml) y Pd al 10 %-C (3,2 g) se agitó en atmósfera de H<sub>2</sub> (1 atm) durante una noche. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar el producto del título.

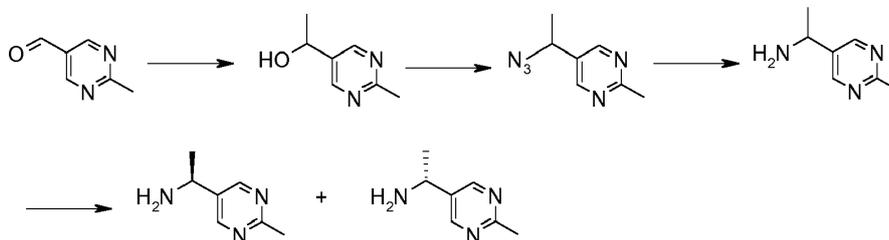
F) (S)-3-amino-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-1-ol y (R)-3-amino-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-1-ol

35 Se resolvió 3-amino-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-1-ol racémico (1,10 g, 5,00°mmol) mediante HPLC quiral (condiciones: columna CHIRALPAK AD-H, 20 × 250°mm, hexano/EtOH [88:12] a 20 ml/min, UV a 230 nm) para proporcionar (S)-3-amino-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-1-ol y (R)-3-amino-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-1-ol. HPLC analítica quiral: columna CHIRALPAK AD-H, 250 × 4,6°mm, hexano/EtOH [90:10] a 1,0 ml/min, UV a 230 nm); tiempo de retención del isómero (S): 18,68 min (> 99 % de ee); tiempo de retención del isómero (R):

23,56 min (> 99 % de ee).

### INTERMEDIOS 13 y 14

#### (S)-1-(2-Metilpirimidin-5-il)etanamina y (R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina



#### 5 A) 2-metilpirimidina-5-carbaldehído

A una suspensión agitada de clorhidrato de acetamidina (19,4 g, 0,20 mol) y sal de vinamidinio (48,91 g, 0,183 mol) en acetonitrilo (240 ml) se le añadió una solución de NaOH al 40 % en peso en agua (27,4 g, 0,274 mol) durante un periodo de 30 minutos. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y se diluyó con agua (250 ml) y se extrajo con EtOAc (250 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/hexanos) para proporcionar un sólido de color blanco.

#### B) 1-(2-metilpirimidin-5-il)etanol

A una solución agitada de 2-metilpirimidina-5-carbaldehído (5,00 g, 38,9 mmol) en tetrahidrofurano (85 ml) se le añadieron lentamente 33 ml de solución de bromuro de metilmagnesio 1,4 M en tetrahidrofurano a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/hexano) para proporcionar un aceite incoloro.

#### 20 C) 5-(1-azidoetil)-2-metilpirimidina

A una mezcla agitada de 1-(2-metilpirimidin-5-il)etanol (2,48 g, 17 mmol) y azida difenilfosfónica (9,3 ml, 41 mmol) en tolueno (54,5 ml) a 0 °C se le añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno puro (6,2 ml, 41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (100 ml, 2 veces). La fase orgánica se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/hexano) para proporcionar un aceite incoloro.

#### D) 1-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina

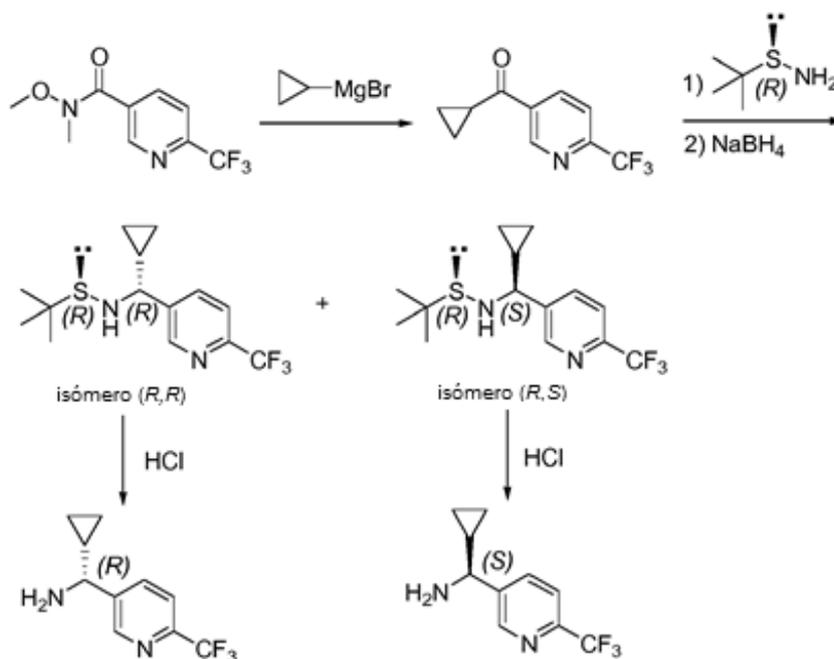
Una mezcla de 5-(1-azidoetil)-2-metilpirimidina (2,20 g, 12,8 mmol), acetato de etilo (170 ml) y paladio al 10 % sobre carbono (1,32 g) se agitó en atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante una noche. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (MeOH al 0-50 %/EtOAc con Et<sub>3</sub>N al 10 %) para proporcionar un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8,71 (s, 2 H), 4,12 (c, 1H, J = 6,6 Hz), 2,67 (s, 3 H), 1,44 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

#### E) (S)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina y (R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina

Se resolvió 1-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina racémica (2,78 g, 20,3 mmol) mediante HPLC quiral (preparación de la muestra: la muestra se disolvió en 4 ml de EtOH (calentado) y se añadieron 8 ml de hexano). Condiciones de HPLC: columna CHIRALPAK AD-H a 0 °C [baño de hielo], 20 × 250 mm, hexano/EtOH/Et<sub>2</sub>NH [85:15:0,03] a 20 ml/min, detección UV a 230 nm) para proporcionar (S)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina (1,19 g, > 99 % de ee) y (R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina (1,16 g, > 99 % de ee).

### INTERMEDIOS 15 y 16

40 (R)-Ciclopropil(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanamina y (S)-ciclopropil(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanamina



A) Ciclopropil(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanona.

A una solución agitada de N-metoxi-N-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida (1,00 g, 4,27<sup>o</sup>mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) a 0 °C se le añadió 0,5 M de bromuro de ciclopropil magnesio en tetrahidrofurano (20 ml, 0,01 mol) gota a gota durante 15 minutos. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se inactivó con HCl 1 N. El disolvente se retira por bombeo y la fase de agua se extrajo con acetato de etilo. Los materiales orgánicos se combinaron y se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para obtener un aceite en bruto de color marrón. El producto en bruto se purificó mediante columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0-60 %/hexano) para obtener un sólido de color amarillo pálido.

10 B) (R)-N-((R)-Ciclopropil(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida y (R)-N-((S)-ciclopropil(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida.

A una solución agitada de Ti(OEt)<sub>4</sub> (1,1 ml, 5,5<sup>o</sup>mmol) y ciclopropil(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanona (0,84 g, 3,9<sup>o</sup>mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> se le añadió (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,57 g, 4,7<sup>o</sup>mmol). La mezcla se calentó a 70 °C y se calentó durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después a -78 °C y se insertó mediante una cánula lentamente en una solución a -78°C de tetrahidrobórato de sodio (0,49 g, 13<sup>o</sup>mmol) en 20 ml de THF. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche y después se inactivó con metanol. La solución se filtró a través de Celite y la torta de filtro se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La RMN muestra aproximadamente el 10 % de isómero S en el material en bruto (0,77 g, 62 %). Los diastereómeros se separaron mediante columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0-80 %/hexano). El isómero R,R (principal) es menos polar, mientras que el isómero R,S es más polar.

C) (R)-ciclopropil(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanamina.

Se combinaron (R)-N-((R)-ciclopropil(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,245 g, 0,765<sup>o</sup>mmol), etanol (2,7 ml) y 4,0 M de cloruro de hidrógeno en dioxano (2,7 ml) y la mezcla se agitó a ta durante una noche. La reacción se concentró hasta un aceite y después se redisolvió y se lavó con etanol 3 veces y se concentró. El residuo se secó en el alto vacío durante una noche para obtener un sólido de color blanco.

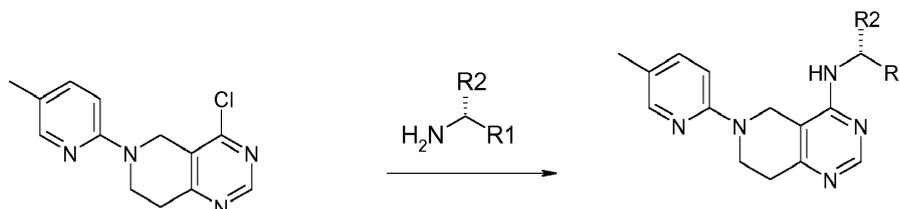
D) (S)-Ciclopropil(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanamina.

Se combinaron (S)-N-((R)-ciclopropil(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,245 g, 0,00765 mol), etanol (2,7 g, 0,059 mol) y 4,0 M de cloruro de hidrógeno en dioxano (2,7 ml, 0,011 mol) y se agitaron durante 30 minutos. La mezcla se dejó agitar durante una noche. El disolvente se eliminó y el residuo se disolvió en etanol. Después de lavar con etanol 3 veces más, la mezcla se concentró y el residuo se secó en alto vacío durante una noche para obtener un sólido.

## SÍNTESIS DE COMPUESTOS REPRESENTATIVOS

### Procedimiento A

(Procedimiento genérico para la síntesis de la biblioteca)

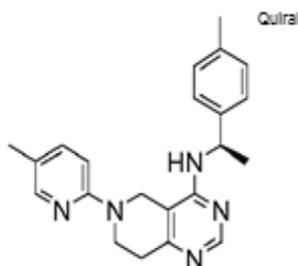


Derivados de [6-(5-metil-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-amina N-(CH(R<sup>2</sup>)R<sup>1</sup>)-sustituida

Una serie de sesenta viales para microondas de 0,5-2 ml etiquetados se cargaron con la amina N-(CH(R<sup>2</sup>)R<sup>1</sup>) sustituida (0,4°mmol, 5 equiv), una varilla de agitación y una solución de 4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-(5-metilpiridin-2-il)pirido[4,3-d]pirimidina (20 mg, 0,08°mmol) y *N,N*-diisopropiletamina (40 µl, 0,2°mmol) en acetonitrilo (1 ml). Para aminas liberadas como sales de HCl o que contienen una cadena lateral ácido carboxílico, se añadió diisopropiletamina adicional (5 equiv, 65 µl). Los viales tapados se calentaron en un microondas a 200 °C durante el tiempo apropiado: las aminas que no soportan impedimento estérico o grupos aceptores de electrones se calentaron durante 1,5 h; y las que soportan ya sea impedimento estérico o un grupo aceptor de electrones se calentaron durante 2 h. La reacción se controló tomando alícuotas de los viales de reacción y analizándolas mediante CL-EM. Después de la finalización de la reacción (análisis CL-EM), el disolvente se retiró mediante evaporación centrífuga y el residuo sólido se disolvió en DMSO (0,5-1,0 ml). Las soluciones o suspensiones de DMSO se sometieron a purificación (HPLC de fase inversa accionada por masa con dietilamina 50°mM en agua/acetonitrilo). Se registraron la CL-EM y la RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) para confirmar la identidad y la pureza.

**Compuesto 34 (no de acuerdo con la invención)**

**[6-(5-Metil-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-((R)-1-p-tolil-etil)-amina**

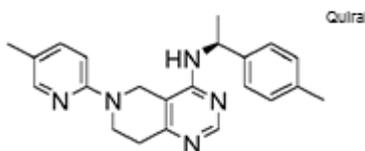


El compuesto se preparó de acuerdo con el Procedimiento A.

LC-MS: 360,4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,20 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 2,2, 8,6 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,10 (d aparente, *J* = 8,0 Hz, 3H), 6,99 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,41 (quintuplete aparente, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,33 (d, *J* = 16,9 Hz, 1H), 4,28 (d, *J* = 16,9 Hz, 1H), 3,92-3,78 (m, 2H), 2,69 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,51 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

**Compuesto 35 (no de acuerdo con la invención)**

**[6-(5-Metil-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-((S)-1-p-tolil-etil)-amina**

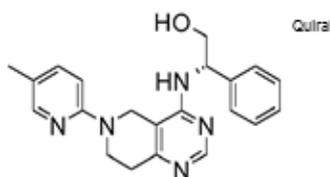


El compuesto se preparó de acuerdo con el Procedimiento A.

