

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 596 532**

51 Int. Cl.:

**C07D 217/24** (2006.01)

**C07D 405/06** (2006.01)

**A61K 31/472** (2006.01)

**A61K 31/4725** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.03.2007 PCT/US2007/006685**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.09.2007 WO07109160**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.03.2007 E 07753320 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016 EP 1937643**

54 Título: **Compuestos de bicicloheteroarilo como moduladores de P2X<sub>7</sub> y usos de los mismos**

30 Prioridad:

**16.03.2006 US 782782 P 16.03.2006 US 783121 P**  
**16.03.2006 US 783304 P 16.03.2006 US 782923 P**  
**16.03.2006 US 782973 P 16.03.2006 US 783590 P**  
**16.03.2006 US 782922 P 16.03.2006 US 782776 P**  
**16.03.2006 US 782775 P 16.03.2006 US 783748 P**  
**16.03.2006 US 782781 P 17.07.2006 US 831416 P**  
**25.09.2006 US 846993 P 15.03.2007 US 918086 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**10.01.2017**

73 Titular/es:

**SECOND GENOME, INC. (100.0%)**  
**341 Allerton Avenue**  
**South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**KELLY, MICHAEL G.;**  
**KINCAID, JOHN;**  
**FANG, YUNFENG;**  
**CAO, YEYU;**  
**KAUB, CARL y**  
**GOWLUGARI, SUMITHRA**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 596 532 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 de bicicloheteroarilo como moduladores de P2X<sub>7</sub> y usos de los mismos

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de la clase de los bicicloheteroarilos que son capaces de modular la actividad del receptor de P2X<sub>7</sub>, y a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos. La presente invención también se refiere a dichos compuestos y composiciones farmacéuticas para su uso en procedimientos para prevenir y/o tratar afecciones que están relacionadas de manera causal con la actividad de P2X<sub>7</sub>, tales como afecciones relacionadas con la inflamación en mamíferos, que comprenden (pero sin limitación) artritis reumatoide, artrosis, enfermedad de Parkinson, uveitis, asma, afecciones cardiovasculares que incluyen infarto de miocardio, el tratamiento y profilaxia de síndromes de dolor (agudos y crónicos o neuropáticos), lesión cerebral traumática, lesión aguda de la médula espinal, trastornos neurodegenerativos, enfermedad inflamatoria del intestino y trastornos autoinmunitarios.

**Antecedentes de la invención**

15 Los receptores de la superficie celular para el ATP pueden dividirse en las clases metabotrópicas (P2Y/P2U) e ionotrópicas (P2X). La clase metabotrópica pertenece a la superfamilia de receptores acoplados a proteína G, con siete segmentos transmembrana. Los miembros de la clase ionotrópica (P2X<sub>1</sub> - P2X<sub>6</sub>) son canales de iones activados por ligando, que actualmente se consideran proteínas de múltiples subunidades con dos dominios transmembrana por subunidad (Buell y col., *Europ. J. Neurosci.* 8:2221 (1996)). Los receptores P2Z se han distinguido de otros receptores P2 de tres maneras principales (Buisman y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:7988 (1988); Cockcroft y col., *Nature* 279:541 (1979); Steinberg y col., *J. Biol. Chem.* 262:3118 (1987)). En primer lugar, la activación de los receptores P2Z da lugar no solo a una corriente iónica hacia el interior, sino también a la permeabilización celular. En segundo lugar, 3'-O-(4-benzoil)benzoil ATP (BZATP) es el agonista más eficaz, y el ATP en sí tiene una potencia relativamente baja. En tercer lugar, las respuestas se inhiben potentemente por iones de magnesio extracelular, lo que se ha interpretado como que el ATP<sup>4-</sup> es el agonista activo (DiVirgilio, *Immunol. Today* 16:524 (1995)).

Un séptimo miembro de la familia de receptores de P2X se ha aislado a partir de una biblioteca de ADNc de rata y, cuando se expresa en células de riñón embrionario humano (HEK293), muestra las tres propiedades anteriores (Surprenant y col., *Science* 272:735 (1996)). Este receptor (rP2X<sub>7</sub>) corresponde por lo tanto al receptor P2Z. rP2X<sub>7</sub> esta relacionado estructuralmente con otros miembros de la familia de P2X pero tiene un dominio C-terminal plasmático más largo (existe una identidad de aminoácidos del 35-40% en la región de homología correspondiente, pero el extremo C-terminal tiene 239 aminoácidos de longitud en el receptor rP2X<sub>7</sub> en comparación con los 27-20 aminoácidos en los otros). El receptor rP2X<sub>7</sub> funciona como un canal permeable a cationes pequeños y como un poro citolítico. Las aplicaciones breves de ATP (1-2 s) abren el canal de manera transitoria, como es el caso de otros receptores P2X. Las aplicaciones repetidas o prolongadas de agonista provocan la permeabilización de la célula, reduciendo la concentración extracelular de magnesio, lo que potencia este efecto. El único dominio C-terminal de rP2X<sub>7</sub> es necesario para la permeabilización de la célula y las acciones líticas del ATP (Surprenant y col., *Science* 272:735 (1996)).

El receptor P2Z/ rP2X<sub>7</sub> se ha implicado en la lisis de células presentadoras de antígenos por linfocitos T citotóxicos, en la estimulación mitogénica de linfocitos T humanos, así como en la formación de células gigantes multinucleadas (Blanchard y col., *Blood* 85:3173 (1995); Falzoni y col., *J. Clin. Invest.* 95:1207 (1995); Baricordi y col., *Blood* 87:682 (1996)). Existen determinadas diferencias funcionales entre roedores y seres humanos (Hickman y col., *Blood* 84:2452 (1994)). El receptor P2X<sub>7</sub> de macrófagos humanos (P2X<sub>7</sub>) se ha clonado y se han determinado sus propiedades funcionales (Rassendren y col., *J. Biol. Chem.* 272:5482 (1997)). Cuando se compara con el receptor P2X<sub>7</sub> de rata, las corrientes selectivas de cationes desencadenadas en el receptor P2X<sub>7</sub> humano necesitaron mayores concentraciones de agonistas, estaban más potenciadas mediante la eliminación de iones de magnesio extracelulares, y se recuperaron más rápidamente al eliminar el agonista. La expresión de moléculas quiméricas indicó que algunas de las diferencias entre receptores P2X<sub>7</sub> de rata y de ser humano podrían revisarse intercambiando los dominios C-terminales respectivos de las proteínas receptoras.

Se ha comunicado que determinados compuestos actúan como antagonistas de P2X<sub>7</sub>. Por ejemplo, los documentos WO99/29660 y WO99/29661 desvelan que determinados derivados de adamantano muestran actividad antagonista de P2X<sub>7</sub> que tiene eficacia terapéutica en el tratamiento de la artritis reumatoide y la psoriasis. De igual forma, el documento WO99/29686 desvela que determinados derivados heterocíclicos son antagonistas del receptor P2X<sub>7</sub> y son útiles como agentes inmunosupresores y para el tratamiento de artritis reumatoide, asma, choque séptico y aterosclerosis. Finalmente, el documento WO 00/71529 desvela determinados compuestos de fenilo sustituidos que muestran actividad inmunosupresora. Todas las referencias citadas en el presente documento se incorporan al presente documento por referencia en su totalidad.

Por lo tanto, existe una necesidad de agentes terapéuticos, y de composiciones farmacéuticas correspondientes y procedimientos de tratamientos relacionados, que aborden las afecciones relacionadas de manera causal con la

actividad aberrante de P2X<sub>7</sub>, y la presente invención se refiere al cumplimiento y la satisfacción de esa necesidad.

**Sumario de la invención**

Los derivados de bicicloarilo de las fórmulas II-IIIId, y sus composiciones farmacéuticas se desvelan como agentes terapéuticos útiles para el tratamiento de afecciones en mamíferos asociadas con la actividad anormal o aberrante del receptor P2X<sub>7</sub>, incluyendo afecciones mediadas por inflamación tales como (pero sin limitación), artritis, infarto de miocardio, el tratamiento y profilaxia de síndromes de dolor (agudos y crónicos [neuropáticos]), lesión cerebral traumática, lesión aguda de la médula espinal, trastornos neurodegenerativos, enfermedad inflamatoria del intestino y disfunciones inmunitarias, tales como trastornos autoinmunitarios.

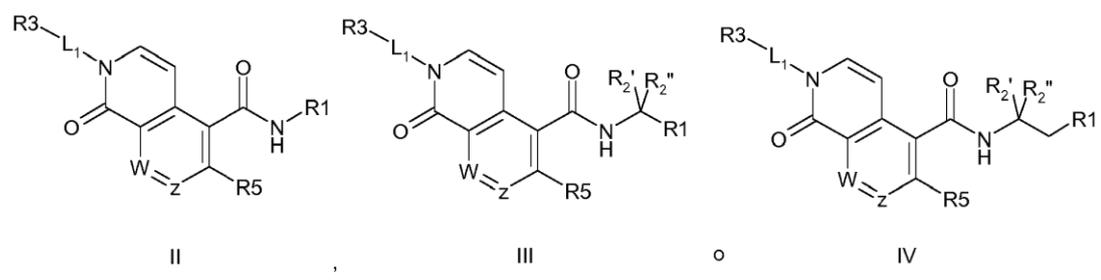
Se ha descubierto que los presentes compuestos de bicicloheteroarilo son capaces de mediar la actividad del receptor P2X<sub>7</sub>. Este hallazgo da lugar a nuevos compuestos que tienen valor terapéutico. También da lugar a composiciones farmacéuticas que tienen los compuestos de la presente invención como principios activos y a su uso para tratar, prevenir o mejorar una serie de afecciones en mamíferos, tales como, pero sin limitación, la inflamación de génesis o etiologías diversas, por ejemplo, artritis reumatoide, enfermedad cardiovascular, enfermedad inflamatoria del intestino, dolor agudo, crónico, inflamatorio y neuropático, dolor dental y cefalea (tal como migraña, cefalea en racimo y cefalea tensional) y otras afecciones relacionadas causalmente con la inflamación o la disfunción inmunitaria.

Los compuestos de la presente invención también son útiles para el tratamiento del dolor inflamatorio y de la hiperalgesia y alodinia asociadas. También son útiles para el tratamiento del dolor neuropático y la hiperalgesia y la alodinia asociadas (por ejemplo, neuralgia del trigémino o herpética, neuropatía diabética, causalgia, dolor simpático mantenido y síndromes de desaferenciación, tales como la avulsión del plexo braquial). Los compuestos de la presente invención también son útiles como agentes antiinflamatorios para el tratamiento de la artritis, y como agentes para tratar la enfermedad de Parkinson, uveitis, asma, infarto de miocardio, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal, trastornos neurodegenerativos, enfermedad inflamatoria del intestino y trastornos autoinmunitarios, trastornos renales, obesidad, trastornos alimentarios, cáncer, esquizofrenia, epilepsia, trastornos del sueño, cognición, depresión, ansiedad, presión sanguínea, trastornos de los lípidos y aterosclerosis.

Los compuestos de bicicloheteroarilo de la invención son capaces de modular la actividad del receptor P2X<sub>7</sub>, *in vivo*. Los compuestos de la invención son capaces de antagonizar (suprimir o inhibir) la actividad del receptor P2X<sub>7</sub>, y de este modo tratar esas afecciones, las representativas de estas que están relacionadas causalmente con la actividad aberrante de P2X<sub>7</sub>.

Los compuestos de la presente invención pueden mostrar baja toxicidad, buena absorción, buena semivida, buena solubilidad, baja afinidad de unión a proteínas, baja interacción fármaco-fármaco, baja actividad inhibitoria en el canal de HERG, baja prolongación de la QT y buena estabilidad metabólica.

Por consiguiente, en un primer aspecto de la invención, se divulgan compuestos de bicicloheteroarilo capaces de modular la actividad del receptor P2X<sub>7</sub> *in vivo*, que tienen la fórmula II, III, o IV:



en las que

- W, Z son CH;
- L<sup>1</sup> es un enlace, SO, SO<sub>2</sub> o alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> sustituido o sin sustituir;
- R<sup>1</sup> se selecciona entre un arilo sustituido o sin sustituir;
- 40 cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, halo, y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir; o cualquiera de R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> se unen para formar un anillo cicloalquilo o cicloheteroalquilo de 3-7 átomos;
- R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, bicicloarilo sustituido o sin sustituir, y bicicloheteroarilo sustituido o sin sustituir, -OH, -NH<sub>2</sub> y -NH-R<sup>59a</sup>, y en la que
- 45 R<sup>59a</sup> es alquilo, cicloalquilo, acilo, arilo o heteroarilo;
- R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, acilamino sustituido o sin sustituir, alquilamino sustituido o sin sustituir, alquiltio sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilo sustituido, alquilarilamino sustituido o sin sustituir, arilalquilo, arilalquilo sustituido, amino, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, sulfóxido sustituido o sin sustituir, sulfona sustituida

o sin sustituir, sulfanilo sustituido o sin sustituir, aminosulfonilo sustituido o sin sustituir, arilsulfonilo sustituido o sin sustituir, ácido sulfúrico, éster del ácido sulfúrico, dihidroxifosforilo sustituido o sin sustituir, aminodihidroxifosforilo sustituido o sin sustituir, azido, carboxi, carbamoilo sustituido o sin sustituir, 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 tio;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y estereoisómeros, variantes isotópicas y tautómeros de los mismos.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de bicicloheteroarilo de la invención y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéutico. En este aspecto de la invención, la composición farmacéutica puede comprender uno o más de los compuestos descritos en el presente documento. Además, los compuestos de la presente invención útiles en las composiciones farmacéuticas y procedimientos de tratamiento desvelados en el presente documento, son todos farmacéuticamente aceptables en la forma en que se preparan y usan.

En un aspecto adicional de la invención, la invención proporciona compuestos para su uso en un procedimiento para tratar a un animal susceptible a o afectado de una afección de entre aquellas listadas en el presente documento y particularmente, dichas afecciones que pueden estar asociadas con, por ejemplo, la inflamación, tales como artritis reumatoide, artrosis, uveítis, asma, infarto de miocardio, lesión cerebral traumática; choque séptico, aterosclerosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), lesión aguda de la médula espinal, enfermedad inflamatoria del intestino y disfunción inmunitaria, incluyendo trastornos autoinmunitarios, comprendiendo dicho procedimiento administrar una cantidad eficaz de una o más de las composiciones farmacéuticas anteriormente descritas.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona compuestos para su uso en un procedimiento para tratar a un mamífero susceptible a o afectado de una afección que está relacionada causalmente con la actividad aberrante del receptor P2X<sub>7</sub>, y que por ejemplo, da lugar a respuestas de dolor o que se relaciona con desequilibrios en el mantenimiento de la actividad basal de los nervios sensoriales. Los compuestos de amina de la invención tienen uso como analgésicos para el tratamiento del dolor de varias génesis o etiologías, por ejemplo, dolor inflamatorio agudo (tal como dolor asociado con la artrosis y la artritis reumatoide); diversos síndromes de dolor neuropático (tales como neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, distrofia del reflejo simpático, neuropatía diabética, síndrome de Guillian Barre, fibromialgia, dolor del miembro fantasma, dolor después de una mastectomía, neuropatía periférica, neuropatía por VIH, y neuropatías inducidas por quimioterapia y otras neuropatías iatrogénicas); dolor visceral (tal como aquel asociado con la enfermedad del reflejo gastroesofágico, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, pancreatitis, y diversos trastornos ginecológicos y urológicos), dolor dental y cefalea (tal como migraña, cefalea en racimo y cefalea tensional).

En aspectos adicionales, la presente invención proporciona compuestos para su uso en procedimientos para tratar a un mamífero susceptible a o afectado de afecciones que están relacionadas causalmente con la actividad anormal del receptor P2X<sub>7</sub>, tales como enfermedades neurodegenerativas y trastornos incluyendo, por ejemplo, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple; enfermedades y trastornos que están mediados por o que dan como resultado neuroinflamación, tales como, por ejemplo, lesión cerebral traumática y encefalitis; enfermedades y trastornos neuropsiquiátricos mediados centralmente, tales como, por ejemplo, manía por depresión, enfermedad bipolar, ansiedad, esquizofrenia, trastornos alimentarios, trastornos del sueño y trastornos cognitivos; epilepsia y trastornos de ataques; disfunción de próstata, vejiga e intestino, tal como, por ejemplo, incontinencia urinaria, dificultad para orinar, hipersensibilidad rectal, incontinencia fecal, hipertrofia benigna de próstata y enfermedad inflamatoria del intestino; enfermedades respiratorias 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 están mediados por o que dan como resultado inflamación, tales como, por ejemplo, artritis reumatoide y artrosis, infarto de miocardio, diversas enfermedades y trastornos autoinmunitarios, uveítis y aterosclerosis; picor / prurito tal como, por ejemplo, psoriasis; obesidad; trastornos de los lípidos; cáncer; presión sanguínea; lesión de la médula espinal; y trastornos cardiovasculares y renales, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad eficaz para tratar una afección o para prevenir una afección de una o más de las composiciones farmacéuticas anteriormente descritas.

En aspectos adicionales, la presente invención proporciona procedimientos para sintetizar los compuestos de la invención, desvelándose los protocolos y las rutas sintéticas representativas más adelante en el presente documento.

Por consiguiente, es un objeto principal de la invención proporcionar una nueva serie de compuestos que pueden usarse para modificar la actividad del receptor P2X<sub>7</sub> y por lo tanto revertir o tratar afecciones que puedan estar relacionadas de manera causal con el mismo.

Además es un objeto de la invención proporcionar una serie de compuestos que pueda usarse para tratar o aliviar afecciones o síntomas de las mismas, tales como el dolor o la inflamación, que puedan estar relacionadas de manera causal con la activación del receptor P2X<sub>7</sub>.

Otro objeto adicional de la presente invención es proporcionar composiciones farmacéuticas que sean eficaces para su uso en el tratamiento o la prevención de una diversidad de patologías, incluyendo las enfermedades asociadas con el sistema nervioso central, afecciones cardiovasculares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, artrosis, y otras enfermedades en donde está presente un componente inflamatorio.

Otros objetos y ventajas se harán evidentes para los expertos en la materia a partir de una consideración de la descripción detallada adjunta.

### **Descripción detallada de la invención**

#### **Definiciones**

Al describir los compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y procedimientos de uso de dichos compuestos y composiciones, los siguientes términos tienen los siguientes significados, a menos que se indique otra cosa. También debe entenderse que cualquiera de los restos definidos expuestos a continuación puede sustituirse con una diversidad de sustituyentes, y que las definiciones respectivas pretenden incluir dichos restos sustituidos dentro de su alcance. A modo de ejemplo no limitante, dichos sustituyentes pueden incluir por ejemplo halo (tal como flúor, cloro, bromo), -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OCF<sub>3</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo y di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Debe entenderse adicionalmente que los términos "grupos" y "radicales" pueden considerarse intercambiables cuando se usan en el presente documento.

"Acilo" se refiere a un radical -C(O)R<sup>20</sup>, donde R<sup>20</sup> es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoilo, bencilcarbonilo y similares.

"Acilamino" se refiere a un radical -NR<sup>21</sup>C(O)R<sup>22</sup>, donde R<sup>21</sup> es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y R<sup>22</sup> es hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, formilamino, acetilamino, ciclohexilcarbonilamino, ciclohexilmetil-carbonilamino, benzoilamino, bencilcarbonilamino y similares.

"Aciloxi" se refiere al grupo -OC(O)R<sup>23</sup>, donde R<sup>23</sup> es hidrógeno, alquilo, arilo o cicloalquilo.

"Alqueno sustituido" incluye los grupos citados en la definición de "sustituido" en el presente documento, y particularmente se refiere a un grupo alqueno que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes, y particularmente 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, tioriloxi, alquil-S(O)-, aril-S(O)-, alquil-S(O)<sub>2</sub>- y aril-S(O)<sub>2</sub>-.

"Alcoxi" se refiere al grupo -OR<sup>24</sup>, donde R<sup>24</sup> es alquilo. Los grupos alcoxi particulares incluyen, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi, 1,2-dimetilbutoxi, y similares.

"Alcoxi sustituido" incluye los grupos mencionados en la definición de "sustituido" en el presente documento, y particularmente se refiere a un grupo alcoxi que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes, y particularmente 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, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, tioariloxi, tioceto, tioriloxi, alquil-S(O)-, aril-S(O)-, alquil-S(O)<sub>2</sub>- y aril-S(O)<sub>2</sub>-.

"Alcoxycarbonilamino" se refiere al grupo -NR<sup>25</sup>C(O)OR<sup>26</sup>, donde R<sup>25</sup> es hidrógeno, alquilo, arilo o cicloalquilo, y R<sup>26</sup> es alquilo o cicloalquilo.

"Alquilo" se refiere a grupos radicales alcano saturados monovalentes que tienen particularmente hasta aproximadamente 11 átomos de carbono, más particularmente como un alquilo inferior, de 1 a 8 átomos de carbono, y aún más particularmente, de 1 a 6 átomos de carbono. La cadena hidrocarburo puede ser de cadena lineal o ramificada. Este término se ilustra por grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-hexilo, n-octilo, terc-octilo y similares. El término "alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. El término "alquilo" también incluye "cicloalquilos" como se define a continuación.

"Alquilo sustituido" incluye los grupos mencionados en la definición de "sustituido" en el presente documento, y particularmente se refiere a un grupo alquilo que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes, y particularmente 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>-.

5 "Alquileno" se refiere a grupos de radical alqueno saturado divalente que tienen de 1 a 11 átomos de carbono y más particularmente de 1 a 6 átomos de carbono que pueden ser de cadena lineal o ramificada. Este termino se ilustra por 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.

10 "Alquileno sustituido" incluye los grupos mencionados en la definición de "sustituido" en el presente documento, y particularmente se refiere a un grupos alquileno que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes, y particularmente 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>-.

15 "Alquenilo" se refiere a grupos hidrocarburo monovalentes olefínicamente insaturados preferiblemente que tienen de 2 a 11 átomos de carbono, particularmente, de 2 a 8 átomos de carbono, y más particularmente, de 2 a 6 átomos de carbono, que pueden ser de cadena lineal o ramificada y que tienen al menos 1 y particularmente 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.

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

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

30 "Alquinilo sustituido" incluye los grupos mencionados en la definición de "sustituido" en el presente documento, y particularmente se refiere a un grupo alquinilo que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes, y particularmente 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>-.

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

40 "Arilo" se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente aromático obtenido por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono sencillo de un sistema anular aromático parental. Los grupos arilo típicos incluyen, pero sin limitación, grupos obtenidos a partir de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, 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. Particularmente, un grupo arilo comprende de 6 a 14 átomos de carbono.

45 "Arilo sustituido" incluye los grupos mencionados en la definición de "sustituido" en el presente documento, y particularmente se refiere a un grupo arilo que puede estar opcionalmente sustituido con 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes, particularmente 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, 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>-.

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

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

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

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

"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.

5 "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 seleccionan 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.

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

10 "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 y R<sup>34</sup> es un arilo como se define en el presente documento.

"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 sin limitación, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, butilsulfonilo y similares.

15 "Alquilsulfino" 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 sin limitación, metilsulfino, etilsulfino, propilsulfino, butilsulfino y similares.

"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 sin limitación, metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, y similares.

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

"Amino sustituido" incluye los grupos mencionados en la definición de "sustituido" en el presente documento, y particularmente 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 están unidos para formar un grupo alquileo. Cuando ambos grupos R son hidrógeno, -N(R<sup>36</sup>)<sub>2</sub> es un grupo amino.

25

"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.

"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.

30 "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.

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

35 "Ariloxycarbonilo" 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.

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

40 "Bicicloarilo" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático monovalente obtenido por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema anular bicicloaromático precursor. Los grupos bicicloarilo típicos incluyen, pero sin limitación, grupos obtenidos a partir de indano, indeno, naftaleno, tetrahidronaftaleno, y similares. Particularmente, un grupo arilo comprende de 8 a 11 átomos de carbono.

