

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 376 642**

(51) Int. Cl.:

C07D 417/12	(2006.01)	C07D 487/04	(2006.01)
C07D 409/14	(2006.01)	A61K 31/495	(2006.01)
C07D 239/42	(2006.01)	C07D 401/12	(2006.01)
C07D 413/12	(2006.01)	C07D 213/81	(2006.01)
C07D 495/04	(2006.01)	A61P 11/00	(2006.01)
C07D 471/04	(2006.01)		
C07D 403/12	(2006.01)		
C07D 231/56	(2006.01)		
A61K 31/435	(2006.01)		
C07D 405/12	(2006.01)		

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **06778156 .7**

(96) Fecha de presentación: **03.08.2006**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1917262**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **07.05.2008**

(54) Título: **DERIVADOS DE PIPERIDINA Y DE PIPERAZINA COMO ANTAGONISTAS DEL P2X3.**

(30) Prioridad:

15.08.2005 US 708722 P

(73) Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
GRENZACHERSTRASSE 124
4070 BASEL, CH**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.03.2012

(72) Inventor/es:

**BROTHERTON-PLEISS, Christine E.;
DILLON, Michael Patrick;
GLEASON, Shelley K.;
LIN, Clara Jeou Jen;
SCHOENFELD, Ryan Craig;
VILLA, Marzia y
Zhai, Yansheng**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.03.2012

(74) Agente/Representante:

Isern Jara, Jorge

ES 2 376 642 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).

DESCRIPCION

Derivados de piperidina y de piperazina como antagonistas del P2X₃

Esta invención se refiere a compuestos útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas con los receptores purinérgicos P2X, y más particularmente a los P2X₃ antagonistas utilizables para el tratamiento de enfermedades genitourinarias, gastrointestinales, respiratorias, y relacionadas con el dolor, condiciones, y trastornos.

La vejiga urinaria es responsable de dos funciones fisiológicas importantes: el almacenamiento de la orina y el vaciado de la orina. Este proceso abarca dos fases principales: (1), la vejiga que se llena progresivamente hasta que la tensión sobre sus paredes alcanza un valor superior al nivel del umbral, y (2), tiene lugar un reflejo nervioso llamado reflejo de micción, el cual vacía la vejiga, o si esto falla, por lo menos ocasiona un consciente deseo de orinar. Aunque el reflejo de micción es un reflejo autónomo de la médula espinal, puede ser inhibido o mediado mediante centros de la corteza cerebral o del cerebro.

Las purinas, que actúan vía extracelular sobre los purinoreceptores, han sido implicadas como teniendo una variedad de papeles fisiológicos y patológicos (véase, Burnstock, Drug Dev. Res. (1993) 28: 195-206). El ATP, y con menos extensión, la adenosina, puede estimular los extremos nerviosos sensoriales, dando como resultado un intenso dolor y un pronunciado aumento de la descarga nerviosa sensorial. Los receptores del ATP han sido clasificados en dos familias principales, los P2Y y los P2X-purinoreceptores, sobre la base de una estructura molecular, un mecanismo de transducción y una caracterización farmacológica. Los P2Y-purinoreceptores son receptores acoplados a la proteína G, mientras que los P2X-purinoreceptores son una familia de canales catiónicos con un puente de ATP. Los receptores de purina fijos, en particular los receptores P2X, son conocidos por formar homomultímeros o heteromultímeros. Hasta la fecha han sido clonados cDNAs para varios subtipos de receptores P2X, incluyendo seis receptores homoméricos P2X₁; P2X₂; P2X₃; P2X₄; P2X₅; y P2X₇; y tres receptores heteroméricos, P2X_{2/3}, P2X_{4/6}, P2X_{1/5} (véase por ejemplo, Chen et al.; Nature (1995) 377: 428-31; Lewis et al., Nature (1995) 377: 432-35; y Burnstock, Neuropharmacol. (1997) 36: 1127- 31). La estructura y el mapa cromosómico de la subunidad del receptor genómico P2X del ratón, han sido descritos también (Souslova et al., Gene (1997) 195: 101-11). In vitro, la co-expresión de las subunidades receptoras P2X₂ y P2X₃ es necesaria para producir ATP puenteados corrientes con las propiedades vistas en algunas neuronas sensoriales (Lewis et al., supra).

Las subunidades del receptor P2X se encuentran sobre los aferentes en el urotelio de las vejigas de los roedores y de los humanos. Existen datos que sugieren que el ATP puede ser liberado de las células epiteliales/endoteliales de la vejiga urinaria u otros órganos huecos como resultado de la distensión (Burnstock, J., Anatomy (1999) 194: 335-42; y Ferguson et al., J.Physiol. (1997) 505: 503-11). El ATP liberado de esta manera puede jugar un papel en la transmisión de información a las neuronas sensibles localizadas en los componentes subepiteliales, por ejemplo la propia lámina suburotelial (Navasivayam et al., BJU Intl. (1999) 84: 854-60). Los receptores P2X han sido estudiados en un cierto número de neuronas, incluyendo las neuronas sensoriales simpáticas, parasimpáticas, mesentéricas, y neuronas centrales (Zhong et al., Br. J. Pharmacol. (1998) 125: 771-81). Estos estudios indicaron que los receptores purinérgicos juegan un papel en la neurotransmisión aferente a partir de la vejiga, y que los moduladores de los receptores P2X son potencialmente útiles en el tratamiento de los trastornos de la vejiga y otras enfermedades o condiciones genitourinarias.

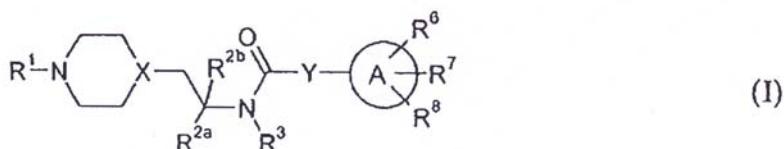
Una reciente evidencia sugiere también un papel del ATP endógeno y de los receptores purinérgicos en las respuestas nociceptivas en el ratón (Tsuda et al., Br. J. Pharmacol. (1999) 128: 1497-504). La activación inducida por el ATP, de los receptores P2X en los terminales nerviosos de los ganglios de la raíz dorsal en la médula espinal, se ha demostrado que estimula la liberación del glutamato, un neurotransmisor clave implicado en la señalización nociceptiva (Gu and MacDermott, Nature (1997) 389:749-53). Los receptores P2X₃ han sido identificados en las neuronas nociceptivas en la pulpa dental (Cook et al., Nature (1997) 387: 505-08). El ATP liberado de las células dañadas puede conducir así a un dolor por la activación de los P["]X₃ y/o los P2X_{2/3} conteniendo receptores en los finales nerviosos sensoriales nociceptores. Esto está de acuerdo con la inducción del dolor por el ATP aplicado intradermicamente en el modelo humano a base de ampollas (Bleehen, Br J Pharmacol (1978) 62: 573-77). Se ha demostrado que los antagonistas del P2X son analgésicos en los modelos animales (Driessen y Starke, Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol (1994) 350: 618-25). Esta evidencia sugiere que los P2X₂ y los P2X₃ están implicados en la nocicepción, y que los moduladores de los receptores P2X son potencialmente útiles como analgésicos.

Otros investigadores han demostrado que los receptores P2X₃ son expresados en el colon humano, y se expresan a niveles más altos en el colon inflamado que en el colon normal (Yiangou et al., Neurogastroenterol Mot (2001) 13: 365-69). Otros investigadores han implicado el receptor P2X₃ en la detección de la distensión o presión intraluminal en el intestino, y la iniciación de contracciones reflejas (Bian et al., J. Physiol (2003) 551.1: 309-22), y han vinculado esto a la colitis (Wynn et al., Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol (2004) 287:G 647-57).

Inge Brouns et al., (Am J Respir Cell Mol Biol (2000) 23: 52-61) descubrieron que los receptores P2X₃ se expresan en los cuerpos neuroepiteliales pulmonares (NEB), implicando el receptor en la transmisión del dolor en el pulmón. Más recientemente, otros han implicado los receptores P2X₂ y P2X₃ en la detección del pO₂ en los NEB pulmonares (Rong et al., J. Neurosci (2003) 23 (36): 11315-21).

5 En consecuencia existe una necesidad de disponer de compuestos que actúan como moduladores de los receptores P2X, incluyendo los antagonistas de los receptores P2X₃. La presente invención satisface esta necesidad así como también otras.

10 La invención proporciona compuestos de fórmula I:



en donde

15 R¹ es -C (=S)CH₃, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, furilo, furilcarbonilo, acetilo o carbamoilo; R^{2a} y R^{2b} son independientemente entre sí, H, metilo o etilo;

R³ es H ó metilo;

20 Y es un enlace, -(CR⁴R⁵)_n- ó -CR⁴=CR⁵- ; en donde R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente entre sí, H ó metilo, y n es 1 ó 2;

X es N ó CH;

A es oxazolilo, tiazolilo o furanilo;

25 R⁶, R⁷ y R⁸ son cada uno, independientemente entre sí, H, halo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo, alquilitio, alquilitio-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonilo-, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, di (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, morfolinilo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, 4-metil-piperazinil-metilo, trifluorometilo, piridilo, tetrazolilo, tiofenilo, fenilo, bifenilo, o bencilo; en donde el tiofenilo, el fenilo y el bencilo están substituidos con 0-3 alquilos de 1 a 6 átomos de carbono, halo, sulfonamido, trifluorometilo, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquilitio de 1 a 6 átomos de carbono;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde, cuando R¹ es pirimidin-2-ilo, X es N, Y es un enlace y A es oxazol-5-ilo, el átomo de carbono en la posición 4 en dicho oxazol-5-ilo no está substituido con propilo cuando el átomo de carbono de la posición 2 en

30 dicho oxazol-5-ilo está substituido con fenilo substituido y el átomo de carbono de la posición 4 de dicho oxazol-5-ilo no está substituido con fenilo cuando el átomo de carbono de la posición 2 está substituido con fenilo sin substituir o substituido.

Los compuestos de fórmula I son útiles moduladores de la actividad del receptor P2X₃.

35 Otro aspecto de la invención es una formulación para el tratamiento de trastornos genitourinarias como respuesta a los moduladores del P2X₃, el cual tratamiento comprende la administración a un individuo en necesidad del mismo, de un compuesto de fórmula I en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

40 Otro aspecto de la invención es una formulación para el tratamiento de trastornos gastrointestinales como respuesta a los moduladores del P2X₃, el cual tratamiento comprende la administración a un individuo en necesidad del mismo, de un compuesto de fórmula I en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

45 Otro aspecto de la invención es una formulación para el tratamiento de trastornos respiratorios como respuesta a los moduladores del P2X₃, el cual tratamiento comprende la administración a un individuo en necesidad del mismo, de un compuesto de fórmula I en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

50 Otro aspecto de la invención es una formulación para el tratamiento de síntomas de dolor como respuesta a los moduladores del P2X₃, el cual tratamiento comprende la administración a un individuo en necesidad del mismo, de un compuesto de fórmula I en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

A no ser que se indique otra cosa, los términos que siguen, empleados en esta solicitud, incluyendo la especificación y las reivindicaciones, tienen las definiciones dadas a continuación.