LC-MS: 360,1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,20 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 2,2, 8,6 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,10 (d aparente, *J* = 8,0 Hz, 3H), .6,99 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,41 (quintuplete aparente, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,33 (d, *J* = 16,9 Hz, 1H), 4,28 (d, *J* = 16,9 Hz, 1H), 3,92-3,78 (m, 2H), 2,69 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,51 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

**Compuesto 37 (no de acuerdo con la invención)**

**(S)-2-[6-(5-Metil-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-2-fenil-etanol**

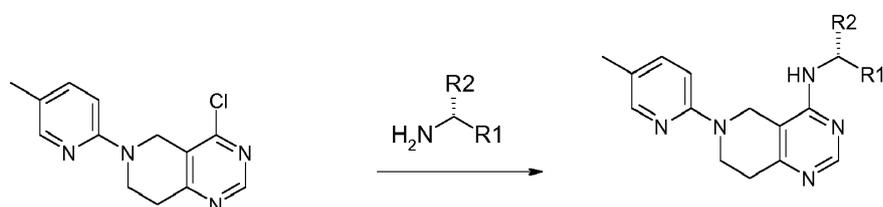


El compuesto se preparó de acuerdo con el Procedimiento A.

5 LC-MS: 362,2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,19 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 2,2, 8,6 Hz, 1H), 7,41 (d aparente, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (t aparente, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,21 (tt, *J* = 2,0, 7,3 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,35 (dd, *J* = 5,4, 8,0 Hz, 1H), 4,99 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,91-3,365 (m, 4H), 2,70 (m, 2 H), 2,18 (s, 3H), 0,98 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H).

### Procedimiento B

(Procedimiento genérico para la síntesis de la biblioteca) (Procedimiento Alternativo)



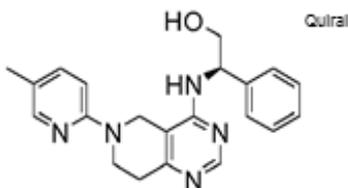
10 Derivados de [6-(5-Metil-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-amina N-(C(R<sup>2</sup>)R<sup>1</sup>) sustituida

Una serie de cincuenta viales para microondas de 0,5-2 ml etiquetados se cargaron con la amina N-(C(R<sup>2</sup>)R<sup>1</sup>) sustituida (0,38<sup>o</sup>mmol, 5 equiv), una varilla de agitación y una solución de 4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-(5-metilpiridin-2-il)pirido[4,3-d]pirimidina (20 mg, 0,08<sup>o</sup>mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA) (40 μl, 0,2<sup>o</sup>mmol) en acetonitrilo (1 ml). Se añadió DIEA adicional (65 μl, 5 equiv) a aminas que soportan un grupo fenol. Los viales tapados se calentaron en un microondas a 200 °C durante el tiempo apropiado: las aminas que no soportan impedimento estérico o grupos aceptores de electrones se calentaron durante 1,5 h; y las que soportan ya sea impedimento estérico o un grupo aceptor de electrones se calentaron durante 2 h. El disolvente se retiró mediante evaporación centrífuga y el residuo sólido se disolvió en DMSO (0,5-1,0 ml). Las soluciones o suspensiones de DMSO se sometieron a purificación (HPLC de fase inversa con dietilamina 50<sup>o</sup>mM en agua/MeCN). Se registraron la CL-EM y la RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) para confirmar la identidad y la pureza.

15 Se sometieron a purificación (HPLC de fase inversa con dietilamina 50<sup>o</sup>mM en agua/MeCN). Se registraron la CL-EM y la RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) para confirmar la identidad y la pureza.

20 **Compuesto 41 (no de acuerdo con la invención)**

**(R)-2-[6-(5-Metil-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-2-fenil-etanol**

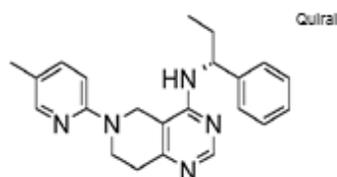


El compuesto se preparó de acuerdo con el Procedimiento B.

25 LC-MS: 362,3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,19 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 2,2, 8,6 Hz, 1H), 7,41 (d aparente, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (t aparente, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,21 (tt, *J* = 2,0, 7,3 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,35 (dd, *J* = 5,4, 8,0 Hz, 1H), 4,99 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,91-3,365 (m, 4H), 2,70 (m, 2 H), 2,18 (s, 3H), 0,98 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H).

**Compuesto 42 (no de acuerdo con la invención)**

30 **[6-(5-Metil-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-((R)-1-fenil-propil)-amina**

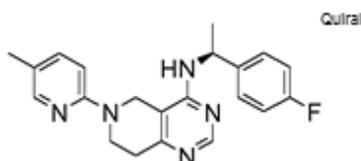


El compuesto se preparó de acuerdo con el Procedimiento B.

5 LC-MS: 360,4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,20 (s, 1H), 8,02 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 2,3, 8,7 Hz, 1H), 7,42 (d aparente, J = 8,5 Hz, 2H), 7,36-7,27 (m, 3H), 7,19 (tt, J = 2,2, 7,3 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,21 (c aparente, J = 8,7 Hz, 1H), 4,46-4,38 (m, 2H), 2,75-2,63 (m, 2H), 3,91-3,78 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,00-1,81 (m, 2H), 0,94 (t, 3H).

**Compuesto 48 (no de acuerdo con la invención)**

**[(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-[6-(5-metil-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-amina**

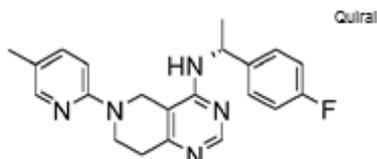


10 El compuesto se preparó de acuerdo con el Procedimiento B.

CL-EM: 364,2 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,21 (s, 1H), 8,01 (s con est. fino, 1H), 7,48 (dd, J = 2,2, 8,9 Hz, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,17-7,09 (m, 3H), 6,99 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,44 (quintuplete aparente, J = 7,3 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,91-3,78 (m, 2H), 2,70 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,53 (d, J = 5,1 Hz, 3H).

15 **Compuesto 49 (no de acuerdo con la invención)**

**[(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-[6-(5-metil-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-amina**



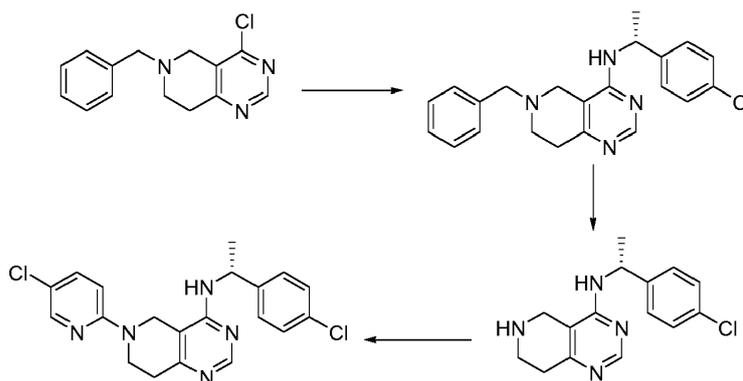
El compuesto se preparó de acuerdo con el Procedimiento B.

20 CL-EM: 364,3 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,21 (s, 1H), 8,01 (s con est. fino, 1H), 7,48 (dd, J = 2,2, 8,9 Hz, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,17-7,09 (m, 3H), 6,99 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,44 (quintuplete aparente, J = 7,3 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,91-3,78 (m, 2H), 2,70 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,53 (d, J = 5,1 Hz, 3H).

**Procedimiento C**

**Compuesto 40 (no de acuerdo con la invención)**

25 **[(R)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-[6-(5-cloro-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-amina**



A) (R)-6-Bencil-N-(1-(4-clorofenil)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina

Dos viales para microondas de 20 ml se cargaron con una media porción de 6-bencil-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (3,50 g, 13,5°mmol), (R)-1-(4-cloro-fenil)etilamina (4,20 g, 27,0°mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (4,7 ml, 27°mmol) y acetonitrilo (20 ml); y la mezcla se calentó en un microondas a 200 °C durante 2,5 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se recogió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) y acetato de etilo (20 ml), se lavó con NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> ac. 0,5 M (pH 4, 100 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (MeOH al 0-5 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar una espuma de color amarillo pálido (4,46 g).

LC-MS: 379,5 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,41 (s, 1H), 7,40-7,24 (m, 9H), 5,40 (p, 1H, *J* = 7,0 Hz), 4,38 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz), 3,78 y 3,73 (AB, 2H, *J* = 13,2 Hz), 3,36 y 3,32 (AB, 2H, *J* = 14,8 Hz), 2,85-2,75 (m, 4H), 1,54 (d, 3H, *J* = 6,9 Hz).

B) (R)-N-(1-(4-Clorofenil)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina

Un matraz de 250 ml equipado con un condensador se cargó con (R)-6-bencil-N-(1-(4-clorofenil)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina (4,43 g, 11,7°mmol), 1,2-dicloroetano (50 ml), cloroformiato de α-cloroetilo (1,5 ml, 14°mmol) y finalmente *N,N*-diisopropiletilamina (2,4 ml, 14°mmol) y la solución de color rojo-marrón resultante se colocó en un baño de aceite a 60 °C. Se añadió cloroformiato de α-cloroetilo adicional (2,0 ml, 18,4°mmol, 1,6 equiv) después de 2,5 h. Después de 4 h la mezcla se concentró a un aceite marrón y el residuo se disolvió en metanol (50 ml) y se calentó a reflujo durante 1 h. Después de que se enfriara, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 4/1 (100 ml) y NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> ac. 0,5 M (100 ml). La fase orgánica se extrajo con ácido cítrico 1 M (25 ml, 2 veces) y las fases acuosas combinadas se basificaron a pH > 12 con KOH acuoso al 50 % (50 ml) y se extrajeron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 ml, 50 ml). Los extractos de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para proporcionar una espuma sólida de color naranja (4,0 g), que se purificó mediante columna de alúmina básica (MeOH al 0-5 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar una espuma de color amarillo claro (1,48 g).

LC-MS: 289,4 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,42 (s, 1H), 7,29 (s, 4H), 5,41 (p, 1H, *J* = 7,0 Hz), 4,42 (d, 1H, *J* = 7,1 Hz), 3,71 y 3,67 (AB, 2H, *J* = 16,0 Hz), 3,16 (t, 2H, *J* = 5,8 Hz), 2,74 (t, 2H, *J* = 5,8 Hz), 1,56 (d, 3H, *J* = 6,9 Hz).

C) (R)-N-(1-(4-Clorofenil)etil)-6-(5-cloropiridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina

Una mezcla de (R)-N-(1-(4-clorofenil)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina (80,0 mg, 0,277°mmol), 2-bromo-5-cloropiridina (69 mg, 0,36°mmol), tolueno seco (5 ml), Xantphos (10 mg, 0,02°mmol), terc-butóxido de sodio (40 mg, 0,42°mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (6,3 mg, 0,0069°mmol) en atmósfera de N<sub>2</sub> se calentó en un baño de aceite a 100 °C durante 1,5 h. La mezcla se absorbió en gel de sílice y se purificó mediante columna (MeOH al 0-5 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar un polvo de color castaño claro.

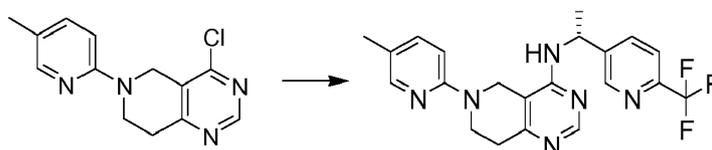
LC-MS: 400,1 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 8,21 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, *J* = 2,5 Hz), 7,73 (dd, 1H, *J* = 9,1, 2,7 Hz), 7,44-7,34 (m, 4H), 7,19 (d, 1H, *J* = 7,7 Hz), 7,08 (d, 1H, *J* = 9,1 Hz), 5,41 (p, 1H, *J* = 7,1 Hz), 4,41 y 4,34 (AB, 2H, *J* = 17,0 Hz), 3,97-3,83 (m, 2H), 2,72 (t, 2H, *J* = 5,6 Hz), 1,52 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz).

**Procedimiento D**

**Compuesto 50**

(R)-6-(5-Metilpiridin-2-il)-N-(1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina



A una solución agitada de diclorhidrato de (R)-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanamina (44 mg, 0,17<sup>o</sup>mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (73  $\mu$ l, 0,42<sup>o</sup>mmol) en acetonitrilo (1,1 ml) se le añadió 4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-(5-metilpiridin-2-il)pirido[4,3-d]pirimidina (30 mg, 0,1<sup>o</sup>mmol). La reacción se tapó y se calentó en el microondas durante 10 horas a 180 °C. La mezcla de reacción se inactivó con exceso de agua y se dejó en agitación durante 10-15 minutos. El producto precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó en horno de vacío para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño.

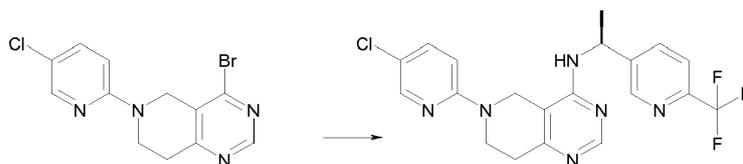
LC-MS: 415,2 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-CDCl<sub>3</sub>): 8,83 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,07 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 5,54-5,47 (m, 1H), 4,37 (c, 2H), 4,06-3,76 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,61 (d, 3H).