45 "Bicicloheteroarilo" se refiere a un grupo bicicloheteroaromático monovalente obtenido por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de un sistema anular bicicloheteroaromático precursor. Los grupos bicicloheteroarilo típicos incluyen, pero sin limitación, grupos obtenidos a partir de benzofurano, bencimidazol, benzindazol, benzodioxano, cromeno, cromano, cinnolina, ftalazina, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, benzotiazol, benzoxazol, naftiridina, benzoxadiazol, pteridina, purina, benzopirano, benzpirazina, piridopirimidina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, benzomorfo, tetrahidroisoquinolina, tetrahidroquinolina, y similares. Preferiblemente, el grupo bicicloheteroarilo es entre  
50 bicicloheteroarilo de 9-11 miembros, siendo particularmente preferido heteroarilo de 5-10 miembros. Los grupos

bicicloheteroarilo particulares son aquellos obtenidos a partir de benzotiofeno, benzofurano, benzotiazol, indol, quinolina, isoquinolina, bencimidazol, benzoxazol y benzdioxano.

"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 define en el presente documento, que puede estar opcionalmente sustituido como se define en el presente documento.

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

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

"Cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarbilo cíclicos que tienen de 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono y que tienen un único anillo cíclico o múltiples anillos condensados, incluyendo sistemas anulares condensados o puenteados, que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos alquilo. Dichos grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras anulares sencillas tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopentilo, 2-metilciclooctilo, y similares, y múltiples estructuras anulares, tales como adamantanilo, y similares.

"Cicloalquilo sustituido" incluye los grupos mencionados en la definición de "sustituido" en el presente documento, y particularmente se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes, y particularmente 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  $-OR^{43}$  donde  $R^{43}$  es cicloalquilo. Dichos grupos cicloalcoxi incluyen, a modo de ejemplo, ciclopentoxi, ciclohexoxi y similares.

"Cicloalquenilo" se refiere a grupos hidrocarbilo cíclicos que tienen de 3 a 10 átomos de carbono y que tienen un único anillo cíclico o múltiples anillos condensados, incluyendo sistemas anulares fusionados o puenteados, y que tienen al menos uno, y particularmente de 1 a 2 sitios de insaturación olefínica. Dichos grupos cicloalquenilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras anulares individuales, tales como ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclopropenilo, y similares.

"Cicloalquenilo sustituido" incluye los grupos mencionados en la definición de "sustituido" en el presente documento, y particularmente se refiere a un grupo cicloalquenilo que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes, y particularmente 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>-.

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

"Cianato" se refiere al radical  $-OCN$ .

"Ciano" se refiere al radical  $-CN$ .

"Dialquilamino" significa un radical  $-NR^{44}R^{45}$  donde  $R^{44}$  y  $R^{45}$  representan independientemente un grupo alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido como se define en el presente documento.

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

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

"Etilino" se refiere a  $-(C\equiv C)-$ .

"Halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. Los grupos halo preferidos son flúor o cloro.

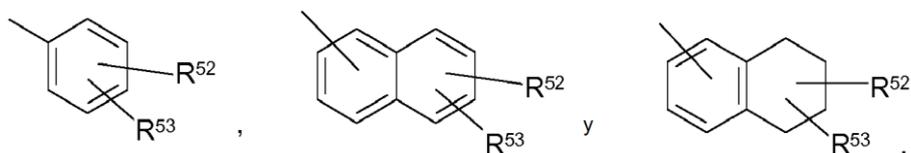
"Hidroxi" se refiere al radical  $-OH$ .

"Nitro" se refiere al radical  $-NO_2$ .

"Sustituido" se refiere a un grupo en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan independientemente cada uno con el mismo o diferentes sustituyentes. Los sustituyentes típicos incluyen, pero sin limitación,  $-X$ ,  $-R^{46}$ ,  $-O^-$ ,

5 =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>46</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>41</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>,  
 10 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> es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, alquilo 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 ambos están unidos forman un anillo cicloheteroalquilo o 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:

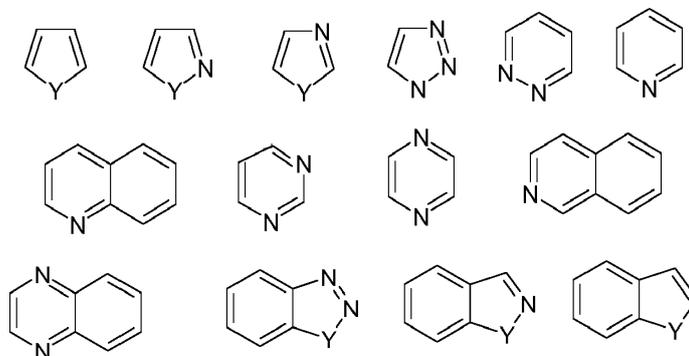


15 En estas fórmulas, uno de R<sup>52</sup> y R<sup>53</sup> puede ser hidrógeno y al menos uno de R<sup>52</sup> y R<sup>53</sup> se selecciona cada uno independientemente entre alquilo, alqueno, alquino, cicloheteroalquilo, alcanóilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, alquilamino, arilamino, heteroarilamino, 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>, COOalquilo, COOarilo, 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-alquilo, SOalquilo, SO<sub>2</sub>alquilo, Sarilo, SOarilo, SO<sub>2</sub>arilo; o R<sup>52</sup> y R<sup>53</sup> pueden unirse 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,  
 20 alquilo, alqueno, alquino, perfluoroalquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroalquilo sustituido, o similares.

"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 que se han descrito anteriormente, tales como alquilo, por ejemplo heteroalquilo, cicloalquilo, por ejemplo cicloheteroalquilo, arilo, por ejemplo heteroarilo, cicloalqueno, cicloheteroalqueno, y similares, que tienen de 1 a 5, y especialmente de 1 a 3 heteroátomos.  
 25

"Heteroarilo" se refiere a un grupo heteroaromático monovalente obtenido por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de un sistema anular heteroaromático precursor. Los grupos heteroarilo típicos incluyen, pero sin limitación, grupos obtenidos a partir de acridina, arsindol, carbazol, β-carbolina, cromano, cromeno, cinnolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, pirimidina, 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. Preferiblemente, el grupo heteroarilo es heteroarilo entre 5-15 miembros, siendo particularmente preferido heteroarilo de 5-10 miembros. Los grupos heteroarilo particulares son los obtenidos a partir de tiofeno, pirrol, benzotiofeno, benzofurano, indol, piridina, quinolina, imidazol, oxazol y pirazina.  
 30  
 35

Los ejemplos de heteroarilos representativos incluyen los siguientes:

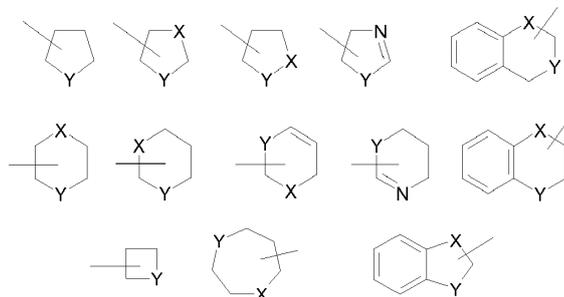


40 en los que cada Y se selecciona entre carbonilo, N, NR<sup>58</sup>, O y S; y R<sup>58</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalquilo, o similares.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloheteroalquilo" se refiere a un anillo no aromático heterocíclico estable y anillos condensados que contienen uno o más heteroátomos seleccionados

independientemente entre N, O y S. Un sistema anular heterocíclico condensado puede incluir anillos carbocíclicos y únicamente necesitan incluir un anillo heterocíclico. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, piperazinilo, homopiperazinilo, piperidinilo y morfolinilo, y se muestran en los siguientes ejemplos ilustrativos:

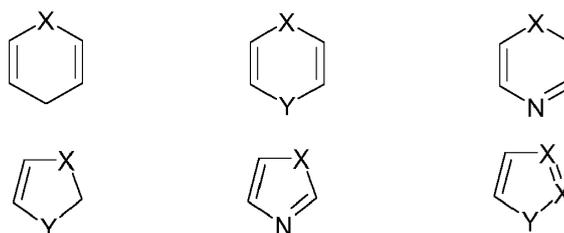
5



10 en los que cada X se selecciona entre  $CR^{58}_2$ ,  $NR^{58}$ , 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 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 de sustitución incluyen carbonilo o tiocarbonilo que

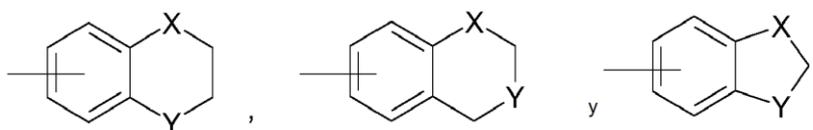
15 proporcionan, por ejemplo, derivados de lactama y urea.

Los ejemplos de cicloheteroalquenos representativos incluyen los siguientes:



20 en los que cada X se selecciona entre  $CR^{58}_2$ ,  $NR^{58}$ , 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 sustitución incluyen los siguientes:



25 en los que cada X se selecciona entre  $C-R^{58}_2$ ,  $NR^{58}$ , 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.

"Sustituyente hetero" se refiere a una funcionalidad que contiene un átomo halo, O, S o N que puede estar presente como un  $R^4$  en un grupo  $R^4C$  presente como sustituyentes directamente en A, B, W, Y o Z de los compuestos de esta invención o puede estar presente como un sustituyente en los grupos arilo y alifáticos "sustituidos" presentes en los compuestos.

30 Los ejemplos de sustituyentes hetero incluyen:

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

35

en los que cada R<sup>59</sup> es independientemente un arilo o alifático, opcionalmente con sustitución. Entre los sustituyentes hetero que contienen grupos R<sup>59</sup>, se da preferencia a los materiales que tienen grupos arilo y alquilo R<sup>59</sup> como se define en el presente documento. Los sustituyentes hetero preferidos son los que se han enumerado anteriormente.

- 5 Grupo "donante de enlace hidrógeno" se refiere a -OH, -NH<sub>2</sub> y -NH-R<sup>59a</sup>, y en la que R<sup>59a</sup> es alquilo, cicloalquilo, acilo, arilo o heteroarilo.

"Dihidroxifosforilo" se refiere al radical -PO(OH)<sub>2</sub>.

- 10 "Dihidroxifosforilo sustituido" incluye los grupos mencionados en la definición de "sustituido" en el presente documento, y particularmente se refiere a un radical dihidroxifosforilo en el que uno o ambos grupos hidroxilo están sustituidos. Los sustituyentes adecuados se describen en detalle a continuación.

"Aminohidroxifosforilo" se refiere al radical -PO(OH)NH<sub>2</sub>.

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

"Tioalcoxi" se refiere al grupo -SR<sup>60</sup> donde R<sup>60</sup> es alquilo.

- 20 "Tioalcoxi sustituido" incluye los grupos mencionados en la definición de "sustituido" en el presente documento, y particularmente se refiere a un grupo tioalcoxi que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes, y particularmente 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.

- 25 "Sulfonilo" se refiere al radical divalente -S(O)<sub>2</sub>-. "Sulfonilo sustituido" se refiere a un radical tal como R<sup>61</sup>-(O<sub>2</sub>)S- en el que R<sup>61</sup> es cualquier sustituyente descrito en el presente documento. "Aminosulfonilo" o "Sulfonamida" se refiere al radical H<sub>2</sub>N(O<sub>2</sub>)S-, y "aminosulfonilo sustituido" o "sulfonamida sustituida" se refiere a un radical tal como R<sup>62</sup><sub>2</sub>N(O<sub>2</sub>)S-, en el que cada R<sup>62</sup> es independientemente cualquier sustituyente descrito en el presente documento.

- 30 "Sulfona" se refiere al grupo -SO<sub>2</sub>R<sup>63</sup>. En realizaciones particulares, R<sup>63</sup> se selecciona entre H, alquilo inferior, alquilo, arilo y heteroarilo.

"Tioariloxi" se refiere al grupo -SR<sup>64</sup> donde R<sup>64</sup> es arilo.

"Tioceto" se refiere al grupo =S.

"Tiol" se refiere al grupo -SH.

- 35 Un experto en la técnica de la síntesis orgánica reconocerá que el número máximo de heteroátomos en un anillo heterocíclico estable, químicamente posible, 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 química posible y estable.

- 40 "Farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora del Gobierno Federal o estatal o listado en la Farmacopea de los EE.UU u otra farmacopea reconocida generalmente para su uso en animales y más particularmente en seres humanos.

- 45 "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del precursor. Dichas sales incluyen: (1) sales de adición de ácidos, 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 cinnámico, 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-metilbencil[2,2,2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butilacético, 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 precursor se reemplaza por un ión metálico, por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ión alcalinotérreo, o un ión de aluminio; o se coordina con una base

- orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. Las sales adicionales incluyen, únicamente a modo de ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio, y similares; y cuando el compuesto contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares. La expresión "catión farmacéuticamente aceptable" se refiere a un contraión catiónico no tóxico aceptable de un grupo funcional ácido. Dichos cationes se ilustran por cationes de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio, y similares.
- "Vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o transportador con el que se administra un compuesto de la invención.
- "Prevenir" o "prevención" se refiere a una reducción en el riesgo de adquirir una enfermedad o trastorno (es decir, hacer que no se desarrolle al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad en un sujeto que pueda estar expuesto o predispuesto a la enfermedad pero que aún no ha experimentado o mostrado síntomas de la enfermedad).
- "Solvato" se refiere a formas del compuesto que se asocian con un disolvente, normalmente mediante una reacción de solvolisis. Los disolventes convencionales incluyen agua, etanol, ácido acético y similares. Los compuestos de la invención pueden prepararse, por ejemplo, en forma cristalina y pueden estar solvatados o hidratados. Los solvatos adecuados incluyen solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como hidratos, e incluyen además tanto solvatos estequiométricos como solvatos no estequiométricos.
- "Sujeto" incluye seres humanos. Los términos "humano", "paciente" y "sujeto" se usan de manera indistinta 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, de la enfermedad y de su gravedad, y de la edad, peso, etc., del sujeto que se va a tratar.
- "Tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una realización, para 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 refiere a mejorar al menos un parámetro físico, que puede no ser discernible por parte del sujeto. En otra realización más, "tratar" o "tratamiento" se refiere a modular 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 refiere a retrasar la aparición de la enfermedad o trastorno.
- Otros derivados de los compuestos de la presente invención tienen actividad en sus formas tanto de ácido como de derivado de ácido, pero en la forma sensible a ácidos ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad con tejidos, o liberación prolongada en el organismo de un mamífero (véase, Bundgard, H., Design of Prodrugs, págs. 7-9, 21-24, Elsevier, Ámsterdam (1985).
- Como se usa en el presente documento, la expresión "variante isotópica" se refiere a un compuesto que contiene proporciones no naturales de isótopos en uno o más de los átomos que constituyen dicho compuesto. Por ejemplo, una "variante isotópica" de un compuesto puede contener uno o más isótopos no radioactivos, tales como, por ejemplo, deuterio ( $^2\text{H}$  o D), carbono-13 ( $^{13}\text{C}$ ), nitrógeno-15 ( $^{15}\text{N}$ ), o similares. Se entenderá que, en un compuesto donde se hace dicha sustitución isotópica, los siguientes átomos, cuando están presentes, pueden variar, de manera que, por ejemplo, cualquier hidrógeno puede ser  $^2\text{H}$ /D, cualquier carbono pueda ser  $^{13}\text{C}$ , o cualquier nitrógeno puede ser  $^{15}\text{N}$ , y que la presencia y colocación de dichos átomos pueda determinarse dentro de la capacidad de la técnica. De forma análoga, la invención puede incluir la preparación de variantes isotópicas con radioisótopos, en el caso, por ejemplo, en el que los compuestos resultantes pueden usarse para estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radioactivos tritio, es decir  $^3\text{H}$ , y carbono-14, es decir  $^{14}\text{C}$ , son particularmente útiles para este fin en vista de su fácil incorporación y fácil medio de detección. Además, pueden prepararse compuestos que están sustituidos con isótopos emisores de positrones, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , y serán útiles en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de los receptores del sustrato.
- Todas las variantes isotópicas de los compuestos proporcionados en el presente documento, radioactivos o no, pretenden incluirse dentro del alcance de la invención.
- También se entenderá 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".
- Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan "diastereómeros" y aquellos 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 por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe por las reglas

de secuenciación de R y S de Cahn y Prelog, o por la manera en la que la molécula gira el plano de luz polarizada y se designa como dextrorrotatorio o levorrotatorio (es decir, como isómeros (+) o (-) respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como un enantiómero individual o como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina una "mezcla racémica".

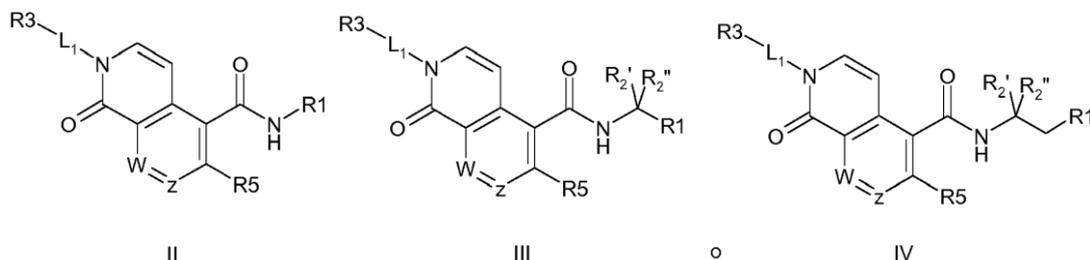
- 5 "Tautómeros" se refiere a compuestos que son formas intercambiables de una estructura de compuesto particular, y que varían en el desplazamiento de los átomos de hidrógeno y electrones. Por lo tanto, dos estructuras pueden estar en equilibrio a través del movimiento de  $\pi$  electrones y un átomo (normalmente H). Por ejemplo, los enoles y cetonas son tautómeros ya que se interconvierten rápidamente por tratamiento con ácido o base. Otro ejemplo de tautomería son las formas aci y nitro de fenilnitrometano, que se forman asimismo por tratamiento con ácido o base.
- 10 Las formas tautoméricas pueden ser pertinentes al logro de la reactividad química óptima y la actividad biológica de un compuesto de interés.

- Los compuestos de esta invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; por lo tanto, dichos compuestos pueden producirse como estereoisómeros (R) o (S) individuales o como mezclas de los mismos. a menos que se indique otra cosa, la descripción o nombrado de un compuesto en particular en la memoria descriptiva y las reivindicaciones pretende incluir tanto enantiómeros individuales como mezclas, racémicas o de otro modo, de los mismos. Los procedimientos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros se conocen bien en la técnica.
- 15

### LOS COMPUESTOS

- La presente invención proporciona compuestos de bicicloheteroarilo útiles para prevenir y/o tratar una amplia gama de afecciones, asociadas con anomalías en la actividad del receptor P2X<sub>7</sub>, entre estas, artritis reumatoide, enfermedad de Parkinson, uveítis, asma, afecciones cardiovasculares, tales como infarto de miocardio, el tratamiento y profilaxia de síndromes de dolor (agudos y crónicos o neuropáticos), lesión cerebral traumática, lesión aguda de la médula espinal, trastornos neurodegenerativos, enfermedad inflamatoria del intestino y disfunciones inmunitarias, tales como trastornos o afecciones autoinmunitarias en mamíferos.
- 20

- En un primer aspecto de la invención, se desvelan compuestos bicicloheteroarilo que son capaces de modular la actividad del receptor P2X<sub>7</sub> *in vivo*, que tienen una fórmula II, III o IV:
- 25



en las que

- 30 W, Z son CH;  
 L<sup>1</sup> es un enlace, SO, SO<sub>2</sub> o alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> sustituido o sin sustituir;  
 R<sup>1</sup> se selecciona entre un arilo sustituido o sin sustituir;  
 cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, halo, y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir; o cualquiera de R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> se unen para formar un anillo cicloalquilo o cicloheteroalquilo de 3-7 átomos;  
 R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquilo sustituido o sin sustituir,  
 35 heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, bicicloarilo sustituido o sin sustituir, y bicicloheteroarilo sustituido o sin sustituir, -OH, -NH<sub>2</sub> y -NH-R<sup>59a</sup>, y en la que R<sup>59a</sup> es alquilo, cicloalquilo, acilo, arilo o heteroarilo;  
 R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, acilamino sustituido o sin sustituir, alquilamino sustituido o sin sustituir, alquiltio sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, alcocarbonilo, alcocarbonilo sustituido, alquilarilamino sustituido o sin sustituir, arilalquilo, arilalquilo sustituido, amino, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, sulfóxido sustituido o sin sustituir, sulfona sustituida o sin sustituir, sulfanilo sustituido o sin sustituir, aminosulfonilo sustituido o sin sustituir, arilsulfonilo sustituido o sin sustituir, ácido sulfúrico, éster del ácido sulfúrico, dihidroxifosforilo sustituido o sin sustituir, aminodihidroxifosforilo sustituido o sin sustituir, azido, carboxi, carbamoilo sustituido o sin sustituir, 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 tio;  
 40 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos;  
 y estereoisómeros, variantes isotópicas y tautómeros de los mismos.
- 45

En otra realización, con respecto a los compuestos de las fórmulas II-IV, cada uno de R<sup>2'</sup> y R<sup>2''</sup> es H.

En otra realización, con respecto a los compuestos de las fórmulas II-IV, R<sup>2'</sup> es halo; y R<sup>2''</sup> es H.

En otra realización, con respecto a los compuestos de las fórmulas II-IV, R<sup>2'</sup> es Cl o F; y R<sup>2''</sup> es H.

En otra realización, con respecto a los compuestos de las fórmulas II-IV, R<sup>2'</sup> es Me o Et; y R<sup>2''</sup> es H.

5 En otra realización, con respecto a los compuestos de las fórmulas II-IV, cada uno de R<sup>2'</sup> y R<sup>2''</sup> es Me.

En una realización más particular, con respecto a los compuestos de las fórmulas II-IV, R<sup>2'</sup> es Me; y R<sup>2''</sup> es H.

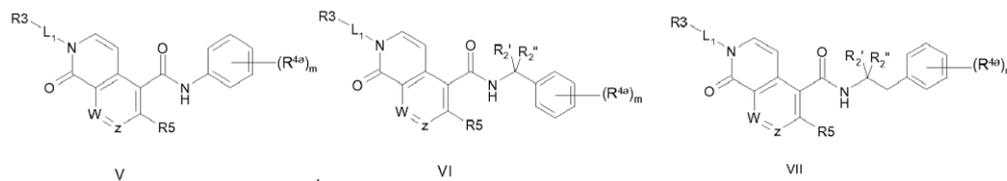
En otra realización, con respecto a los compuestos de las fórmulas II-IV, cada uno de R<sup>1</sup> es fenilo sustituido o sin sustituir o naftaleno.

10 En otra realización, con respecto a los compuestos de las fórmulas II-IV, cada uno de R<sup>1</sup> es naftaleno sustituido o sin sustituir.

En otra realización, con respecto a los compuestos de las fórmulas II-IV, cada uno de R<sup>1</sup> es naftaleno sin sustituir.

En otra realización, con respecto a los compuestos de las fórmulas II-IV, cada uno de R<sup>1</sup> es fenilo sustituido o sin sustituir.