55 Debe hacerse notar que cómo se emplea en la especificación y las reivindicaciones del apéndice, las fórmulas singulares "un" y "el" incluyen los correspondientes plurales a no ser que el contexto indique claramente otra cosa.

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

"Alquilo" significa el grupo hidrocarburo saturado monovalente, lineal o ramificado, que consta solamente de átomos de carbono e hidrógeno, con uno a doce átomos de carbono.

5 "Alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo de uno a seis átomos de carbono, es decir, alquilo C₁ – C₆. Ejemplos de grupos alquilo, incluyen, el metilo, el etilo, el propilo, el isopropilo, el isobutilo, el sec-butilo, el terc-butilo, el pentilo, el n-hexilo, el octilo, el dodecilo, y similares.

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

15 "Alcoxilo" significa un grupo de fórmula -OR, en donde R es un grupo alquilo como se ha definido en la presente. Ejemplos de grupos alcoxilo incluyen el metoxilo, el etoxilo, el isopropoxilo, y similares.

20 "Alcoxialquilo" significa un grupo de fórmula R^a - O - R^b, en donde R^a es alquilo y R^b es alquieno como se ha definido en la presente. Grupos ejemplo de alcoxialquilo incluyen, a título de ejemplo, el 2-metoxietilo, el 3-metoxipropilo, el 1-metil-2-metoxietilo, el 1-(2-metoxietilo)-3-metoxipropilo, y el 1-(2-metoxietilo)-3-metoxipropilo.

25 "Alcoxicarbonilo" significa un grupo de fórmula –R'-R", en donde R' es oxo y R" es alquilo como se ha definido en la presente.

30 "Alquilsulfonilo" significa un grupo de fórmula -R'-R", en donde R' es –SO₂- y R" es alquilo como se ha definido en la presente.

35 "Alquilsulfonilalquilo" significa un grupo de fórmula -R'-R"-R'", en donde R' es alquilo, R" es –SO₂- y R'" es alquilo como se ha definido en la presente.

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

45 "Arilo" significa un grupo hidrocarburo aromático cíclico monovalente que consta de un anillo aromático mono- bi- o tricíclico. El grupo arilo puede estar opcionalmente substituido como se ha definido en la presente. Ejemplos de grupos arilo incluyen, opcionalmente substituidos, el fenilo, el naftilo, el fenantrilo, el fluorenilo, el indenilo, el pentalenilo, el azulenilo, el oxidifenilo, el bifenilo, el metilendifenilo, el aminodifenilo, el difenilsulfidilo, el difenilsulfonilo, el difenilisopropilidenilo, el benzodioxanilo, el benzofuranilo, el benzodioxililo, el benzopiranilo, el benzoxacinilo, el benzoxacinonilo, el benzopiperadínolo, el benzopiperazinilo, el benzopirrolidinilo, el benzomorfolinilo, el metilendioxifenilo el etilendioxifenilo, y similares, incluyendo los derivados parcialmente hidrogenados de los mismos.

50 "Arilalquilo" y "aralquilo", los cuales pueden emplearse intercambiablemente, significan un radical -R^aR^b en donde R^a es un grupo alquieno y R^b es un grupo arilo como se ha definido en la presente; por ejemplo los fenilalquilos, como por ejemplo el bencilo, el feniletilo, el 3-(3-clorofenil)-2-metilpentilo, y similares son ejemplos de arilalquilo.

55 "Cianoalquilo" significa un grupo de fórmula -R'-R", en donde R' es alquieno como se ha definido en la presente, y R" es ciano o nitrilo.

60 "Cicloalquilo" significa un grupo carbocíclico saturado monovalente que consta de anillos mono-, ó bicíclicos. El cicloalquilo puede estar opcionalmente substituido con uno o más substituyentes en donde cada substituyente es, independientemente entre sí, hidroxilo, alquilo, alcoxilo, halo, haloalquilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino a no ser que específicamente se indique otra cosa. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen el ciclopropilo, el ciclobutilo, el ciclopentilo, el ciclohexilo, el cicloheptilo, y similares, incluyendo los derivados parcialmente insaturados de los mismos.

65 "Cicloalquilalquilo" significa un grupo de fórmula – R' – R", en donde R' es alquieno y R" es cicloalquilo como se ha definido en la presente.

70 "Heteroalquilo" significa un radical alquilo como se ha definido en la presente, en donde uno, dos o tres átomos de hidrógeno han sido reemplazados con un substituyente seleccionado independientemente a partir del grupo formado por –OR^a, -NR^bR^c, y –S(O)_mR^d (en donde m es un número entero desde 0 hasta 2), con la condición de que el punto de fijación del radical heteroalquilo es a través de un átomo de carbono, en donde R^a es hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo; R^b y R^c son independientemente entre sí, hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo; y cuando m es 0, R^d es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo, y cuando m es 1 ó 2, R^d es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, acilamino, monoalquilamino o dialquilamino. Ejemplos representativos incluyen el 2-hidroxietilo, el 3-hidroxipropilo, el 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo, el 2,3-hidroxipropilo, el 1-hidroximetiletilo, el 3-hidroxibutilo, el 2,3-hidroxibutilo, el 2-hidroxi-1- o metilpropilo, el 2-aminoetilo, el 3-aminopropilo,

el 2-metilsulfoniletílo, el aminosulfonilmétilo, el aminosulfoniletílo, el aminosulfonilpropilo, el metilaminosulfonilmétilo, el metilaminosulfonilpropilo, y similares.

5 "Heteroarilo" significa un radical monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos anulares que tienen por lo menos un anillo aromático que contiene uno, dos, o tres heteroátomos anulares seleccionados del grupo formado por N, O ó S, siendo C el resto de átomos anulares, con la condición de que el punto de sujeción del radical heteroalquilo sea un anillo aromático. El anillo heteroarilo puede estar opcionalmente substituido como se ha definido en la presente. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no están limitados a, los grupos opcionalmente substituidos imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, tienilo, benzotienilo, 10 tiofenilo, furanilo, piranilo, piridilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzotiropranilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzopiranilo, indolilo, isoindolilo, triazolilo, triazinilo, quinoxalinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolizinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepinilo, diazepinilo, acridinilo y similares incluyendo los derivados parcialmente hidrogenados de los mismos.

15 Los términos "halo", "halógeno" y "haluro", los cuales pueden emplearse intercambiablemente, se refieren a un substituyente flúor, cloro, bromo o yodo.

20 "Haloalquilo" significa alquilo como se ha definido en la presente, en el cual uno o más hidrógenos han sido reemplazados con el mismo o diferente halógeno. Ejemplos de haloalquilos incluyen -CH₂Cl₂, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃, perfluoroalquilo (por ejemplo, -CF₃), y similares.

25 "Haloalcoxilo" significa un grupo de fórmula -OR, en donde R es un grupo haloalquilo como se ha definido en la presente. Un ejemplo de haloalcoxilo es el difluorometoxilo.

30 "Heterocicloamino" significa un anillo saturado en donde por lo menos un átomo del anillo es N, NH ó N-alquilo y los átomos restantes del anillo forman un grupo alquíleno.

35 "Heterociclolilo" significa un grupo saturado monovalente, que consta de uno a tres anillos, e incorpora uno, dos, tres o cuatro heteroátomos (escogidos entre el nitrógeno, oxígeno, o azufre). El anillo heterociclolilo puede estar opcionalmente substituido como se ha definido en la presente. Ejemplos de grupos heterociclicos incluyen opcionalmente los substituidos piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridinilo, piridinazinilo, pirimidinilo, oxazolidinilo, isooxazolidinilo, morfilinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, tiadiazolidinilo, benzotiazolidinilo, benzoazolididinilo, dihidrofurilo, tetrahidrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinilosulfona, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, y similares.

40 "Hidroxialquilo" significa un grupo alquilo como se ha definido a la presente, substituido con uno o más, de preferencia uno, dos o tres grupos hidroxilo con la condición de que el mismo átomo de carbono no soporte más de un grupo hidroxilo. Ejemplos representativos incluyen el hidroximetilo, el 2-hidroxietilo, el 2-hidroxipropilo, el 3-hidroxipropilo, el 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, el 2-hidroxibutilo, el 3-hidroxibutilo, el 4-hidroxibutilo, el 2,3-dihidroxipropilo, el 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo, el 2,3-dihidroxibutilo, el 3,4-dihidroxibutilo y el 2- (hidroximetilo)-3-hidroxipropilo.

45 "Hidroxicicloalquilo" significa un grupo cicloalquilo como se ha definido en la presente en donde uno, dos ó tres átomos de hidrógeno en el radical cicloalquilo han sido reemplazados con un substituyente hidroxilo. Ejemplos representativos incluyen el 2-, el 3-, ó el 4-hidroxiciclohexilo, y similares.

50 "Urea" ó "ureido" significa un grupo de fórmula -NR'-C(O)-NR"R", en donde R', R" y R'" es cada uno, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo.

55 "Carbamato" significa un grupo de fórmula -O-C(O)-NR'R" en donde R' y R" es cada uno, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo.

"Carboxilo" significa un grupo de fórmula -O-C(O)-OH.

60 "Sulfonamido" significa un grupo de fórmula -SO₂-NR'R" en donde R' y R" es cada uno, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo.

65 "Opcionalmente substituido", cuando se emplea en asociación con "arilo", "fenilo", "heteroarilo", "ciclohexilo" o "heterociclolilo", significa un arilo, un fenilo, un heteroarilo, un ciclohexilo o un heterociclolilo que está opcionalmente substituido independientemente entre sí, con uno a cuatro substituyentes, de preferencia uno o dos substituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, hidroxialquilo, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxilo, amino, acilamino, mono-alquilamino, di-alquilamino, haloalquilo, haloalcoxilo, heteroalquilo, -COR (en donde R es hidrógeno, alquilo, fenilo o fenilalquilo), -(CR'R")_m-COOR (en donde m es un número entero de

0 a 5, R' y R" independientemente entre sí, son hidrógeno o alquilo, y R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo, ó -(CR'R")_n-CONR^aR^b (en donde n es un número entero de 0 a 5, R' y R" independientemente entre sí, son hidrógeno o alquilo, y R^a y R^b son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo).

5 "Grupo lábil" significa un grupo con el significado convencionalmente asociado con él en química orgánica sintética, a saber, un átomo o grupo que puede desplazarse bajo ciertas condiciones de reacción de sustitución. Ejemplos de grupos lábiles incluyen pero no están limitados a, halógeno, alcano- o arilensulfoniloxilo, como por ejemplo el metansulfoniloxilo, el etansulfoniloxilo, el tíometilo, el bencenosulfoniloxilo, el tosiloxilo, y el tieniloxilo, el dihalfosfinoiloxilo, benciloxilo opcionalmente substituido, el isopropiloxilo, el aciloxilo, y similares.