## 10 Procedimiento E

### Compuesto 51 (no de acuerdo con la invención)

#### (S)-6-(5-Cloropiridin-2-il)-N-(1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina



Se añadieron 4-bromo-6-(5-cloropiridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (25 mg, 0,077<sup>o</sup>mmol), (S)-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanamina (73,0 mg, 0,384<sup>o</sup>mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (40,1  $\mu$ l, 0,230<sup>o</sup>mmol) y acetonitrilo (1,0 ml) a un vial para microondas de 0,5 a 2 ml. La mezcla se hizo reaccionar en el reactor de microondas durante 2,5 horas a 200 °C. La mezcla resultante se trató con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1 M, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice para obtener un sólido de color amarillo claro (18,6 mg).

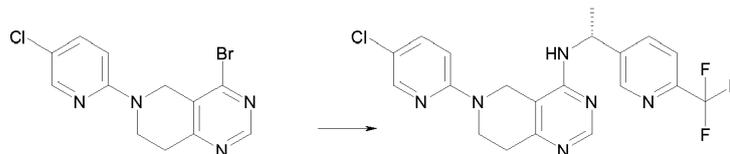
LC-MS: 435,4 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,78 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,40 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,87 (dd, 1H, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,51 (dd, 1H, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,76 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 5,54 (m, 1H), 4,87 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 4,49 y 4,44 (AB, 2H, J = 16,0 Hz), 3,79 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,94 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 1,70 (d, 3H, J = 6,8 Hz).

## Procedimiento F

### 25 Compuesto 52

#### [6-(5-Cloro-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-[(R)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etil]-amina



Se añadieron 4-bromo-6-(5-cloropiridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (250 mg, 0,768<sup>o</sup>mmol), (R)-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanamina (219 mg, 1,15<sup>o</sup>mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (401  $\mu$ l, 2,30<sup>o</sup>mmol) y acetonitrilo (0,75 ml) a un vial para microondas de 0,5-2 ml. La reacción se calentó en el reactor de microondas a 200 °C durante 2,5 horas. Los sólidos se filtraron de la solución y se lavaron con acetonitrilo (0,5 ml, 2 veces) y éter (3 ml, 2 veces) (219 mg de un sólido de color amarillo claro). El filtrado se evaporó y el residuo se redisolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y se lavó con NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1 M (8 ml, 2 veces). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido de color naranja. El producto en bruto se purificó mediante columna para proporcionar 67 mg de un sólido de color amarillo claro. Los 2 productos que se obtuvieron se combinaron (219 mg + 67 mg). Para retirar algo de la impureza de color amarillo, se añadió éter etílico (3 ml) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 1 hora, después, la solución se decantó de los sólidos. Los sólidos se lavaron con éter etílico (2 ml, 2 veces) para proporcionar un sólido de color beige claro (264 mg, rendimiento del 79 %).

LC-MS: 435,3 [M+H]<sup>+</sup>;

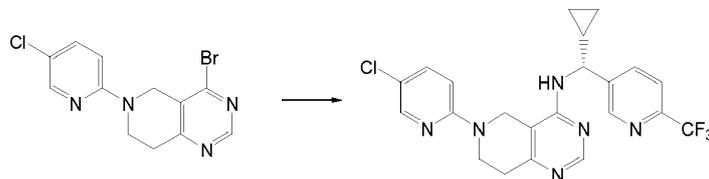
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,78 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,40 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,87 (dd, 1H, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,51 (dd, 1H, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,76 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 5,53 (m, 1H), 4,93 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 4,49 y 4,44 (AB, 2H, J = 16,4 Hz), 3,79 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,94 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 1,70 (d, 3H, J = 7,2 Hz).

## Procedimiento G

### 45 Compuesto 53

#### [6-(5-Cloro-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-[(R)-ciclopropil-(6-trifluorometil-piridin-3-

## ii)-metil]-amina



A una solución agitada de diclorhidrato de (R)-ciclopropil(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanamina (53 mg, 0,184<sup>o</sup>mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (60 ul, 0,4<sup>o</sup>mmol) en acetonitrilo (1,2 ml) se le añadió 4-bromo-6-(5-cloropiridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (30 mg, 0,092<sup>o</sup>mmol). La mezcla de reacción se calentó en reactor de microondas a 180 °C durante 8 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron para obtener un aceite de color marrón que se purificó usando HPLC (semipreparativa, agua al 30-80 %/acetonitrilo) para proporcionar un sólido de color marrón claro (13 mg).

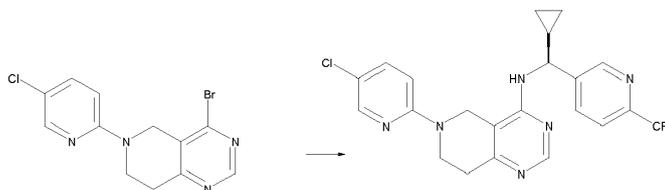
LC-MS: 461,0 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,81 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 6,78 (d, 1H), 5,16 (m, 1H), 4,62 (c, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,86-3,69 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 1,33-1,28 (m, 1H), 0,77 (d, 2H), 0,55 (c, 2H).

## Procedimiento H

## 15 Compuesto 54 (no de acuerdo con la invención)

**[6-(5-Cloro-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-[(S)-ciclopropil-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-metil]-amina**



A una solución agitada de diclorhidrato de (S)-ciclopropil(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanamina (0,048 g, 0,17<sup>o</sup>mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (96 ul, 0,55<sup>o</sup>mmol) en acetonitrilo (1,8 ml) se le añadió 4-bromo-6-(5-cloropiridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (0,045 g, 0,14<sup>o</sup>mmol). La reacción se calentó en microondas durante 7 horas a 180 °C. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice seguida de HPLC semipreparativa para obtener 7,8 mg de sólido de color blanco.

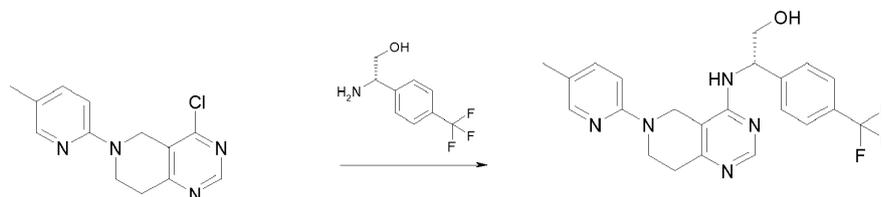
LC-MS: 459,0 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,84 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,81-4,63 (m, 3H), 3,83 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 1,25 (s, 2H), 0,80 (t, 2H), 0,53 (m, 2H).

## Procedimiento I

## Compuesto 55 (no de acuerdo con la invención)

**(S)-2-(6-(5-Metilpiridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanol**



Una mezcla de reacción de 4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-(5-metilpiridin-2-il)pirido[4,3-d]pirimidina (150 mg, 0,58<sup>o</sup>mmol) y (S)-2-amino-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanol (180 mg, 0,86<sup>o</sup>mmol) en acetonitrilo (3 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,20 ml, 1,2<sup>o</sup>mmol) se realizó en un reactor de microondas a 180 °C durante 2 h. La CL-EM indicó que el amino alcohol se había consumido y la conversión aproximadamente al 50 % del cloruro. Se añadió (S)-2-amino-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanol (100 mg) adicional y a la mezcla se le realizó la reacción de microondas a 160 °C durante otras 2 h. La mezcla de reacción se trató con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. y EtOAc (150 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC semipreparativa para proporcionar un polvo de color blanco.

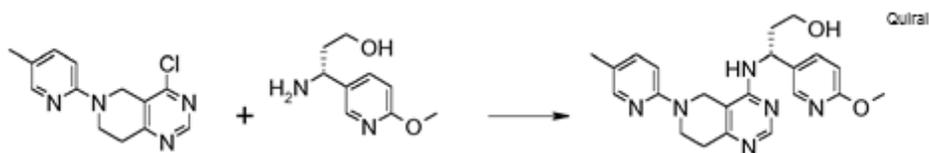
LC-MS: 430,2 [M+H]<sup>+</sup>;

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 8,19 (s, 1H), 8,03 (d, 1H,  $J = 2,4$  Hz), 7,67 y 7,63 (AB, 4H,  $J = 8,4$  Hz), 7,49 (dd, 1H,  $J = 8,4, 2,4$  Hz), 7,13 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,00 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 5,39 (m, 1H), 5,08 (t, 1H,  $J = 6,0$  Hz), 4,40 (s, 2H), 3,90-3,71 (m, 4H), 2,71 (m, 2H), 2,18 (s, 3H).

#### Procedimiento O

##### 5 Compuesto 58

**(R)-3-(6-Metoxi-piridin-3-il)-3-[6-(5-metil-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-propan-1-ol**



Una mezcla de reacción de 4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-(5-metilpiridin-2-il)pirido[4,3-d]pirimidina (45 mg, 0,17 $^{\circ}$ mmol) y (R)-3-amino-3-(6-metoxipiridin-3-il)propan-1-ol (31 mg, 0,17 $^{\circ}$ mmol) (preparada de forma similar de acuerdo con el procedimiento para el Intermedio 10) en acetonitrilo (2 m) y *N,N*-diisopropiletilamina (60  $\mu$ l, 0,34 $^{\circ}$ mmol) se sometió a irradiación de microondas a 180  $^{\circ}$ C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa para proporcionar una espuma de color amarillo claro.

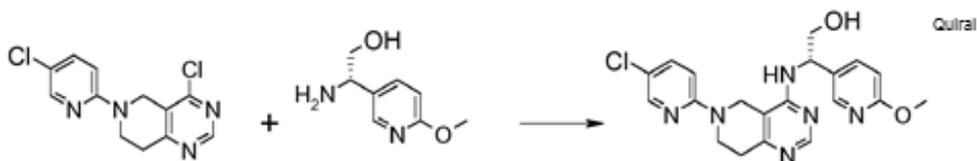
LC-MS: 407,1  $[M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 8,21 (s, 1H), 8,18 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz), 8,01 (d, 1H,  $J = 2,8$  Hz), 7,75 (dd, 1H,  $J = 8,4, 2,4$  Hz), 7,47 (dd, 1H,  $J = 8,8, 2,0$  Hz), 7,14 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 6,96 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 6,77 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 5,40 (m, 1H), 4,61 (t, 1H,  $J = 4,8$  Hz), 4,31 (s, 2H), 3,90-3,75 (m, 5H), 3,53-3,37 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 4H), 1,99-1,89 (m, 1H).

#### Procedimiento P

##### 20 Compuesto 59

**(S)-2-[6-(5-Cloro-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-etanol**



Una mezcla de reacción de 4-cloro-6-(5-cloropiridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (55 mg, 0,20 $^{\circ}$ mmol) y (S)-2-amino-2-(6-metoxipiridin-3-il)etanol (33 mg, 0,20 $^{\circ}$ mmol) en acetonitrilo (2 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (68  $\mu$ l, 0,39 $^{\circ}$ mmol) se sometió a irradiación de microondas a 180  $^{\circ}$ C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa (100  $\times$  20,2 $^{\circ}$ mm, columna C18;  $\text{CH}_3\text{CN}$  al 25-50 %-agua  $[\text{Et}_2\text{NH}$  10 $^{\circ}$ mM]) para proporcionar un sólido de color blanquecino.

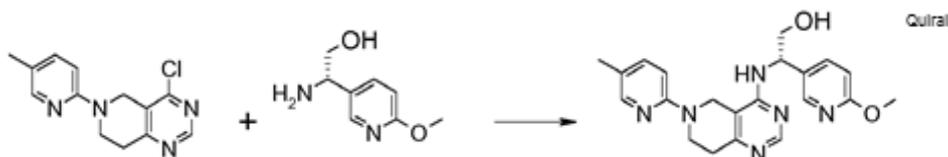
LC-MS: 413,3  $[M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 8,24 (s, 1H), 8,18 (m, 2H), 7,76-7,70 (m, 2H), 7,08 (d, 1H,  $J = 9,2$  Hz), 7,03 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 6,77 (d, 1H,  $J = 8,8$  Hz), 5,31 (m, 1H), 5,01 (t, 1H,  $J = 5,6$  Hz), 4,39 (s, 2H), 3,95-3,65 (m, 7H), 2,72 (m, 2H).

#### Procedimiento Q

##### Compuesto 60

**(S)-2-(6-Metoxi-piridin-3-il)-2-[6-(5-metil-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-etanol**



Una mezcla de reacción de 4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-(5-metilpiridin-2-il)pirido[4,3-d]pirimidina (55 mg, 0,21 $^{\circ}$ mmol) y (S)-2-amino-2-(6-metoxipiridin-3-il)etanol (35 mg, 0,21 $^{\circ}$ mmol) en acetonitrilo (2 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (73  $\mu$ l, 0,42 $^{\circ}$ mmol) se sometió a irradiación de microondas a 180  $^{\circ}$ C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa (100  $\times$  20,2 $^{\circ}$ mm, columna C18;  $\text{CH}_3\text{CN}$  al 25-50 %-agua  $[\text{Et}_2\text{NH}$  10 $^{\circ}$ mM])

para proporcionar un sólido de color amarillo claro.