En otra realización, el compuesto es según la fórmula V, VI o VII:



15

en las que

W es CH; Z es CH; L<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>2''</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son como se describen para las fórmulas II-IV;

20 cada R<sup>4a</sup> se selecciona entre H, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, acilamino sustituido o sin sustituir, alquilamino sustituido o sin sustituir, alquilitio 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, sulfóxido sustituido o sin sustituir, sulfona sustituida o sin sustituir, sulfanilo sustituido o sin sustituir, aminosulfonilo sustituido o sin sustituir, arilsulfonilo sustituido o sin sustituir, ácido sulfúrico, éster del ácido sulfúrico, dihidroxifosforilo sustituido o sin sustituir, aminodihidroxifosforilo sustituido o sin sustituir, azido, carboxi, carbamoilo sustituido o sin sustituir, 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, hidroxi, nitro y tio; y m se selecciona entre 0-5;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;  
y estereoisómeros, variantes isotópicas y tautómeros del mismo.

30 Con respecto a los compuestos de la invención, en los que m es 0-5 como se ha expuesto anteriormente, y en cualquiera y todas las ubicaciones en el presente documento, se entenderá que cuando m = 0, el anillo está sin sustituir.

En una realización, con respecto a los compuestos de las fórmulas V-VII, cada uno de R<sup>2'</sup> y R<sup>2''</sup> es H.

En otra realización, con respecto a los compuestos de las fórmulas V-VII, R<sup>2'</sup> es halo; y R<sup>2''</sup> es H.

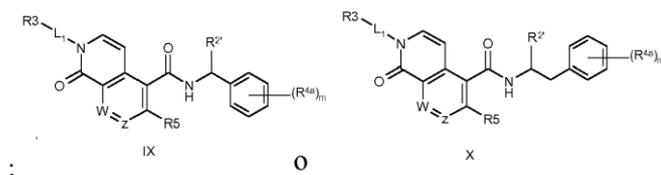
35 En otra realización, con respecto a los compuestos de las fórmulas V-VII, R<sup>2'</sup> es Cl o F; y R<sup>2''</sup> es H.

En otra realización, con respecto a los compuestos de las fórmulas V-VII, R<sup>2'</sup> es Me o Et; y R<sup>2''</sup> es H.

En otra realización, con respecto a los compuestos de las fórmulas V-VII, cada uno de R<sup>2'</sup> y R<sup>2''</sup> es Me.

En una realización más particular, con respecto a los compuestos de las fórmulas V-VII, R<sup>2'</sup> es Me; y R<sup>2''</sup> es H.

En otra realización, el compuesto es según la fórmula IX o X:



en las que

W es CH; Z es CH;

- 5  $L^1$ ,  $R^3$ ,  $m$ ,  $R^{4a}$  y  $R^5$  son como se describen para las fórmulas V-VII;  $R^{2'}$  es H o Me; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y estereoisómeros, variantes isotópicas y tautómeros del mismo.

En una realización,  $R^{2'}$  es H o Me. En otra realización,  $R^{2'}$  es Me. En una realización particular,  $R^{2'}$  es H.

En otra realización, con respecto a los compuestos de las fórmulas V-X,  $m$  es 0, 1, 2 o 3.

En otra realización, con respecto a los compuestos de las fórmulas V-X,  $m$  es 1 o 2. En una realización particular  $m$  es 1.

- 10 En otra realización, con respecto a los compuestos de las fórmulas V-X, cada uno de  $R^{4a}$  se selecciona independientemente entre Me, Et, Ph, Cl, F, Br, CN, OH, OMe, OEt, OPh, COPh,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $OCF_3$ , i-Pr, i-Bu, t-Bu, SMe,  $CH=CH-CO_2H$ , SOMe,  $SO_2Me$ ,  $SO_3H$ ,  $SO_3Me$  y piridilo.

En una realización, con respecto a los compuestos de las fórmulas II-X,  $L^1$  es un enlace.

- 15 En otra realización, con respecto a los compuestos de las fórmulas II-X,  $L^1$  es grupo alquileo  $C_1-C_5$  sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, oxo, arilo, hidroxilo e hidroxialquilo

En otra realización, con respecto a los compuestos de las fórmulas II-X,  $L^1$  es un grupo alquileo  $C_1-C_5$  sustituido con dos grupos alquilo y en las que cualesquiera dos grupos alquilo en el mismo átomo de carbono pueden unirse para formar un anillo cicloalquilo o cicloheteroalquilo de 3-7 átomos.

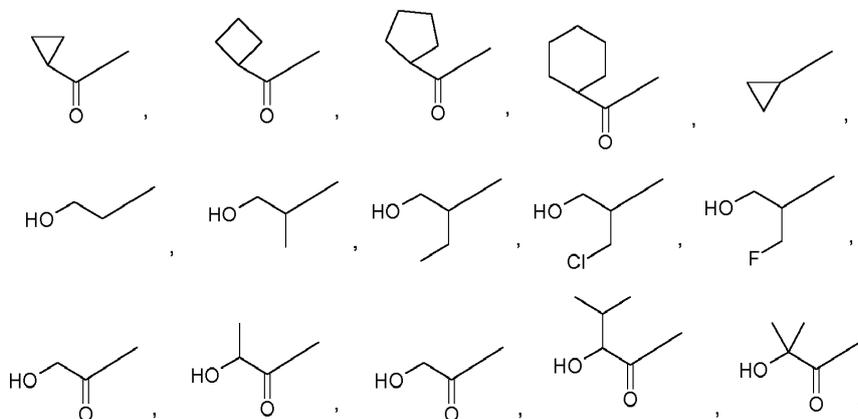
- 20 En otra realización, con respecto a los compuestos de las fórmulas II-X,  $R^3$  se selecciona entre hidroxilo, amino o alquilamino.

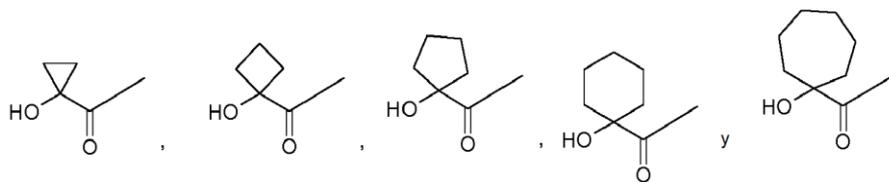
En otra realización, con respecto a los compuestos de las fórmulas II-X,  $L_1$  es  $CH_2$  y  $R^1$  es arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo.

- 25 En otra realización, con respecto a los compuestos de las fórmulas II-X,  $L_1$  es  $CH_2$  y  $R^1$  es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, amino, ciano, sulfo, sulfanilo, sulfinilo, amido, carboxi, éster, alquilo, alquilo sustituido, alquenoilo, alquenoilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido y sulfonamida.

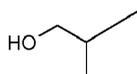
En otra realización, con respecto a los compuestos de las fórmulas II-X,  $L_1$  es  $CH_2$  y  $R^1$  es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre Me, Et, Ph, Cl, F, Br, CN, OH, OMe, OEt, OPh, COPh,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $OCF_3$ , i-Pr, i-Bu, t-Bu, SMe,  $CH=CH-CO_2H$ , SOMe,  $SO_2Me$ ,  $SO_3H$ ,  $SO_3Me$  y piridilo.

- 30 En otra realización, con respecto a los compuestos de las fórmulas II-X, el grupo  $-L_1-R^3$  se selecciona entre



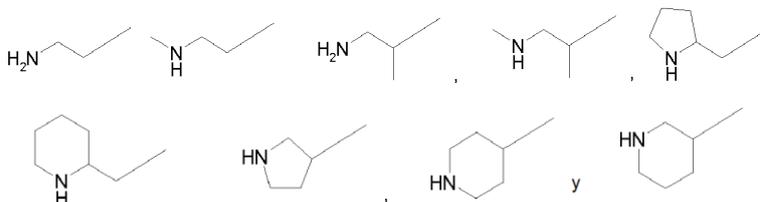


En una realización particular, con respecto a los compuestos de las fórmulas II-X, el grupo -L<sub>1</sub>-R<sup>3</sup> es

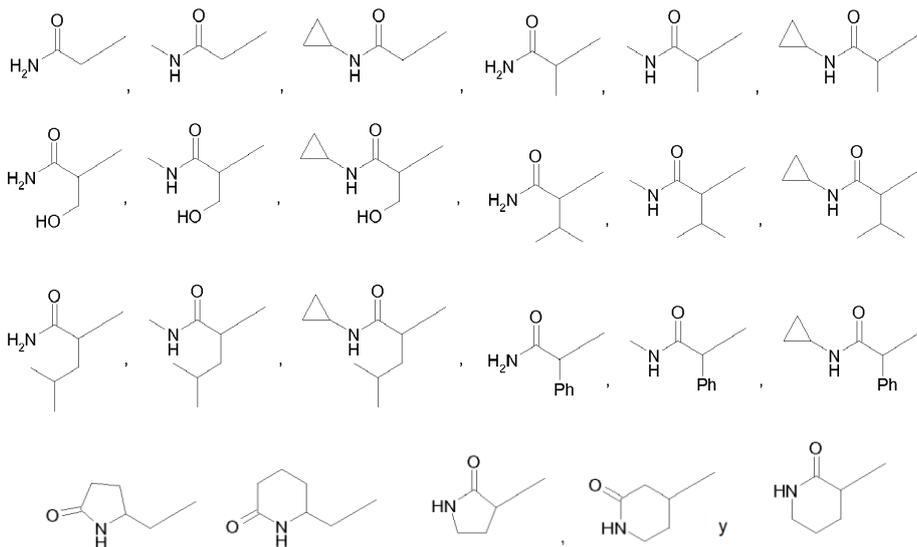


En otra realización, con respecto a los compuestos de las fórmulas II-X, el grupo -L<sub>1</sub>-R<sup>3</sup> se selecciona entre

5

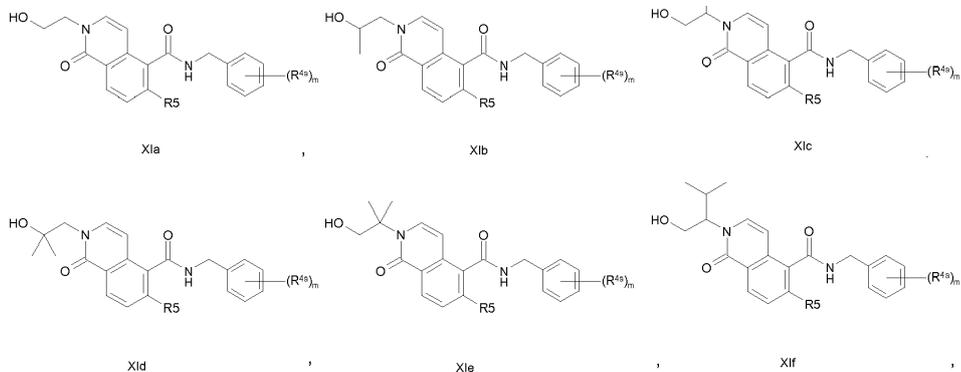


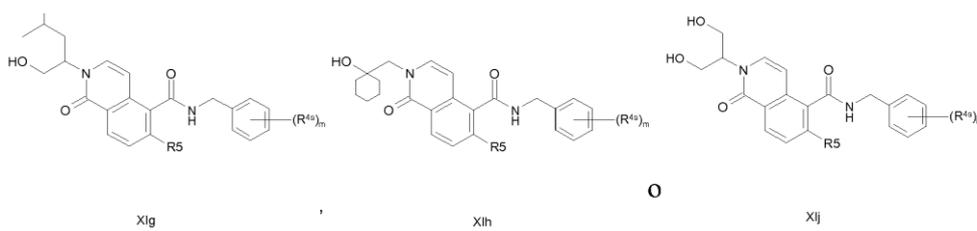
En otra realización, con respecto a los compuestos de las fórmulas II-X, el grupo -L<sub>1</sub>-R<sup>3</sup> se selecciona entre



10

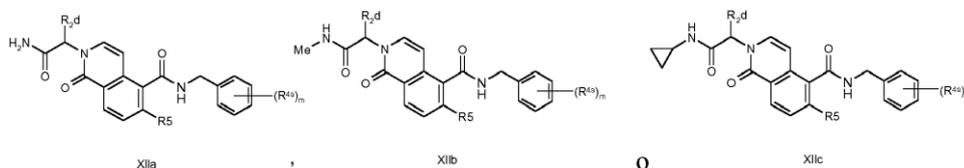
En otra realización, el compuesto es según la fórmula Xla, Xlb, Xlc, Xld, Xle, Xlf, Xlg, Xlh o Xlj:





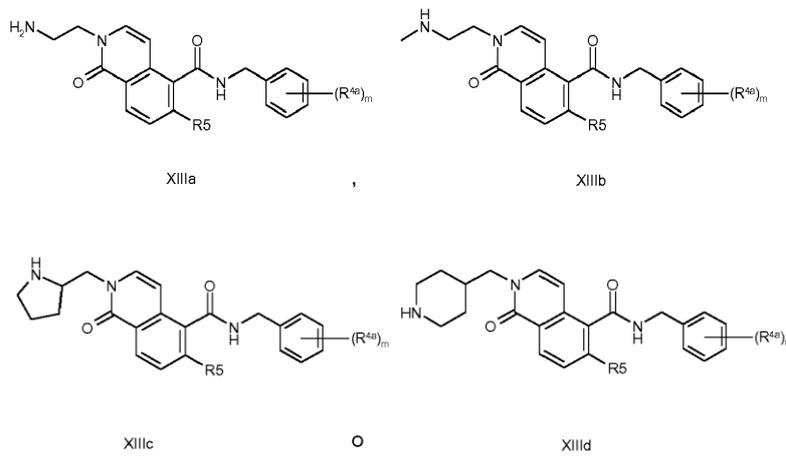
en las que m y R<sup>4a</sup> son como se describen para las fórmulas V-VII; y R<sup>5</sup> es H, alquilo, cicloalquilo o halo.

En otra realización, con respecto a los compuestos de fórmula I, el compuesto es según la fórmula XIIa, XIIb o XIIc:



- 5 en las que m y R<sup>4a</sup> son como se describen para las fórmulas V-VII; R<sup>5</sup> es H, alquilo, cicloalquilo o halo; y R<sup>2d</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo y fenilo sustituido o sin sustituir. En una realización particular, R<sup>2d</sup> es hidrógeno, metilo, i-Pr e hidroximetilo. En otra realización particular, R<sup>2d</sup> es fenilo. En otra realización particular, R<sup>2d</sup> es hidrógeno. Aún en otra realización particular, R<sup>2d</sup> es metilo.

En otra realización, el compuesto es según la fórmula XIIIa, XIIIb, XIIIc, o XIId:



10

en las que m y R<sup>4a</sup> son como se describen para las fórmulas V-VII; y R<sup>5</sup> es H, alquilo, cicloalquilo o halo.

En una realización, con respecto a los compuestos de las fórmulas XIa-XIIId, m es 1, 2 o 3.

15

En otra realización, con respecto a los compuestos de las fórmulas XIa-XIIId, m es 1 o 2. En una realización particular m es 2.

En otra realización, con respecto a los compuestos de XIa-XIIId, cada uno de R<sup>4a</sup> se selecciona independientemente entre Me, Et, Ph, Cl, F, Br, CN, OH, OMe, OEt, OPh, CPh, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, i-Pr, i-Bu, t-Bu, SMe, CH=CH-CO<sub>2</sub>H, SMe, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>3</sub>Me y piridilo.

En otra realización, con respecto a los compuestos de V-XIIId, m es 1 y R<sup>4a</sup> es CF<sub>3</sub>.

20

En otra realización, con respecto a los compuestos de V-XIIId, m es 2 y R<sup>4a</sup> es F y CF<sub>3</sub>.

En otra realización, con respecto a los compuestos de V-XIIId, m es 2 y R<sup>4a</sup> es F y Cl.

En una realización, con respecto a los compuestos de las fórmulas II-XIIId, R<sup>5</sup> es H.

25

En una realización, con respecto a los compuestos de las fórmulas II-XIIId, R<sup>5</sup> se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido y halo. En una realización particular, R<sup>5</sup> se selecciona entre Me, ciclopropilo, Cl, F y CF<sub>3</sub>.

En una realización, con respecto a los compuestos de las fórmulas II-XIIId, R<sup>5</sup> es Me.

En una realización, con respecto a los compuestos de las fórmulas II-XIII d, R<sup>5</sup> es CF<sub>3</sub>.

En una realización, con respecto a los compuestos de las fórmulas II-XIII d, R<sup>5</sup> es F.

En una realización más con respecto a los compuestos de las fórmulas II-XIII d, R<sup>5</sup> es Cl.

En una realización más con respecto a los compuestos de las fórmulas II-XIII d, R<sup>5</sup> es ciclopropilo.

## 5 **COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS**

Cuando se emplean como agentes farmacéuticos, los compuestos de la presente invención se administran típicamente en forma de una composición farmacéutica. Dichas composiciones pueden prepararse de un modo bien conocido en la técnica farmacéutica y comprenden al menos un principio activo.

10 En general, los compuestos de la presente invención se administran en una cantidad farmacéuticamente eficaz. La cantidad del compuesto efectivamente administrada se determinará típicamente por un médico, a la vista de las circunstancias relevantes, incluyendo la afección que se va a tratar, la ruta de administración seleccionada, el compuesto efectivamente administrado, la edad, peso, y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

15 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse a través de una diversidad de vías, incluyendo oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, e intranasal. Dependiendo de la ruta de administración prevista, los compuestos de la presente invención se formulan preferentemente como composiciones inyectables u orales o como salvas, en forma de lociones o como parches, todos para administración transdérmica.

20 Las composiciones para administración oral pueden adoptar la forma de soluciones o suspensiones líquidas a granel, o polvos a granel. Más comúnmente, sin embargo, las composiciones se presentan en formas de dosificación unitaria para facilitar una dosificación precisa. La expresión "formas de dosis unitaria" se refieren a unidades físicamente discretas en forma de dosificaciones 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 jeringuillas premedidas precargadas con las composiciones líquidas o píldoras, comprimidos, cápsulas o similares en el caso de las composiciones sólidas. En dichas composiciones, el compuesto de ácido furanosulfónico es normalmente un componente menor (de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 50% en peso o preferentemente de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 40% en peso) siendo lo restante diversos vehículos o transportadores y adyuvantes del procesado útiles para formar la forma de dosificación deseada.

30 Las formas líquidas adecuadas para administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con tampones, agentes de suspensión y dispersantes, colorantes, aromas 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; un emoliente, 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 a naranja.

35 Las composiciones inyectables están típicamente basadas en suero salino estéril inyectable o suero salino tamponado con fosfato u otros portadores inyectables conocidos en la técnica. Como en el caso anterior, el principio activo en dichas composiciones es típicamente un componente minoritario, encontrándose típicamente de aproximadamente un 0,05 a un 10% en peso, siendo la parte restante el portador inyectable y similares.

40 Las composiciones transdérmicas se formulan típicamente como una pomada o crema tópica que contiene al ingrediente activo (o los ingredientes activos), generalmente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente un 0,01 a aproximadamente un 20% en peso, preferentemente de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 20% en peso, preferentemente de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 10% en peso, y más preferentemente de aproximadamente un 0,5 a aproximadamente un 15% en peso. Cuando se formulan en forma de pomada, los principios activos se combinarán típicamente con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Como alternativa, los principios activos pueden formularse en una crema con, por ejemplo, una base de crema de aceite en agua. Dichas formulaciones transdérmicas se conocen bien en la técnica e incluyen generalmente ingredientes adicionales para potenciar la penetración dérmica o estabilidad de los principios activos de la formulación. Todas estas formulaciones transdérmicas e ingredientes se incluyen dentro del ámbito de la presente invención.

45 Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse mediante un dispositivo transdérmico. Por consiguiente, puede efectuarse la administración transdérmica usando un parche de tipo depósito o de tipo de membrana porosa, o de una variedad de matriz sólida.

55

Los componentes anteriormente descritos para composiciones administrables por vía oral, inyectables o administrables por vía tópica son únicamente representativos. Se exponen otros materiales así como técnicas de procesado y similares en la parte 8 de Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª edición, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, que se incorpora en el presente documento por referencia.

- 5 Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en formas de liberación sostenida o a partir de sistemas de suministro de fármacos de liberación sostenida. Puede encontrarse una descripción de los materiales de liberación sostenida representativos en Remington's Pharmaceutical Sciences.

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

10 **Formulación 1 - Comprimidos**

Se mezcla un compuesto de la invención en forma de polvo seco con un aglutinante de gelatina seca a una relación de peso aproximada de 1:2. Se añade una cantidad menor de estearato de magnesio como lubricante. Se da forma a la mezcla en comprimidos de 240-270 mg (80-90 mg de compuesto de amida activo por comprimido) en una prensa para comprimidos.

15 **Formulación 2 - Cápsulas**

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

**Formulación 3 - Líquido**

- 20 Se mezclan un compuesto de la invención (125 mg), sacarosa (1,75 g) y goma de xantano (4 mg), se hacen pasar a través de un tamiz U.S. de malla del n.º 10, y después se mezclan con una solución previamente preparada de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa (11:89, 50 mg) en agua. Se diluyen en agua benzoato de sodio (10 mg), aroma y colorante y se añaden con agitación. Entonces se añade agua suficiente para producir un volumen total de 5 ml.

25 **Formulación 4 - Comprimidos**

Se mezcla un compuesto de la invención en forma de polvo seco con un aglutinante de gelatina seca a una relación de peso aproximada de 1:2. Se añade una cantidad menor de estearato de magnesio como lubricante. Se da forma a la mezcla en comprimidos de 450-900 mg (150-300 mg de compuesto de amida activo) en una prensa para comprimidos.

30 **Formulación 5 - Inyección**

Se disuelve o suspende un compuesto de la invención en un medio acuoso inyectable de suero salino estéril tamponado hasta una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

**Formulación 6 - Tópica**

- 35 Se derriten alcohol estearílico (250 g) y vaselina blanca (250 g) a aproximadamente 75°C y después se añade 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 agita hasta que cuaja.

**COMPUESTOS PARA SU USO EN PROCEDIMIENTOS DE TRATAMIENTO**

- 40 Los presentes compuestos se usan como agentes terapéuticos para el tratamiento de afecciones en mamíferos que están relacionadas causalmente o que son atribuibles a la actividad aberrante del receptor P2X<sub>7</sub>. Por consiguiente, los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles como agentes terapéuticos para prevenir y/o tratar afecciones autoinmunitarias, inflamatorias y cardiovasculares en mamíferos, incluyendo seres humanos.

- 45 En un aspecto, la invención proporciona compuestos para su uso en un procedimiento para tratar a un animal susceptible a o afectado de una afección asociada con artritis, uveítis, asma, infarto de miocardio, lesión cerebral traumática, lesión aguda de la médula espinal, enfermedad inflamatoria del intestino y trastornos autoinmunitarios, comprendiendo dicho procedimiento administrar una cantidad eficaz de una o más de las composiciones farmacéuticas anteriormente descritas.

- 50 En otro aspecto más, la presente invención proporciona compuestos para su uso en un procedimiento para tratar a un mamífero susceptible de o afectado de una afección que da lugar a respuestas de dolor o que se relaciona con desequilibrios en el mantenimiento de la actividad basal de los nervios sensoriales. Las presentes aminos tienen uso

como analgésicos para el tratamiento del dolor de diversas génesis o etiologías, por ejemplo, dolor inflamatorio agudo (tal como dolor asociado con la artrosis y la artritis reumatoide); diversos síndromes de dolor neuropático (tales como neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, distrofia del reflejo simpático, neuropatía diabética, síndrome de Guillain Barre, fibromialgia, dolor del miembro fantasma, dolor después de una mastectomía, neuropatía periférica, neuropatía por VIH, y neuropatías inducidas por quimioterapia y otras neuropatías iatrogénicas); dolor visceral (tal como aquel asociado con la enfermedad del reflejo gastroesofágico, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, pancreatitis, y diversos trastornos ginecológicos y urológicos), dolor dental y cefalea (tal como migraña, cefalea en racimo y cefalea tensional).