10 "Modulador" significa una molécula que interacciona con un compuesto diana. Las interacciones incluyen los agonistas, los antagonistas, y similares, como se ha definido en la presente.

15 "Opcional" o "opcionalmente" significa que el suceso o circunstancia descrito ssubsiguientemente puede ocurrir, pero no ocurre necesariamente, y que la descripción incluye casos en donde el suceso o circunstancia ocurre y casos en los cuales no ocurre.

20 "Enfermedad" y "estado de enfermedad", significa cualquier enfermedad, condición, síntoma, transtorno, o indicación.

25 "Disolvente orgánico inerte" o "disolvente inerte", significa que el disolvente es inerte en las condiciones de la reacción descrita en relación al mismo, incluyendo por ejemplo el benceno, el tolueno, el acetonitrilo, el tetrahidrofurano, la N,N-dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno o diclorometano, dicloroetano, dietileter, acetato de etilo, acetona, metiletilcetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, terc-butanol, dioxano, piridina, y similares. A no ser que se especifique lo contrario, los disolventes empleados en las reacciones de la presente invención son disolventes inertes.

30 "Farmacéuticamente aceptable" significa que es útil para la preparación de una composición farmacéutica que generalmente está garantizada, que es no tóxica, y que no es indeseable ni biológicamente ni de otra forma, y que incluye que su empleo sea aceptable tanto para veterinaria como también para el empleo farmacéutico humano.

35 "Sales farmacéuticamente aceptables" de un compuesto, significa sales que son farmacéuticamente aceptables, como se ha definido en la presente, y que poseen la deseada actividad farmacológica del compuesto de origen. Dicha sales incluyen:

- 40 • sales de adición ácida formadas con ácidos inorgánicos como por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico, y similares; o formadas con ácidos orgánicos como por ejemplo el ácido acético, el ácido benzenosulfónico, el ácido benzoico, el ácido canfosulfónico, el ácido cítrico, el ácido etansulfónico, el ácido fumárico, el ácido glucoheptónico, el ácido glucónico, el ácido glutámico, el ácido glicólico, el ácido hidroxinaftoico, el ácido 2-hidroxietansulfónico, el ácido láctico, el ácido maleico, el ácido málico, el ácido malónico, el ácido mandélico, el ácido metansulfónico, el ácido mucónico, el ácido 2-naftalensulfónico, el ácido propiónico, el ácido salicílico, el ácido succínico, el ácido tartárico, el ácido p-toluensulfónico, el ácido trimetilacético, y similares;
- 45 • sales formadas cuando un protón acídico presente en el compuesto original, o bien es reemplazado por un ión metálico, por ejemplo un ión de metal alcalino, un ión de metal alcalinotérreo, un ión de aluminio; o bien coordina con una base orgánica o inorgánica. Las bases orgánicas aceptables incluyen la dietanolamina, la etanolamina, la N- metilglucamina, la trietanolamina, la trometamina, y similares. Las bases inorgánicas aceptables incluyen el hidróxido de aluminio, el hidróxido de calcio, el hidróxido de potasio, el carbonato de sodio y el hidróxido de sodio

50 Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son las sales formadas a partir del ácido acético, el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico el ácido metansulfónico, el ácido maleico, el ácido fosfórico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el sodio, el potasio, el calcio, el zinc y el magnesio.

55 Debe comprenderse que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen las formas de adición con el disolvente (solvatos) o las formas cristalinas (polimorfas) como se han definido en la presente, de la misma sal ácida de adición.

60 "Grupo de protección" o "grupo protector" significa un grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo en un compuesto multifuncional, de tal forma que una reacción química puede efectuarse selectivamente en otro sitio reactivo sin proteger, en el sentido convencional asociado con ella en la química de síntesis. Ciertos procesos de esta invención dependen de los grupos protectores para bloquear el nitrógeno reactivo y/o los átomos de oxígeno presentes en los reactantes. Por ejemplo, los términos "grupo amino protector" y "grupo nitrógeno protector" se emplean intercambiablemente en la presente y se refieren a aquellos grupos orgánicos destinados a proteger el átomo de nitrógeno contra reacciones indeseables durante los procedimientos sintéticos. Ejemplos de grupos de

protección de nitrógeno incluyen el trifluoroacetilo, el acetamido, el bencilo (Bn), el benciloxicarbonilo (carbobenciloxilo, CBZ), p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo (BOC), y similares. El experto en la técnica conocerá la forma de escoger un grupo para facilitar la eliminación y para la capacidad de soportar las reacciones que siguen.

- 5 "Solvatos" significa formas de adiciones de disolvente, las cuales contienen o bien cantidades estequiométricas o bien cantidades no estequiométricas de disolvente. Algunos compuestos tienen una tendencia a atrapar un ratio molar fijo de moléculas del disolvente en un estado sólido cristalino, formando así, un solvato. Cuando el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato, cuando el disolvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos están formados por la combinación de una o más moléculas de agua con una de las substancias en las cuales el agua retiene su estado molecular como H₂O, siendo tales combinaciones capaces de formar uno o más hidratos.
- 10 "Individuo", significa mamíferos y no mamíferos. Mamífero significa cualquier miembro de la clase mamaria, incluyendo los humanos; los primates no humanos como por ejemplo los chimpancés y otras especies de monos y simios; animales de granja como por ejemplo, el ganado, los caballos, las ovejas, las cabras, y los cerdos; animales domésticos como por ejemplo los conejos, los perros, y los gatos; animales de laboratorio incluyendo los roedores, como por ejemplo las ratas, los ratones y de las cobayas; y similares. Ejemplos de no mamíferos incluyen los pájaros, y similares. El término "individuo" no indica una edad o un sexo particular.
- 15 "Trastornos génitourinarios" y "trastornos del tracto urinario" o "uropatías" empleados intercambiablemente con "síntomas del tracto urinario", significan los cambios patológicos en el tracto genitourinario. Ejemplos de trastornos del tracto urinario incluyen la incontinencia, la hipertrofia prostática benigna (BPH), prostatitis, hiperreflexia del detrusor, obstrucción de la salida, frecuencia urinaria, nocturnidad, urgencia urinaria, vejiga superactiva, hipersensibilidad pélvica, incontinencia de urgencia, uretritis, prostatodinia, cistitis, hipersensibilidad idiopática de la vejiga, y similares.
- 20 "Estados de enfermedad asociados con el tracto urinario" o "estados de enfermedad del tracto urinario" o "uropatía", empleados intercambiablemente con "síntomas del tracto urinario", significan cambios patológicos en el tracto urinario, o disfunción del músculo blando de la vejiga urinaria por su inervación causando trastornos urinarios de almacenamiento o vaciado. Síntomas del tracto urinario incluyen la vejiga hiperactiva (conocida también como hiperactividad del detrusor), obstrucción de la salida, insuficiencia de la salida, e hipersensibilidad pélvica. "Vejiga hiperactiva" o "hiperactividad del detrusor" incluye los cambios manifestados sintomáticamente como la urgencia, la frecuencia, la capacidad alterada de la vejiga, la incontinencia, el umbral de micción, las contracciones inestables de la vejiga, la espasticidad del esfínter, la hiperreflexia del detrusor (vejiga neurogénica), la inestabilidad del detrusor, y similares.
- 25 "Obstrucción de la salida" incluye la hipertrofia prostática benigna (BPH), enfermedad de la constricción uretral, tumores, baja velocidad del flujo, dificultad en la iniciación de la micción, urgencia, dolor suprapúbico, y similares.
- 30 "Insuficiencia de la salida", incluye la hipermovilidad uretral, la deficiencia intrínseca del esfínter, la incontinencia mixta, la incontinencia urinaria de esfuerzo, y similares.
- 35 "Hipersensibilidad pélvica" incluye, dolor pélvico, cistitis intersticial (celular), prostatodinia, prostatitis, vulvadinia, uretritis, orquidalgia, vejiga hiperactiva, y similares.
- 40 "Trastorno gastrointestinal" se refiere a trastornos inflamatorios del intestino, del colon y/o del recto, incluyendo el síndrome del intestino irritable (IBS), enfermedad del intestino inflamatorio (IBD), la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, y similares.
- 45 "Trastorno respiratorio" se refiere a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma, broncoespasmos, y similares.
- 50 "Cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un individuo para el tratamiento de un estado de enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para el estado de enfermedad en cuestión. La "cantidad terapéuticamente efectiva" variará en función del compuesto, del estado de enfermedad en cuestión, de la severidad o de la enfermedad tratada, de la edad y la salud relativa del individuo, la ruta y forma de administración, del juicio del médico o del veterinario, y de otros factores.
- 55 Los términos "definidos más arriba" y "definidos en la presente", cuando se refieren a una variable, incorporan por referencia la amplia definición de la variable así como también las definiciones preferidas, las más preferidas, y con la máxima preferencia, en su caso.
- 60 El "tratado" o "tratamiento" del estado de una enfermedad, incluye:

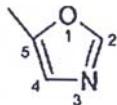
(i) la prevención del estado de enfermedad, es decir, causando que los síntomas clínicos del estado de enfermedad no se desarrollen en un individuo que puede estar expuesto o predisposto al estado de la enfermedad, pero que no experimenta todavía o no presenta síntomas del estado de enfermedad.

5 (ii) la inhibición del estado de enfermedad, es decir, interrupción del desarrollo del estado de enfermedad o de sus síntomas clínicos, o

(iii) el alivio del estado de enfermedad, es decir, causando una temporal o permanente regresión del estado de enfermedad o de sus síntomas clínicos.

10 Los términos "tratando", "contactando" y "reaccionando" cuando se refieren a una reacción química significa la adición o la mezcla de dos o más reactivos en condiciones apropiadas para producir el producto indicado y/o deseado. Debe hacerse notar que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado puede no necesariamente resultar directamente de la combinación de los dos reactivos que se han añadido inicialmente, es decir, que pueden existir uno o más productos intermedios que se producen en la mezcla que conducen finalmente a la formación del producto indicado y/o deseado.