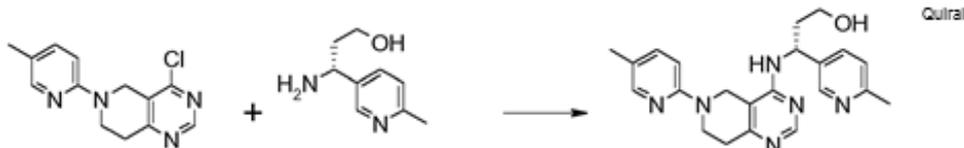
LC-MS: 393,3 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO): 8,22 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,75 (dd, 1H, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,47 (dd, 1H, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,00 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 6,76 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,31 (m, 1H), 5,01 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 4,35 (s, 2H), 3,90-3,65 (m, 7H), 2,71 (m, 2H), 2,17 (s, 3H).

#### Procedimiento R

##### Compuesto 61

**(R)-3-(6-Metil-piridin-3-il)-3-[6-(5-metil-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-propan-1-ol**

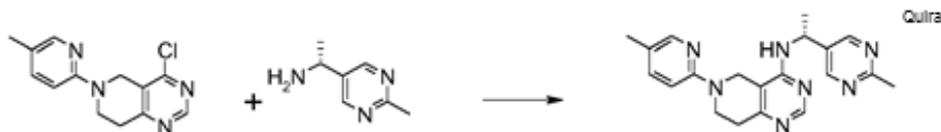


Una mezcla de reacción de 4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-(5-metilpiridin-2-il)pirido[4,3-d]pirimidina (35 mg, 0,14<sup>o</sup>mmol) y (R)-3-amino-3-(6-metilpiridin-3-il)propan-1-ol (15 mg, 0,090<sup>o</sup>mmol) en acetonitrilo (1,5 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (31  $\mu$ l, 0,18<sup>o</sup>mmol) se sometió a irradiación de microondas a 180 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa (100  $\times$  20,2<sup>o</sup>mm, columna C18; CH<sub>3</sub>CN al 30-60 %-agua [Et<sub>2</sub>NH 10<sup>o</sup>mM]) para proporcionar una espuma de color amarillo claro. LC-MS: 391,4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Procedimiento S

##### Compuesto 64

**[6-(5-Metil-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-[(R)-1-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amina**



Una mezcla de reacción de 4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-6-(5-metilpiridin-2-il)pirido[4,3-d]pirimidina (120 mg, 0,46<sup>o</sup>mmol) y (R)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina (120 mg, 0,87<sup>o</sup>mmol) en acetonitrilo (1 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (500  $\mu$ l, 3<sup>o</sup>mmol) se sometió a irradiación de microondas a 185 °C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC semipreparativa (100  $\times$  20,2<sup>o</sup>mm, columna C18; CH<sub>3</sub>CN al 30-55 %-agua [Et<sub>2</sub>NH 10<sup>o</sup>mM]) para proporcionar un sólido de color claro. LC-MS: 362,4 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO): 8,72 (s, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,47 (dd, 1H, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,40 (m, 1H), 4,37 y 4,31 (AB, 2H, J = 16,8 Hz), 3,84 (m, 2H), 2,71 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,57 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,59 (d, 3H, J = 7,2 Hz).

#### ENSAYOS

Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden evaluarse usando ensayos en células aisladas, tales como ensayos de flujo de entrada de calcio o electrofisiológicos, usando ensayos bioquímicos, tales como ensayos de unión a receptores P2X2 y P2X3, o pueden evaluarse en modelos animales de dolor o de función urinaria. Se describen ejemplos de ensayos a continuación.

Los receptores purinérgicos P2X2 y P2X3 se expresan en una diversidad de tejidos, incluyendo diversos ganglios sensoriales y simpáticos, tales como los ganglios de la raíz dorsal (GRD), nudosos (ND), del trigémino (TG) y cervicales superiores (GCS) y también en las células del músculo liso (Burnstock, *Trends Pharmacol. Sci.* 27: 166-76, 2006). En varias regiones, se coexpresan receptores P2X2 y P2X3 y estudios funcionales han demostrado la presencia de receptores P2X2/3 heteroméricos cuyas propiedades difieren de las de cualquier receptor homomérico. Además, se han descrito receptores P2X2/3 quiméricos, que contienen el dominio citoplasmático N-terminal de P2X2 condensado con el primer dominio transmembrana de P2X3; estos canales quiméricos conservan el perfil farmacológico de los receptores P2X3 homoméricos, mientras que adquiere el fenotipo no desensibilizante del receptor P2X2 homomérico (Neelands y col., *Br. J. Pharmacol.* 140: 202-10, 2003). El comportamiento no desensibilizante del receptor quimérico es especialmente útil para la detección.

Los miembros de la familia P2X son canales de cationes no selectivos abiertos por ligando cuya actividad puede caracterizarse mediante el uso de procedimientos electrofisiológicos, o mediante la medición del flujo de entrada de iones calcio usando colorantes fluorescentes sensibles al calcio. La aplicación de agonistas tales como el ATP o un

análogo de ATP, tal como 5'-trifosfato de  $\alpha,\beta$ -metilenadenosina ( $\alpha\beta$ MeATP, Sigma-Aldrich), provoca la apertura del canal, dando como resultado el flujo de corriente y el flujo de entrada de calcio (Bianchi y col., *Eur. J. Pharmacol.* 376: 127-38, 1999).

5 Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden ensayarse para determinar la actividad antagonista en los receptores P2X3 y P2X2/3 mediante la medición de su capacidad de influir en la apertura del canal por el ATP, el  $\alpha\beta$ MeATP u otros agonistas. Los ensayos funcionales de la actividad de los receptores incluyen, pero no se limitan a: (i) el flujo de entrada de iones de calcio medido mediante la fluorescencia de un colorante sensible al calcio y; (ii) el flujo de entrada de iones que es resultado de la apertura del canal medido mediante procedimientos electrofisiológicos. Estos procedimientos pueden usarse para evaluar la función del canal cuando el receptor pertinente se expresa de manera heteróloga en células de mamíferos o de anfibios. Estos procedimientos también pueden usarse para evaluar los compuestos proporcionados en el presente documento en las neuronas primarias de roedores y otras células primarias de mamíferos y en estirpes celulares que normalmente expresan el receptor de interés.

15 Los compuestos pueden evaluarse adicionalmente para determinar su capacidad de unirse a los receptores P2X3 y P2X2/3 usando enfoques bioquímicos.

20 Los compuestos también pueden evaluarse para determinar su capacidad para modificar la señalización del sistema nervioso sensorial y autónomo cuando se sabe que los receptores que tienen un papel (por ejemplo, la señalización aferente de la vejiga urinaria, la sensación de dolor de nervios sensoriales). Finalmente, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden ser ensayarse *in vivo* en modelos animales pertinentes conocidos para un experto en la materia, tales como, por ejemplo, los modelos de dolor neuropático, inflamatorio o visceral, o modelos de incontinencia urinaria.

Se ofrecen los siguientes ejemplos biológicos para ilustrar los compuestos, composiciones farmacéuticas y procedimientos proporcionados en el presente documento y no deben interpretarse de ninguna manera como limitantes del ámbito de los mismos.

## 25 **Ensayo de captación de calcio**

### **Clones y estirpes celulares:**

30 Se clonaron P2X3 humano (n.º de referencia NM\_002559), P2X2 (n.º de referencia NM\_170682) y P2X3 (n.º de referencia NM\_031075) y P2X2 de rata (n.º de referencia NM\_053656) en un vector de expresión de mamífero (por ejemplo, pcDNA5/TO o pcDNA3 de Invitrogen). El clon quimera P2X2/3 humano se creó como se describe por Neelands y col., y después se clonó en un vector de expresión como anteriormente. Los receptores se expresaron en células (por ejemplo, HEK293 o 1321N1 (obtenidas de la ECACC)) a través de transfección transitoria usando transfección mediada por lípidos estándar, o mediante creación de transfectantes estables para cada receptor. Para la expresión del receptor heteromérico P2X2/3, el vector de expresión de P2X3 se transfectó de forma estable en una estirpe celular que ya expresaba de forma estable el P2X2. La función del heterómero P2X2/3 se aisló usando procedimientos farmacológicos. Las estirpes celulares se mantuvieron en DMEM + Glutamax al 5 %, el nivel apropiado de antibiótico selectivo y SFB inactivado por calor al 10 %.

### **Ensayo de antagonistas de P2X:**

40 La actividad funcional de los compuestos en el receptor P2X se determinó midiendo su capacidad para inhibir el flujo de entrada de calcio inducido por agonista. Los compuestos se ensayaron para determinar la actividad antagonista frente a la quimera P2X2/3, el homómero P2X3 o el heterómero P2X2/3. Al comienzo de cada día de detección, se determinó la  $CE_{50}$  del agonista. Posteriormente, el % de inhibición y las  $CI_{50}$  del compuesto se determinaron usando una concentración de agonista predeterminada ( $C_{50-90}$  dependiendo de la estirpe celular) como estímulo. Los agonistas utilizados fueron  $\alpha\beta$ MeATP, ATP u otros análogos de ATP. Los compuestos pueden ensayarse en concentraciones que varían de 1 pM a  $10^6$   $\mu$ M.

45 Para ensayar la actividad antagonista, las células que expresaban el receptor apropiado se sembraron en placas de 96 o 384 pocillos 18-24 horas antes del ensayo. El día del ensayo, las células se cargaron con colorante fluorescente sensible al calcio (por ejemplo, reactivo Fluo-4 sin lavado – Invitrogen, número F36206 del catálogo o el Kit de ensayo de calcio PBX BD™ - BD número 640175 del catálogo) en solución salina tamponada de Hank (HBSS) con  $CaCl_2$  suplementario hasta  $10^6$  mM. Las placas se incubaron a 37 °C y después se equilibraron a temperatura ambiente. El antagonismo del flujo de entrada de calcio inducido por agonista se midió usando un lector de placas de formación de imágenes fluorescentes (por ejemplo FLIPR<sup>TETRA</sup>, Molecular Devices, Sunnyvale, CA). El ensayo comprendía dos etapas: una fase de pretratamiento seguida de una fase de tratamiento. Los compuestos se ensayaron de la siguiente manera: Para la fase de pretratamiento, se añadieron 50  $\mu$ l de concentración 3x del compuesto de ensayo en HBSS a las células que contenían 100  $\mu$ l de medios de carga de colorante para conseguir una concentración final de compuesto de ensayo de 1x. Para la fase de tratamiento, en un intervalo establecido después del pretratamiento (1-30 minutos), se añadieron 50  $\mu$ l de compuesto de ensayo 1x más solución de agonista 4x, dando como resultado una concentración final de compuesto 1X y agonista 1X. La fluorescencia se midió en intervalos de 0,1-3 segundos - con una longitud de onda de excitación de 494 nM y una longitud de onda de

emisión de 515 nM. Las respuestas se midieron como (fluorescencia máxima después de la adición de agonista) menos (fluorescencia basal antes del tratamiento). El porcentaje de inhibición se calculó de la siguiente manera:

$$\text{Porcentaje de inhibición} = 1 - \frac{(\text{Respuesta del Compuesto} - \text{Respuesta del Control})}{(\text{Respuesta del Agonista} - \text{Respuesta del Control})} \times 100$$

5 Los valores de  $CI_{50}$  se determinaron mediante el análisis de los datos de dosis-respuesta en un ajuste logístico de 4 parámetros usando GraphPad Prism.

### Experimentos electrofisiológicos

#### Pinzamiento zonal de células enteras:

10 Los registros de células enteras se realizaron usando el amplificador de pinzamiento zonal Multiclamp700A y el programa de adquisición Clampex (Molecular Devices Corporation). Los registros de células enteras se obtuvieron de células 1321N1 o HEK transfectadas de forma estable o transitoriamente con vectores de expresión de P2X3 y/o de P2X2. Las soluciones se aplicaron ya sea durante periodos de 1 a 3 segundos mediante un sistema de liberación de 8 válvulas y flujo por gravedad, o durante periodos de milisegundos usando el sistema de perfusión de cambio rápido Dynaflo (Celletricon Inc.). La solución de la pipeta interna podía incluir cloruro de cesio 140 mM, EGTA 10 mM y Hepes 5 mM a pH 7,2; la solución externa normal era NaCl 140 mM, KCl 5 mM,  $CaCl_2$  1 mM,  $MgCl_2$  2 mM, Hepes 25 mM y glucosa 10 mM. Las curvas de concentración-respuesta se obtuvieron mediante el registro de las corrientes en respuesta a aplicaciones breves de agonista en intervalos de 1-3 min donde la solución externa normal se perfundía durante los intervalos. Para obtener las curvas de inhibición, los antagonistas se preaplicaron a las células durante un periodo de tiempo definido antes de una aplicación corta del agonista + antagonista. Los periodos de preaplicación de antagonista y aplicaciones de agonista + antagonista fueron constantes para toda la serie de concentraciones de ensayo. Las corrientes evocadas por agonista se midieron en las células fijadas en voltaje a -60 o -80 milivoltios. Los valores de  $CI_{50}$  se determinaron mediante el análisis de los datos de dosis-respuesta en un ajuste logístico de 4 parámetros utilizando GraphPad Prism u Origin.