En aspectos adicionales, la presente invención proporciona compuestos para su uso en procedimientos para tratar a un mamífero susceptible de o afectado de enfermedades y trastornos neurodegenerativos, tales como, por ejemplo, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple; enfermedades y trastornos que están mediados por o que dan como resultado neuroinflamación, tales como, por ejemplo, lesión cerebral traumática y encefalitis; enfermedades y trastornos neuropsiquiátricos mediados centralmente, tales como, por ejemplo, manía por depresión, enfermedad bipolar, ansiedad, esquizofrenia, trastornos alimentarios, trastornos del sueño y trastornos cognitivos; epilepsia y trastornos de ataques; disfunción de próstata, vejiga e intestino, tal como, por ejemplo, incontinencia urinaria, dificultad para orinar, hipersensibilidad rectal, incontinencia fecal, hipertrofia benigna de próstata y enfermedad inflamatoria del intestino; enfermedades respiratorias 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 están mediados por o que dan como resultado inflamación, tales como, por ejemplo, artritis reumatoide y artrosis, infarto de miocardio, diversas enfermedades y trastornos autoinmunitarios, uveítis y aterosclerosis; picor / prurito tal como, por ejemplo, psoriasis; obesidad; trastornos de los lípidos; cáncer; presión sanguínea; lesión de la médula espinal; y trastornos renales, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad eficaz para tratar una afección o para prevenir una afección de una o más de las composiciones farmacéuticas anteriormente descritas.

Como aspecto adicional de la invención, se proporcionan los presentes compuestos para su uso como especialidad farmacéutica en el tratamiento o prevención de las afecciones y enfermedades anteriormente mencionadas. También se proporciona en el presente documento el uso de los presentes compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una de las afecciones y enfermedades anteriormente mencionadas.

Los niveles de dosis de inyección se encuentran en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg/kg/hora a al menos 10 mg/kg/hora, todos durante de aproximadamente 1 a aproximadamente 120 horas y especialmente, de 24 a 96 horas. También puede administrarse un bolo de carga de desde aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg o más para lograr niveles de estado estacionario adecuados. No se espera que la dosis máxima total supere aproximadamente los 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 autoinmunitarias, el régimen de tratamiento se prolonga normalmente a lo largo de varios meses o años, por lo que se prefiere la dosificación oral por conveniencia y tolerancia para el paciente. Con la administración oral, son regímenes representativos de una a cinco y especialmente de dos a cuatro y típicamente tres dosis al día. Usando estos patrones de dosis, cada dosis proporciona de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mg/kg del compuesto de la invención, 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.

Las dosis transdérmicas se seleccionan generalmente para proporcionar niveles en sangre similares o menores que los logrados usando dosis inyectadas.

Cuando se usan para prevenir la aparición de una afección neurodegenerativa, autoinmunitaria o inflamatoria, los compuestos de la presente invención se administrarán a un paciente en riesgo de desarrollar la afección, típicamente siguiendo en consejo y bajo la supervisión de un médico, a los intervalos de dosis descritos anteriormente. Los pacientes en riesgo de desarrollar una afección particular incluyen generalmente aquellos que tienen un historial familiar de la afección, o aquellos que han sido identificados mediante pruebas o exploraciones genéticas como particularmente susceptibles a desarrollar la afección.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse como el único agente activo o pueden administrarse en combinación con otros agentes, incluyendo otros compuestos que demuestran la misma actividad terapéutica o una similar, y que se determinan como seguros y eficaces para dicha administración combinada.

### **PROCEDIMIENTOS SINTÉTICOS GENERALES**

Los compuestos bicicloheteroarilo de esta invención pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, proporciones en mol de reactantes, disolventes, presiones, etc.), también pueden usarse otras condiciones de proceso a menos que se indique otra cosa. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactantes particulares o el disolvente

usado, pero dichas condiciones pueden determinarse por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización de rutina.

Además, como será evidente para los expertos en la técnica, los grupos protectores convencionales pueden ser necesarios para impedir 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 la desprotección se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores, y su introducción y eliminación, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Segunda Edición, Wiley, Nueva York, 1991, y referencias citadas en ese documento.

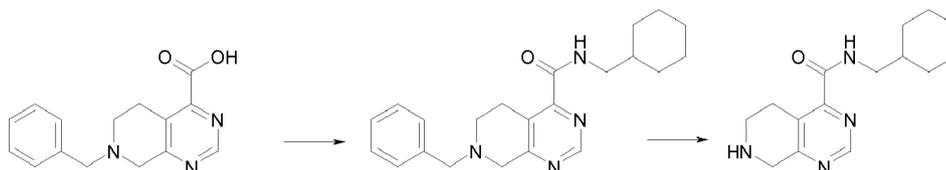
Los siguientes procedimientos representativos se presentan con detalles en cuando a la preparación de bicicloheteroarilos representativos que se han enumerado en el presente documento anteriormente. Los compuestos de la invención pueden prepararse a partir de materiales de partida y reactivos conocidos o disponibles en el mercado por un experto en la técnica de la síntesis orgánica.

## **PROCEDIMIENTOS REPRESENTATIVOS**

### **Procedimiento A**

15 (Compuesto 2002, no inventivo)

#### **Ciclohexilmetil-amida del ácido 5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-carboxílico**



##### **a. 7-Bencil-N-(ciclohexilmetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-carboxamida**

20 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se combinó éster metílico del ácido 7-bencil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-carboxílico (0,125 g, 0,411 mmol), C-ciclohexil-metilamina (0,010 g, 0,88 mmol) y metanol (10 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla se dejó enfriar, se redujo al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de cloruro de metileno:metanol (0-10 %). Las fracciones combinadas se redujeron al vacío, produciendo el compuesto del título (0,0177 g, 10,9 %).

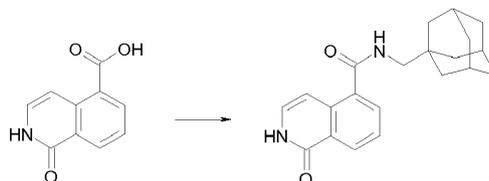
##### **b. Ciclohexilmetil-amida del ácido 5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-carboxílico**

25 En un recipiente de hidrogenación de 500 ml se combinó ácido 7-bencil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-carboxílico, ciclohexilmetil-amida (80 mg, 0,22 mmol), paladio sobre carbono (30 mg) y metano. El recipiente se purgó y se evacuó con hidrógeno tres veces y se dejó agitar durante una noche a 15 psi (103,42 kPa). Los contenidos se filtraron sobre celite y se concentraron, proporcionando el compuesto del título (4,7 mg, 7,7 %).

### **Procedimiento B**

30 (Compuesto 2028, no inventivo)

#### **(Adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-5-carboxílico**



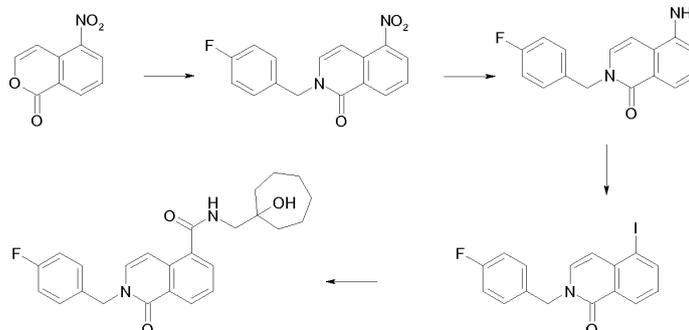
##### **a. (Adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-5-carboxílico**

35 Una mezcla de ácido 1,2-dihidro-1-oxoisoquinolin-5-carboxílico (0,107 g, 0,000566 mol), 1-adamantanometilamina (0,120 ml, 0,000679 mol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,141 g, 0,000735 mol), 1-hidroxibenzotriazol (0,099 g, 0,00074 mol) y trietilamina (0,12 ml, 0,00085 mol) en N,N-dimetilformamida (2 ml, 0,02 mol) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se redujeron al vacío, proporcionando el compuesto del título.

40

**Procedimiento D**

(Compuesto 2031, no inventivo)

**(1-Hidroxi-cicloheptilmetil)-amida del ácido 2-(4-fluoro-bencil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-5-carboxílico**5 **a. 2-(4-Fluorobencil)-5-nitroisoquinolin-1(2H)-ona**

Se calentaron 5-nitro-isocromen-1-ona (1 g, 0,005 mol) y 4-fluoro-benceno metanamina, (2 g, 0,02 mol) a reflujo en metanol (20 ml, 0,5 mol) durante 2 horas. Los volátiles se retiraron a través de un evaporador rotatorio, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (40 g de gel de sílice, EtOAc al 0-50 %/Hexano), dando un sólido de color amarillo brillante.

10 EM m/z (M+H) 299,1

## b. 5-Amino-2-(4-fluorobencil)isoquinolin-1(2H)-ona

Se agitaron 2-(4-fluorobencil)-5-nitroisoquinolin-1(2H)-ona (0,66 g, 0,0022 mol) y dicloruro de estaño dihidrato (2 g, 0,009 mol) en tetrahidrofurano (20 ml, 0,2 mol) a temperatura ambiente durante una noche. Los volátiles se retiraron a través de un evaporador rotatorio, y el residuo se disolvió en MeOH, se filtró a través de una fase de alúmina básica y se concentró a sequedad, dando el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo. EM m/z (M+H) 268,8.

## 15 c. 2-(4-Fluoro-bencil)-5-yodo-2H-isoquinolin-1-ona

Se añadió 5-amino-2-(4-fluorobencil)isoquinolin-1(2H)-ona (0,6 g, 0,002 mol) a una solución de nitrito sódico (0,5 g, 0,008 mol) en dimetilsulfóxido (10 ml, 0,1 mol) a 35 °C. Se añadió yoduro ácido acuoso (2 ml, 0,02 mol) en dimetilsulfóxido (10 ml, 0,1 mol). La mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción enfriada se neutralizó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. saturado y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 20 ml). Los extractos combinados de cloruro de metileno se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se sometió a cromatografía sobre una columna de 12 g de gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/Hexano), dando el producto deseado en forma de un sólido de color pardo. EM m/z (M+H) 379,7.

25 **d. (1-Hidroxi-cicloheptilmetil)-amida del ácido 2-(4-fluoro-bencil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-5-carboxílico**

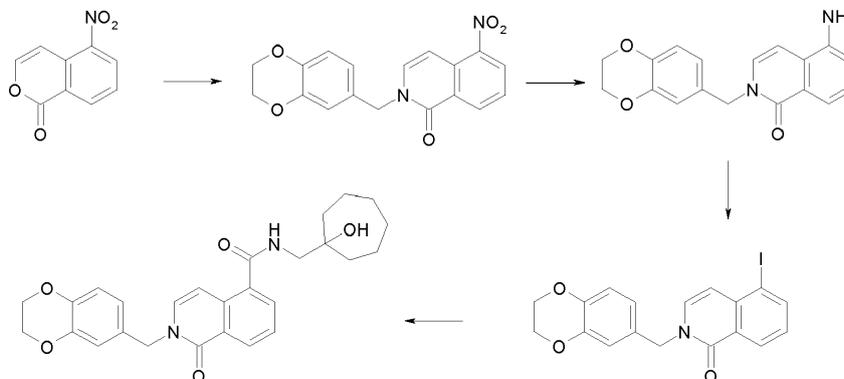
Un vial de proceso de 5 ml se cargó con 2-(4-fluoro-bencil)-5-yodo-2H-isoquinolin-1-ona (100 mg, 0,0004 mol), 1-(aminometil)cicloheptanol (200 mg, 0,001 mol), molibdeno hexacarbonilo (90 mg, 0,0004 mol), acetato de paladio (8 mg, 0,00004 mol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (200 mg, 0,001 mol) y 1,4-dioxano (2 ml, 0,02 mol). El recipiente se cerró herméticamente al aire y se expuso a calentamiento por microondas durante 15 min a 110 °C. Posteriormente, el tubo de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y la mezcla se concentró y se disolvió en un pequeño volumen de diclorometano. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (12 g de gel de sílice, EtOAc al 50-100 %/Hexano), dando el producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,14 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,04-6,99 (m, 3H), 6,38 (a, 1H), 5,17(s, 2H), 3,49 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 1,78-1,45 (m, 12H). EM m/z (M+H) 423,5.

35

**Procedimiento E**

(Compuesto 2033, no inventivo)

**(1-Hidroxi-cicloheptilmetil)-amida del ácido 2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-5-carboxílico**

5

**a. 2-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-5-nitro-2H-isoquinolin-1-ona**

Se calentaron 5-nitro-isocromen-1-ona (1,0 g, 0,0052 mol) y C-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-metilamina (1,0 g, 0,0060 mol) a reflujo en metanol (40 ml, 1 mol) durante 2 horas. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (40 g de gel de sílice, EtOAc al 0-30 %/Hexanos), dando un sólido de color amarillo.

10 EM m/z (M+H) 339,1.

**b. 5-Amino-2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-2H-isoquinolin-1-ona**

Se agitaron 2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-5-nitro-2H-isoquinolin-1-ona (0,9 g, 0,002 mol), dicloruro de estaño dihidrato (2 g, 0,009 mol) en tetrahidrofurano (10 ml, 0,1 mol) a temperatura ambiente durante 20 horas. Los volátiles se retiraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (40 g de gel de sílice, EtOAc al 50 %/Hexanos), dando un aceite de color rojo. EM m/z (M+H) 309,2.

15

**c. 2-((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)metil)-5-yodoisoquinolin-1(2H)-ona**

Se añadió 5-amino-2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-2H-isoquinolin-1-ona (260 mg, 0,00084 mol) a una solución de nitrito sódico (200 mg, 0,003 mol) en dimetilsulfóxido (4 ml, 0,06 mol) a 35 °C. Se añadió yoduro ácido acuoso (0,5 ml, 0,004 mol) en dimetilsulfóxido (4 ml, 0,06 mol), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción enfriada se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 ml). Los extractos combinados de cloruro de metileno se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (12 g de gel de sílice, EtOAc al 0-50 %/Hexano), dando un sólido de color amarillo claro. EM m/z (M+H) 420,0.

20

**d. 2-((2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)metil)-N-((1-hidroxicicloheptil)metil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-carboxamida**

Un vial de proceso de 5 ml se cargó con 2-((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)metil)-5-yodoisoquinolin-1(2H)-ona (100 mg, 0,0002 mol) 1-(aminometil) cicloheptanol (100 mg, 0,0007 mol), molibdeno hexacarbonilo (60 mg, 0,0002 mol), acetato de paladio (5 mg, 0,00002 mol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (100 mg, 0,0007 mol) y 1,4-dioxano (1 ml, 0,01 mol). El recipiente se cerró herméticamente al aire y se expuso a calentamiento por microondas a 110 °C durante 15 min. Después de enfriar a TA, la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en una pequeña cantidad de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (12 g de gel de sílice, EtOAc al 0-100 %/Hexano), dando el producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

25

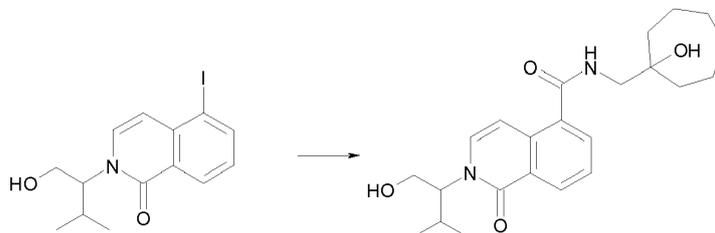
30

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,43 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 1,2, 7,3 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,9 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,85-6,79 (m, 3H), 6,5 (a, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,22 (s, 4H), 3,50 (d, J = 5,92 Hz, 2H), 2,63 (s, 1H), 1,77-1,50 (m, 12H).

35 EM m/z (M+H) 463,5

**Procedimiento F**

(Compuesto 2035, no inventivo)

**(1-Hidroxi-cicloheptilmetil)-amida del ácido 2-(1-hidroximetil-2-metil-propil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-5-carboxílico**

5

**a. 2-(1-Hidroxi-3-metilbutan-2-il)-N-((1-hidroxicicloheptil)metil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-carboxamida**

Un vial de proceso de 5 ml se cargó con 2-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-5-yodoisoquinolin-1(2H)-ona (100 mg, 0,0004 mol), 1-(aminometil)cicloheptanol (200 mg, 0,001 mol), molibdeno hexacarbonilo (90 mg, 0,0004 mol), acetato de paladio (8 mg, 0,00004 mol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (200 mg, 0,001 mol) y 1,4-dioxano (2 ml, 0,02 mol). El recipiente se cerró herméticamente al aire y se expuso a calentamiento por microondas durante 15 min a 110 °C. Posteriormente, el tubo de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y la mezcla se concentró y se disolvió en un pequeño volumen de diclorometano. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (12 g de gel de sílice, EtOAc al 50-100 %/Hexano), dando el producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

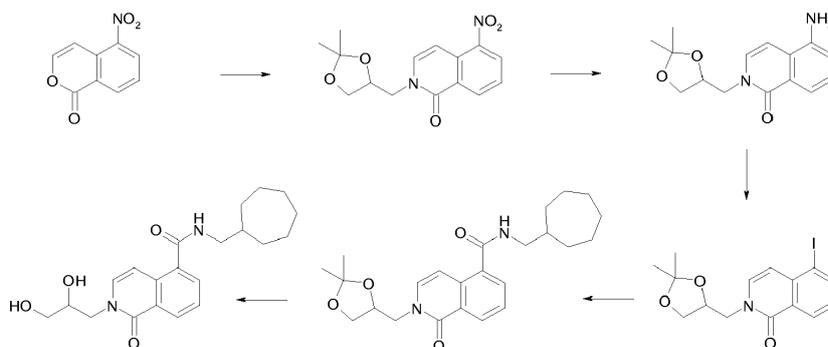
10

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 1,2, 7,3 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,41 (a, 1H), 4,43 (a, 1H), 4,09-3,99 (m, 1H), 3,51 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 2,43 (a, 1H), 1,79-1,49 (m, 14H), 1,15 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,81 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

EM m/z (M+H) 401,0

**Procedimiento G**

20 (Compuesto 2039, no inventivo)

**Cicloheptilmetil-amida del ácido 2-(2,3-dihidroxi-propil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-5-carboxílico****a. 2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-5-nitroisoquinolin-1(2H)-ona**

25 Se calentaron 5-nitro-isocromen-1-ona (8 g, 0,04 mol) y (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanamina (5 g, 0,04 mol) a reflujo en metanol (40 ml, 1 mol) durante 2 horas. Los volátiles se retiraron a través de un evaporador rotatorio, y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna ultrarrápida (330 g de gel de sílice, EtOAc al 0-50 %/Hexano), dando un sólido de color amarillo brillantes. EM m/z (M+H) 305,1.

**b. 5-Amino-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)isoquinolin-1(2H)-ona**

30 Se agitó 2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-5-nitroisoquinolin-1(2H)-ona (7,3 g, 0,024 mol) con paladio al 10 % en peso sobre carbonato de calcio (1 g, 0,005 mol) en metanol (100 ml, 2 mol) en una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 1 h a temperatura ambiente. El catalizador se filtró, el filtrado se concentró a sequedad, se purificó por cromatografía ultrarrápida (120 g de gel de sílice, MeOH al 0-10 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), dando un sólido de color blanco.

EM m/z (M+H) 276,2.

c. 2-((2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-5-yodoisoquinolin-1(2H)-ona

Se añadió 5-amino-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)isoquinolin-1(2H)-ona (4,2 g, 0,015 mol) a una solución de nitrito sódico (4 g, 0,06 mol) en dimetilsulfóxido (80 ml, 1 mol) a 35 °C. Se añadió yoduro ácido acuoso (8 ml, 0,06 mol) en dimetilsulfóxido (80 ml, 1 mol), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción enfriada se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 ml). Los extractos combinados de cloruro de metileno se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (40 g de gel de sílice, EtOAc al 0-50 %/Hexano), dando un sólido de color amarillo claro. EM m/z (M+H) 385,6

d. N-(cicloheptilmetil)-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-carboxamida

Un vial de proceso de 5 ml se cargó con 2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-5-yodoisoquinolin-1(2H)-ona (200 mg, 0,0005 mol) cicloheptilmetanamina (200 mg, 0,002 mol), molibdeno hexacarbonilo (100 mg, 0,0005 mol), acetato de paladio (10 mg, 0,00005 mol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (200 mg, 0,002 mol) y 1,4-dioxano (3 ml, 0,04 mol). El recipiente se cerró herméticamente al aire y se expuso a calentamiento por microondas a 110 °C durante 15 min. Después de enfriar a TA, la mezcla se concentró, se disolvió en una pequeña cantidad de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (12 g de gel de sílice, EtOAc al 0-50 %/Hexano), dando el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. EM m/z (M+H) 413,1.