15 En general, la nomenclatura empleada en esta solicitud se basa en el programa informático AUTONOMTM versión 4.0, un sistema computerizado del Beilstein Institute para la generación de la nomenclatura sistemática IUPAC. Las estructuras químicas mostradas en la presente han sido preparadas empleando el programa ISIS versión 2.2. Cualquier valencia abierta que aparece sobre un átomo de carbono, de oxígeno o de nitrógeno en las estructuras de 20 la presente indica la presencia de un átomo de hidrógeno. Por ejemplo, el oxazol-5-ilo puede ser ilustrado mediante la siguiente estructura:



25 En una clase actualmente preferida de la invención, R^{2a} es metilo, R^{2b} y R³ son H, e Y es un enlace. Una subclase particularmente preferida de la invención, es aquella en la que A es oxazolilo, tiazolilo, o furanilo, y R⁶, R⁷, y R⁸ están cada uno, independientemente entre sí, seleccionados del grupo formado por metilo, propilo, t-butilo, fenilo, fluorofenilo, clorofenilo, metiltioetilo, metilsulfaniletilo, morfolino-metilo, 4-metilpiperazin-1-ilmetilo, trifluorometilo, bencilo, halo-bencilo, y metoxifenilo. Versiones actualmente preferidas de este grupo son aquellas en las que R¹ es pirimidinilo, amino-pirimidinilo, acetilo, tioacetilo o tiazolilo.

30 Otra subclase de la invención actualmente preferida es aquella en la que R¹ es -C(=S)CH₃, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, furilcarbonilo, acetilo, o carbamoilo, en donde cuando R³ es pirimidin-2-ilo, X es N, Y es un enlace y A es oxazol-5-ilo, el átomo de carbono en la posición 4 en dicho oxazol-5-ilo no está substituido con propilo cuando el átomo de carbono en la posición 2 en dicho oxazol-5-ilo está substituido con fenilo substituido y el átomo de carbono en la posición 4 en dicho oxazol-5-ilo no está substituido con fenilo cuando el átomo de carbono en la 35 posición 2 está substituido con fenilo sin substituir o substituido.

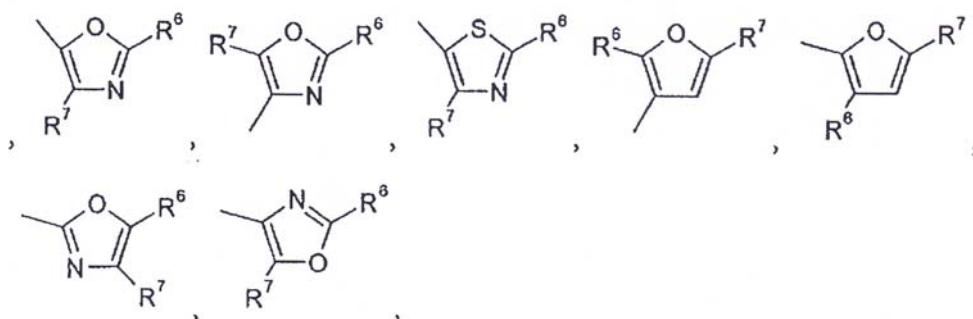
Otra subclase de la invención actualmente preferida es aquella en la que R^{2a} es metilo y R^{2b} es H; ó R^{2a} y R^{2b} son ambos metilo.

Otra subclase de la invención actualmente preferida es aquella en la que R³ es H.

40 Otra subclase de la invención actualmente preferida es aquella en la que Y es un enlace en el cual cuando R¹ es pirimidin-2-ilo, X es N y A es oxazol-5-ilo, el átomo de carbono en la posición 4 en dicho oxazol-5-ilo no está substituido con propilo cuando el átomo de carbono en la posición 2 en dicho oxazol-5-ilo está substituido con fenilo substituido y el átomo de carbono en la posición 4 en dicho oxazol-5-ilo no está substituido con fenilo cuando el átomo de carbono en la posición 2 está substituido con fenilo sin substituir o substituido. Otra subclase de la 45 invención actualmente preferida es aquella en la que Y es -(CR⁴R⁵)_n ó -CR⁴=CR⁵- ; en donde R⁴ y R⁵ independientemente entre sí, son H ó metilo y n es 1 ó 2. Todavía otra subclase de la invención actualmente preferida es aquella en la que Y es -CH₂- , -CH₂-CH₂- ó -CH=CH-.

50 A es oxazolilo, tiazolilo, o furanilo, en los cuales, cuando A es oxazol-5-ilo, R¹ es pirimidin-2-ilo, X es N e Y es un enlace, el átomo de carbono en la posición 4 en dicho oxazol-5-ilo no está substituido con propilo cuando el átomo de carbono en la posición 2 en dicho oxazol-5-ilo está substituido con fenilo substituido y el átomo de carbono en la posición 4 en dicho oxazol-5-ilo no está substituido con fenilo cuando el átomo de carbono en la posición 2 está substituido con fenilo sin substituir o substituido.

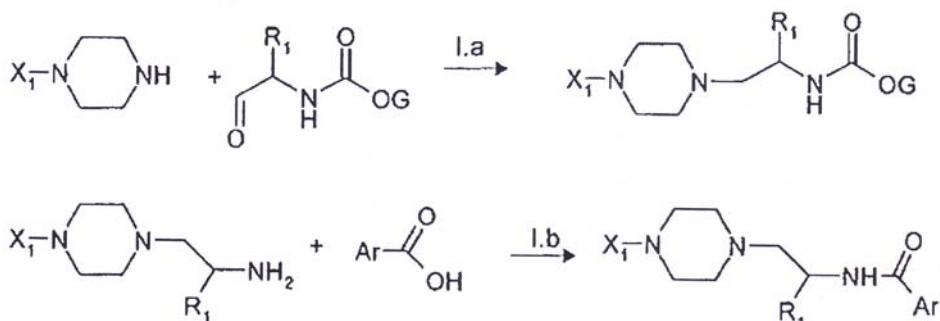
55 Todavía otra subclase de la invención actualmente preferida, es cuando A es



en donde R^6 , R^7 y R^8 son cada uno, independientemente entre sí, H, halo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo, alquiltio, alquiltio-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, di(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, morfolinilo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, 4-metil-piperazinil-metilo, trifluorometilo, piridilo, tetrazolilo, tiofenilo, fenilo, bifenilo, o bencilo; en donde tiofenilo, fenilo y bencilo están substituidos con 0-3 a alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo, sulfonamido, trifluorometilo, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, en donde cuando A es oxazol-5-ilo, R^1 es pirimidin-2-ilo, X es N y Y es un enlace del átomo de carbono en la posición 4 en dicho oxazol-5-ilo no está substituido por propilo cuando el átomo de carbono en la posición 2 en dicho oxazol-5-ilo está substituido por fenilo substituido y el átomo de carbono en la posición 4 en dicho oxazol-5-ilo no está substituido con fenilo cuando el átomo de carbono en la posición 2 está substituido por fenilo sin substituir o substituido.

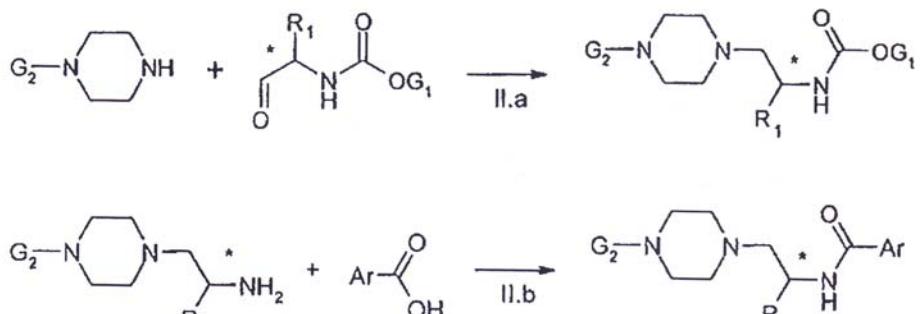
Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante una variedad de diferentes esquemas sintéticos. Por ejemplo, el esquema I ilustra una síntesis general de compuestos de la invención. En el esquema I, R^1 , X^1 y Ar son como se ha definido más arriba. "G" representa un grupo de protección, por ejemplo t-butilo. El átomo de carbono al cual R^1 está unido puede ser racémico o quiral. En el paso I.a, se condensa una piperazina substituida, con una cantidad equimolar de un alfa-amino aldehído protegido, por ejemplo empleando un exceso de HB(OAc), en un disolvente aprótico como por ejemplo el dicloroetano a temperatura ambiente (RT) hasta que la reacción se ha completado. El grupo de protección se elimina a continuación por medios apropiados al grupo seleccionado; por ejemplo el t-butilo puede eliminarse mediante hidrólisis con ácido trifluoroacético (TFA). En el paso I.b., el producto intermedio desprotegido se condensa con un ácido carboxílico (Ar-COOH) o equivalente mediante una catálisis básica para formar el producto. El producto puede purificarse a continuación, por ejemplo mediante extracción, cristalización, HPLC preparativa, y similares.

25 ESQUEMA I:



Por ejemplo, el esquema II ilustra una síntesis general de compuestos de la invención. En el esquema I, R^1 , X^1 y Ar, son como se ha definido más arriba. "G¹" y "G²" representan grupos protectores como por ejemplo t-butilo, en donde G¹ no puede ser igual a G². LG es un grupo lábil. El átomo de carbono al cual R^1 está unido puede ser racémico o quiral. En el paso II.a, una piperazina ortogonalmente protegida, se condensa con una cantidad equimolar de un alfa-aminoaldehído protegido, por ejemplo empleando un exceso de HB(OAc)₃, en un disolvente aprótico como por ejemplo el dicloroetano a temperatura ambiente hasta que la reacción se ha completado. El primer grupo de protección, G², se elimina a continuación por medios apropiados al grupo seleccionado; por ejemplo, el t-butilo puede eliminarse mediante hidrólisis con ácido trifluoroacético (TFA). El paso II.b, el producto intermedio mono-desprotegido se condensa con un ácido carboxílico (Ar-COOH) ó equivalente mediante una catálisis básica para formar el producto. El producto puede purificarse a continuación, por ejemplo mediante extracción, cristalización, HPLC preparativa, y similares. El grupo de protección restante, un grupo carbobenciloxilo, se elimina mediante hidrógeno y paladio sobre carbón. En el paso II.c, el producto intermedio desprotegido se hace reaccionar con un cloruro de ácido, un cloruro de sulfonilo, un cloruro de carbamoilo, un isocianato, un cloroformiato u otros agentes derivatizantes para formar el producto. El producto puede purificarse a continuación, por ejemplo, mediante extracción, cristalización, HPLC preparativa, y similares.

ESQUEMA II:



Compuestos representativos de la invención están mencionados en los ejemplos que siguen a continuación.

5 Medios selectivos específicos son ya conocidos en la técnica y a lo largo de sistemas robóticos integrados y colecciones de compuestos químicos / productos naturales están extensamente incorporados en una selección de alto rendimiento, de manera que un gran número de compuestos de ensayo pueden ser ensayados para determinar su actividad antagonista o agonista en un corto espacio de tiempo. Estos métodos incluyen formatos de ensayo homogéneos como por ejemplo la transferencia de energía de resonancia de fluorescencia, la polarización por 10 fluorescencia, la transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo, ensayos de proximidad de centelleo, ensayos de genes informativos, substrato de enzima de fluorescencia extinguida, substrato de enzima cromogénico, y electroquimioluminiscencia, así como formatos de ensayo heterogéneos más tradicionales como por ejemplo ensayos inmunosorbentes ligados a enzimas (ELISA) ó radioinmunoensayos. Se prefieren los ensayos homogéneos. Están comprendidos en la presente los ensayos a base de células, como por 15 ejemplo los que utilizan genes informativos, así como también ensayos funcionales que analizan el efecto de un antagonista o un agonista sobre una función o funciones biológicas o sobre la actividad o actividades de compuestos de la invención sobre los receptores P2X₃, y los sistemas biológicos que contienen receptores P2X₃.