#### Registro de fijación de voltaje de dos electrodos automatizado:

25 Se aislaron ovocitos de *Xenopus* (Nasco) mediante disociación enzimática usando colagenasa (Worthington, 2 mg/ml). Después, los ovocitos se inyectaron individualmente con ARNm de P2X3, P2X2 o una combinación de P2X2 y P2X3. Cada ovocito recibió ~64 nl de solución de ARN en agua a una concentración de ~0,01 µg/µl. Los ovocitos inyectados se almacenaron en solución de incubación de ovocitos convencional, ND96, que contenía (en mM) NaCl 96, KCl 2,  $MgCl_2$  1,  $CaCl_2$  1-5 y gentamicina 50 µg/ml a 16 °C. Se observó la corriente inducida por agonista causada por la apertura del canal P2X en los ovocitos 1-5 días después de la inyección. Para los registros automáticos, se colocaron 8 ovocitos en las cámaras de registro. Cada ovocito se atravesó por 2 electrodos de vidrio que tenían resistencias de 0,5 a 1 MΩ cuando se estaban llenos con una solución de KCl 3 M. El avance del electrodo y el atravesamiento de los ovocitos estaban bajo el control del software (OPUSXPRESS 1.1, Molecular Devices Corporation). Las soluciones se prepararon en placas de 96 pocillos y se pipetearon robóticamente en las cámaras de registro de ovocitos mediante una pipeta de 8 canales. La inhibición por los antagonistas se determinó mediante el cálculo del % de corriente restante cuando los ovocitos se estimularon con agonista en presencia del compuesto de ensayo en comparación con la corriente máxima en presencia de agonista solo. La secuencia de aplicación de la solución al ovocito fue la siguiente: una concentración específica (por ejemplo,  $CE_{50}$ ,  $CE_{80}$  o  $CE_{90}$ ) del agonista se añadió primero para provocar la respuesta máxima. Después del pulso, los ovocitos se lavaron durante varios minutos con ND96. Después, se añadió el compuesto de ensayo, en una concentración particular, seguido del compuesto en la misma concentración junto con el agonista. Las concentraciones de los compuestos podían variar de 0,3 a 10.000 nM. Los valores de  $CI_{50}$  se determinaron mediante el análisis de los datos de dosis-respuesta usando un ajuste logístico de 4 parámetros usando el software GraphPad Prism u Origin.

#### Fijación de voltaje de dos electrodos manual:

45 Se atravesaron ovocitos individuales manualmente con 2 electrodos y las corrientes evocadas por agonista se midieron usando un amplificador de pinzamiento de ovocitos (Warner Instrument Corp.) y el software de adquisición Clampex (Molecular Devices Corporation). Las soluciones se administraron usando flujo por gravedad y se aplicaron como anteriormente. La corriente inducida por agonista se midió en ausencia y en presencia de antagonista. Los antagonistas se ensayaron en una serie de concentraciones para obtener una curva de inhibición como se ha descrito anteriormente.

#### 50 Cribados de selectividad:

Se ensayaron compuestos que inhiben la activación de P2X3 y/o P2X2/3 para determinar su actividad frente a otros receptores P2X para determinar su selectividad para miembros específicos de la familia P2X. La lista de receptores ensayados incluye, pero no se restringe a, P2X1, P2X2, P2X4, P2X5, P2X6 y P2X7. Los tipos de ensayo utilizados para la determinación de la selectividad incluyen: 1) el Flujo de Entrada de Calcio en células que expresaban de

forma heteróloga el receptor pertinente, 2) la Determinación Electrofisiológica de la inhibición del receptor ya sea en células de mamífero o en los ovocitos de *Xenopus* que expresaban de forma heteróloga el receptor de interés. Los procedimientos y análisis de datos fueron similares a los descritos anteriormente para P2X3 y P2X2/3.

#### Unión de radioligando:

- 5 Se realizaron experimentos de radioligandos para determinar la afinidad de los compuestos de ensayo por los receptores P2X3 homomérico y P2X2/3 heteromérico. Estos estudios también proporcionaron información valiosa sobre el mecanismo de acción del antagonismo. Las metodologías generales utilizadas para los experimentos de unión de radioligandos para los receptores P2X3 y P2X2/3 son descritas por Jarvis y col., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 10: 407-16, 2004.
- 10 En resumen, las membranas celulares se prepararon a partir de células que expresaban de forma estable o transitoria receptores P2X2 o P2X3/3. Las células se cultivaron hasta la confluencia, se lavaron, se aislaron y se almacenaron en forma de sedimentos a -80 °C hasta su uso. Algunos estudios podían requerir la adición de Apirasa o hexoquinasa (Sigma-Aldrich) durante la preparación de las membranas para minimizar la desensibilización del receptor mediada por ATP durante la preparación de las membranas. Las membranas se prepararon
- 15 resuspendiendo el sedimento celular en tampón de homogeneización, homogeneizando y centrifugando para obtener un sedimento de membrana. Las concentraciones totales de proteína se determinaron usando procedimientos convencionales.

Los estudios de desplazamiento de unión se dirigieron usando procedimientos adaptados de Jarvis y col. En condiciones optimizadas, los experimentos de competencia de ligando se realizan usando un radioligando ([<sup>3</sup>H]A-317491, Abbott), u otros radioligandos de alta afinidad, y una gama de diferentes concentraciones de compuestos de ensayo en tampón de unión. Los estudios de saturación de ligando se realizaron usando un intervalo de concentraciones de radioligando. Todas las reacciones de unión se terminaron mediante filtración rápida a través de un filtro de fibra de vidrio. Las membranas se lavaron, se incubaron en líquido de centelleo y se contaron en un contador de centelleo. Los valores de  $Cl_{50}$  se determinaron usando una ecuación de Hill logística de cuatro

20 parámetros.

#### Metabolismo de fármacos y farmacocinética

##### Permeabilidad de Caco-2:

La permeabilidad de Caco-2 se midió de acuerdo con el procedimiento descrito en Yee, *Pharm. Res.* 14: 763-6, 1997. Las células Caco-2 se cultivaron sobre soportes de filtro (sistema de inserción de múltiples pocillos Falcon HTS) durante 14 días. El medio de cultivo se retiró de los compartimentos tanto apical como basolateral y las monocapas se preincubaron con 0,3 ml precalentados de tampón apical y 1,0 ml de tampón basolateral durante 0,75 horas a 37 °C en un baño de agua agitador a 50 ciclos/min. El tampón apical consistía en solución salina equilibrada de Hanks, monohidrato de D-glucosa 25°mM, tampón biológico MES 20 mM, CaCl<sub>2</sub> 1,25°mM y MgCl<sub>2</sub> 0,5°mM (pH 6,5). El tampón basolateral consistía en solución salina equilibrada de Hanks, monohidrato de D-glucosa 25°mM,

30 tampón biológico HEPES 20 mM, CaCl<sub>2</sub> 1,25°mM y MgCl<sub>2</sub> 0,5°mM (pH 7,4). Al final de la preincubación, los medios se retiraron y se añadió solución de compuesto de ensayo (10 µM) en tampón al compartimiento apical. Los insertos se trasladaron a los pocillos que contenían tampón basolateral fresco y se incubaron durante 1 h. La concentración de fármaco en el tampón se midió mediante análisis CL/EM.

El caudal (F, masa/tiempo) se calculó a partir de la pendiente de aparición acumulada de sustrato en el lado receptor y el coeficiente de permeabilidad aparente (Pap) se calculó a partir de la siguiente ecuación:

$$Pap \text{ (cm/s)} = (F * VD) / (AS * MD)$$

donde AS es el área superficial para el transporte (0,3 cm<sup>2</sup>), VD es el volumen de donante (0,3 ml), MD es la cantidad total de fármaco en el lado del donante a t = 0. Todos los datos representaban la media de 2 insertos. La integridad de la monocapa se determinó mediante transporte amarillo Lucifer.

##### Unión de dofetilida humana:

Se suspendió pasta celular de células HEK-293 que expresaban el producto HERG en un volumen 10 veces superior de tampón Tris 50°mM ajustado a pH 7,5 a 25 °C con HCl 2 M que contenía MgCl<sub>2</sub> 1°mM, KCl 10 mM. Las células se homogeneizaron usando un homogeneizador Polytron (a la máxima potencia durante 20 segundos) y se centrifugaron a 48.000g durante 20 minutos a 4 °C. El sedimento se resuspendió, se homogeneizó y se centrifugó una vez más de la misma manera. El sobrenadante resultante se desechó y se resuspendió el sedimento final (volumen 10 veces superior de tampón Tris 50°mM) y se homogeneizó a la potencia máxima durante 20 segundos. El homogeneizado de membrana se dividió en alícuotas y se almacenó a -80 °C hasta su uso. Una alícuota se utilizó para la determinación de la concentración de proteína usando un Kit Rápido de Ensayo de Proteínas y un lector de placas ARVO SX (Wallac). Toda la manipulación, la solución madre y el equipo se mantuvieron en hielo en todo

50 momento. Para los ensayos de saturación, los experimentos se realizaron en un volumen total de 200 µl. La

55

saturación se determinó incubando 20  $\mu\text{l}$  de [ $^3\text{H}$ ]-dofetilida y 160  $\mu\text{l}$  de homogeneizados de membrana (20-30  $\mu\text{g}$  de proteína por pocillo) durante 60 min a temperatura ambiente en ausencia o presencia de dofetilida 10  $\mu\text{M}$  a concentraciones finales (20  $\mu\text{l}$ ) para la unión total o inespecífica, respectivamente. Todas las incubaciones se terminaron mediante filtración rápida al vacío sobre papeles de filtro de fibra de vidrio empapados con polieterimida (PEI) usando el recolector de células Skatron seguido de dos lavados con tampón Tris 50 $^{\circ}\text{mM}$  (pH 7,5 a 25  $^{\circ}\text{C}$ ). La radiactividad unida al receptor se cuantificó mediante el recuento de centelleo líquido usando un contador Packard LS.

Para el ensayo de competencia, los compuestos se diluyeron en placas de polipropileno de 96 pocillos como diluciones de 4 puntos en formato semilogarítmico. Todas las diluciones se realizaron en DMSO primero y después se transfirieron a tampón Tris 50 $^{\circ}\text{mM}$  (pH 7,5 a 25  $^{\circ}\text{C}$ ) que contenía  $\text{MgCl}_2$  1 $^{\circ}\text{mM}$ ,  $\text{KCl}$  10 $^{\circ}\text{mM}$  de manera que la concentración final de DMSO se volvió igual al 1%. Los compuestos se dosificaron por triplicado en placas de ensayo (4  $\mu\text{l}$ ). Los pocillos de unión total y de unión inespecífica se establecieron en 6 pocillos como vehículo y dofetilida 10 $^{\circ}\mu\text{M}$  a la concentración final, respectivamente. El radioligando se preparó a una concentración final de 5,6x y esta solución se añadió a cada pocillo (36  $\mu\text{l}$ ). El ensayo se inició mediante la adición de perlas de Ensayo de proximidad de centelleo (SPA) de poli-L-lisina YSi (50  $\mu\text{l}$ , 1 mg/pocillo) y membranas (110  $\mu\text{l}$ , 20  $\mu\text{g}$ /pocillo). La incubación continuó durante 60 min a temperatura ambiente. Las placas se incubaron durante 3 horas a temperatura ambiente para que las perlas se asentaran. La radiactividad unida al receptor se cuantificó mediante el conteo con el contador de placas WALLAC MICROBETA.

### Ensayo HERG:

Las células HEK 293 que expresaban de forma estable el canal de potasio HERG se usaron para el estudio electrofisiológico. La metodología para la transfección estable de este canal en células HEK puede encontrarse en otro sitio (Zhou y col., *Biophys J.* 74: 230-41, 1998). Antes del día de la experimentación, las células se recogieron de los matraces de cultivo y se sembraron sobre cubreobjetos de vidrio en un medio Medio Esencial Mínimo (MEM) convencional con suero fetal de ternera (SFT) al 10%. Las células cultivadas en placas se almacenaron en una incubadora a 37  $^{\circ}\text{C}$  mantenida en una atmósfera de  $\text{O}_2$  al 95 %/ $\text{CO}_2$  al 5%. Las células se estudiaron entre 15-28 horas después de la recogida.