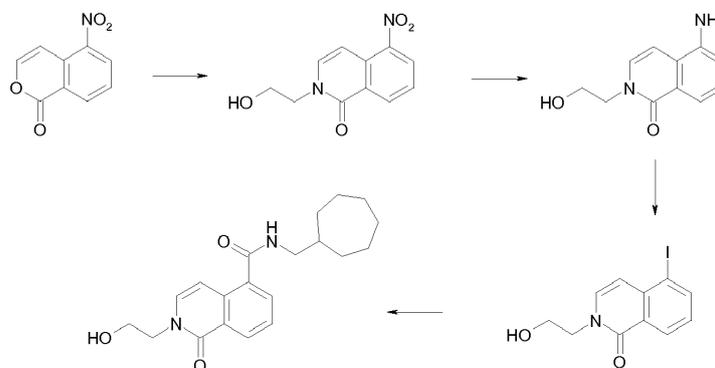
e. N-(cicloheptilmetil)-2-(2,3-dihidroxipropil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-carboxamida

Se agitaron N-(cicloheptilmetil)-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-carboxamida (110 mg, 0,00028 mol), cloruro ácido (5 ml, 0,006 mol) como una solución 2 M en éter y cloruro de metileno (5 ml, 0,08 mol) a temperatura ambiente durante 2 horas. Los volátiles se retiraron al vacío, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (12 g de gel de sílice, MeOH al 0-10 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,54 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 1,3, 7,3 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,98 (a, 1H), 4,21 (dd, J = 5,5, 17,8 Hz, 2H), 4,05-4,03 (m, 1H), 3,55 (dd, J = 1,6, 4,8 Hz, 2H), 3,36 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,83-1,27 (m, 13H). EM m/z (M+H) 373,1

25 **Procedimiento H**

(Compuesto 2041, no inventivo)

**Cicloheptilmetil-amida del ácido 2-(2-hidroxi-etil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-5-carboxílico**



a. 2-(2-hidroxi-etil)-5-nitroisoquinolin-1(2H)-ona

Se suspendió 5-nitro-isocromen-1-ona (3,60 g, 0,0170 mol) en MeOH (40 ml), se añadió etanolamina (3,11 g, 0,0508 mol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 h en una atmósfera de nitrógeno. Se enfrió a temperatura ambiente y se añadió Et<sub>3</sub>N (5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El sólido formado de este modo se retiró por filtración (se obtuvo un sólido de color amarillo como el producto deseado, 0,9 g). El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, el disolvente se retiró, dando el producto en forma de un sólido de color amarillo (1,3 g).

b. 5-Amino-2-(2-hidroxi-etil)isoquinolin-1(2H)-ona

En un matraz de fondo redondo de 500 ml se combinó 2-(2-hidroxi-etil)-5-nitroisoquinolin-1(2H)-ona (2,0 g, 0,0085 mol) paladio sobre C (0,09 g, 0,0008 mol) y metanol (100 ml, 2 mol). El recipiente se cargó con hidrógeno, se evacuó tres veces y se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 1 atm durante una noche. La mezcla se filtró sobre Celite y el filtrado se retiró a presión reducida, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

c. 2-(2-hidroxi-etil)-5-yodoisoquinolin-1(2H)-ona

- 5 Se añadió 5-amino-2-(2-hidroxi-etil)isoquinolin-1(2H)-ona (1,62 g, 0,00793 mol) a una solución de nitrito sódico (2 g, 0,03 mol) en dimetilsulfóxido (40 ml, 0,5 mol) a 35 °C. Se añadió yoduro ácido acuoso (4 ml, 0,03 mol) en dimetilsulfóxido (40 ml, 0,5 mol), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción enfriada se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 ml). Los extractos combinados de cloruro de metileno se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se redujeron al vacío. La mezcla se purificó por cromatografía en columna usando un gradiente de acetato de etilo:hexanos (0-100). Las fracciones puras combinadas se redujeron al vacío, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

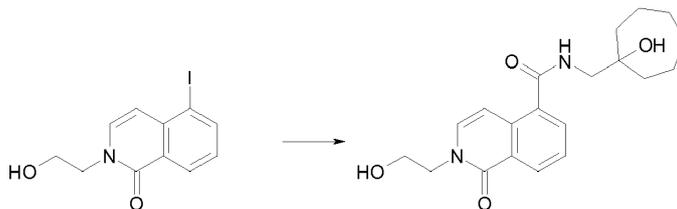
d. N-(Cicloheptilmetil)-1,2-dihidro-2-(2-hidroxi-etil)-1-oxoisoquinolin-5-carboxamida

- 10 En un recipiente de reacción para microondas de 5 ml se combinó 2-(2-hidroxi-etil)-5-yodoisoquinolin-1(2H)-ona (0,100 g, 0,000317 mol), cicloheptilmetanamina (100 mg, 0,0008 mol), molibdeno hexacarbonilo (80 mg, 0,0003 mol), acetato de paladio (7 mg, 0,00003 mol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,1 ml, 0,001 mol) y 1,4-dioxano (1 ml, 0,02 mol). El recipiente se expuso a calentamiento por microondas durante 15 min a 110 °C. El tubo de reacción se enfrió a temperatura ambiente y los volátiles se eliminaron a presión reducida. La mezcla se purificó directamente por cromatografía en columna usando un gradiente de metanol:cloruro de metileno (0-10 %). Las fracciones puras combinadas se redujeron al vacío, produciendo un sólido de color blanco que se purificó de nuevo por HPLC, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,55 (t, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,517 (t, 1H), 7,446 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 4,88 (t, 1H), 4,014 (t, 2H), 3,66 (c, 2H), 3,123 (t, 2H), 1,79-1,34 (m, 11H), 1,2615-1,149 (m, 2H)

20 **Procedimiento J**

(Compuesto 2048, no inventivo)

**(1-Hidroxi-cicloheptilmetil)-amida del ácido 2-(2-hidroxi-etil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-5-carboxílico**

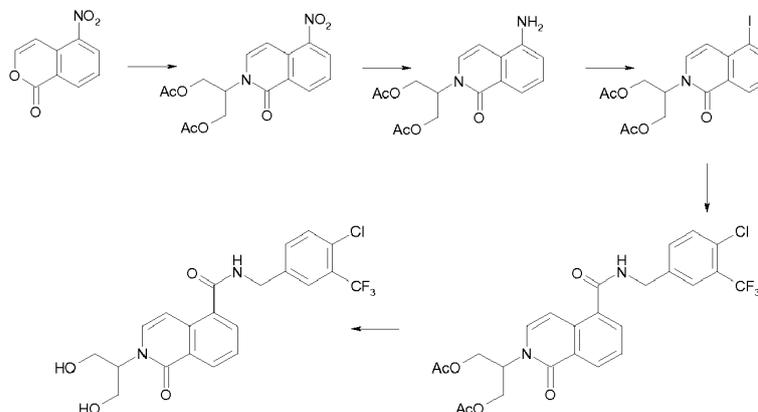


a. 1,2-Dihidro-N-((1-hidroxicicloheptil)metil)-2-(2-hidroxi-etil)-1-oxoisoquinolin-5-carboxamida

- 25 En una vial de reacción para microondas de 5 ml se combinó 2-(2-hidroxi-etil)-5-yodoisoquinolin-1(2H)-ona (200 mg, 0,000635 mol), 1-(aminometil)cicloheptanol (273 mg, 0,00190 mol) molibdeno hexacarbonilo (168 mg, 0,000635 mol) acetato de paladio (10 mg, 0,00006 mol) 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,285 ml, 0,00190 mol) y 1,4-dioxano (3 ml, 0,03 mol). La mezcla se sometió a calentamiento por microondas a 80 °C durante 10 minutos. Se añadió metanol (1,5 ml) y la mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa y el filtrado se concentró. La mezcla se purificó por HPLC prep. usando una columna Phenomenex C18 Axia rellena a pH 12. Las fracciones puras combinadas se redujeron al vacío, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL/EM M+H = 359,3. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,36-8,26 (m, 2H), 7,81-7,78 (dd, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 6,813 (d, 1H), 4,892 (t, 1H), 4,325 (t, 1H), 4,016 (t, 1H), 3,66 (t, 1H), 3,285 (d, 1H), 1,69-1,44 (m, 10H), 1,414-1,317 (m, 2H)

**Procedimiento K**

(Compuesto 2053)

**4-Cloro-3-trifluorometil-bencilamida del ácido 2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-5-carboxílico**

5

**a. Diacetato de 2-(5-nitro-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)propano-1,3-diilo**

Se calentaron 5-nitro-isocromen-1-ona (4,2 g, 0,022 mol) y serinol (2,0 g, 0,022 mol) a reflujo en metanol (40 ml, 1 mol) durante 1 hora. El análisis por TLC mostró que todo el material de partida se había consumido, a la mezcla se le añadió trietilamina (20 ml, 0,1 mol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. Los volátiles se retiraron a través de un evaporador rotatorio, y el residuo se diluyó con cloruro de metileno (100 ml, 2 mol). Después, se añadió anhídrido acético (9 g, 0,09 mol) y 4-dimetilaminopiridina (30 mg, 0,0002 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los volátiles se retiraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (120 g de gel de sílice, EtOAc al 0-50 %/Hexano), dando un aceite de color amarillo. EM m/z (M+H) 349,1.

**b. Diacetato de 2-(5-amino-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)propano-1,3-diilo**

Se agitó diacetato de 2-(5-nitro-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)propano-1,3-diilo (6,3 g, 0,018 mol) con paladio al 10 % en peso sobre carbonato de calcio (0,6 g, 0,003 mol) en etanol (100 ml, 2 mol) en una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 1 h a temperatura ambiente. El catalizador se filtró, el filtrado se concentró a sequedad, dando un aceite de color amarillo. EM m/z (M+H) 319,2

**c. Diacetato de 2-(5-yodo-1-oxoisoduinolin-2(1H)-il)propano-1,3-diilo**

Se añadió diacetato de 2-(5-amino-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)propano-1,3-diilo (4,2 g, 0,013 mol) a una solución de nitrato sódico (4 g, 0,05 mol) en dimetilsulfóxido (70 ml, 1 mol) a 35 °C. Se añadió yoduro ácido acuoso (7 ml, 0,05 mol) en dimetilsulfóxido (70 ml, 1 mol), la mezcla se agitó a 35 °C durante 45 minutos. La mezcla enfriada se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat., se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml x 3), se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (12 g de gel de sílice, EtOAc al 50-100 %/Hexano), dando el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo. EM m/z (M+H) 430,1.

**d. Diacetato de 2-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)bencilcarbamoil)-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)propano-1,3-diilo**

Un vial de proceso de 5 ml se cargó con diacetato de 2-(5-yodo-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)propano-1,3-diilo (200 mg, 0,0004 mol), (4-cloro-3-(trifluorometil)fenil) metanamina (200 mg, 0,001 mol), molibdeno hexacarbonilo (90 mg, 0,0004 mol), acetato de paladio (8 mg, 0,00004 mol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (200 mg, 0,001 mol) y 1,4-dioxano (2 ml, 0,02 mol). El recipiente se cerró herméticamente al aire y se expuso a calentamiento por microondas durante 15 min a 110 °C. Posteriormente, el tubo de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y la mezcla se concentró y se disolvió en un pequeño volumen de diclorometano. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (12 g de gel de sílice, EtOAc al 50-100 %/Hexano), dando el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo. EM m/z (M+H) 538,9

**e. N-(4-cloro-3-(trifluorometil)bencil)-2-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-carboxamida**

Se agitaron diacetato de 2-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)bencilcarbamoil)-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)propano-1,3-diilo (100 mg, 0,0002 mol), carbonato potásico (80 mg, 0,0006 mol) y metanol (2 ml, 0,05 mol) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (12 g de gel de sílice, MeOH al 0-10 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), dando un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,18 (a,1H), 8,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,86-7,82 (m, 2H), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,55-7,27 (m, 2H), 6,79 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,95-4,89 (m, 3H), 4,56 (d, J = 5,9 Hz,

40

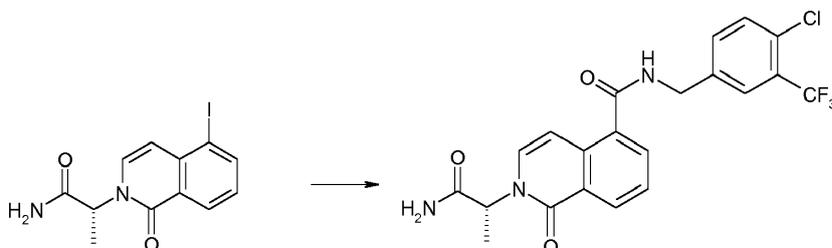
2H), 3,75-3,71 (m, 4H).

EM m/z (M+H) 455,2.

### Procedimiento L

(Compuesto 2058)

#### 5 4-Cloro-3-trifluorometil-bencilamida del ácido 2-((R)-1-carbamoil-etil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-5-carboxílico



##### a. (R)-2-(1-Amino-1-oxopropan-2-il)-N-(4-cloro-3-(trifluorometil)bencil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-carboxamida

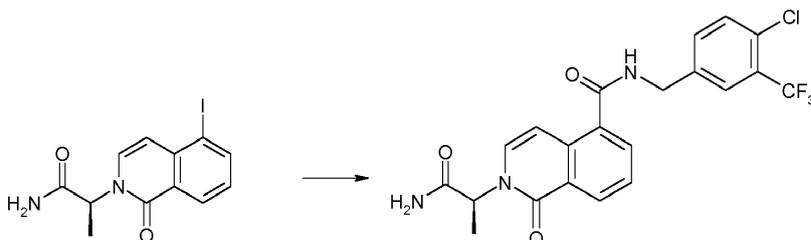
10 Un vial de proceso de 5 ml se cargó con (R)-2-(5-yodo-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)propanamida (100 mg, 0,0003 mol), (4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)metanamina (100 mg, 0,0006 mol), molibdeno hexacarbonilo (80 mg, 0,0003 mol), acetato de paladio (6 mg, 0,00003 mol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (100 mg, 0,0009 mol) y 1,4-dioxano (0,7 ml, 0,009 mol). El recipiente se cerró herméticamente al aire y se expuso a calentamiento por microondas a 110 °C durante 15 min. Después de enfriar a TA, la mezcla se concentró, se disolvió en una pequeña cantidad de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (12 g de gel de sílice, EtOAc al 0-100 %/Hexano), dando el producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,97-6,93 (m, 2H), 6,87-6,64 (m, 4H), 6,57 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,66 (c, J = 7,3 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 2,68-2,60 (m, 2H), 0,78 (d, J = 7,3 Hz, 3H). EM m/z (M+H) 452,0.

### Procedimiento M

20 (Compuesto 2059)

#### 4-Cloro-3-trifluorometil-bencilamida del ácido 2-((S)-1-carbamoil-etil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-5-carboxílico



##### a. (S)-2-(1-Amino-1-oxopropan-2-il)-N-(4-cloro-3-(trifluorometil)bencil)-1-oxo-1,2-di hidroisoquinolin-5-carboxamida

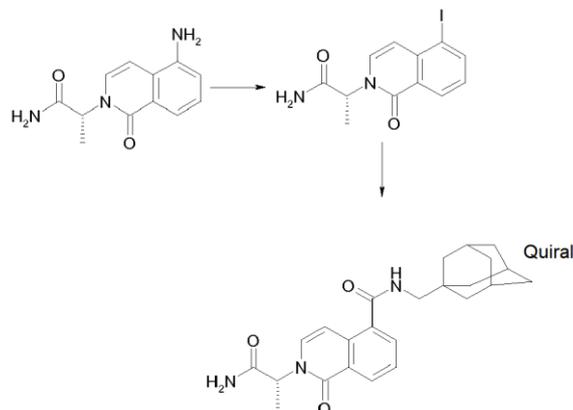
25 Un vial de proceso de 5 ml se cargó con (S)-2-(5-yodo-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)propanamida (100 mg, 0,0004 mol), (4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)metanamina (200 mg, 0,001 mol), molibdeno hexacarbonilo (90 mg, 0,0004 mol), acetato de paladio (8 mg, 0,00004 mol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (200 mg, 0,001 mol) y 1,4-dioxano (2 ml, 0,02 mol). El recipiente se cerró herméticamente al aire y se expuso a calentamiento por microondas durante 15 min a 110 °C. Posteriormente, el tubo de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y la mezcla se concentró y se disolvió en un pequeño volumen de diclorometano. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (12 g de gel de sílice, EtOAc al 50-100 %/Hexano), dando el producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

30 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,97-6,93 (m, 2H), 6,87-6,64 (m, 4H), 6,57 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,66 (c, J = 7,3 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 2,68-2,60 (m, 2H), 0,78 (d, J = 7,3 Hz, 3H). EM m/z (M+H) 452,3.

35

**Procedimiento N**

(Compuesto 2064, no inventivo)

**(Adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 2-((R)-1-carbamoil-etil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-5-carboxílico**5 a. (R)-2-(5-Yodo-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)propanamida

Se añadió (R)-2-(5-amino-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)propanamida (770 mg, 0,0033 mol) a una solución de nitrito  
 sódico (900 mg, 0,01 mol) en dimetilsulfóxido (50 ml, 0,7 mol) a 35 °C. Se añadió yoduro ácido acuoso (4 ml,  
 0,03 mol) en dimetilsulfóxido (50 ml, 0,7 mol). La mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 1 hora. La mezcla de  
 10 reacción enfriada se neutralizó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. saturado y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 20 ml). Los  
 extractos combinados de cloruro de metileno se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. El  
 disolvente se retiró al vacío y el residuo se sometió a cromatografía sobre 12 g de columna de gel de sílice (EtOAc al  
 0-50 %/Hexano), dando el producto deseado en forma de un aceite de color pardo. EM m/z (M+H) 343,1

b. (Adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 2-((R)-1-carbamoil-etil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-5-carboxílico

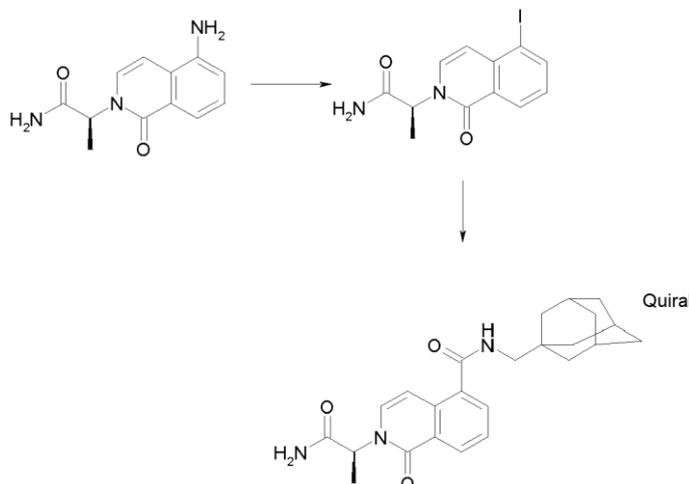
Un vial de proceso de 5 ml se cargó con (R)-2-(5-yodo-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)propanamida (250 mg,  
 0,00073 mol), 1-adamantanemetilamina (400 mg, 0,002 mol), molibdeno hexacarbonilo (200 mg, 0,0007 mol),  
 15 acetato de paladio (20 mg, 0,00007 mol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (300 mg, 0,002 mol) y 1,4-dioxano  
 (3 ml, 0,04 mol). El recipiente se cerró herméticamente al aire y se expuso a calentamiento por microondas durante  
 15 min a 110 °C. Posteriormente, el tubo de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y la mezcla se concentró y  
 se disolvió en un pequeño volumen de diclorometano. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna  
 20 ultrarrápida (12 g de gel de sílice, EtOAc al 50-100 %/Hexano), dando el producto deseado en forma de un sólido de  
 color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 1,3, 7,3 Hz, 1H), 7,51 (t, 8,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,8  
 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,3 (a, 1H), 5,93 (a, 1H), 5,73 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 5,33 (a, 1H), 3,26-3,16 (m, 2H),  
 2,09-2,02 (m, 3H), 1,76-1,57 (m, 15H).

25 EM m/z (M+H) 408,0

**Procedimiento O**

(Compuesto 2065, no inventivo)

**(Adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 2-((S)-1-carbamoil-etil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-5-carboxílico**5 **a. (S)-2-(5-Yodo-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)propanamida**

Se añadió (S)-2-(5-amino-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)propanamida (320 mg, 0,0014 mol) a una solución de nitrito  
 sódico (400 mg, 0,006 mol) en dimetilsulfóxido (20 ml, 0,3 mol) a 35 °C. Se añadió yoduro ácido acuoso (2 ml,  
 0,01 mol) en dimetilsulfóxido (20 ml, 0,3 mol). La mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 1 hora. La mezcla de  
 10 reacción enfriada se neutralizó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. saturado y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 20 ml). Los  
 extractos combinados de cloruro de metileno se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. El  
 disolvente se retiró al vacío y el residuo se sometió a cromatografía sobre 25 g de columna de gel de sílice (EtOAc al  
 0-50 %/Hexano), dando el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo.

EM m/z (M+H) 343,1

15 **b. (Adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 2-((S)-1-carbamoil-etil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-5-carboxílico**

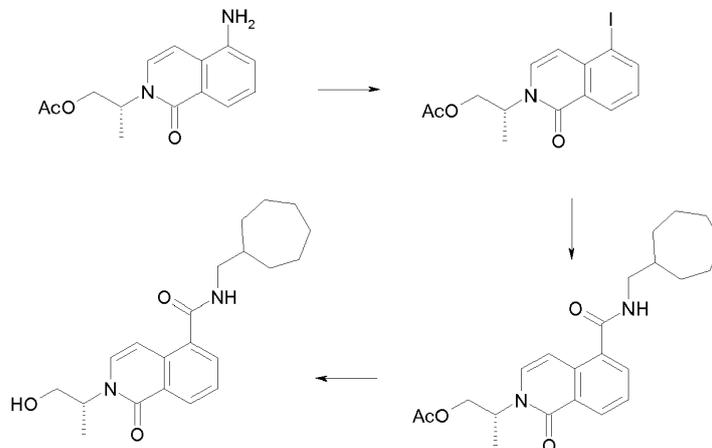
Un vial de proceso de 5 ml se cargó con (S)-2-(5-yodo-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)propanamida (90 mg, 0,0003 mol),  
 1-adamantanemetilamina (90 mg, 0,0005 mol), molibdeno hexacarbonilo (90 mg, 0,0004 mol), acetato de paladio  
 (8 mg, 0,00004 mol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (80 mg, 0,0005 mol) y 1,4-dioxano (2 ml, 0,02 mol). El  
 recipiente se cerró herméticamente al aire y se expuso a calentamiento por microondas durante 15 min a 110 °C.  
 Posteriormente, el tubo de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y la mezcla se concentró y se disolvió en un  
 20 pequeño volumen de diclorometano. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (12 g  
 de gel de sílice, EtOAc al 50-100 %/Hexano) y después HPLC Prep., dando el producto deseado en forma de un  
 sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 1,3, 7,3 Hz, 1H), 7,51 (t, 8,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,8  
 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,3 (a, 1H), 5,93 (a, 1H), 5,73 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 5,33 (a, 1H), 3,26-3,16 (m, 2H),  
 2,09-2,02 (m, 3H), 1,76-1,57 (m, 15H).

25 EM m/z (M+H) 408,1

**Procedimiento P**

(Compuesto 2069, no inventivo)

**Cicloheptilmetil-amida del ácido 2-((R)-2-hidroxi-1-metil-etil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-5-carboxílico**5 **a. (R)-2-(5-Yodo-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-propil éster del ácido acético**

Se añadió (R)-2-(5-amino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-propil éster del ácido acético (790 mg, 0,0030 mol) a una solución de nitrito sódico (800 mg, 0,01 mol) en dimetilsulfóxido (10 ml, 0,1 mol) a temperatura ambiente. Se añadió yoduro ácido acuoso (4 ml, 0,03 mol) en dimetilsulfóxido (10 ml, 0,1 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción enfriada se neutralizó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. saturado y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 100 ml). Los extractos combinados de cloruro de metileno se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se sometió a cromatografía sobre 40 g de columna de gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/Hexano), dando el producto deseado en forma de un aceite de color pardo. EM m/z (M+H) 371,9

15 **b. Acetato de (R)-2-(5-(cicloheptilmetilcarbamoil)-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)propilo**

Un vial de proceso de 5 ml se cargó con (R)-2-(5-yodo-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-propil éster del ácido acético (200 mg, 0,0005 mol) cicloheptilmetanamina (100 mg, 0,001 mol), molibdeno hexacarbonilo (100 mg, 0,0005 mol), acetato de paladio (10 mg, 0,00005 mol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (200 mg, 0,002 mol) y 1,4-dioxano (2 ml, 0,02 mol). El recipiente se cerró herméticamente al aire y se expuso a calentamiento por microondas a 110 °C durante 15 min. Después de enfriar a TA, la mezcla se concentró, se disolvió en una pequeña cantidad de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (12 g de gel de sílice, EtOAc al 0-50 %/Hexano), dando el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. EM m/z (M+H) 399,1.

20 **c. (R)-N-(Cicloheptilmetil)-2-(1-hidroxiopropan-2-il)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-carboxamida**

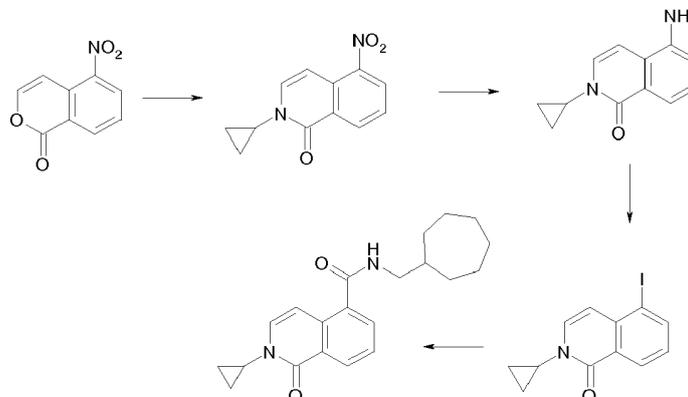
Se agitaron acetato de (R)-2-(5-(cicloheptilmetilcarbamoil)-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)propilo (170 mg, 0,00043 mol) y carbonato potásico (100 mg, 0,0008 mol) en metanol (5 ml, 0,1 mol) a temperatura ambiente durante una noche. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (12 g de gel de sílice, MeOH al 0-10 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), dando un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,46 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 1,2, 7,3 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,84, 1H), 7,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,09 (a, 1H), 5,13-5,12 (m, 1H), 3,95-3,82 (m, 2H), 3,35 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,83-1,27 (m, 16H). EM m/z (M+H) 355,1.

30

**Procedimiento Q**

(Compuesto 2070, no inventivo)

**Cicloheptilmetil-amida del ácido 2-ciclopropil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-5-carboxílico**5 **a. 2-Ciclopropil-5-nitro-2H-isoquinolin-1-ona**

Se calentaron 5-nitro-isocromen-1-ona (5 g, 0,03 mol), ciclopropilamina (2 g, 0,04 mol) a reflujo en metanol (50 ml, 1 mol) durante 2 horas y después con agitación a temperatura ambiente durante una noche. El sólido de color amarillo resultante se recogió por filtración. Los volátiles se retiraron al vacío, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (120 g de gel de sílice, EtOAc al 0-20 %/Hexano), dando un sólido de color amarillo. EM m/z (M+H) 231,3.