20 En el presente documento se proporcionan composiciones que comprenden una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, en combinación con otros componentes como por ejemplo un diluyente fisiológicamente aceptable, una carga, o un excipiente. Los compuestos pueden ser formulados de acuerdo con métodos ya conocidos empleados para preparar composiciones farmacéuticamente útiles. Pueden combinarse en forma de una mezcla, o bien como material activo solo, o con otros materiales activos ya conocidos adecuados para una indicación determinada, con diluyentes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, solución salina, Tris-HCl, acetato, y soluciones tamponadas con fosfato), conservantes (por ejemplo, tímerosal, alcohol bencílico, parabenos), 25 emulsionantes, solubilizantes, coadyuvantes y/o cargas. Formulaciones adecuadas para composiciones farmacéuticas incluyen las descritas en "Remington's Pharmaceutical Sciences ("Ciencias Farmacéuticas de Remington"), edición 16^a, 1980, Mack Publishing Company, Easton, PA.

30 Adicionalmente, dichas composiciones pueden convertirse en un complejo con polietilenglicol (PEG), con iones metálicos, o incorporándolos a compuestos poliméricos como por ejemplo el ácido poliacético, el ácido poliglicólico, hidrogeles, dextrano, y similares, o pueden ser incorporados en liposomas, en microemulsiones, en micelas, en vesículas unilamilares o multilamilares, en eritrocitos fantasma o en esferoblastos. Dichas composiciones influirán en el estado físico, la solubilidad, la estabilidad, la velocidad de liberación en vivo, y la velocidad de aclaramiento in vivo, y en consecuencia se escogen de acuerdo con la aplicación prevista.

40 Las composiciones de la invención pueden administrarse de cualquier manera adecuada, por ejemplo, tópicamente, parenteralmente, o por inhalación. El término "parenteral" incluye la inyección por ejemplo, por ruta subcutánea, intravenosa, o intramuscular, incluyendo también la administración localizada, por ejemplo en el sitio de la enfermedad o lesión. Los expertos en la técnica reconocerán que otros tipos de administración localizada (por ejemplo la intraarticular, la intracapsular, la intracarpal, la intracelilar, la intracerebroventricular, la intraspinovial, la intraespinal, la intraligamentos, la intrameningeal, la intraocular, la epidural, la transepitelial, y/o la administración por una o más de estas rutas en el sitio próximo o adyacente a un sitio de la enfermedad o de la lesión) son adecuados para emplear en la administración de las composiciones de la presente intención. Está contemplada también la liberación sostenida de implantes.

45 Un experto en la técnica pertinente, reconocerá que las dosificaciones adecuadas variarán, en función de factores como por ejemplo la naturaleza del trastorno que hay que tratar, el peso corporal del paciente, la edad, y las condiciones generales, y la vía de administración. Las dosis preliminares pueden determinarse de acuerdo con 50 ensayos con animales, y el escalado de las dosificaciones para la administración humana se efectúa de acuerdo con las prácticas aceptadas en la técnica.

Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de una amplia gama de enfermedades genitourinarias, condiciones y trastornos, incluyendo los estados de enfermedad del tracto urinario asociados con la obstrucción de la salida de la vejiga, y condiciones de la incontinencia urinaria, como por ejemplo la capacidad reducida de la vejiga, la frecuencia de la micción, la incontinencia urgente, la incontinencia de esfuerzo, la hiperreactividad de la vejiga, la hipertrofia de próstata benigna (BPH), la prostatitis, la hiperreflexia del detrusor, la frecuencia urinaria, la nocturia, la urgencia urinaria, la vejiga hiperactiva, la hipersensibilidad pélvica, la uretritis, el síndrome del dolor pélvico, la prostatodinia, la cistitis, la hipersensibilidad idiopática de la vejiga, y otros síntomas relacionados con la vejiga hiperactiva. Los compuestos de la invención son también útiles para el tratamiento de trastornos gastrointestinales, incluyendo el síndrome del intestino inflamatorio (IBS), la enfermedad del intestino inflamatorio IBD), la diarrea reducida en el IBS D-dominante, y similares. Además, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de trastornos respiratorios, incluyendo el trastorno pulmonar obstructivo crónico (COPD), el asma, el broncoespasmo, y similares.

Los compuestos de la invención son útiles como analgésicos en el tratamiento de enfermedades y condiciones asociadas con el dolor, a partir de una amplia variedad de causas, incluyendo el dolor inflamatorio, el dolor quirúrgico, el dolor visceral, el dolor dental, el dolor premenstrual, el dolor central, el dolor debido a quemaduras, la migraña o cefaleas en racimo, lesiones nerviosas, neuritis, neuralgias, envenenamiento, lesiones isquémicas, cistitis intersticial, dolores del cáncer, infecciones víricas, parasitarias o bacterianas, lesiones post traumáticas (incluyendo fracturas y dolores deportivos), y el dolor asociado a trastornos funcionales del intestino como por ejemplo el síndrome del intestino irritable.

EJEMPLOS

Las preparaciones y ejemplos siguientes están dados para permitir a los expertos en la técnica una comprensión más clara y para la práctica de la presente invención.

Ejemplo 1: preparación de la amida {2-[4-(6-aminopiridin-2-il)-piperazin-1-il]-1-metil-etilo} del ácido 2- (4-fluorofenilo)-4 propil-oxazol-5-carboxílico

(A) A una solución de 6-cloro-2-piridinilamina 406 mg.,16 mmoles) y piperazina (381 mg, 4,42 mmoles) en m-xileno (10 ml), se añadió terc-butóxido de sodio (425 mg, 4,42 mmoles) y dicloruro de bis-(tri-o-tolilfosfina)paladio (II) (124 mg, 0,158 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo en atmósfera de N₂ durante 24 horas. La reacción se enfrió y se añadió tetrahidrofurano (THF, 10 ml), y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se evaporó y purificó mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH), obteniéndose 30 mg de 2-amino-6-(piperazin-1-il)piridina (producto intermedio "Ia") como un sólido de color canela (rendimiento 5%). H-RMN (CD₃OD): 2,95 (m, 4H), 3,47 (m, 4H), 5,93 (m, 1H), 6,01 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), M⁺ = 179.

(B) A una solución del producto intermedio Ia (30 mg, 0,169 mmoles) en dicloroetano (DCE,10 ml), se añadió el éster t-butílico del ácido (1-metil-2-oxo-etyl)-carbámico (29 mg, 0,169 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (NaBH (OAc)₃, 71 mg, 0,339 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 60 horas. El disolvente se evaporó, y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y una solución saturada de NaHCO₃, para proporcionar el éster t-butílico del ácido {2-[4-(6-aminopiridin-2-il)-piperazin-1-il]-1-metil-etyl}-carbámico (producto intermedio Ib). La mezcla cruda se empleó sin posterior purificación para la reacción de desprotección. M⁺ = 336.

(C) La mezcla cruda de la parte (B) anterior, se disolvió en CH₂Cl₂ (1,5 ml) y se añadió TFA (0,5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos, a continuación se agitó a TA durante 4 horas, obteniéndose el producto desprotegido 6-[4-(2-aminopropil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamina (producto intermedio Ic). El disolvente se evaporó y la mezcla cruda se empleó sin posterior purificación. M⁺ = 236.

(D) El éster etílico del ácido 3-oxo-hexanoico (29,7 g, 188 mmoles), se disolvió en Et₂O (400 ml). La solución se enfrió a 0 °C, y se añadió cloruro de sulfurilo (22,6 ml, 282 mmoles) gota a gota. La solución se calentó gradualmente hasta TA durante 4 horas. La solución se neutralizó a pH 7 con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, y se secó con sulfato de sodio. La evaporación a presión reducida suministró el éster etílico del ácido 2-cloro-3-oxo-hexanoico (producto intermedio Id, 36 g, 100 %). ¹H-RMN (CDCl₃ ppm): 0,95 d (3H); 1,35 d (3H); 1,58 m (2H); 2,7 t (2H); 4,28 (d (2H); 4,78 s (1H).

(E) El producto intermedio Id (36 g, 188 mmoles) se combinó con la 4-fluorobenzamida (26,2 g, 188 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 4 horas. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre silicagel con gradiente de elución (0% a 2% de EtOAc en hexanos) obteniéndose el éster etílico del ácido 2-(4-fluorofenilo)-4-propil-oxazol-5-carboxílico (producto intermedio Ie, 3,18 g, 6,1%). ¹H-RMN (CDCl₃, ppm) 1,0 t (3H); 1,42 t (3H); 1,77 m (2H); 2,88 t (2H); 4,4 q (2H); 7,17 t (2H); 8,14 t (2H).

(F) El producto intermedio Ie (3,18 g, 11,5 mmoles) se disolvió en THF (80 ml) y se añadió agua (8 ml), y NaOH acuoso al 15% (15 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 3 horas, y a continuación se enfrió a TA. Los disolventes orgánicos se eliminaron por evaporación a presión reducida, y el residuo se trató con agua (100 ml). Se añadió HCl (6N) para ajustar el pH de la solución a 1. El sólido resultante se filtró y se secó a presión reducida,

obteniéndose el ácido 2-(4-fluorofenilo)-4-propil-oxazol-5-carboxílico (producto intermedio If, 3 g, 100 %). ^1H -RMN (CDCl_3 , ppm): 1,05 t (3H); 1,70 sextete (2H); 2,93 t (2H); 7,17 t (2H); 8,17 t (2H).

(G) A una suspensión de polímero de diciclohexilcarbodiimida (250 mg, 0, 338 mmoles) en CH_2Cl_2 (3 ml) se añadió el ácido 2-(4-fluorofenilo)-4-propil-oxazol-5-carboxílico (46 mg, 0, 186 mmoles), el producto intermedio "If", el hidroxibenzotriazol (HOBT, 34 mg, 0,253 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 2 horas, y a continuación se añadió el producto intermedio Ic crudo, en solución con CH_2Cl_2 (2 ml) y diisopropiletilamina (0,147 ml, 0,845 mmoles). La mezcla se agitó durante 20 horas a TA. La resina se separó por filtración y se lavó con diclorometano. El filtrado se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 , se secó con sulfato de sodio y se evaporó. El producto, {2-[4-(6-aminopiridin-2-il)-piperazin-1-il]-1-metil-etil} amida del ácido 2-(4-fluorofenilo)-4-propil-oxazol-5-carboxílico (compuesto 1) se purificó mediante HPLC preparativa, $M^+ = 467$.