Las corrientes HERG se estudiaron usando técnicas de pinzamiento zonal convencionales en el modo de células enteras. Durante el experimento las células se superfusionaron con una solución externa patrón de la siguiente composición (mM);  $\text{NaCl}$ , 130;  $\text{KCl}$ , 4;  $\text{CaCl}_2$ , 2;  $\text{MgCl}_2$ , 1; Glucosa, 10; HEPES, 5; pH 7,4 con  $\text{NaOH}$ . Los registros de células enteras se realizaron usando un amplificador de pinzamiento zonal y pipetas de parche que tenían una resistencia de 1-3  $\text{M}\Omega$  cuando se llenaban con la solución interna patrón de la siguiente composición (mM);  $\text{KCl}$ , 130;  $\text{MgATP}$ , 5;  $\text{MgCl}_2$ , 1,0; HEPES, 10; EGTA 5, pH 7,2 con  $\text{KOH}$ . Solo aquellas células con resistencias de acceso inferiores a 15  $\text{M}\Omega$  y resistencias de sellado  $>1 \text{ G}\Omega$  se aceptaron para experimentación adicional. Se aplicó compensación de la resistencia en serie hasta un máximo del 80%. No se hizo ninguna resta de fugas. Sin embargo, la resistencia de acceso aceptable depende del tamaño de las corrientes registradas y del nivel de compensación de la resistencia en serie que puede usarse con seguridad. Después de la consecución de la configuración de célula entera y del tiempo suficiente para la diálisis celular con solución de pipeta ( $>5 \text{ min}$ ), se aplicó a la célula un protocolo de voltaje convencional para provocar corrientes de membrana. El protocolo de voltaje fue el siguiente. La membrana se despolarizó a partir de un potencial de mantenimiento de -80 mV a +40 mV durante 1000 ms. A esto le siguió una rampa de voltaje descendente (velocidad 0,5 mV  $\text{ms}^{-1}$ ) de nuevo al potencial de mantenimiento. El protocolo de voltaje se aplicó a una célula de forma continua durante todo el experimento cada 4 segundos (0,25 Hz). Se midió la amplitud de la corriente máxima obtenida aproximadamente a -40 mV durante la rampa. Una vez que se obtuvieron respuestas de corrientes evocadas estables en la solución externa, se aplicó vehículo (DMSO al 0,5% en la solución externa patrón) durante 10 a 20 min mediante una bomba peristáltica. Siempre que hubiera cambios mínimos en la amplitud de la respuesta a la corriente evocada en la condición de vehículo control, el compuesto de ensayo ya sea de 0,3, 1, 3, 10 $^{\circ}\text{mM}$  se aplicaba durante un periodo de 10 min. El periodo de 10 min incluía el tiempo en el que la solución de suministro pasaba a través del tubo desde el depósito de solución a la cámara de registro a través de la bomba. El tiempo de exposición de las células a la solución de compuesto era de más de 5 min después de que la concentración de fármaco en el pocillo de la cámara alcanzaba la concentración de que se probaba. Había un periodo de lavado posterior de 10 a 20 min para evaluar la reversibilidad. Por último, las células se expusieron a alta dosis de dofetilida (5 $^{\circ}\text{mM}$ ), un bloqueante de IKr específico, para evaluar la corriente endógena insensible.

Todos los experimentos se realizaron a temperatura ambiente ( $23 \pm 1 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Las corrientes de membrana evocadas se registraron en línea en un ordenador, se filtraron a 500-1 KHz (Bessel -3 dB) y se muestrearon a 1-2 KHz usando el amplificador de pinzamiento zonal y el software de análisis de datos específico. Se midió la amplitud máxima de corriente, que se produjo aproximadamente a -40 mV, fuera de línea en el ordenador.

La media aritmética de los diez valores de amplitud se calculó en condiciones de vehículo control y en presencia de fármaco. El porcentaje de disminución de IN en cada experimento se obtuvo mediante el valor de corriente normalizado usando la siguiente fórmula:  $\text{IN} = (1 - \text{ID}/\text{IC}) \times 100$ , donde ID es el valor de corriente medio en presencia de fármaco e IC es el valor de corriente medio en condiciones de control. Se realizaron experimentos separados para cada concentración de fármaco o control emparejado con el tiempo y la media aritmética de cada experimento

se define como el resultado del estudio.

#### **Semivida en microsomas hepáticos humanos (HLM, del inglés *human liver microsomes*)**

Los compuestos de ensayo (1  $\mu\text{M}$ ) se incubaron con  $\text{MgCl}_2$  3,3 mM y HLM 0,78 mg/ml (HL101) en tampón de fosfato de potasio 100 mM (pH 7,4) a 37 °C en una placa de 96 pocillos profundos. La mezcla de reacción se dividió en dos grupos, un grupo P450 y un grupo sin P450. Se añadió NADPH solamente a la mezcla de reacción del grupo P450. Una alícuota de muestras del grupo P450 se recogió en el punto temporal 0, 10, 30 y 60 min, donde el punto temporal 0 min indicaba el momento en el que se añadió NADPH a la mezcla de reacción del grupo P450. Una alícuota de muestras del grupo sin P450 se recogió en los puntos temporales -10 y 65 min. Las alícuotas recogidas se extrajeron con solución de acetonitrilo que contenía un patrón interno. La proteína precipitada se centrifugó en una centrifuga (2000 rpm, 15 min). La concentración de compuesto en el sobrenadante se midió mediante el sistema CL/EM/EM. El valor de semivida se obtuvo representando el logaritmo natural de la relación del área de pico de los compuestos/el patrón interno frente al tiempo. La pendiente de la línea de mejor ajuste a través de los puntos proporcionó la tasa de metabolismo (k). Este se convirtió en un valor de semivida usando la siguiente ecuación:

$$\text{Semivida} = \ln 2 / k$$

#### **15 Ensayos de eficacia *In Vivo***

Los antagonistas de P2X3, P2X2/3 pueden ensayarse en diversos modelos animales de enfermedades humanas, incluyendo modelos de dolor neuropático, inflamatorio y visceral y modelos de función de la vejiga. Los antagonistas de P2X3 pueden administrarse antes o después de la inducción del modelo dependiendo del modelo específico y de las características farmacocinéticas del compuesto. La vía de administración puede incluir la intraperitoneal (i.p.), la subcutánea (s.c.), la oral (p.o.), la intravenosa (i.v.), la intratecal (i.t.) o la intraplantar. Los criterios de valoración para estos estudios pueden incluir la alodinia mecánica, la hiperalgesia térmica, la alodinia fría, las respuestas disminuidas al dolor inducido por formalina, las contorsiones y contracciones disminuidas o la mecanosensibilidad alterada de la vejiga según sea apropiado para el modelo como se describe a continuación.

#### **Modelo de formalina:**

Los compuestos de ensayo se administraron en diversos momentos antes de la administración intraplantar de formalina. Una solución diluida de formalina (25-50  $\mu\text{l}$  de formaldehído al 1-2,5 %/solución salina) se administró s.c. en la superficie plantar de la pata trasera izquierda con ligera restricción. Inmediatamente después de la inyección, los animales se colocaron en un soporte de malla dentro de una cámara de observación transparente lo suficientemente grande como para permitir la libre circulación de los animales durante el estudio. Los comportamientos se puntuaron usando la puntuación manual o la puntuación automatizada.

**Puntuación manual:** Usando un temporizador de tres canales, el observador registró el tiempo (t en segundos) de tolerancia al peso ( $t_1$ ), levantamiento de la pata ( $t_2$ ) y lamer/morder/temblar ( $t_3$ ) disminuidos. Los resultados se ponderaron de acuerdo con el procedimiento de Dubuissou y Dennis, *Pain*, 4: 161-174, 1977, usando la fórmula  $t_1+2t_2+3t_3/180$  donde 180 s es el tiempo de evaluación para cada incremento. Los comportamientos se capturaron en incrementos de 3 min alternantes comenzando en el tiempo = 0 min (es decir, 0-3 min, 6-9 min etc.) y terminando a los 60 min.

**Puntuación automatizada:** Una banda de metal pequeña que pesaba 0,5 g se colocó en la pata izquierda. Se administró la formalina y el animal se colocó sin restricción en el interior de una cámara de observación sobre un sistema de detección electromagnética (Automated Nociception Analyzer, Universidad de California, San Diego). El número de estremecimientos de la pata se registró electrónicamente.

#### **Dolor inflamatorio inducido por ATP y $\alpha\beta$ -metilen ATP ( $\alpha\beta$ meATP):**

A las ratas se les administró hasta 1  $\mu\text{Mol}$  de  $\alpha\beta$ meATP, ATP, adenosina o PBS en un volumen de hasta 100  $\mu\text{l}$  por vía subcutánea en la superficie dorsal de la pata trasera. Inmediatamente después de la inyección, los animales se colocaron en un soporte dentro de una cámara de observación transparente lo suficientemente grande como para permitir la libre circulación de los animales. La duración de los estremecimientos y lametazos se registraron durante un intervalo de 20 minutos para evaluar el comportamiento nocifensivo. Las respuestas se midieron usando los procedimientos, ya sea el manual o el automatizado, descritos anteriormente para el ensayo de la formalina. Los ensayos de comportamiento adicionales pueden incluir la evaluación de la alodinia mecánica y de la hiperalgesia térmica. Para el ensayo, los compuestos se administraron antes de la inyección del agonista.

#### **50 Modelo del adyuvante completo de Freund (CFA, del inglés *Complete Freund's Adjuvant*):**

Los animales recibieron una inyección s.c. de 100  $\mu\text{l}$  de adyuvante completo de Freund que contenía 100  $\mu\text{g}$  de *Mycobacterium tuberculosis* cepa H37Ra en la superficie plantar de la pata trasera derecha con anestesia por isoflurano. La hinchazón y la inflamación fueron visibles en el plazo de 1 hora después de la administración. El ensayo nociceptivo puede comenzar 24 h después de la administración del CFA. Los compuestos se administraron

en general 0,5-12 horas antes del ensayo.

**Dolor agudo inducido por carragenina:**

5 Los animales recibieron una inyección subcutánea de 100 µl de carragenina al 2 % en la superficie plantar de la pata trasera derecha con anestesia por isoflurano. La hinchazón y la inflamación fueron visibles en el plazo de 1 hora después de la administración. El ensayo nociceptivo puede comenzar 3-24 h después de la administración de carragenina (Hargreaves y col., *Pain*, 32: 77-88, 1988). Los compuestos se administraron en general 0,5-12 horas antes del ensayo.

**Modelo de lesión por estrangulamiento crónico (modelo CCI, del inglés *Chronic Constriction Injury*, o Bennett):**

10 El modelo CCI se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito por Bennett y Xie, *Pain*, 33: 87-107, 1988. En resumen, con anestesia por isoflurano, el nervio ciático derecho se expuso a nivel de la mitad del muslo mediante disección roma a lo largo del bíceps femoral. Proximal a la bifurcación del nervio ciático, aproximadamente 7°mm de nervio se liberaron de tejido adherente y se ataron 4 ligaduras sueltas de *catgut* cromado 4.0 alrededor del nervio. El espacio entre las ligaduras era de aproximadamente 1°mm. La herida se cerró en fases y la piel se cerró con grapas o suturas no de seda. Los animales con operación simulada se trataron de forma idéntica con la excepción de que el nervio ciático no se ligó. El ensayo nociceptivo puede hacerse 7-21 días después de la cirugía. Los compuestos se administraron generalmente 0,5-12 horas antes del ensayo.

**Corte transversal del nervio espinal (SNT, del inglés *Spinal Nerve Transection*, o modelo de Chung):**

20 Con anestesia por pentobarbital (60 mg/kg, i.p.), las ratas se colocaron en una posición de decúbito prono sobre una superficie plana, estéril. Se hizo una incisión en la línea media de L4-S2 y los músculos paraespinales izquierdos se separaron de las apófisis espinosas. Los nervios espinales L5 y L6 se ligaron estrechamente con una sutura de seda tratada con silicio 4-0, de acuerdo con el procedimiento descrito por Kim y Chung, *Pain*, 50: 355-363, 1992. El nervio espinal L4 se preservó cuidadosamente de ser quirúrgicamente lesionado. La piel se cerró con grapas para heridas y los animales se devolvieron a sus jaulas. Las ratas que presentaron déficits neurológicos postoperatorios prolongados o poco acicalamiento se excluyeron de los experimentos. Los animales se evaluaron para determinar las respuestas nociceptivas antes de la cirugía (período basal), y después en diversos puntos temporales tras la administración de los compuestos de ensayo. El ensayo nociceptivo puede hacerse 7-21 días después de la cirugía. Los compuestos se administraron generalmente 0,5-12 horas antes del ensayo.

**Neuropatía dolorosa inducida por quimioterapia:**

30 La neuropatía por quimioterapia se indujo mediante la administración i.p. de 1 mg/kg de taxol administrado una vez/día en 4 días alternos (dosis total = 4 mg/kg) (Polomano y col., *Pain*, 94: 293-304, 2001). El ensayo nociceptivo puede hacerse 9-30 días después del inicio de la administración del Taxol. Los compuestos se administraron generalmente 0,5-12 horas antes del ensayo.

**Ensayo nociceptivo:**

35 *Alodinia mecánica:* El ensayo de alodinia mecánica se realizó usando el procedimiento arriba-abajo de Dixon, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicology*. 20: 441-462, 1980, modificado para umbrales mecánicos por Chaplan y col., *J. Neurosci. Methods* 53: 55-63, 1994. Para evaluar la alodinia táctil, las ratas se colocaron en compartimentos de plexiglás, transparentes, con un suelo de malla de alambre y se las dejó habituarse durante un periodo de al menos 15 minutos. Después de la habituación, una serie de monofilamentos de von Frey se presentaron a la superficie plantar de la pata izquierda (operada) de cada rata. Cada presentación duró un periodo de 4-8 segundos o hasta que se observara un comportamiento nociceptivo de retirada. El estremecimiento, la retirada de la pata o el lametazo de la pata se consideraron respuestas de comportamiento nociceptivo. El umbral de retirada del 50 % se calculó usando el procedimiento descrito por Chaplan y col., *J. Neurosci. Methods* 53: 55-63, 1994.