10 **b. 5-Amino-2-ciclopropilisoquinolin-1(2H)-ona**

A una suspensión de 2-ciclopropil-5-nitro-2H-isoquinolin-1-ona (3,7 g, 0,015 mol) en Etanol (80 ml, 1 mol) se le añadió cloruro de amonio (8 g, 0,2 mol) en Agua (80 ml, 4 mol) y la reacción se calentó a 85 °C y después se añadió hierro (4 g, 0,06 mol). La reacción comenzó a volverse oscura y se volvió completamente de color pardo. La reacción se calentó durante 1 h. El análisis por CL/EM mostró que no quedaba material de partida y únicamente un pico, dando el PM deseado. La reacción se retiró del baño de aceite y se añadieron 150 ml de cloruro de metileno en el matraz. Las fases de mezcla se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera. La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se redujo al vacío, produciendo un sólido de color amarillo-naranja. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d) δ 7,41 (d, J = 7,95 Hz, 1H), 7,19-7,13 (m, 2H), 6,84 (d, 7,83 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 7,78 Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 3,34-3,28 (m, 1H), 1,00-0,95 (m, 2H), 0,84-0,80 (m, 2H). EM m/z (M+H) 201,3.

20 **c. 2-Ciclopropil-5-yodoisoquinolin-1(2H)-ona**

Se añadió 5-amino-2-ciclopropilisoquinolin-1(2H)-ona (2,0 g, 0,0095 mol) a una solución de nitrito sódico (3 g, 0,04 mol) en dimetilsulfóxido (100 ml, 2 mol) a temperatura ambiente. Se añadió yoduro ácido acuoso (10 ml, 0,08 mol) en dimetilsulfóxido (100 ml, 2 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. saturado y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 200 ml). Los extractos combinados de cloruro de metileno se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se sometió a cromatografía sobre 120 g de columna de gel de sílice (EtOAc al 0-25 %/Hexano), dando el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. EM m/z (M+H) 312,2.

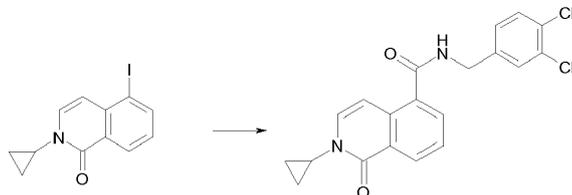
30 **d. N-(Cicloheptilmetil)-2-ciclopropil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-carboxamida**

Un vial de proceso de 5 ml se cargó con 2-ciclopropil-5-yodoisoquinolin-1(2H)-ona (100 mg, 0,0004 mol), cicloheptilmetanamina (100 mg, 0,001 mol), molibdeno hexacarbonilo (90 mg, 0,0004 mol), acetato de paladio (8 mg, 0,00004 mol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (200 mg, 0,001 mol) y 1,4-dioxano (2 ml, 0,02 mol). El recipiente se cerró herméticamente al aire y se expuso a calentamiento por microondas durante 15 min a 110 °C. Posteriormente, el tubo de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y la mezcla se concentró y se disolvió en un pequeño volumen de diclorometano. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (12 g de gel de sílice, EtOAc al 30 %/Hexano), dando el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 1,1, 7,3 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,02 (a, 1H), 3,37-3,32 (m, 3H), 1,83-0,94 (m, 17H). EM m/z (M+H) 339,3.

40

**Procedimiento R**

(Compuesto 2072)

**3,4-Dicloro-bencilamida del ácido 2-ciclopropil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-5-carboxílico****5 a. 2-Ciclopropil-N-(3,4-diclorobencil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-carboxamida**

Un vial de proceso de 5 ml se cargó con 2-ciclopropil-5-yodoisoquinolin-1(2H)-ona (100 mg, 0,0004 mol), 3,4-dicloro-bencilamina (200 mg, 0,001 mol), molibdeno hexacarbonilo (90 mg, 0,0004 mol), acetato de paladio (8 mg, 0,00004 mol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (200 mg, 0,001 mol) y 1,4-dioxano (2 ml, 0,02 mol). El recipiente se cerró herméticamente al aire y se expuso a calentamiento por microondas durante 15 min a 110 °C. Posteriormente, el tubo de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y la mezcla se concentró y se disolvió en un pequeño volumen de diclorometano. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (12 g de gel de sílice, EtOAc al 50 %/Hexano) y después HPLC prep., dando el producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,47 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,52 (a, 1H), 4,64 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,33 (a, 1H), 1,17-1,12 (m, 2H), 0,91-0,86 (m, 2H). EM m/z (M+H) 387,2.

**Ejemplo 1**

El receptor P2X<sub>7</sub> se expresa fuertemente en líneas celulares derivadas de macrófagos, incluyendo, pero sin limitación, J774 (línea de macrófagos de ratón, American Type Culture Collection (ATCC), Rockville, MD, ATCC TIB-67), P388 (línea celular de ratón, ATCC CCL-46), P815 (línea derivada de mastocitos de mastocitoma de ratón, ATCC TIB-64), THP-1 (línea celular derivada de monocitos humanos, ATCC TIB202) y U937 (línea celular humana derivada de linfoma histiocítico, inducible para diferenciación de monocitos, ATCC CRL-1593.2) y en cultivos de macrófagos aislados. Se aislaron macrófagos humanos o de animal no humano usando el procedimiento indicado a continuación.

El receptor P2Z/ P2X<sub>7</sub> puede caracterizarse midiendo la apertura del canal, por ejemplo, el flujo de iones, y/o evaluando la formación de poros, incluyendo mediante el control de la captación de colorante o de la lisis celular en células que expresan este receptor de manera natural. Los compuestos tales como ATP, 2' y 3'-(O)-(4-benzoil benzoil) ATP (BzATP) efectúan la formación de poros en la membrana plasmática de estas células, particularmente a bajas concentraciones de ión divalente extracelular (Buisman y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:7988 (1988); Zambon y col., Cell. Immunol 156:458 (1994); Hickman y col. Blood 84:2452 (1994)). Puede verse cómo los colorantes de alto tamaño molecular, incluyendo el colorante de propidio YO-PRO-1, entran en las líneas celulares derivadas de macrófagos durante los registros celulares (Hickman y col., Blood 84:2452 (1994); Wiley y col., Br J Pharmacol 112:946 (1994); Steinberg y col., J Biol Chem 262:8884 (1987)). También puede controlarse el bromuro de etidio (una sonda de ADN fluorescente), observándose un aumento en la fluorescencia del bromuro de etidio unido al ADN intracelular. La expresión de rP2X<sub>7</sub> recombinante de rata o de ser humano en células, incluyendo células HEK293, y en ovocitos de *Xenopus* demuestra el flujo hacia el interior y la formación de poros mediante registros de células completas y fluorescencia de YO-PRO-1 (Suprenant y col., Science 272:735 (1996); Rassendren y col., J Biol Chem 272:5482 (1997)).

Los compuestos de la invención pueden ensayarse respecto de su actividad antagonista en el receptor P2X<sub>7</sub>. Las pruebas que se pueden desarrollar incluyen y se seleccionan entre: (i) experimentos electrofisiológicos; (ii) fluorescencia de YO-PRO1; (iii) fluorescencia de bromuro de etidio; y (iv) liberación de IL-1β de macrófagos estimulados, incluyendo como se describe a continuación. Los compuestos pueden ensayarse *in vivo* en modelos animales, incluyendo en modelos de inflamación (por ejemplo, modelo de edema de la pata, artritis inducida por colágeno, modelo EAE de EM).

**Aislamiento de macrófagos humanos**

Se preparan cultivos de macrófagos derivados de monocitos humanos o de animal no humano tal como se describe por Blanchard y col. (Blanchard y col., J Cell Biochem 57:452 (1995); Blanchard y col., J Immunol 147:2579 (1991)). Brevemente, se aíslan monocitos a partir de concentrados de leucocitos obtenidos de un voluntario sano. Los leucocitos se suspenden en medio RPMI 1460 (Life Technologies, Inc.) con suero al 20% (humano para células humanas), glutamina 2 mM, HEPES 5 mM, y 100µg/ml de estreptomina. Se deja que las células se adhieran a los matraces durante 1-2 h, tras lo cual las células no adherentes se eliminan por lavado. Las células adherentes se cultivan durante 7-14 d en este medio más interferón-γ (humano para células humanas) (1000 unidades/ml). Los

macrófagos se recuperan del matraz de cultivo pipeteando con suero salino tamponado con fosfato frío y se emplacan en cubreobjetos de vidrio para los experimentos electrofisiológicos u otros llevados a cabo 12-24 h después.

## Ejemplo 2

### 5 Experimentos electrofisiológicos

Se efectúan registros de célula completa usando el amplificador de parche-pinza EPC9 y los programas de adquisición Pulse (HEKA, Lambrecht, Alemania). Los registros de células completas se obtienen a partir de células, por ejemplo, células J774A.1 (American Type Culture Collection, Rockville, MD, ATCC TIB-677); los agonistas se aplican durante periodos de 1 a 3 s mediante un sistema de suministro de flujo rápido de tubo en U [E.M. Fenwick, A. Marty, E. Neher, J. Physiol. (Londres) 331, 577 (1982)]. La solución interna de la pipeta es aspartato de cesio o aspartato de potasio 140 mM, NaCl 20 mM, EGTA 10 mM, y Hepes 5 mM; la solución externa normal es NaCl 145 mM, KCl 2 mM, CaCl<sub>2</sub> 2 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, Hepes 10 mM, y glucosa 12 mM. La solución externa divalente baja es CaCl<sub>2</sub> 0,3 mM nominalmente sin magnesio. Se construyen curvas de respuesta a la concentración en solución divalente baja registrando las corrientes en respuesta a aplicaciones de 1 s de agonista a intervalos de 8 min con solución externa normal presente durante 6 min antes de cada aplicación. Este protocolo es necesario para prevenir el desarrollo de corrientes hacia el interior sostenidas.

Los potenciales de reversión ( $E_{rev}$ ) se obtienen mediante la aplicación de ATP (300  $\mu$ M) o de BzATP (30  $\mu$ M) (controles), o del compuesto que se está ensayando, mientras que la membrana se mantiene a diversos potenciales o mediante aplicación de rampas de voltaje de -120 a 30 o 50 mV. Las relaciones de permeabilidad se calculan a partir de  $E_{rev}$  calculando en primer lugar  $\alpha$  ( $= P_{Na}/P_K$  donde P es la permeabilidad) para las concentraciones interna (i) y externa (o)  $[Na]_i = 20$  mM,  $[Na]_o = 145$  mM,  $[K]_o = 0$  mM, y  $[K]_i = 140$  mM a partir de  $\alpha = ([145/\exp(E_{rev}F/RT)] - 20)/140$  (donde F es la constante de Faraday, R es la constante de los gases, y T es la temperatura absoluta). Otros valores de  $P_x/P_{Na}$ , cuando  $[X]_o = 145$  mM,  $[Na]_i = 20$  mM,  $[K]_i = 140$  mM, y  $[Na]_o = [K]_o = [X]_i = 0$  mM, se calculan a partir de  $P_x/P_{Na} = [(exp)E_{rev}F/RT] / (20 + 140\alpha)/145$ . En orden de tamaño, X es cesio, metilamina, tris(hidroximetil)-aminometano, tetraetilamonio, y N-metil-D-glucamina. La solución interna también contiene EGTA 10 mM y Hepes 5 mM. Las soluciones externas también contienen glucosa 10 mM y concentraciones bajas o altas de cationes divalentes; el pH se mantiene a 7,3 con HCl, histidina, o Hepes, según sea necesario, y la osmolaridad de todas las soluciones es de 295 a 315.

## Ejemplo 3

### 30 Fluorescencia de YO-PRO1

Se usa el sistema Photonics Imaging (IDEA) para las mediciones microscópicas de fluorescencia (Photonics, Planegg, Alemania). Se colocan portaobjetos en la gradilla de un microscopio invertido Zeiss Axiovert 100 o equivalente y se observan con inmersión en aceite con un objetivo de fluorescencia de 40X. Se añade YO-PRO-1 (10  $\mu$ M; Molecular Probes, Eugene, OR) al fluido de superfusión durante los registros electrofisiológicos de 3 a 6 min antes de cambiar a solución divalente baja y se elimina por lavado tras volver a la solución divalente normal, tras lo cual se acciona la lámpara de fluorescencia y se examinan las células con un filtro de isotiocianato de fluoresceína. Se mide la fluorescencia de YO-PRO1 usando longitudes de onda de excitación/emisión de 491/509 nm. Las imágenes se obtienen a intervalos de 5-20s durante la superfusión continua (2ml/min) con YO-PRO1 y variando las concentraciones de ATP de control, BzATP o del compuesto que se va a ensayar. Para cada experimento, se obtiene el transcurso de tiempo de la fluorescencia de YO-PRO1 de 10-20 células individuales y después se promedia para obtener la señal de fluorescencia media. Los resultados se expresaron como señal media a los 3 min para rP2X<sub>7</sub>, y la señal a los 10 min se usa para P2X<sub>7</sub> y macrófagos humanos. Todos los experimentos se llevan a cabo a temperatura ambiente.

## Ejemplo 4

### 45 Bromuro de etidio

Los compuestos de la invención se ensayan respecto de su actividad antagonista en el receptor P2X<sub>7</sub> controlando la entrada de bromuro de etidio en las células que expresan el receptor P2X<sub>7</sub> al formarse los poros. La prueba se lleva a cabo en placas de microtitulación de fondo plano de 96 pocillos, los pocillos se cargan con 250  $\mu$ l de solución de ensayo que comprende 200  $\mu$ l de una suspensión de células que expresan P2X<sub>7</sub> (por ejemplo, células THP-1, células J774, etc.) ( $2,5 \times 10^6$  células/ml) que contiene bromuro de etidio  $10^{-4}$ M, 25  $\mu$ l de una solución de tampón alto en potasio que contiene BzATP  $10^{-5}$ M, y 25  $\mu$ l de una solución de tampón alto en potasio que contiene compuesto de ensayo. La placa se cubre con una lámina de plástico y se incuba a 37°C durante una hora. Entonces se lee la placa en un lector de placas de fluorescencia de Perkin-Elmer, excitación a 520 nm, emisión a 595 nm, ancho de las ranuras: Ex 15 nm, EM 20 nm. Con fines comparativos, se usan por separado BzATP (un agonista del receptor P2X<sub>7</sub>) y piridoxal 5-fosfato (un agonista del receptor P2X<sub>7</sub>) en la prueba como controles. A partir de las lecturas obtenidas, se calcula un valor de pCl<sub>50</sub> para cada compuesto de ensayo. Este valor es el logaritmo negativo de la concentración de compuesto de ensayo necesaria para reducir la actividad agonista de BzATP en un 50%.

**Ejemplo 5****Liberación de IL-1 $\beta$** 

Este ejemplo demuestra las pruebas de eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de la liberación mediada por P2X<sub>7</sub> de IL-1 $\beta$  por macrófagos activados por el péptido beta amiloide 1-42 del alzheimer.

**5 Aislamiento de células**

Se aislaron monocitos de células mononucleadas de sangre periférica (PBMC) del modo siguiente. Se dispone sangre completa directamente en columnas Histopak 1077-1 (Sigma Biochemicals) y se centrifuga a 800 x g durante 15 minutos. La banda de PBMC de células se retira a un tubo de cultivo nuevo de 50 ml y se diluye a 1:1 con tampón de lavado (suero salino tamponado con fosfato, pH 7,4, que contiene EDTA 2 mM y 5 mg/ml de BSA) seguido de centrifugación a 800 x g durante 5 minutos. Entonces se lavan las células mediante suspensión secuencial del sedimento celular en tampón de lavado y centrifugación a 600 x g durante 5 minutos. El proceso de lavado se repite hasta que el sobrenadante está libre de plaquetas contaminantes (en general, 5 a 6 lavados). Entonces se purifican los monocitos a partir de las PBMC mediante selección negativa usando un kit de aislamiento de monocitos (Miltenyi Biotec, Inc.) que contiene anticuerpos para células no monocíticas, haciendo pasar las células a través de una columna magnética para eliminar las células unidas a anticuerpos, y recogiendo el volumen de flujo pasante de monocitos. Los monocitos se lavan una vez con tampón de lavado y se siembran a 100.000 células por pocillo en 100  $\mu$ l de RPMI 1640 asérico en placas de 96 pocillos y se incuban durante 1 hora a 37 °C en una incubadora de cultivos de tejido con CO<sub>2</sub> al 5%/humedad del 95 %. Después de 1 hora, se reemplazó el medio con 100  $\mu$ l de medio de cultivo completo (RPMI 1640, suero humano de tipo AB al 10% (inactivado por calor), HEPES 25 mM, glutamina 2 mM, 50 U/ml de cada uno de penicilina y estreptomycin) y se incubaron durante toda la noche (16 horas).

**Pauta de dosificación**

Al día siguiente, se reemplazó el medio de cultivo con 100  $\mu$ l de medio de cultivo reciente en ausencia o presencia de péptido beta amiloide 1-42 humano (5  $\mu$ M) y se incubó a 37 °C en una incubadora de cultivos de tejido durante 5 horas con CO<sub>2</sub> al 5%/humedad del 95 %. Entonces se retiró y desechó el medio. Cada pocillo se lava una vez con suero salino equilibrado de Hanks (HBSS) que contiene CaCl<sub>2</sub> 1 mM seguido de la adición de 80  $\mu$ l de HBSS/CaCl<sub>2</sub>-compuesto inhibidor de la presente invención (solución madre 10x en HBSS/CaCl<sub>2</sub> hasta una concentración final de 23 nM y 206 nM) y se incubaron 15 minutos en la incubadora de cultivos de tejido seguido de la adición de 10  $\mu$ l de HBSS/CaCl<sub>2</sub> o de 10  $\mu$ l de benzoin ATP (BzATP; solución madre 3 mM en HBSS/ CaCl<sub>2</sub> para una concentración final de 300  $\mu$ M) y se incubaron durante 30 minutos adicionales en la incubadora de cultivos de tejido. Entonces se retiró el medio a placas de 96 pocillos nuevas para su almacenamiento a -70 °C hasta que se cuantificó el contenido de IL-1 $\beta$  mediante ELISA (de R&D Systems). Las células se lavaron una vez con HBSS/CaCl<sub>2</sub> seguido de la lisis de las células con 100  $\mu$ l de tampón de lisis enfriado en hielo (Tris 100 mM, pH 7,6, Triton X-100 al 1%, y 1 comprimido por cada 30 ml de inhibidor completo de proteasas TM de Roche Biochemicals, Inc). Los lisados celulares se almacenaron a -70° C hasta que se cuantificó la IL-1 $\beta$  mediante ELISA.

**35 Ejemplo 6****Modelos animales *in vivo***

**A. Este ejemplo ilustra la eficacia de los compuestos de la presente invención en el tratamiento de la esclerosis múltiple.**

Tal como se describe en el presente documento, se usó el modelo experimental de encefalitis autoinmunitaria (EAE) para demostrar dicha eficacia. Se emplearon los siguientes procedimientos en este modelo.

**Animales**

Se obtienen ratones SJL/J hembra de 8 semanas de edad de Jackson Laboratories.

**Antígenos**

Se obtiene proteína de proteolípido de mielona PLP 139-151) (HSLGKWLGHDPKF) (n.º de cat. H-2478) de BACHEM, Bioscience, Inc., 3700 Horizon Dr., King of Prussia, Pa. 19406, 1-610-239-0300 (teléfono), 1-610-239-0800 (fax).

Se obtiene adyuvante completo de Freund H37 Ra [1 mg/ml de *Mycobacterium Tuberculosis* H37 Ra] de Difco 1-800-521-0851 (n.º de cat. 3114-60-5, 6 X 10 ml).

También se obtiene *Mycobacterium Tuberculosis* de Difco, 1-800-521-0851 (n.º de cat. 3114-33-8, 6 x100 mg).

50

**Toxina de Pertussis**

Se obtiene *Bordetella Pertussis*, (polvo liofilizado que contiene PBS y lactosa) de List Biological Laboratories, 1-408-866-6363 (n.º de producto 180, 50 ug).

**Inducción de EAE en ratones**

5 Se disuelve el péptido PLP139-151 en solución de H<sub>2</sub>O:PBS (1:1) hasta una concentración de 7,5 mg/10 ml (para 75 µg de PLP por grupo) y se emulsiona con un volumen equivalente de CFA complementado con 40 mg/10 ml de *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra inactivada por calor. Se inyecta a los ratones por vía s.c. con 0,2 ml de emulsión de péptido en el flanco abdominal (0,1 ml en cada lado). En el mismo día y 72 horas después, se inyecta a los ratones por vía i.v. con 35 ng y 50 ng de toxina de *Bordetella Pertussis* al 100 %, respectivamente.

10 **Evaluación clínica**

ESTADIO 0: Normal.

ESTADIO 0,5: Cola parcialmente flácida.

ESTADIO 1: Cola completamente flácida.

ESTADIO 2: Reflejo de enderezamiento impedido.

15 ESTADIO 2,5: El reflejo de enderezamiento se retrasa (no lo suficientemente débil como para ser estadio 3).

ESTADIO 3: Parálisis parcial de las extremidades traseras.

ESTADIO 3,5: Una pata está completamente paralizada y una pata está parcialmente paralizada.

ESTADIO 4: Parálisis completa de las extremidades traseras.

ESTADIO 4,5: Las patas están completamente paralizadas y el animal está moribundo.

20 ESTADIO 5: Muerte a causa de la EAE.

**Trascursos clínicos de la EAE**

Fase aguda: Primer episodio clínico (Día 10-18)

Remisión: Fase de mejora clínica después de un episodio clínico; caracterizado por una reducción (>= un grado) en la puntuación clínica durante al menos dos días después del pico de puntuación de la fase aguda o de una recaída de la enfermedad.

25 Recaída: Aumento de al menos un grado en la puntuación clínica durante al menos dos días después de haber logrado la remisión.

Se esperará que los animales tratados con los compuestos de la presente invención muestren mejoras en las puntuaciones clínicas.

30 **B. Este ejemplo ilustra el protocolo para determinar la eficacia de los compuestos de la presente invención para el tratamiento del ictus usando un modelo animal.**

Se da acceso libre a agua y comida a ratas Sprague Dawley macho (Charles River) que pesan 280-320 g y se aclimatan durante un mínimo de 4 días antes de su uso en experimentos. Todas las ratas para su uso en estudio son sometidas a ayuno comenzando a las 3:00 pm el día antes de la cirugía, pero se les da acceso libre a agua. Antes de la cirugía se pesa a cada rata. Inicialmente, se induce la anestesia con isoflurano al 5% (Aerrane, Fort Dodge), combinado con O<sub>2</sub> al 30%, N<sub>2</sub>O al 70% durante 2-5 minutos. Entonces se coloca a la rata en un lecho de calentamiento de agua circulante y se le coloca un cono nasal para la respiración espontánea de los gases anestésicos. El isoflurano se reduce al 2%. Se inserta una sonda rectal y se mantiene la temperatura corporal a 36,5-37,5°C. Se rasura el pelo en todas las zonas quirúrgicas y se frota estas regiones con Betadine.