(H) De manera similar, siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (B - G) substituyendo la 1-piridin-2-il-piperazina (producto intermedio "Ia"), se preparó la [1-metil-2-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-ethyl]-amida del ácido 2-(4-fluorofenilo)-4-propil-oxazol-5-carboxílico (compuesto 24).

Ejemplo 2: Preparación de la {2- [4-(4- aminopirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-1-metil-etil} amida del ácido 2-(4-fluorofenilo)-4-propil-oxazol-5-carboxílico

(A) A una solución de 2,4-dicloropirimidina (7,5 g, 50 mmoles) en etanol (EtOH , 25 ml) se añadió hidróxido de amonio (25 ml, 30%). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 horas. El precipitado blanco que se formó, se filtró, se lavó con etanol, y se secó al vacío, obteniéndose una mezcla de 2-cloro-pirimidin-4-ilamina (IIa) y 4-cloropirimidin-2-ilamina (4,13 g, 64% de rendimiento). (Vease Caravatti et al., Bioorg Med Chem Lett (1999) 9: 1973-78.) $M^+ = 130$.

(B) A una solución de la mezcla de pirimidinas (4,13 g, 32 mmoles) en EtOH absoluto (80 ml) se añadieron el éster bencílico del ácido piperazin-1-carboxílico (7,05 g, 32 mmoles) y NaHCO_3 (8,07 g, 94 mmoles). La reacción se calentó a reflujo durante 20 horas. La mezcla se enfrió a continuación, y el precipitado de color blanco del material de partida sin reaccionar, se separó por filtración. El filtrado se evaporó y el residuo se repartió entre EtOAc y agua, la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc . Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) obteniéndose 2,4 g (23% de rendimiento) del éster bencílico del ácido 4-(4-amino pirimidin-2-il)-piperazin-1-carboxílico (producto intermedio IIb) y 3,4 g (34% de rendimiento) del otro regiosímero. H-RMN (CDCl_3): 3,55 (m, 4H), 3,76 (m, 4H), 4,56 (bs, 2H), 5,17 (s, 2H), 5,78 (d, $J = 5,61$ Hz), 7,32-7,38 (m, 5H), 7,93 (d, $J = 5,61$ Hz).

(C) A una solución de IIb (2,4 g, 7,67 mmoles) en MeOH (80 ml) a TA, se añadió paladio al 10% sobre carbón (600 mg). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de H_2 (aproximadamente 2 atmósferas) durante 60 horas. El catalizador se filtró a través de una almohadilla de celite, y la torta del filtro se lavó con metanol. El filtrado se evaporó obteniéndose la 2-piperazin-1-il-pirimidina-4-ilamina (producto intermedio IIc) (1,37 g, rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido de color blanco. H-RMN (CD_3OD): 2,82 (m, 4H), 3,65 (m, 5H), 5,82 (d, 1H, $J = 5,85$), 7,72 (d, 1H, $J = 5,85$).

(D) A una solución de IIc (985 mg, 5,5 mmoles) en DCE (60 ml) se añadieron éster t- butílico del ácido (1-metil-2-oxoetil)-carbámico (951 mg, 5,5 mmoles) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2,33 g, 11 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 60 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre CH_2Cl_2 y una solución saturada de NaHCO_3 , la capa orgánica se separó y se lavó dos veces con una solución saturada de NaHCO_3 . La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía flash $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ obteniéndose el éster t-butílico del ácido {2- [4-(4-aminopirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-1-metil-etil}-carbámico (producto intermedio IID, 880 mg, 48% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. H-RMN (CDCl_3): 1,27 (d, 3H, $J = 11,8$ Hz), 1,45 (s, 9H), 2,13-2,57 (m, 7H), 3,71 (m, 5H), 4,83 (bm, 3H), 5,74 (d, 1H, $J = 5,64$), 7,90 (d, 2H, $J = 5,64$).

(E) El producto intermedio IID se desprotegió siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (C) anterior, obteniéndose la 2-[4-(2-aminopropil)-piperazin-1-il]-pirimidin-4-ilamina (producto intermedio IIe) en rendimiento cuantitativo en forma de un sólido espumoso de color blanco. $M^+ = 237$.

(F) el producto intermedio IIe se condensó con el ácido 2-(4-fluorofenilo)-4-propiloxazol-5-carboxílico como se ha descrito en el ejemplo I (G) anterior, obteniéndose el compuesto 2 en forma de un sólido de color blanco con el 62% de rendimiento. H-RMN (CDCl_3): 1,01 (t, 3H, $J = 7,41$ Hz), 1,34 (d, 3H, $J = 6,39$ Hz), 1,77 (m, 2H), 2,37 - 2,68 (m, 6H), 2,95 (m, 2H), 3,75 (m, 4H), 4,20 (m, 1H), 4,71 (bs, 2H), 5,75 (d, 1H, $J = 5,64$ Hz), 6,80 (bd, 1H, $J = 6,06$ Hz), 7,12 (m, 2H), 7,90 (d, 1H, $J = 5,61$ Hz), 8,05 (m, 2H). MP = 77,1 - 88,0 °C, $M^+ = 468$.

Ejemplo 3: Preparación de la [1-metil-2-(4-tiazol-2-il)piperazin-1-il]-ethyl]amida del ácido 2-(4- fluorofenilo)-4-propil oxazol-5-carboxílico

(A) Se añadió piperazina (3,44 g, 40 mmoles) a una solución de 2-bromotiazol (1,8 ml, 20 mmoles) en acetonitrilo (90 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas. La reacción se enfrió a TA y el precipitado

(piperazina disubstituida) se separó por filtración. El filtrado se evaporó, el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con HCl (1 M). La fase orgánica se desechó, y la capa acuosa se neutralizó mediante adición de NaHCO₃ (sólido) a pH 8, y a continuación se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó con sulfato de sodio y se evaporó, obteniéndose la 1-tiazol-2-ilpiperazina (producto intermedio IIIa, 860 mg, 25% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. H-RMN (CDCl₃): 2,98 (m, 4H), 3,48 (m, 4H), 6,56 (d, 1H, J = 3,63 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 3,63 Hz).

5 (B) Procediendo como se ha descrito en el ejemplo 2 (B-C) pero substituyendo el producto intermedio IIIa por el producto intermedio IIa, se obtuvo el [éster t-butílico del ácido [1-metil-2-(4-tiazol-2-il-piperazin-1-il)-etyl]-carbámico (producto intermedio IIIb), en forma de un sólido espumoso con un 92% de rendimiento.

10 15 (C) El producto intermedio IIIb se desprotegió siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo I (C), para obtener la 1-metil-2-(4-tiazol-2-il-piperazin-1-il)-etilamina (producto intermedio IIIc) con un rendimiento cuantitativo en forma de un aceite incoloro. M⁺ = 227.

20 25 (D) Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo I (G) anterior, pero substituyendo el producto intermedio IIIc, se obtuvo la [1-metil-2-(4-tiazol-2-il-piperazin-1-il)-etyl]amida del ácido 2-(4-fluorofenilo)-4-propil-oxazol-5 carboxílico (compuesto 3) en forma de un sólido de color blanco con el 75% de rendimiento. M⁺ = 458.

Ejemplo 4: Preparación de la [1-metil-2-(4-tioacetil-piperazin-1-il)-etilo]amida del ácido 2-(4-fluorofenilo)-4-propil-oxazol-5-carboxílico

30 35 (A) A una solución de 1-[4-(2-amino-propil)-piperazin-1-il]-etanona (149 mg, 0,4 mmoles) y trietilamina (TEA, 118 µl, 0,8 mmoles), se añadió el reactivo de Lawesson (162 miligramos, 0,4 mmoles) a TA. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas obteniéndose la 1-[4-(2-aminopropil)-piperazin-1-il]-etanotiona (producto intermedio IVa). El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre éter etílico y HCl (1 N), la capa orgánica se desechó y la capa acuosa se basificó mediante la adición de solución saturada de K₂CO₃. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo cuatro veces. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron. La mezcla cruda se empleo para la próxima reacción de copulación. M⁺ = 202.

40 45 (B) Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo I (G) anterior, pero substituyendo el producto intermedio IVa, por Ic, se obtuvo el compuesto [1-metil-2-(4-tioacetil-piperazin-1-il)-etyl]-amida del ácido 2-(4-fluorofenilo)-4-propil-oxazol-5-carboxílico (compuesto 4), y se purificó mediante HPLC preparativa, obteniéndose 15 mg del compuesto 4 en forma de sal TFA en forma de un aceite viscoso de color amarillo. M⁺ = 433.

Ejemplo 6: Preparación de la {(R)-2-[4-(furan-2-ilcarbonil)-piperazin-1-il]-1-metil-etil} amida del ácido 2-(4-fluorofenilo)-4-propil-oxazol-5-carboxílico

50 55 (A) El éster terc-butílico del ácido (R)-(2-hidroxi-1-metil-etil)-carbámico (2,0 g, 11,4 mmoles) en 10 ml de CH₂Cl₂ se añadió gota a gota a una solución agitada de cloruro de oxalilo (1,1 ml, 12,6 mmoles) y DMSO (1,62 ml, 22,8 mmoles) en 20 ml de CH₂Cl₂ a -60 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos antes de añadir lentamente la TEA (5,6 ml, 57,1 mmoles). La mezcla de reacción resultante se calentó a TA durante 1 hora. Las fases orgánicas se lavaron con agua, y las fracciones acuosas se reextrajeron con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida obteniéndose 2,0 g (99%) del éster terc-butílico del ácido (1-metil-2-oxo-etil)-carbámico (producto intermedio VIa) (¹H-RMN (CDCl₃, ppm) 1,34 d (3 H); 1,45 s (9 H); 3,10 q (1 H); 9,45 (1 H)).

60 65 (B) 1,9 g (8,7 mmoles) del éster bencílico del ácido piperazin-1-carboxílico se disolvieron en 20 ml de 1,2-dicloroetano, se añadieron 3,4 ml (34,6 mmoles) de trietilamina a la solución seguido de 1,5 g (8,7 mmoles) del producto intermedio VIa y 3,7 g (17,3 mmoles) de triacetoxíborohidruro de sodio. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. La solución se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml). Los orgánicos se lavaron 3 veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y a continuación, se secaron con sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre silicagel, eludiendo con gradiente (del 20% al 30% de acetato de etilo en hexanos), obteniéndose 2,55 g (78%) del éster bencílico del ácido (R)-4-(2-terc-butoxicarbonilamino-propil)-piperazin-1-carboxílico (producto intermedio VIb) (M⁺ = 378).