45 *Hiperalgnesia térmica:* Las latencias de retirada de la pata trasera frente a un estímulo térmico nocivo se determinaron usando un aparato de ensayo plantar (Ugo Basile) siguiendo la técnica descrita por Hargreaves y col., *Pain* 32: 77-88, 1988. La fuente de calor radiante se enfocó sobre la superficie plantar de la pata ipsilateral y se determinó la latencia de retirada de la pata. Un aumento de la latencia de retirada de la pata demostró la inversión de la hiperalgnesia. *Hiperalgnesia mecánica:* El ensayo de presión de la pata puede usarse para evaluar la hiperalgnesia mecánica. Para este ensayo, los umbrales de retirada de la pata trasera (PWT, del inglés *paw withdrawal thresholds*) frente a un estímulo mecánico nocivo se determinaron usando un analgesímetro (Ugo Basile) como se describe en Stein y col., *Pharmacol. Biochem. Behav.* 31: 451-455, 1988.

55 *Hiperalgnesia mecánica:* El ensayo de presión de la pata puede usarse para evaluar la hiperalgnesia mecánica. Para este ensayo, los umbrales de retirada de la pata trasera (PWT, del inglés *paw withdrawal thresholds*) frente a un estímulo mecánico nocivo se determinaron usando un analgesímetro (Ugo Basile) como se describe en Stein y col., *Pharmacol. Biochem. Behav.* 31: 451-455, 1988. El peso máximo que puede aplicarse a la pata trasera se fijó en 250 g y el punto final se tomó como la retirada completa de la pata. El PWT se determinó una vez para cada rata en

cada punto temporal y solo se ensayó la pata afectada (ipsilateral).

- 5 *Alodinia fría:* Para medir la alodinia fría, una gota de acetona se aplicó a la superficie plantar de la pata a través de la parte inferior de la rejilla sobre la que los animales estaban de pie utilizando una jeringa Hamilton de 50 µl. El procedimiento se realizó 5 veces con un intervalo de 3 minutos entre cada vez. El temblor vigoroso se registró como una respuesta positiva y se registró el tiempo de temblor. Como alternativa, la alodinia fría puede ensayarse usando el procedimiento del baño de agua fría en el que los animales se colocan en un baño de agua fría con el agua a una profundidad de 1,5-2,0°cm y a una temperatura de 3-4 grados centígrados y se cuenta el número de levantamientos de pata.

**Distensión colo-rectal (CRD, del inglés *Colo-rectal Distension*):**

- 10 Antes de la inducción del modelo, los animales fueron privados de comida, pero se les permitió el acceso al agua a discreción durante 16 h antes de la inducción del modelo. Un globo de látex de 5°cm se unió a un sistema de barostato compuesto de un medidor de flujo y un programa de control de la presión mediante un tramo de tubo. Con anestesia por isoflurano, el globo se insertó en el colon distal a través del ano a una distancia de 5°cm del ano y se pegó a la base de la cola. Después de la anestesia, el animal se colocó sin restricciones en una jaula de polipropileno limpia y se le dejó que se aclimatara durante 30 minutos. El balón se infló progresivamente desde 0-75°mmHg en incrementos de 5°mm cada 30 segundos. El umbral de reacción del colon se define como la presión que induce la primera contracción abdominal. La contracción abdominal indicativa de dolor visceral se relaciona con el encorvamiento, la posición jorobada, el lametazo de la parte inferior del abdomen, las ondas de contracción repetidas de la musculatura oblicua ipsilateral con giro hacia el interior de la extremidad posterior ipsilateral, el estiramiento, el aplastamiento de la parte inferior del abdomen contra el suelo (Wesselman, *Neurosci. Lett.*, 246: 73-76, 1998). Como alternativa, los electrodos pueden colocarse en la musculatura oblicua externa para los registros electromiográficos de las contracciones abdominales. En este caso, la actividad EMG se cuantificó durante el inflado del globo del colon. Los compuestos se administraron en general 0,5-12 horas antes del ensayo.

**Ensayo de contorsión con ácido acético:**

- 25 Una solución de ácido acético al 0,6 % (10 ml/kg) se administró i.p. a ratas y se contó el número de estrangulamientos abdominales en el plazo de 30 min. Los compuestos se administraron en general 0,5-12 horas antes del ensayo.

**Registros del nervio aferente de la vejiga:**

- 30 Para determinar el papel preciso de la inhibición de los receptores P2X3 y P2X2/3 en la respuesta de la micción, los compuestos de ensayo se examinaron para determinar su capacidad de modular la señalización aferente desde la vejiga urinaria. Los compuestos se evaluaron en la preparación de vejiga urinaria/nervio pélvico descrita por Vlaskovska y col., *J. Neuroscience*, 21: 5670-7, 2001 y Cockayne y col., *J. Physiol.* 567: 621-39, 2005. En resumen, todo el tracto urinario unido a las vértebras inferiores y los tejidos circundantes se aisló en bloque y se superfusionó en una cámara de registro con solución de Krebs oxigenada (CO<sub>2</sub> al 5 % y O<sub>2</sub> al 95 %). La vejiga se cateterizó a través de la uretra para la perfusión intraluminal. Un segundo catéter de doble lumen se insertó en la vejiga para medir la presión intraluminal y para drenar la vejiga. Después de que se preparara la vejiga, el nervio pélvico que sale de las vértebras se disecó y se atravesó con un electrodo de vidrio de succión. La actividad del nervio se midió usando procedimientos electrofisiológicos convencionales. Tras un periodo de estabilización de 60 minutos, se realizaron distensiones repetidas en rampa hasta que la respuesta aferente se estabilizó. Esta respuesta aferente estabilizada se utilizó para comparar la mecanosensibilidad de las aferencias de la vejiga entre los diferentes grupos de tratamiento.

**Ensayo de contracción isovolumétrica de la vejiga:**

- 45 Se anestesiaron ratas hembra Sprague-Dawley, se sometieron a traqueotomía y se les insertó una cánula en la arteria carótida y la vena femoral. Se accedió a la vejiga urinaria a través de una incisión abdominal y los uréteres se ligaron y se seccionaron transversalmente. Para las mediciones de infusión y la presión de líquido, a la vejiga urinaria se le insertó una c.

Después de la cirugía, a la vejiga se le infundió solución salina hasta que se obtuvieron contracciones estables de la vejiga inducidas por volumen. Una vez que se obtuvieron volúmenes umbral y frecuencias de contracción estables, el animal se dosificó con el compuesto y se midió la frecuencia de contracción.

- 50 **Modelos de recarga y de cistitis de función de la vejiga:**

- Los animales se anestesiaron y se realizó una cistometría cerrada transuretral como se ha descrito previamente (Dmitrieva y col., *Neuroscience* 78: 449-59, 1997; Cockayne y col., *Nature* 407: 1011-5, 2000). La vejiga se cateterizó de forma transuretral con un catéter de polipropileno PE-10. Cada cistometrograma consistió en llenar lentamente la vejiga con solución salina normal a través del catéter transuretral y después registrar la presión asociada al llenado a través de un transductor de presión. Las contracciones superiores a un valor umbral predeterminado se interpretan como contracciones de micción. Para cada cistometrograma se registraron el

volumen al que se produjeron las contracciones activas (umbral de micción) y el número de contracciones por cistometrograma. Después se determinaron los efectos de los compuestos.

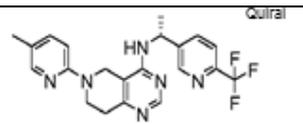
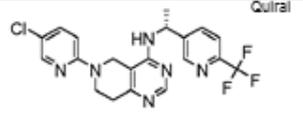
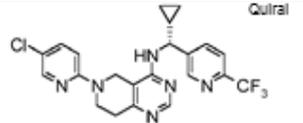
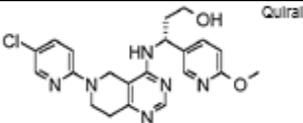
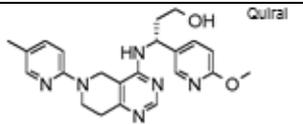
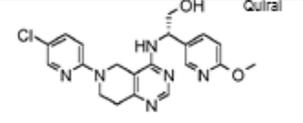
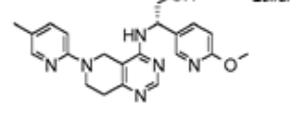
5 También pueden obtenerse cistometrogramas en modelos animales de cistitis en los que las vejigas se irritan mediante la inyección de ciclofosfamida (150 mg/kg, i.p.) 24 horas antes de la cistometría o mediante la infusión de ácido acético hasta al 1 % durante la cistometría.

10 Los ejemplos de síntesis y biológicos descritos en la presente solicitud se ofrecen para ilustrar los compuestos, composiciones farmacéuticas y procedimientos proporcionados en el presente documento y no deben interpretarse de ninguna manera como limitantes de su ámbito. En los ejemplos, todas las temperaturas están en grados Celsius (a menos que se indique lo contrario). Los compuestos que pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos proporcionados en el presente documento junto con sus datos de actividad biológica se presentan en la siguiente Tabla. Las síntesis de estos compuestos representativos se realizan de acuerdo con los procedimientos expuestos anteriormente.

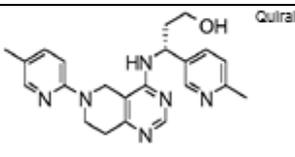
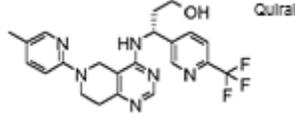
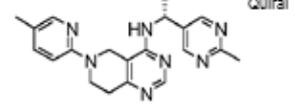
### Compuestos de ejemplo proporcionados en el presente documento

15 Los siguientes compuestos pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de síntesis descritos en el presente documento. Se realizó un ensayo de captación de calcio como se ha descrito anteriormente y los resultados se muestran en la Tabla 1 en la que la actividad de cada compuesto se expresa en la Tabla 1 de la siguiente manera:

**TABLA 1: Compuestos heterocíclicos condensados de ejemplo**

ID	ESTRUCTURA	PM	EM (Observado)	CI <sub>50</sub> de P2X3 (nM)	CI <sub>50</sub> de P2X2/3 (nM)
50	 <small>Quiral</small>	414,43	415,2	15	279
52	 <small>Quiral</small>	434,85	435,3	33	
53	 <small>Quiral</small>	460,89	461	3555	
57	 <small>Quiral</small>	426,91	427,2	103	318
58	 <small>Quiral</small>	406,49	407,1	29	83
59	 <small>Quiral</small>	412,88	413,3	90	276
60	 <small>Quiral</small>	392,46	393,3	27	97

(continuación)

ID	ESTRUCTURA	PM	EM (Observado)	Cl <sub>50</sub> de P2X3 (nM)	Cl <sub>50</sub> de P2X2/3 (nM)
61		390,49	391,4	28	133
63		444,46	445,6	24	335
64		361,45	362,4	17	260

#### Evaluación farmacocinética de los compuestos después de la administración intravenosa y oral en ratas.

Se aclimataron Ratas macho Sprague-Dawley durante al menos 24 horas antes de la iniciación del experimento. Durante el periodo de aclimatación, los animales recibieron comida y agua a discreción. Sin embargo, se retiró la comida, pero no el agua, de las jaulas de los animales al menos 12 horas antes de la iniciación del experimento. Durante las primeras 3 horas de experimentación, los animales recibieron solo agua a discreción. Al menos se ensayaron tres animales cada uno para la dosificación intravenosa y oral. Para la formulación intravenosa, los compuestos se disolvieron (de 0,25 a 1 mg/ml) en una mezcla de sulfoxido de dimetilo al 3 %, PEG 400 al 40 % y el porcentaje restante de Captisol al 40 % en agua (p/v). Se pesaron los animales antes de la dosificación. El peso corporal determinado se usó para calcular el volumen de dosis para cada animal.

$$\text{Volumen de dosis (ml/kg)} = 1 \text{ mg/kg/concentración de la formulación (mg/ml)}$$

En los casos donde las concentraciones de la formulación eran de menos de 0,5 mg/ml, el volumen de dosificación eran de aproximadamente 2 ml/kg.