40 **Procedimiento quirúrgico**

Se coloca una sonda de músculo temporal en el músculo temporal derecho y se controla la temperatura cerebral. Se practica una incisión en la línea media del cuello de la parte superior del tórax de la rata. Se efectúa una disección y retracción cuidadosa de los músculos esternocleidomastoideo, digástrico y esternohioideo para exponer las arterias carótidas común derecha, interna y externa. Se aísla la arteria carótida común derecha con una sutura de seda 5-0. Durante la cirugía, se libera la sutura permitiendo la perfusión cada 2-4 minutos. También se aíslan las arterias carótida externa y tiroidea superior y se cauteriza la tiroidea superior, mientras que la carótida externa se liga distalmente con una sutura de seda 5-0. Se anuda holgadamente otra sutura de seda 5-0 alrededor de la arteria carótida externa. Se aísla la arteria occipital, se liga y se le practica una incisión. Se aísla la carótida interna.

Con las arterias carótidas común y externa inmovilizadas, se coloca un clip de aneurisma en la arteria carótida interna. Se efectúa una pequeña incisión en el extremo distal de la carótida externa. Entonces se inserta una sutura de nylon 3-0 recubierta con poli-L-lisina en la carótida externa y hasta el interior de la arteria carótida común. Entonces se aprieta con cuidado alrededor del filamento la sutura de seda 5-0 anudada holgadamente alrededor de la carótida externa. Entonces se practica una incisión a la arteria carótida externa y se rota la parte restante de la arteria carótida con el filamento para que pueda insertarse el filamento en la arteria carótida interna, dependiendo la longitud de la inserción del peso y de la raza de la rata. En ratas Sprague Dawley, el monofilamento se inserta unos

18-19 mm (18 mm para ratas que pesan < 300 g, 19 mm para ratas que pesan  $\geq$  300 g) bloqueando de manera eficaz el flujo sanguíneo a la arteria cerebral media.

5 Se canula la vena yugular externa con tubos de PE 50 para la administración por vía I.V. de compuestos. La cánula se exterioriza en el pliegue del cuello previamente rasurado y se suturará en su sitio. La herida se cierra mediante sutura. Se cateteriza la arteria femoral derecha para la determinación de los gases y glucosa en sangre durante la cirugía.

10 Dos horas después de la inserción del monofilamento de sutura se vuelve a anestesiarse a las ratas con la misma combinación de anestésicos usada inicialmente y se vuelve a colocar el cono nasal con la reducción de la concentración de isoflurano al 2%. Se vuelve a abrir la incisión del cuello para exponer la arteria carótida externa. Se efectúa la restauración del flujo sanguíneo retirando completamente la sutura intraluminal de las arterias carótidas. Entonces se cierra la incisión con seda 3-0 con un punto interrumpido.

### **Administración del compuesto**

15 Se somete a cinco grupos de 15 animales a la metodología anterior. Se infunden los compuestos (I.V.) a varias dosis (respuesta a la dosis) a lo largo de diferentes periodos de tiempo después de la MCAo. Se infunde una concentración predeterminada durante un periodo de tiempo predeterminado comenzando a varios intervalos después de la MCAo. Los controles tratados con vehículo reciben una infusión normalmente de 0,9 ml/h. Se usa un compuesto de control positivo a la vez.

### **Pruebas neurológicas**

20 Antes de la cirugía, 2 horas después de la aparición de la isquemia y 24 horas después de la isquemia se efectúa una batería de pruebas neurológicas. La prueba del reflejo postural, que está diseñada para examinar la postura de la parte superior del cuerpo cuando se suspende a la rata por la cola por encima de una superficie plana. Una rata normal extenderá el cuerpo completo y ambas extremidades delanteras hacia la superficie. Las ratas con un infarto flexionarán de manera consistente la extremidad contralateral y mostrarán signos de rotación del cuerpo. Las ratas responden a una ligera presión lateral con un dedo detrás de los hombros. Una rata normal se resistirá a dicha presión, mientras que una rata con un infarto no. La colocación de las extremidades delanteras evocada en respuesta a estímulos visuales y táctiles. Se sujeta al animal por el cuerpo de tal forma que se coloca la superficie lateral o dorsal de la pata delantera contra un banco. Se repite esta prueba, pero en este caso impidiendo la visión de la rata.

30 Tras completar cada experimento, se induce la anestesia profunda en todos los animales con isoflurano (5%), se les eutanasia mediante decapitación y se extirpan los cerebros; el alcance y la localización del daño isquémico se verifica histológicamente mediante cloruro de tetrazolio.

**C. Este ejemplo ilustra la actividad antiinflamatoria de los compuestos de la presente invención usando un modelo de colitis distal inducida por ácido 2,4-dinitrobenzenosulfónico (DNBS) (un modelo de enfermedad inflamatoria del intestino).**

### **Sustancia de ensayo y patrón de dosificación**

35 Se disuelve un compuesto de la presente invención en vehículo de Tween 80 al 2% en agua destilada para su administración oral a una dosis de 50 mg/kg o se disuelve en vehículo de Tween 80 al 2% y NaCl al 0,9% para su inyección intraperitoneal a 30 mg/kg. La dosis se administra una vez al día durante 7 días consecutivos. El volumen de dosificación es de 10 ml/kg. La exposición a DNBS fue 2 horas después de la dosificación en el segundo día.

### **Animales**

40 En estos estudios, pueden usarse ratas Wistar, Long Evans macho proporcionadas por el centro de cría de animales de MDS Panlabs Taiwan, Ltd. y ratones macho Balb/cByJ (que pesan  $20 \pm 2$  g), proporcionados por el National Laboratory Animals Breeding Research center (NALBRC, Taiwan). El espacio para 6 puede ser de 45x23x15 cm. Los animales son alojados en jaulas APEC® (Allentown Caging, Allentown, N.J. 08501, EE.UU.) en un aislador de presión positiva (NuAire®, Modelo: Nu-605, velocidad del flujo de aire  $15,2 \pm 1,5$  m/min, filtro HEPA) y se mantienen en un ambiente de temperatura (22°C -24°C) y humedad (60%-80%) controladas con ciclos de luz-oscuridad de 12 horas durante al menos una semana en el laboratorio de MDS Panlabs Taiwan antes de usarlos. Se garantiza el libre acceso a comida de laboratorio estándar para ratas (Fwusow Industry Co., Limited, Taiwan) y a agua corriente. Todos los aspectos de este trabajo incluyendo el alojamiento, la experimentación y la retirada de animales se llevarán a cabo de acuerdo generalmente con International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals (Guía internacional de principios para investigación biomédica que implica animales) (CIOMS n.º de publicación ISBN 92 90360194, 1985).

**Agentes químicos**

El DNBS se obtiene de TCI, Tokyo, Japón, el etanol es de Merck, Alemania y la sulfasalzina se compra de Sigma, EE.UU.

**Equipamiento**

- 5 Balanza electrónica (Tanita, modelo 1140, Japón), Balanza electrónica (Sartorius, R160P, Alemania), Jeringuilla de vidrio (2 ml, Mitsuba, Japón), Aguja oral para rata, aguja hipodérmica (25G x 1" TOP Corporation, Japón), tijeras inoxidables (Klappenclear, Alemania), pinzas inoxidables (Klappenclear, Alemania).

**Procedimiento**

- 10 Se usan grupos de 3 ratas macho Wistar que pesan  $180 \pm 20$  g. La colitis distal se induce mediante instilación intracolónica de DNBS (ácido 2,4-dinitrobenzenosulfónico, 30 mg en 0,5 ml de etanol al 30%) tras lo cual, se inyectan cuidadosamente 2 ml de aire a través de la cánula para asegurarse de que la solución permanezca en el colon. La sustancia de ensayo se administra por vía oral (PO) a una dosis de 50 mg/kg o por vía intraperitoneal (IP) a 30 mg/kg una vez al día durante 7 días consecutivos. Se instila DNBS en el colon distal de cada animal 2 horas después de la dosificación en el segundo día. El grupo de control se trata de manera similar solo con vehículo y se
- 15 usa sulfasalzina (300 mg/kg, PO) como agente de referencia. Se somete a ayuno a los animales 24 horas antes de la exposición a DNBS y 24 horas después del tratamiento final, cuando son sacrificados y se extirpa y pesa cada colon. Durante los experimentos, se registra a diario la presencia de diarrea. Cuando se abre la cavidad abdominal antes de la extirpación del colon, se anotan las adherencias entre el colon y otros órganos. Después de pesar el colon, se anota también el alcance de la ulceración colónica. Entonces se calcula la relación de peso del colon/peso
- 20 corporal para cada animal según la fórmula:  $\text{Colon (g)/PC} \times 100\%$ . El aumento "neto" en la relación del grupo de vehículo-control + DNBS se usa como valor inicial para la comparación con los grupos tratados con sustancia de ensayo y se expresa como % de reducción de la inflamación. Se considera significativo una reducción del 30 por ciento o más (30%) en la relación de peso del colon/peso corporal para cada grupo tratado con sustancia de ensayo en relación al "neto" del grupo tratado con vehículo + DNBS.

- 25 **D. Este ejemplo ilustra la actividad antiinflamatoria de los presentes compuestos usando un modelo de edema de la pata inducido por carragenano (un modelo de inflamación, carragenano).**

**Sustancia de ensayo y patrón de dosificación**

- 30 Se disuelve un compuesto de la presente invención en vehículo de Tween 80 al 2%/NaCl al 0,9% y se administra por vía intraperitoneal a una dosis de 30 mg/kg 30 minutos antes de la exposición a carragenano (1%, 0,1 ml/pata). El volumen de dosificación es de 10 ml/kg.

**Animales**

Se acondiciona a los animales de acuerdo con los procedimientos expuestos en el ejemplo anterior.

**Agentes químicos**

- 35 El carragenano se obtiene de TCI, Japón; el suero salino libre de pirógenos es de Astar, Taiwan; y la aspirina se compra de ICN BioMedicals, EE.UU.

**Equipamiento**

jeringuilla de vidrio (1 ml y 2 ml Mitsuba, Japón), aguja hipodérmica 24Gx1" (Top Corporation, Japón), Pletismómetro n.º 7150 (UGO Basile, Italia), y celda de agua de 25 mm de diámetro, n.º 7157 (UGO Basile, Italia).

**Procedimiento**

- 40 La sustancia de ensayo (ejemplo) se administra por vía IP (30 mg/kg) a grupos de 3 ratas macho Long Evans sometidas a ayuno que pesan  $150 \pm 20$  g 30 minutos antes de la inyección en la pata trasera de carragenano (0,1 ml de suspensión al 1%, intraplantar). El edema de la pata trasera, como medida de la inflamación, se registra 3 horas después de la administración del carragenano usando un pletismómetro (Ugo Basile, n.º de cat. 7150) con celda de agua (25 mm de diámetro, n.º de cat. 7157). La reducción del edema de la pata trasera en un 30 por ciento o más
- 45 ( $\geq 30\%$ ) indicó una actividad antiinflamatoria aguda significativa.

**E. Este ejemplo ilustra la actividad antiinflamatoria de los presentes compuestos usando un modelo de ratón Balb/c sometido a artritis inducida por anticuerpo monoclonal (mAb) para colágeno de tipo II.**

**Sustancia de ensayo y patrón de dosificación**

- 50 Se disuelve un compuesto de la presente invención en vehículo de Tween 80 al 2%/NaCl al 0,9%, a dosis de 50 o 30 y se administra por vía oral (50 mg/kg) o por vía intraperitoneal a 30 mg/kg una vez al día durante 3 días

consecutivos después de inyectar el anticuerpo monoclonal para el colágeno. El volumen de dosificación es de 20 ml/kg.

### **Animales**

Se acondiciona a los animales de acuerdo con los procedimientos expuestos en el ejemplo anterior.

### 5 **Agentes químicos**

El lipopolisacárido se obtiene de Sigma, EE.UU; la indometacina es de Sigma, EE.UU; Arthrogen-CIA™ los anticuerpos monoclonales D8, F10, DI-2G y A2 se obtienen de IBL, Japón; el suero salino tamponado con fosfato se compra a través de Sigma, EE.UU; y el Tween 80 es de Wako, Japón.

### **Equipamiento**

10 Pletismómetro (Ugo Basile, Italia) y celda de agua (Ugo Basile, Italia).

### **Procedimiento**

Se usan grupos de 5 ratones de raza Balb/cByJ, de 6-8 semanas de edad, para la inducción de la artritis mediante anticuerpos monoclonales (mAb) para colágeno de tipo II, más lipopolisacárido (LPS). Se administra por vía intravenosa a los animales una combinación de 4 mAb diferentes a un total de 4 mg/ratón en el día 0, y seguido de 15 25 µg de LPS intravenoso 72 horas después (día 3). A partir del día 3, una hora después de la administración de LPS, se administran ML-659 a 50 mg/kg (PO) o 30 mg/kg (IP) y vehículo (Tween 80 al 2%/NaCl al 0,9%, PO) así como el control positivo de indometacina, 3 mg/kg (PO) una vez al día durante 3 días consecutivos. Se usa un pletismómetro (Ugo Basile n.º de cat. 7150) con celda de agua (diámetro de 12 mm) para medir el aumento de 20 volumen de las dos patas traseras en el día 0, 5, 7, 10, 14, y 17. El porcentaje de inhibición del aumento de volumen se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Inhibición (\%)}: [1 - (T_n - T_0) / (C_n - C_0)] \times 100$$

Donde:

Co (Cn): volumen del día 0 (día n) en el control de vehículo

To (Tn): volumen del día 0 (día n) en el grupo tratado con compuesto de ensayo.

25 Se considera significativa la reducción del edema en las dos patas traseras en más de un 30%.

### **Ejemplo 7**

#### **Modelo de dolor neuropático**

Este ejemplo ilustra la actividad analgésica de los compuestos de la presente invención usando un modelo de dolor mononeuropático de ligadura del nervio ciático.

### 30 **Sistema de ensayo**

Se usan ratas Sprague Dawley (SD) macho adultas que pesan 250-300 g (Charles River Laboratories, San Diego, CA). El animalario se ilumina artificialmente con un ciclo de luz-oscuridad de 12-h (de 7:00 A.M. a 7:00 P.M) con suministro de agua y alimento a voluntad. Los animales se asignan en grupos de manera aleatoria.

### **Modelo de inducción**

#### 35 **Ligadura del nervio ciático (LNC, modelo de Seltzer):**

Se crea la lesión nerviosa selectiva bajo anestesia con pentobarbital (50 mg/kg, i.p.) y técnicas asépticas ligando fuertemente la porción selectiva del nervio ciático común de acuerdo con el procedimiento de Seltzer (1990). Brevemente, se expone el nivel de la cadera alta del nervio ciático izquierdo después de una incisión en la piel y la separación roma de los músculos en un sitio próximo al trocánter inmediatamente distal al punto en el que el nervio semitendinoso del bíceps posterior se ramifica respecto del nervio ciático común. Entonces se fija el nervio en esta 40 posición con unas finas pinzas pellizcando el epineurio en su aspecto dorsal, teniendo cuidado de no presionar el nervio contra las estructuras subyacentes. Se inserta una sutura de seda 8-0 tratada con silicio en el nervio con una miniaguja curvada en 3/8 de corte invertido, y se liga fuertemente de tal forma que el 1/3 - 1/2 dorsal del nervio queda atrapado en la ligadura. Los músculos se suturan en capas y la piel se cierra con grapas para heridas. Entonces se 45 devuelve a los animales a sus jaulas. Las ratas que muestran déficits neurológicos postoperatorios o un mal aseado se excluyen de los experimentos.

**Equipamiento**

Se usa el siguiente equipamiento en los presentes estudios: conjunto de filamento de von Frey (Evaluador de prueba de tacto, North Coast Medical Inc., Morgan Hill, CA).

**Métodos estadísticos:**

5 En cada experimento se calculan la media, el error estándar de la media (EEM) y la significación estadística usando las funciones promedio, error estándar de la media y prueba de t de dos colas desparejada, respectivamente, usando Microsoft Excel®. La significación estadística de los efectos observados entre experimentos individuales se determina usando Prism (GraphPad Software Inc., San Diego, CA) para la función de análisis de la varianza de una vía o de dos vías (ANOVA). Los análisis estadísticos se llevan a cabo con un límite de confianza de 0,95 y un nivel de significación de 0,05.

**Ejemplo 8****Formación de poros**

15 Se emplazan células THP-1 (ATCC, n.º de cat. 285-IF-100) en placas de 96 pocillos a una concentración de 200.000 células por pocillo y se las deja diferenciarse en medio RPMI-1640 (ATCC n.º de cat. 30-2001) que contiene FBS al 10%, 100 UI/ml de penicilina, 100 ug/ml de estreptomycin, 100 ng/ml de LPS y 100 ng/ml de IFN- $\gamma$  durante 16 horas. Después de la diferenciación, las células se pretratan con el compuesto de interés a la concentración adecuada durante 30 minutos en medio RPMI-1640 que contiene 100 UI/ml de penicilina, 100 ug/ml de estreptomycin. El medio de pretratamiento se reemplaza entonces con tampón de ensayo (HEPES 20 mM, d-glucosa 10 mM, NMDG 118 mM, KCl 5 mM, CaCl<sub>2</sub> 0,4 mM) que contiene Yo-Pro 1 5 uM (Molecular Probes n.º de cat. Y3603) y el compuesto de interés a la concentración adecuada y se incuban las células durante 10 minutos adicionales. Entonces se añade 2',3'-O-(4-benzoilbenzoil)-adenosin 5'-trifosfato (Sigma Aldrich, n.º de cat. B6396) a una concentración final de 40 uM y se miden las lecturas de fluorescencia a una excitación/emisión de 491/509 cada minuto durante 50 minutos usando un lector de placas Tecan Safire. Durante este tiempo, la temperatura se mantiene a 37°C. Se usan los niveles de fluorescencia ajustados al fondo entre células tratadas con fármaco y no tratadas para calcular el porcentaje de inhibición.

**Ejemplo 9****Ensayo de liberación de IL-1 $\beta$** 

30 Se emplazan células THP-1 (ATCC, n.º de cat. 285-IF-100) en placas de 96 pocillos a una concentración de 200.000 células por pocillo y se las deja diferenciarse en medio RPMI-1640 (ATCC n.º de cat. 30-2001) que contiene FBS al 10%, 100 UI/ml de penicilina, 100 ug/ml de estreptomycin, 100 ng/ml de LPS y 100 ng/ml de IFN- $\gamma$  durante 16 horas. Después de la diferenciación, las células se tratan durante 2 horas adicionales en medio RPMI-1640 que contiene 100 UI/ml de penicilina, 100 ug/ml de estreptomycin y LPS reciente a 100 ng/ml. Entonces se pretrata a las células durante 30 minutos con el compuesto de interés a la concentración adecuada en medio RPMI que contiene 100 UI/ml de penicilina, 100 ug/ml de estreptomycin. Después del pretratamiento, se añade 2',3'-O-(4-benzoilbenzoil)-adenosin 5'-trifosfato (Sigma Aldrich n.º de cat. B6396) a una concentración final de 250 uM y las células se incuban durante 45 minutos adicionales. Entonces se recogen 30 ul de sobrenadante celular y se determinan los niveles de IL-1 $\beta$  mediante ELISA (R&D systems n.º de cat. HSLB50) según las recomendaciones del fabricante usando el lector de placas Tecan Safire. Se usan los niveles de fondo de IL-1 $\beta$  ajustados de células tratadas con fármaco y no tratadas para calcular el porcentaje de inhibición.

40 Los ejemplos sintéticos y biológicos descritos en la presente solicitud se ofrecen para ilustrar la presente invención y no deben entenderse en modo alguno como limitantes del ámbito de la presente invención. En los ejemplos, todas las temperaturas son en grados Celsius (a menos que se indique lo contrario). Los compuestos que se han preparado de acuerdo con la invención junto con sus datos de actividad biológica se presentan en la tabla siguiente. Las síntesis de estos compuestos representativos se llevan a cabo de acuerdo con los procedimientos expuestos anteriormente.

**Compuestos ejemplares de la invención**

Los siguientes compuestos se han preparado o pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos sintéticos descritos anteriormente. Para el fin de la tabla 1 a continuación, la actividad de cada compuesto, que puede determinarse usando el procedimiento de ensayo de IL-1 $\beta$  descrito en el ejemplo 9, se expresa del modo siguiente:

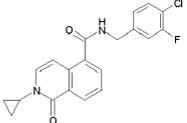
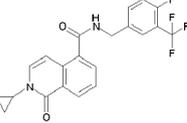
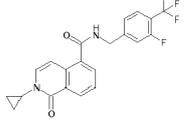
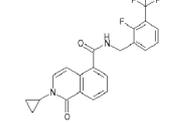
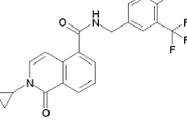
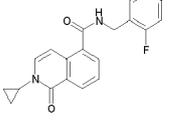
- "+" el compuesto mostró una inhibición del 0-25% a una concentración de 0,3  $\mu$ M
- "++" el compuesto mostró una inhibición del 26-50% a una concentración de 0,3  $\mu$ M
- "+++" el compuesto mostró una inhibición del 51-75% a una concentración de 0,3  $\mu$ M
- "++++" el compuesto mostró una inhibición del 76% o mayor a una concentración de 0,3  $\mu$ M

Los compuestos con un porcentaje de inhibición representado por "++++" son particularmente interesantes.

**TABLA 1: % de inhibición de IL-1 $\beta$  de los compuestos ejemplares**

ID	Estructura	PM	EM (obs)	% de inh. de IL-1 $\beta$ a 0,3 $\mu$ M
2053		454,83	455,20	++++
2058		451,83	452,00	++++
2059		451,83	452,30	++++
2060		418,28	420,90	++++
2061		418,28	421,20	+++
2066		397,86	398,20	+
2067		397,86	399,40	+
2068		404,39	405,10	+++
2071		386,37	387,10	+
2072		387,26	387,20	++++
2073		370,81	370,80	++++

(continuación)

ID	Estructura	PM	EM (obs)	% de inh. de IL-1β a 0,3 uM
2074		370,81	370,90	++++
2075		404,36	405,30	++++
2076		404,36	405,20	++++
2077		404,36	404,50	+++
2078		420,82	421,20	++++
2079		370,81	371,20	

**Determinaciones de CI<sub>50</sub>**

5 Se ensayaron los compuestos expuestos en la tabla 1 respecto de su actividad en un modelo celular tal como se describe en el presente documento. Específicamente, se pretrataron células con diferentes cantidades del compuesto que se estaba ensayando y se determinó la IL-1β liberada como en el ejemplo 9 anterior. Se efectuaron las mediciones y los valores de CI<sub>50</sub>, presentados en la tabla 2 a continuación, se determinaron ajustando los datos a una ecuación logística de cuatro parámetros usando el programa informático GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc). La ecuación puede expresarse mediante la siguiente fórmula:

10 
$$Y = \text{Fondo} + (\text{Máximo} - \text{fondo}) / (1 + 10^{((\text{LogCE50}-X) * \text{Pendiente de Hill})})$$

Donde X es el logaritmo de la concentración, Y es la respuesta e Y comienza en el fondo y asciende hasta el máximo con una forma sigmoïdal.