(C) 1,51 g (4,0 mmoles) del producto intermedio VIb se disolvieron en 50 ml de ácido trifluoracético al 25% en CH₂Cl₂. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida obteniéndose 1,6 g (99%) de la sal del ácido trifluoroacético del éster bencílico del ácido (R)-4-(2-aminopropil)-piperazin-1-carboxílico (producto intermedio VI c) (M⁺ = 278).

65 (D) 1,6 g (4,0 mmoles) del producto intermedio VIc se combinaron con 997 mg (4,0 mmoles) de ácido 2-(4-fluorofenilo)-4-propil-oxazol-5-carboxílico, 805 mg (4,2 mmoles) de hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etylcarbodiimida, 540 mg (4,0 mmoles) de 1-hidroxibenzotriazol hidrato y 336 mg (16,0 mmoles) de bicarbonato de sodio en 50 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas y a continuación se filtró. El

disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (100 ml). Los orgánicos se lavaron con ácido clorhídrico al 2% seguido de solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre silicagel (5% de metanol en diclorometano), obteniéndose 843 mg (41%) del éster bencílico del ácido (R)-4-(2{[2-(4-fluorofenilo)-4-propil-oxazol-5-carbonil]-amino}-propil)-piperazin-1-carboxílico (producto intermedio VId) (M⁺ = 509).

(E) 843 mg (1,7 mmoles) de producto intermedio VId se disolvieron en 50 ml de etanol. Se añadieron 3,4 mg (0,17 mmoles) de paladio sobre carbón (Degussa). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La solución se filtró a través de CeliteTM, a continuación se evaporó a presión reducida obteniéndose 595 mg (94%) de la (1-metil-2-piperazin-1-il-ethyl)-amida del ácido (R)-2-(4-fluorofenilo)-4-propil-oxazol-5-carboxílico (producto intermedio VI-e) (M⁺ = 375). 134 mg (0,28 mmoles) del producto intermedio VI-e se disolvieron en 10 ml de diclorometano. Se añadió 1,0 ml de diisopropiletil amina a la mezcla de reacción seguido de 72 mg (0,56 mmoles) de cloruro de 2-furoilo. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre silicagel con gradiente de elución (del 2% al 5% de metanol en diclorometano) obteniéndose 65,2 mg (50%) de la (R)-{2-[4-(furan-2-carbonil)-piperazin-1-il]-1-metil-ethyl}amida del ácido 2-(4-fluorofenilo)-4-propil-oxazol-5-carboxílico (compuesto 6) (M⁺ = 469).

Ejemplo 7: Preparación de la [(R)-1-metil-2-4-pirimidin-4-il-piperazin-1-il)-ethyl]amida del ácido 2-(4-fluorofenilo)-4-propil-oxazol-5-carboxílico

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 6 A-D substituyendo la 4-piperazin-1-il-pirimidina por el éster bencílico del ácido piperazin-1-carboxílico, se preparó la [(R)-1-metil-2-(4-pirimidin-4-il-piperazin-1-il)-ethyl]amida del ácido 2-(4-fluorofenilo)-4-propil-oxazol-5-carboxílico (compuesto 7) M⁺ = 453.

Ejemplo 8: Preparación de la [(R)-1-metil-2-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-ethyl]amida del ácido 2-(4-fluorofenilo)-4-propil-oxazol-5-carboxílico

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 6 A-D substituyendo la 1-piridin-2-il-piperazina por el éster bencílico del ácido piperazin-1-carboxílico, se preparó la [(R)-1-metil-2-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-ethyl]amida del ácido 2-(4-fluorofenilo)-4-propiloxazol-5-carboxílico (compuesto 8), en forma de sal TFA. M⁺ = 452.

Ejemplo 9: Preparación de la [(R)-1-metil-2-(4-pirazin-2-il-piperazin-1-il)-ethyl]amida del ácido 2-(4-fluorofenilo)-4-propil-oxazol-5-carboxílico

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 6 A-D substituyendo el 3,4,5,6-tetrahidro-2 H-[1,2]bipirazinilo por el éster bencílico del ácido piperazin-1-carboxílico, se preparó la [(R)-1-metil-2-(4-pirazin-2-il-piperazin-1-il)-ethyl]amida del ácido 2-(4-fluorofenilo)-4-propil-oxazol-5-carboxílico (compuesto 9), en forma de sal TFA. M⁺ = 453

Ejemplo 10: Preparación de la amida del ácido 4-((R)-2-{[2-(4-fluorofenilo)-4-propil-oxazol-5-carbonil]-amino}-propil)-piperazin-1-carboxílico

El producto intermedio VIe (93,4 mg, 0,269 mmoles) se disolvió en 0,15 ml de ácido acético al 17% en agua. Se añadió agua (0,15 ml a la solución seguido de 43,6 mg (0, 538 mmoles) de cianato de potasio. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. El disolvente se evaporó. La purificación mediante cromatografía líquida de alta presión de fase inversa, dio la amida del ácido 4-((R)-2-{[2-(4-fluorofenilo)-4-propil-oxazol-5-carbonil]-amino}-propil)-piperazin-1-carboxílico (compuesto 10), que se preparó en forma de sal TFA. M⁺ = 418.

Ejemplo 11: Preparación de la [(R)-1-metil-2-(4-acetyl-piperazin-1-il)-ethyl]amida del ácido 2-(4-fluorofenilo)-4-propil-oxazol-5-carboxílico

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 6, pero substituyendo el cloruro de acetilo por el cloruro de 2-furoilo, se preparó el compuesto [(R)-2-(4-acetyl-piperazin-1-il)-1-metil-ethyl]amida del ácido 2-(4-fluorofenilo)-4-propil-oxazol-5-carboxílico (compuesto 11) en forma de sal TFA. M⁺ = 417.

Ejemplo 12: Preparación de la [1-metil-2-(4-acetyl-piperazin-1-il)-ethyl]amida del ácido 2-(2-fluorofenilo)-4-(2-metilsulfaniletil)-oxazol-5-carboxílico

(A) A una solución transparente de D,L-metionina (10 g, 67,02 mmoles) y NaOH (4,0 g, 100,53 mmoles) en acetona (100 ml)/ H₂O (100 ml) se añadió cloruro de 2-fluorobenzoilo gota a gota agitando entre cada adición. La basicidad se mantuvo mediante la adición de NaOH 2N cuando fué necesario. Cuando se hubo completado la adición, la mezcla de reacción se acidificó hasta un pH de 2 con HCl 6N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró obteniéndose el ácido 2-(2-fluorobenzoylamino)-4-metilsulfanil-butírico (producto intermedio XIIa, 13,6 g) en forma de un aceite.

(B) A una solución del producto intermedio XIIa (13 g, 47,97 mmoles) en THF anhidro (150 ml) se añadió cloruro de oxalilo (28 g, 216,1 mmoles), y se agitó a TA durante 72 horas. Se eliminaron el disolvente y el exceso de cloruro de oxalilo a presión reducida. El residuo de la reacción se enfrió en un baño de hielo. Se añadió cuidadosamente TEA (7,3 g, 71,96 mmoles) seguido de MeOH anhidro (200 ml). La agitación se continuó durante otras 3 horas a TA antes

5 de eliminar el disolvente a presión reducida. El residuo se realizó por cromatografía flash (sílica, EtOAc al 20% en hexano, obteniéndose el ácido 2-(2-fluorofenilo)-4-(2-metilsulfanil-etyl)-oxazol-5-carboxílico (producto intermedio XIIb, 11,59 g en forma de un sólido de color crema).

(C) Siguiendo el procedimiento para XIIc-d anterior, substituyendo la 1-acetilpiperazina por la 2-piperazin-1-il-pirimidina, se preparó la l-metil-2-(acetilpiperazin-1-il)etyl amina 2HCl (producto intermedio XIIc, 1,52 g). $M^+ = 185$.

10 (D) A una solución del producto intermedio XIIb (0,2 g, 0,71 mmoles) en THF anhidro (10 ml) se añadió HBTU (0,27 g, 0,71 mmoles), producto intermedio XIIc (0,27 g, 0,71 mmoles) y DIEA (0,55 ml, 4,26 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 horas antes de la concentración. La purificación mediante cromatografía flash con el 3% de metanol en CH_2Cl_2 dio el compuesto [1-metil-2-(4-acetilpiperazin-1-il)-etyl]-amida del ácido 2-(2-fluorofenil)-4-(2-metilsulfaniletíl)-oxazol-5-carboxílico (compuesto 12). $M^+ = 449$.

Ejemplo 13: Preparación de la [1-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etyl]-amida del ácido 2-(2,4-difluorofenilo)-4-(2-metilsulfaniletíl)-oxazol-5-carboxílico

20 (A) Se disolvió el ácido 2-t-butoxicarbonilamino-propiónico (25 g, 132 mmoles) en dimetilformamida (300 ml). Se añadió N,O-dimetilhidroxilamina HCl (12,9 g, 132 mmoles), seguido por l-(3-dimetilaminopropil)-3-etylcarbodiimida HCl (26,6 g, 139,0 mmoles), HOBT (17,8 g, 132 mmoles), y NaHCO_3 (44,4g, 528 mmoles). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 48 horas. A continuación se filtró la solución y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se lavó con HCl acuoso al 2%, NaHCO_3 acuoso saturado, y agua. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida, obteniéndose el éster terc-butílico del ácido [l-(metoxi-metil-carbamoyl)-etyl]-carbámico (producto intermedio XIIIa, 12,84 g, 42%), $M^+ = 233$.

30 (B) Se disolvió el producto intermedio XIIIa (12,84 g, 55,3 mmoles) en THF anhidro (400 ml). La solución se enfrió a 0°C, y se añadieron LiAlH₄ (69,1 ml, 69,1 mmoles; 1,0 M en THF) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min. A continuación se añadió KHSO₃ (13,18 g) en agua (200 ml) gota a gota, y la solución se diluyó con éter dietílico (500 ml). La capa acuosa se extrajo 3 veces con éter dietílico. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron 3 veces con HCl (3 N), 3 veces más con solución saturada de bicarbonato de sodio, y dos veces más con sal muera. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida para dar el éster t-butílico del ácido (1-metil-2-oxo-etyl)-carbámico (producto intermedio XIIIb, 61,36 g, 69%), $M^+ = 174$.

35 (C) La 2-piperazin-1-il-pirimidina (4,4g, 26,6 mmoles) se disolvió en DCE (125 ml), y se añadió TEA (10,5 ml, 106 mmoles). El producto intermedio XIII b (4,6g, 26,6 mmoles) se disolvió en DCE (125 ml) y se añadió a la mezcla de reacción, seguido por NaBH(OAc)₃ (11,3 g, 53 mmoles). La mezcla de reacción de agitó durante 18 horas y la solución se diluyó a continuación con CH_2C_1_2 y los orgánicos se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (250 ml). La capa acuosa se reextrajo con CH_2C_1_2 . Los extractos combinados de CH_2C_1_2 se secaron con Na_2SO_3 . El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre sílica gel (MeOH al 5% en CH_2C_1_2) obteniéndose el éster t-butílico del ácido [l-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etyl]-carbámico (producto intermedio XIIc, 8,5 g) $M^+ = 322$.