Para la formulación oral, los compuestos de la presente invención se suspendieron (de 0,5 a 0,75 mg/ml) en una mezcla del 5 % de Tween 80 al 10 % en agua (v/v) y el 95 % de metilcelulosa al 0,5 % en agua (p/v). Las ratas de la vía oral normalmente se dosificaron a través de una sonda nasogástrica siguiendo la misma fórmula de volumen de dosis que la vía intravenosa para conseguir un nivel de dosis de 1 a 5 mg/kg. Para la dosificación intravenosa, se recogieron muestras de sangre (utilizando una jeringa preheparinizada) a través del catéter de la vena yugular a los 2, 5, 15, 30, 60, 120, 180, 300, 480 y 1440 minutos después de la dosificación. Para la dosificación por vía oral, se recogieron muestras de sangre (utilizando una jeringa preheparinizada) a través del catéter de la vena yugular antes de la dosificación y a los 5, 15, 30, 60, 120, 180, 300, 480 y 1440 minutos después de la dosificación. Se obtuvieron aproximadamente 250  $\mu$ l de sangre del animal en cada punto de tiempo. Se reemplazaron por volúmenes iguales de solución salina normal al 0,9 % para evitar la deshidratación. Las muestras de sangre entera se mantuvieron en hielo hasta la centrifugación. Después, las muestras de sangre se centrifugaron a 14.000 rpm durante 10 minutos a 4 °C y la fase superior de plasma se transfirió a un vial limpio y se almacenó a -80 °C. Las muestras de plasma resultantes se analizaron mediante espectrometría de masas en tándem con cromatografía líquida. Después de la medición de las muestras de plasma y las soluciones de dosificación, se representó la curva concentración de plasma-tiempo. La exposición del plasma se calculó como el área bajo la curva de concentración-tiempo extrapolada a tiempo infinito ( $ABC_{inf}$ ). El  $ABC_{inf}$  se promedió y se calculó la biodisponibilidad oral (%F) para cada animal como:

$$ABC_{inf} \text{ (vía oral)} / ABC_{inf} \text{ (vía intravenosa)}, \text{ normalizadas a sus respectivos niveles de dosis}$$

La %F puede presentarse como la F % media de todos los animales dosificados por vía oral con el compuesto de la invención en el nivel especificado.

#### Unión a proteínas plasmáticas

La unión a proteínas plasmáticas de los compuestos de la invención se midió en el plasma humano y de rata, respectivamente. Una solución madre del compuesto ensayado se preparó en 1 mg/ml en solución de DMSO. La solución madre se adicionó en el plasma blanco para obtener una concentración de compuesto final de 1  $\mu$ g/ml para

el ensayo. El procedimiento de diálisis de equilibrio (El dializador de equilibrio - 96TM MWCO 5K Daltons, Harvard Apparatus) se utilizó para los fines del ensayo.

5 El plasma adicionado con compuesto (de 1 µg/ml) y tampón fosfato (0,1 M, pH 7,4), 200 µl cada uno, se añadieron en los lados opuestos de la membrana en un dializador de equilibrio de 96 pocillos, respectivamente. La placa del dializador se cubrió y se incubó durante una noche (16 horas) a 37 °C en la incubadora de rotor de 8 placas (rotor de 8 placas Big Shot III, Harvard Apparatus). Se tomaron alícuotas (100 µl) del plasma y los compartimentos de tampón, respectivamente. Los efectos de la matriz se eliminaron mediante la adición del mismo volumen de plasma blanco en las muestras de los compartimentos de tampón y añadiendo el mismo volumen de tampón fosfato en las muestras de los compartimentos de plasma. Las muestras se extrajeron mediante el uso del procedimiento de extracción de precipitación de proteínas normal (3:1) (acetonitrilo con patrón interno). Los sobrenadantes se tomaron para el análisis CL/EM/EM. El porcentaje de unión plasma-proteína puede calcularse usando el siguiente procedimiento:

$$\% \text{Libre} = [\text{Fármaco Libre} / \text{Fármaco Total}] * 100 = [(\text{Área del Pico})_{\text{tampón}} / (\text{Área del Pico})_{\text{plasma}}] * 100$$

$$\% \text{Unido} = 100 - \% \text{Libre}$$

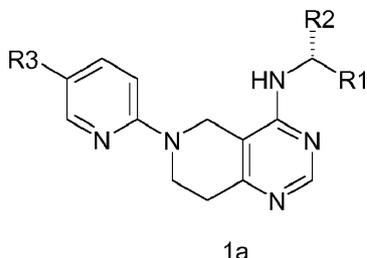
15 A partir de la descripción anterior, a los expertos en la materia se les ocurrirán diversas modificaciones y cambios en las composiciones y procedimientos proporcionados en el presente documento. Se pretende que solo las modificaciones de este tipo dentro del ámbito de las reivindicaciones adjuntas estén incluidas en la misma.

20 Al menos algunos de los nombres químicos de los compuestos de la invención como se proporcionan y se exponen en la presente solicitud, pueden haber sido generados de manera automatizada mediante el uso de un programa de software de nomenclatura química disponible en el mercado, y no se han verificado independientemente. Los programas representativos que realizan esta función incluyen la herramienta de nomenclatura Lexichem vendida por Open Eye Software, Inc. y la herramienta de Autonom Software vendida por MDL, Inc. En el caso en el que el nombre químico indicado y la estructura representada difieran, la estructura representada prevalecerá.

25 Las estructuras químicas que se muestran en el presente documento se prepararon usando ISIS<sup>®</sup>/DRAW. Cualquier valencia abierta que aparezca en un carbono, oxígeno o nitrógeno en las estructuras del presente documento indica la presencia de un átomo de hidrógeno. Cuando existe un centro quiral en una estructura pero no se muestra ninguna estereoquímica específica para el centro quiral, ambos enantiómeros asociados a la estructura quiral están abarcados por la estructura.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la formula **1a**:



5 en la que

$R^1$  es heteroarilo sin sustituir o sustituido con uno o más grupos  $R^4$ ;

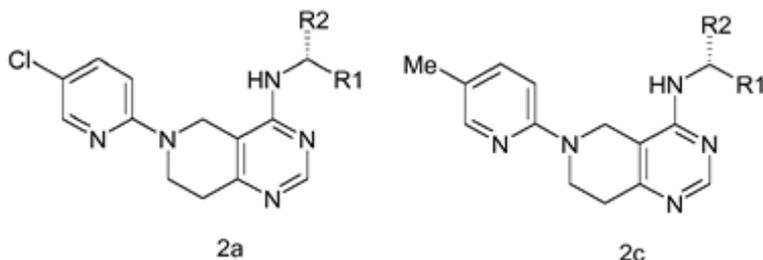
$R^2$  es alquilo o cicloalquilo  $C_1-C_6$  sustituidos o sin sustituir;

$R^3$  es halo, alquilo o cicloalquilo  $C_1-C_6$  sustituidos o sin sustituir;

10 cada  $R^4$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, acilo, acilamino, alquilamino, alquiltio, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilarilamino, arilalquilo, amino, arilo, arilalquilo, sulfo, sulfo sustituido, sulfonilo sustituido, sulfinito sustituido, sulfanilo sustituido, azido, carbamoilo, carboxilo, ciano, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, dialquilamino, halo, heteroarilo, heteroalquilo, hidroxilo, nitro y tiol; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  $R^3$  es Cl, F, Me, Et, i-Pr, o ciclopropilo.

15 3. Un compuesto enantioméricamente puro de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la formula **2a o 2c**:



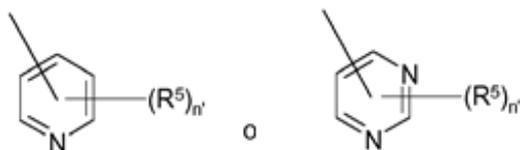
en las que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^4$  son como en la Reivindicación 1; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

20 4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que  $R^1$  es bicicloheteroarilo sustituido o sin sustituir.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que  $R^1$  es piridilo sin sustituir o pirimidinilo sin sustituir.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que  $R^1$  se selecciona entre quinolinilo, isoquinolinilo, metilendioxifenilo, imidazopiridilo, benzoxazolilo e indolilo sustituidos o sin sustituir.

25 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que  $R^1$  es



30 y en el que el subíndice  $n'$  se selecciona entre 1-5 y cada uno de  $R^5$  se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, acilo sustituido o sin sustituir, acilamino sustituido o sin sustituir, alquilamino sustituido o sin sustituir, alquiltio sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, ariloxi, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilo sustituido, alquilarilamino sustituido o sin sustituir, arilalquilo, arilalquilo sustituido, amino, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, sulfo, sulfo sustituido, sulfonilo sustituido, sulfinito sustituido, sulfanilo sustituido, azido, carbamoilo sustituido o sin sustituir, carboxilo, ciano, cicloalquilo sustituido o sin sustituir,

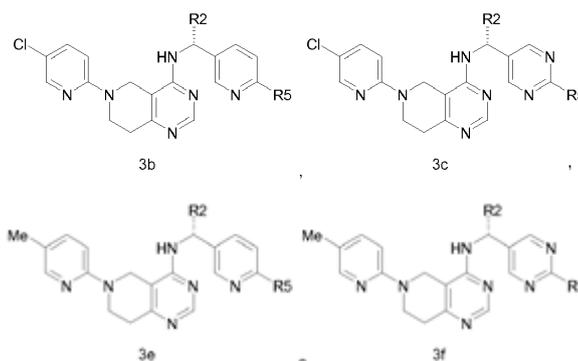
cicloheteroalquilo sustituido o sin sustituir, dialquilamino sustituido o sin sustituir, halo, heteroarilo, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, hidroxilo, nitro y tiol.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el subíndice n' es 1, 2 o 3.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el subíndice n' es 1 o 2.

5 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7-9, en el que cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre H, Me, Et, Pr, iso-Pr, Ph, Cl, F, Br, CN, OH, OMe, OEt, OPh, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CO<sub>2</sub>Me, CH<sub>2</sub>-N-morfolino, CH<sub>2</sub>-N-(4-Mepiperidino), NH<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, t-Bu, SMe, CH=CH-CO<sub>2</sub>H, SOMe, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>3</sub>Me, ciclopropilo, triazolilo, morfolinilo y piridilo.

10 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es de acuerdo con la fórmula **3b**, **3c**, **3e** o **3f**:



y en las que R<sup>2</sup> es como en la reivindicación 1; y R<sup>5</sup> como en la reivindicación 7.

15 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7-11, en el que cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre H, Me, Et, Pr, iso-Pr, Ph, Cl, F, CN, OH, OMe, OEt, OPh, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, t-Bu, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> y SO<sub>3</sub>Me.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7-11, en el que R<sup>5</sup> es H, Cl, F, Me, CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>Me o OMe.

20 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que R<sup>2</sup> se selecciona entre Me, Et, n-Pr, t-Bu, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OAc, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHMe, CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CONMe<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>OMe y CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que R<sup>2</sup> se selecciona entre CH<sub>2</sub>NR<sup>2'</sup>R<sup>2''</sup>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>2'</sup>R<sup>2''</sup> y CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>2'</sup>R<sup>2''</sup>; y en el que R<sup>2'</sup> y R<sup>2''</sup> pueden juntarse para formar un anillo heterocíclico.

25 16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que R<sup>2</sup> se selecciona entre ciclopropilo, ciclobutilo o ciclohexilo.

17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que R<sup>2</sup> es Me.

18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que R<sup>2</sup> es CH<sub>2</sub>OH o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.

30 19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en:

[6-(5-Metil-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-[(R)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etil]-amina;  
[6-(5-Cloro-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-[(R)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etil]-amina;  
[6-(5-Cloro-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-[(R)-ciclopropil-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-metil]-amina;

35 (R)-3-[6-(5-Cloro-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-propan-1-ol;

(R)-3-(6-Metoxi-piridin-3-il)-3-[6-(5-metil-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-propan-1-ol;

(S)-2-[6-(5-Cloro-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-etanol;

(S)-2-(6-Metoxi-piridin-3-il)-2-[6-(5-metil-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-etanol;

40 (R)-3-(6-Metil-piridin-3-il)-3-[6-(5-metil-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-propan-1-ol;

(R)-3-[6-(5-Metil-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino]-3-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propan-1-ol; y

[6-(5-Metil-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-[(R)-1-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amina;  
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

20. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-19.
- 5 21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, para su uso como un producto farmacéutico.
- 10 22. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, para su uso en un procedimiento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección seleccionada entre: dolor incluyendo el dolor agudo, inflamatorio y neuropático, dolor visceral, dolor crónico, dolor dental y cefalea incluyendo la migraña, la cefalea en racimo y la cefalea tensional, la enfermedad de Parkinson, y esclerosis múltiple; enfermedades y trastornos que dan como resultado o que están mediados por neuroinflamación, traumatismo craneoencefálico y encefalitis; enfermedades y trastornos neuropsiquiátricos mediados centralmente, manía depresiva, enfermedad bipolar, ansiedad, esquizofrenia, trastornos de la alimentación, trastornos del sueño y trastornos de la cognición; disfunción de próstata, vejiga e intestino, incontinencia urinaria, retardo miccional, hipersensibilidad rectal, incontinencia fecal, hipertrofia prostática benigna y enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedades y trastornos respiratorios y de las vías respiratorias, rinitis alérgica, asma y enfermedad de las vías respiratorias reactivas y enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades y trastornos que dan como resultado o están mediados por inflamación, artritis reumatoide y osteoartritis, infarto de miocardio, diversas enfermedades y trastornos autoinmunes, uveítis y aterosclerosis; picor/prurito, psoriasis; obesidad; trastornos lipídicos; cáncer; presión sanguínea; afecciones por lesión de la médula espinal que son resultado de, o están relacionadas con, la disfunción inmunitaria; y trastornos renales.
- 15 23. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 22, en el que el dolor visceral está asociado a la enfermedad por reflujo gastroesofágico, el síndrome del intestino irritable, la enfermedad inflamatoria intestinal, la pancreatitis y diversos trastornos ginecológicos y urológicos.
- 20