**TABLA 2: CI<sub>50</sub> de IL-1β para los compuestos ejemplares**

ID	CI <sub>50</sub> de IL-1β (nM)	ID	CI <sub>50</sub> de IL-1β (nM)	ID	CI <sub>50</sub> de IL-1β (nM)
2053	40,44	2067	> 1000	2075	158,00
2058	20,99	2068	211,80	2076	118,80
2059	77,38	2071	754,50	2077	161,60
2060	38,17	2072	59,19	2078	59,36
2061	214,20	2073	151,50		
2066	> 1000	2074	107,30		

**Semivida en microsomas hepáticos humanos (HLM)**

- Los compuestos de ensayo (1  $\mu$ M) se incuban con  $MgCl_2$  3,3 mM y 0,78 mg/ml de HLM (HL101) en tampón de fosfato potásico 100 mM (pH 7,4) a 37°C en una placa profunda de 96 pocillos. La mezcla de reacción se separa en dos grupos, un grupo no de P450 y un grupo de P450. Solo se añade NADPH a la reacción de grupo de P450. Se recoge una alícuota de las muestras del grupo de P450 en el instante 0, 10, 30, y 60 min, donde el instante de 0 min indica el momento en que se añade el NADPH en la mezcla de reacción del grupo de P450. Se recoge una alícuota de las muestras del grupo no de P450 en el instante -10 y 65 min. Las alícuotas recogidas se extraen con solución de acetonitrilo que contiene un patrón interno. La proteína precipitada se centrifuga en la centrifugadora (2000 rpm, 15 min). La concentración de compuesto en el sobrenadante se mide mediante un sistema CL/EM/EM.
- El valor de semivida se obtiene representando el logaritmo neperiano de la relación del área de pico de los compuestos/patrón interno frente al tiempo. La pendiente de la línea de mejor ajuste entre los puntos proporciona la tasa metabólica (k). Esta se convierte a un valor de semivida usando la siguiente ecuación:

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

**Evaluación farmacocinética de los compuestos después de su administración intravenosa y oral en ratas.**

- Se aclimata a ratas Sprague-Dawley macho durante al menos 24 horas antes de comenzar el experimento. Durante el periodo de aclimatación, todos los animales reciben alimento y agua a voluntad. Sin embargo, se retira el alimento, pero no el agua de las jaulas de los animales al menos 12 horas antes de iniciar el experimento. Durante las 3 primeras horas de experimentación, los animales reciben únicamente agua a voluntad. Se ensayan al menos tres animales 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 dimetilsulfóxido al 3%, PEG 400 al 40% y el porcentaje restante de captisol al 40% en agua (p/v). Se pesó a los animales antes de la dosificación. El peso corporal determinado se usa 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 fueron menores de 0,5 mg/ml, el volumen de dosificación es de aproximadamente 2 ml/kg.

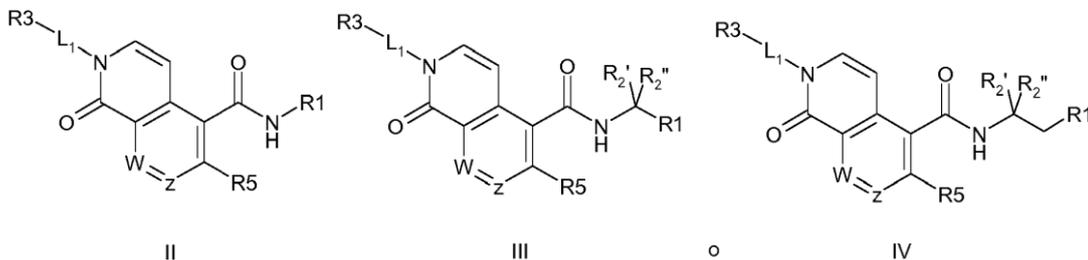
- Para formulación oral, los compuestos de la presente invención se suspenden (de 0,5 a 0,75 mg/ml) en una mezcla al 5 % de Tween 80 al 10% en agua (v/v) y 95 % de metilcelulosa al 0,5 % en agua (p/v). Típicamente, se dosifica a las ratas de PO mediante sonda nasogástrica siguiendo la misma fórmula de volumen de dosis que para IV para lograr un nivel de dosis de 1 a 5 mg/kg. Para la dosificación IV, se recogen muestras de sangre (usando una jeringa heparinizada previamente) 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 PO, se recogen muestras de sangre (usando una jeringa heparinizada previamente) a través del catéter de la vena yugular antes de la dosis y a los 5, 15, 30, 60, 120, 180, 300, 480, y 1440 minutos después de la dosificación. Se obtienen aproximadamente 250  $\mu$ l de sangre en cada instante del animal. Se reponen volúmenes iguales de suero salino normal al 0,9% para prevenir la deshidratación. Las muestras de sangre completa se mantienen sobre hielo hasta centrifugarlas. Entonces se centrifugan las muestras de sangre a 14.000 rpm durante 10 minutos a 4°C y se transfiere la capa plasmática superior a un vial limpio y se almacena a -80°C. Entonces se analizan las muestras de plasma resultantes mediante cromatografía líquida en tándem con espectrometría de masas. Después de la medición de las muestras de plasma y de las soluciones de dosificación, se representa la curva de concentración-tiempo. La exposición del plasma se calcula como el área bajo la curva de concentración tiempo extrapolada a tiempo infinito ( $ABC_{inf}$ ). Se promedia el  $ABC_{inf}$  y se calcula la biodisponibilidad oral (%F) para los animales individuales como:

$ABC_{inf} (PO)/ABC_{inf} (IV)$ , normalizada a sus niveles de dosis respectivos. El %F puede comunicarse como la media del %F de todos los animales dosificados por vía oral con el compuesto de la invención al nivel especificado.

- Los nombres químicos de los compuestos de la invención proporcionados en la presente solicitud se generaron usando la herramienta de nombrado Open Eye Software de Lexichem, el planeador de reacciones Symyx Renaissance Software o la herramienta ISIS Draw Autonom Software de MDL y no se verificaron.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto bicicloheteroarilo de acuerdo con la fórmula II, III o IV:



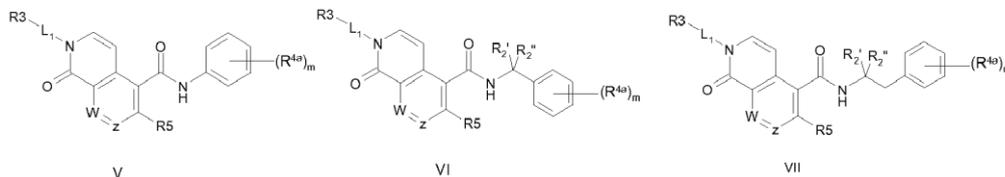
en las que

- 5 W, Z son CH;
- L<sup>1</sup> es un enlace, SO, SO<sub>2</sub> o alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> sustituido o sin sustituir;
- R<sup>1</sup> se selecciona entre un arilo sustituido o sin sustituir;
- cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, halo, y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir; o cualquiera de R<sup>2</sup> y R<sup>2''</sup> se unen para formar un anillo cicloalquilo o cicloheteroalquilo de 3-7 átomos;
- 10 R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, bicicloarilo sustituido o sin sustituir, y bicicloheteroarilo sustituido o sin sustituir, -OH, -NH<sub>2</sub> y -NH-R<sup>59a</sup>, y en la que R<sup>59a</sup> es alquilo, cicloalquilo, acilo, arilo o heteroarilo;
- 15 R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, acilamino sustituido o sin sustituir, alquilamino sustituido o sin sustituir, alquiltio sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilo sustituido, alquilarilamino sustituido o sin sustituir, arilalquilo, arilalquilo sustituido, amino, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, sulfóxido sustituido o sin sustituir, sulfona sustituida o sin sustituir, sulfanilo sustituido o sin sustituir, aminosulfonilo sustituido o sin sustituir, arilsulfonilo sustituido o sin sustituir, ácido sulfúrico, éster del ácido sulfúrico, dihidroxifosforilo sustituido o sin sustituir, aminodihidroxifosforilo sustituido o sin sustituir, azido, carboxi, carbamoilo sustituido o sin sustituir, 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, hidroxi, nitro y tio;
- 20 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 25 y estereoisómeros, variantes isotópicas y tautómeros del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> se selecciona entre fenilo sustituido o sin sustituir.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> se selecciona entre naftaleno sustituido o sin sustituir.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es según la fórmula V, VI o VII:



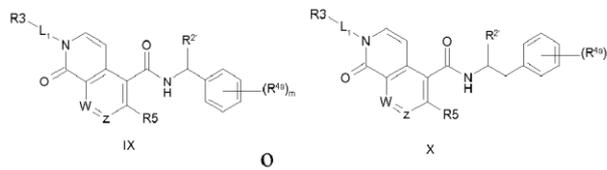
30 en las que

- 35 W, Z, L<sup>1</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>2''</sup> y R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> son como en la reivindicación 1;
- cada R<sup>4a</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, 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, sulfóxido sustituido o sin sustituir, sulfona sustituida o sin sustituir, sulfanilo sustituido o sin sustituir, aminosulfonilo sustituido o sin sustituir, arilsulfonilo sustituido o sin sustituir, ácido sulfúrico, éster del ácido sulfúrico, dihidroxifosforilo sustituido o sin sustituir, aminodihidroxifosforilo sustituido o sin sustituir, azido, carboxi, carbamoilo sustituido o sin sustituir, 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, hidroxi, nitro y tio; y m se selecciona entre 0-5;
- 40 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

y estereoisómeros, variantes isotópicas y tautómeros del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 4, en el que cada uno de  $R^2$  y  $R^{2'}$  es H.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es según la fórmula IX o X:



5 en las que

W, Z,  $L^1$  y  $R^3$  son como en la reivindicación 1; m,  $R^{4a}$ , y  $R^5$  son como en la reivindicación 4;  $R^2$  es H o Me; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y estereoisómeros, variantes isotópicas y tautómeros del mismo.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 o 6, en el que m es 1, 2 o 3.

10 8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 o 6, en el que m es 1.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 o 6, en el que cada  $R^{4a}$  se selecciona independientemente entre Me, Et, Ph, Cl, F, Br, CN, OH, OMe, OEt, OPh, CPh, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, i-Pr, i-Bu, t-Bu, SMe, CH=CH-CO<sub>2</sub>H, SMe, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>3</sub>Me y piridilo.

15 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que  $L^1$  es un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, oxo, arilo, hidroxilo y hidroxialquilo.

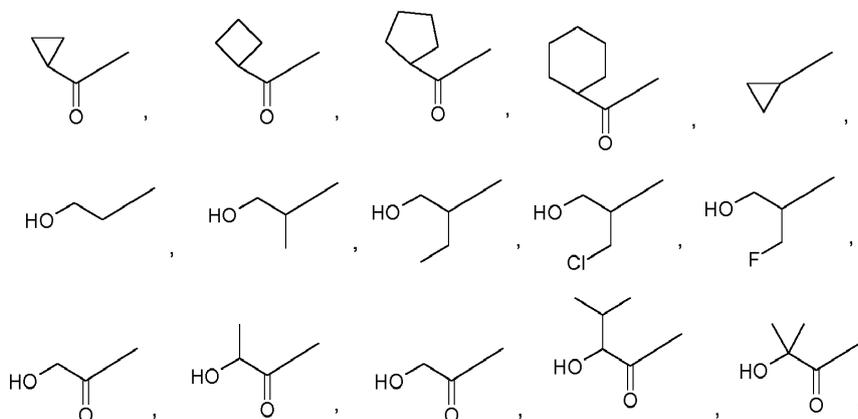
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que  $L^1$  es un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> sustituido con dos grupos alquilo, y en el que los dos grupos alquilo, cuando están en el mismo átomo de carbono, pueden unirse para formar un anillo cicloalquilo o cicloheteroalquilo de 3-7 átomos.

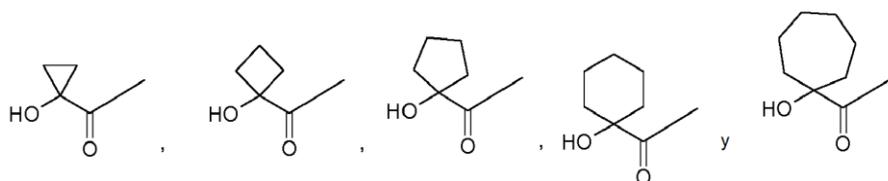
20 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que  $L_1$  es CH<sub>2</sub> y  $R^1$  es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, amino, ciano, sulfo, sulfanilo, sulfinilo, amido, carboxi, éster, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido y sulfonamida.

25 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que  $L_1$  es CH<sub>2</sub> y  $R^1$  es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre Me, Et, Ph, Cl, F, Br, CN, OH, OMe, OEt, OPh, CPh, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, i-Pr, i-Bu, t-Bu, SMe, CH=CH-CO<sub>2</sub>H, SMe, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>3</sub>Me y piridilo.

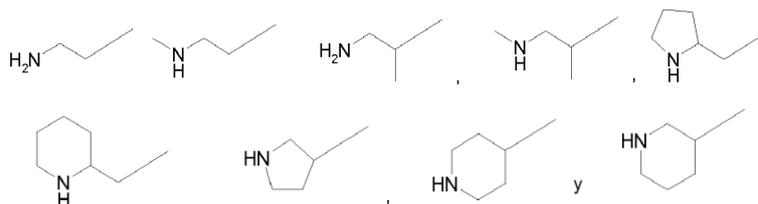
14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que  $R^3$  se selecciona entre hidroxilo, amino o alquilamino.

30 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que el grupo - $L_1$ - $R^3$  se selecciona entre



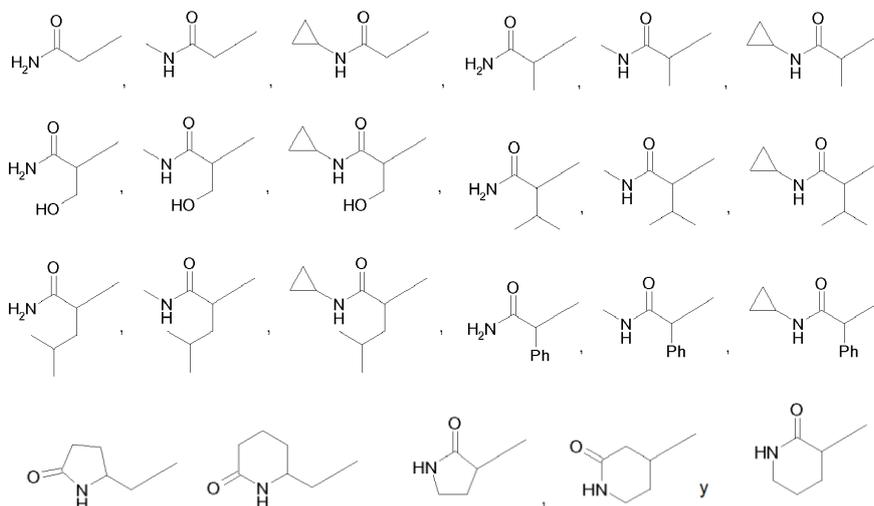


16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que el grupo  $-L_1-R^3$  se selecciona entre



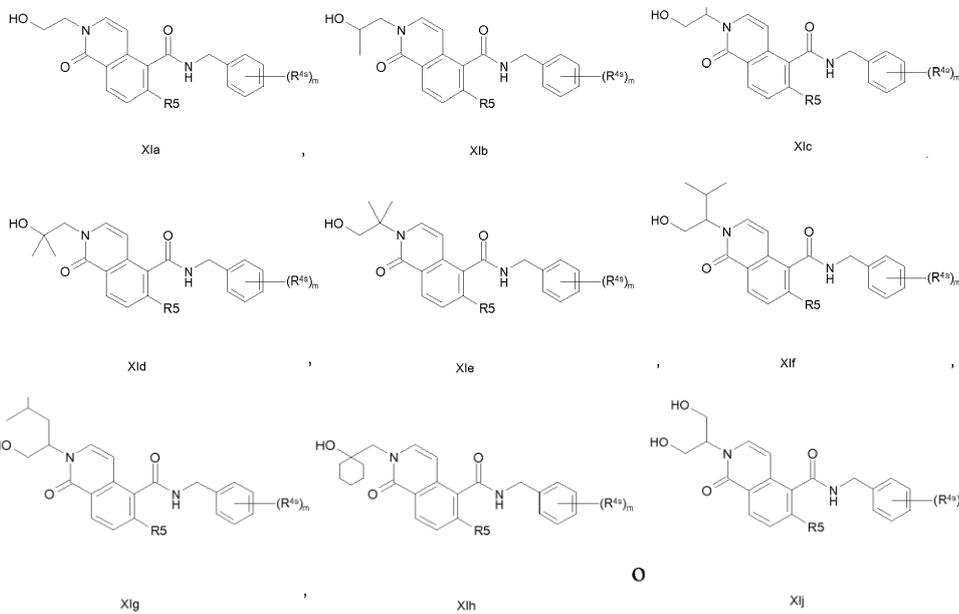
5

17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que el grupo  $-L_1-R^3$  se selecciona entre



10

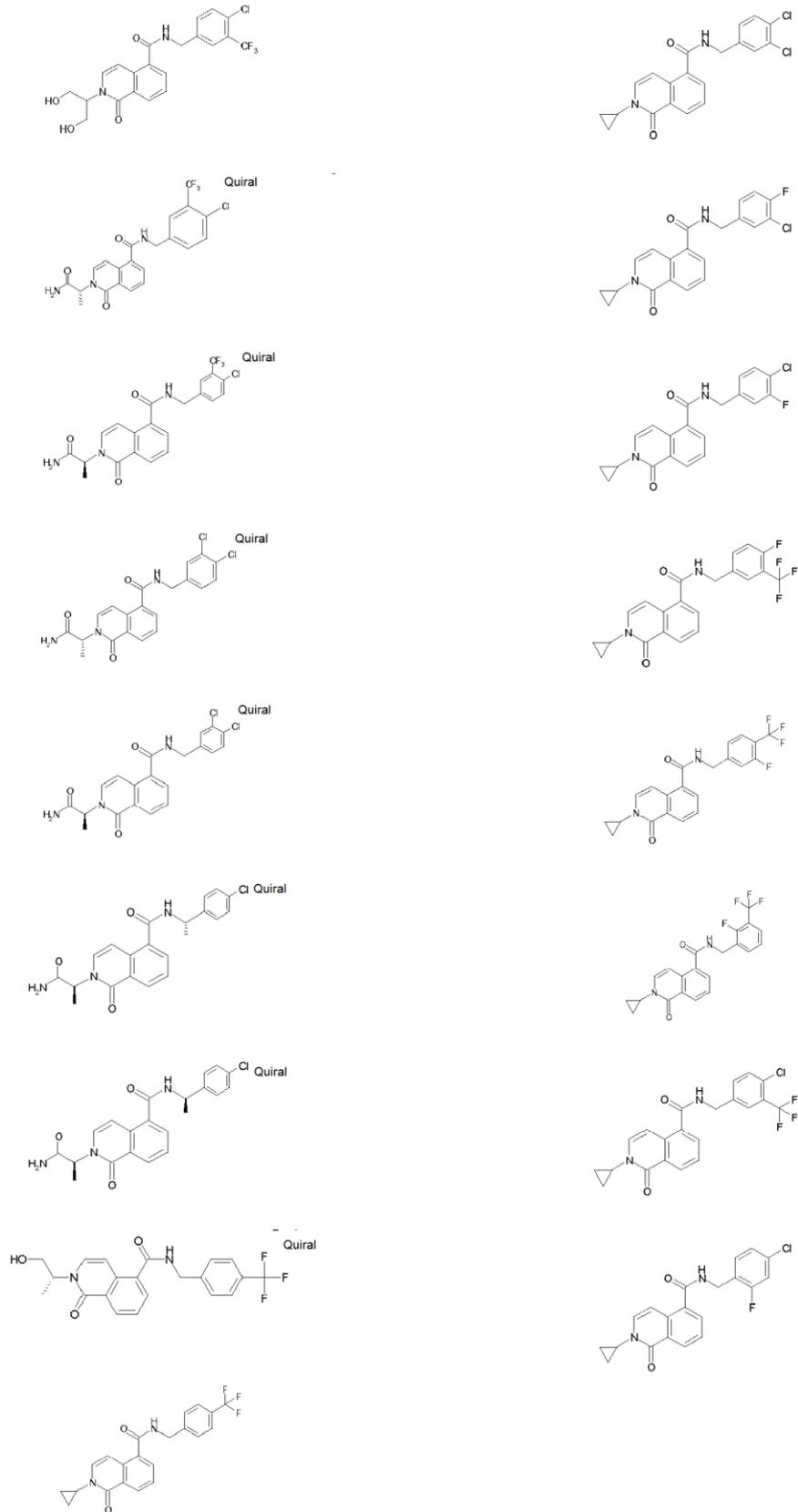
18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es según la fórmula Xla, Xlb, Xlc, Xld, Xle, Xlf, Xlg, Xlh o Xlj:



15

O





31. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30.

32. La composición farmacéutica de la reivindicación 31, en la que el portador es un portador parenteral, oral o tópico.
- 5 33. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 o una composición de acuerdo con la reivindicación 31 para su uso en un procedimiento para prevenir, tratar o mejorar en un mamífero una enfermedad o afección que está relacionada causalmente con la actividad aberrante del receptor P2X<sub>7</sub> *in vivo*.
34. El compuesto o la composición para el uso de la reivindicación 33, en el que la enfermedad o afección es una afección de dolor.
35. El compuesto o la composición para el uso de la reivindicación 33, en el que la enfermedad o afección es una afección o enfermedad inflamatoria.
- 10 36. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-30 para su uso como agente farmacéutico.
- 15 37. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-30 para su uso como agente farmacéutico en un procedimiento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección seleccionada entre: dolor, incluyendo dolor agudo, inflamatorio y neuropático, dolor crónico, dolor dental y cefalea incluyendo migraña, cefalea en racimo y cefalea tensional, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple; enfermedades y trastornos que están mediados por o que dan como resultado neuroinflamación, lesión cerebral traumática, encefalitis; enfermedades y trastornos neuropsiquiátricos mediados centralmente, manía por depresión, enfermedad bipolar, ansiedad, esquizofrenia, trastornos alimentarios, trastornos del sueño y trastornos cognitivos; epilepsia y trastornos de ataques; disfunción de próstata, vejiga e intestino, incontinencia urinaria, dificultad para orinar, 20 hipersensibilidad rectal, incontinencia fecal, hipertrofia benigna de próstata y enfermedad inflamatoria del intestino; enfermedades respiratorias y de las vías respiratorias, rinitis alérgica, asma y enfermedad de las vías respiratorias reactivas y enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades y trastornos que están mediados por o que dan como resultado inflamación, artritis, artritis reumatoide y artrosis, infarto de miocardio, diversas enfermedades y trastornos autoinmunitarios, uveitis y aterosclerosis; picor/prurito, psoriasis; obesidad; trastornos de los lípidos; 25 cáncer; presión sanguínea; lesión de la médula espinal; y trastornos renales.
38. El compuesto para el uso de la reivindicación 37, en el que la enfermedad o afección es artritis reumatoide.
39. El compuesto para el uso de la reivindicación 37, en el que la enfermedad o afección es lesión cerebral traumática.
40. El compuesto para el uso de la reivindicación 37, en el que la enfermedad o afección es artrosis.
- 30 41. El compuesto para el uso de la reivindicación 37, en el que la enfermedad o afección es dolor.
42. El compuesto para el uso de la reivindicación 37, en el que la enfermedad o afección es trastorno neuropático.
- 35 43. El compuesto para el uso de la reivindicación 37, en el que el dolor se asocia con una afección seleccionada entre el grupo que consiste en síndrome de dolor después de mastectomía, dolor de muñón, dolor del miembro fantasma, dolor neuropático oral, dolor de Charcot, dolor dental, mordeduras de serpientes venenosas, picaduras de araña, picaduras de insecto, neuralgia postherpética, neuropatía diabética, distrofia del reflejo simpático, neuralgia del trigémino, artrosis, artritis reumatoide, fibromialgia, síndrome de Guillain-Barre, meralgia parestésica, síndrome de la boca ardiente, neuropatía periférica bilateral, causalgia, neuritis ciática, neuritis periférica, polineuritis, neuritis segmentaria, neuritis de Gombault, neuronitis, neuralgia cervicobraquial, neuralgia craneal, neuralgia egniculada, neuralgia glossofaríngea, neuralgia migrañosa, neuralgia idiopática, neuralgia de los intercostales, neuralgia mamaria, 40 neuralgia de la articulación mandibular, neuralgia de Morton, neuralgia nasociliar, neuralgia occipital, eritromelalgia, neuralgia de Sluder, neuralgia esplenopalatina, neuralgia supraorbital, neuralgia del nervio vidiano, cefalea por sinusitis, cefalea tensional, parto, alumbramiento, gases intestinales, menstruación, cáncer, y traumatismo.