45 (D) El producto intermedio XIIc (8,5 g, 26 mmoles) se disolvió en CH_2C_1_2 (50 ml). Se añadió HCl (119 ml, 119 mmoles, 1,0 M en Et_2O). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida obteniéndose la l-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)etylamina 2HCl (producto intermedio XIIId, 9,34g (100%), $M^+ = 222$).

50 (E) Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 12, pero substituyendo el cloruro de 2,4-difluorobenzoilo por el cloruro de 2-fluorobenzoilo y empleando el producto intermedio XIIId, se preparó el compuesto [l-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etyl]-amida del ácido 2-(2,4-difluorofenil)-4-(2-metilsulfaniletíl)-oxazol-5-carboxílico (compuesto 13).

Ejemplo 14: Preparación de la [l-metil-2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etyl]-amida del ácido 2-(2-fluorofenilo)-4-(2-metilsulfoniletíl)-oxazol-5-carboxílico

60 A una solución del compuesto 12 (0,16 g, 0,357 mmoles) en MeOH/H₂O(6 ml/2 ml) se añadió oxona, y la mezcla se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar la mayor parte del MeOH. La solución acuosa restante se extrajo con CH_2C_1_2 , se lavó con NaOH y agua; se secó con K_2CO_3 , se filtró y se concentró. La PTLC (sílica, 5% MeOH/ CH_2Cl_2) dio la [l-metil-2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etyl]-amida del ácido 2-(2-fluorofenil)-4-(2-metilsulfoniletíl)-oxazol-5-carboxílico (compuesto 14, 0,1 g) en forma de un sólido de color blanco, $M^+ \text{H} = 481$.

Ejemplo 15: Preparación de la [I-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-ethyl]-amida del ácido 2-(2,4-difluorofenilo)-4-(2-metilsulfoniletíl)-oxazol-5-carboxílico

Procediendo como en el Ejemplo 14 anterior, pero substituyendo el compuesto 13 por el compuesto 12, se preparó la [I-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-ethyl]-amida del ácido 2-(2,4-difluorofenilo)-4-(2-metilsulfoniletíl)-oxazol-5-carboxílico (compuesto 15).

Ejemplo 16: Preparación de la [I-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperidin-1-il)-ethyl]-amida del ácido 2-(4-fluorofenilo)-4-propil-oxazol-5-carboxílico

(A) El compuesto I-(I-bencílpiperidin-4-il)propan-2-ona (producto intermedio XVIa) se preparó de acuerdo con Bosch et al., Tetrahedron (1982) 38:2883. A una solución del producto intermedio XVI a (1,3 g, 5,63 mmoles) en MeOH (20 ml) se añadió NH₄OAc (5,1 g, 67,56 mmoles), y la mezcla se agitó a TA durante 15 minutos, seguido por la adición de NaCNBH₃ (0,25 g, 3,94 mmoles). La agitación se continuó durante 16 horas y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en HCl 6N (20 ml), y se lavó dos veces con éter. La solución acuosa de carácter ácido se basificó con NaOH 6N hasta un pH de 10 y se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto orgánicos se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró obteniéndose el 1-(I-bencílpiperidin-4-il)-2-aminopropano (producto intermedio XVIb, 1,27 g) en forma de un aceite.

(B) Una solución de XVI b (1,29 g, 5,75 mmoles) y (BOC)₂O (1,25 g, 5,75 mmoles) en THF anhidro (20 ml) se agitó a TA durante 16 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y agua. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a una cromatografía flash (silica, MeOH al 8% en CH₂Cl₂ con NH₄(OH) para dar el I-(I-bencílpiperidin-4-il)-2-(butoxicarbonilamino)propano (producto intermedio XVIc, 1,64 g) en forma de un sólido de color blanco.

(C) Una mezcla de XVIc (1,6g, 4,82 mmoles) y 10% de Pd/C (0,4 g) en EtOH (50 ml) se hidrogenó a 45 psi durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró obteniéndose el I-(piperidin-4-il)-2-(butoxicarbonilamino)propano (producto intermedio XVIId, 1,049 g) en forma de un aceite,

(D) A una solución de XVIId (0,4 g, 1,65 mmoles) en EtOH anhidro (8 ml) se añadió TEA (0,24 g, 2,39 mmoles), seguido de 2-chloropirimidina (0,24 g, 2,05 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a refluro durante 4 horas y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó con H₂O, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se cromatógrafió (silica, (10% de MeOH en CH₂Cl₂ con NH₄OH) obteniéndose el 1-(I-pirimidin-2-ilpiperidin-4-il)-2-(butoxicarbonilamino)propano (producto intermedio XVIle, 0,26 g) en forma de cristales de color amarillo.

(E) Una solución de XVI (0,25 g, 0,78 mmoles), TFA (0,5 ml) en CH₂C₁₂ (5 ml) se agitó a TA durante 16 horas. El disolvente y el exceso de TFA se eliminaron a presión reducida. El residuo se redissolvió en CH₂Cl₂, y se lavó con éter. La capa acuosa se basificó con NaOH a pH 10 y se extrajo con CH₂Cl₂. La solución orgánica se secó con K₂CO₃, se filtró y se concentró obteniéndose el I-(I-pirimidin-2-ilpiperidin-4-il)-2-amino-propano (producto intermedio XVIIf, 0,163 g) en forma de un aceite.

(F) Los productos intermedios XVIIf y XIIId se condensaron siguiendo el ejemplo 12(D) obteniéndose la [I-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperidin-1-il)-ethyl]-amida del ácido 2-(4-fluorofenilo)-4-propil-oxazol-5-carboxílico (compuesto 16), M⁺H = 452.

Ejemplo 17: Preparación de la [I-metil-2-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-ethyl]-amida del ácido 2-(2-fluorofenilo)-4-fenil-oxazol-5-carboxílico.

(A) Procediendo como se ha descrito en el ejemplo I (A-C), pero substituyendo la 2-piridinilamina por 6-cloro-2-piridinilamina, se preparó el compuesto I-metil-2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]-ethylamina (el producto intermedio XVIIa).

(B) El ácido 2-fluorobenzoico (6 g, 42,8 mmoles) se disolvió en 300 ml de THF anhidro y la solución resultante de la reacción se enfrió a 0°C. A esta solución se añadió hidruro de sodio (1,88 g de una dispersión de aceite al 60%, 47,1 mmoles). Se dejó calentar la mezcla de reacción a TA durante 1 hora. Se eliminó el THF por evaporación antes de la adición del éster etílico del ácido 2-cloro-3-oxo-3-fenil-propiónico (9,7 g, 42,8 mmoles) en 250 ml de etanol. Se calentó la solución de la reacción a refluro durante 24 horas. El etanol se eliminó por evaporación y el producto resultante se disolvió en agua y se extrajo con tolueno. El tolueno se lavó con Na₂CO₃ acuoso 2 N, y NaCl saturado. La capa de tolueno resultante se concentró y se purificó mediante cromatografía (gradiente 5-8% de acetato de etilo en hexanos) obteniéndose el éster I-etoxicarbonil-2-oxo-2-fenil-etílico del ácido 2-fluoro-benzoico (producto intermedio XVIIb, 5,3 g, 38% de rendimiento)

(C) El producto intermedio XVIIb (5,7 g, 17,4 mmoles) se disolvió en 80 ml de ácido acético y se añadieron 10,7 g de acetato de amonio (14 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a refluro durante 1 hora. El disolvente se eliminó por evaporación. La purificación mediante cromatografía (silica, eluyente acetato de etilo al 10% en hexanos)

proporcionó el éster etílico del ácido 2-(2-fluorofenilo)-4-fenil-oxazol-5-carboxílico (producto intermedio XVIIc, 2,73 g, 27% de rendimiento), M^tH = 312.

5 (D) El producto intermedio XVIIc (1,44 g, 4,6 mmoles) se disolvió en 30 ml de THF y 2 ml de agua. A la solución de reacción se añadieron 14 ml de NaOH (acuoso) 2N y la mezcla de reacción resultante se calentó a refluro durante 4 horas. El disolvente se eliminó mediante evaporación obteniéndose un sólido de color blanco. El sólido se lavó con HCl acuoso (pH = 1) y se recogió por filtración y se secó al vacío obteniéndose el ácido 2-(2-fluorofenilo)-4-fenil-oxazol-5-carboxílico (producto intermedio XVIIId, 1,29 g, 98 % de rendimiento).

10 (E) Los productos intermedios XVIIa y XVIIId se condensaron siguiendo el procedimiento del ejemplo 12(D) obteniéndose el compuesto [1-metil-2-(4-pirid-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 2-(2-fluorofenilo)-4-fenil-oxazol-5-carboxílico (compuesto 17).

15 **Ejemplo 18: Preparación de la [1-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 2-(2-fluorofenilo)-4-(2-metilsulfaniletil)-oxazol-5-carboxílico.**

Procediendo como se ha descrito en el ejemplo 13, pero substituyendo el cloruro de 2-fluorobenzoilo por el cloruro de 2,4-difluorobenzoilo, se preparó el compuesto [1-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 2-(2-fluorofenilo)-4-(2-metilsulfaniletil)-oxazol-5-carboxílico (compuesto 18).

20 **Ejemplo 19: Preparación de la [1-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 2-(2-fluorofenilo)-4-(2-metilsulfoniletil)-oxazol-5-carboxílico.**

25 Procediendo como se ha descrito en el ejemplo 14, pero substituyendo el compuesto 18 por el compuesto 12, se preparó el compuesto [1-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 2-(2-fluorofenilo)-4-(2-metilsulfoniletil)-oxazol-5-carboxílico (compuesto 19).

30 **Ejemplo 20: Preparación de la [1-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 2,5-difeniloxazol-4-carboxílico**

35 (A) A una suspensión de 2-amino-acetato de etilo (1,0 g, 7,16 mmoles) en CH₂Cl₂ anhidro (5 10 ml) se añadió TEA(1,82 g, 17,96 mmoles). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, y se añadió gota a gota una solución de cloruro de benzoilo (1,0 g, 7,17 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml). Una vez terminada la adición, se continuó la agitación durante dos horas más. La mezcla de reacción se lavó con agua, se secó con MgSO₄, se filtró, y se concentró. La cromatografía de columna (silica, 30% de EtOAc en hexanos) proporcionó el éster etílico del ácido benzoilaminoacético (producto intermedio XXa, 1,24 g) en forma de un sólido de color blanco.

40 (B) A una solución del producto intermedio XXa (0,62 g, 2,99 mmoles) en THF anhidro (10 ml) se añadió el reactivo de Lawesson (0,85 g, 2,09 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a refluro durante 1 hora y el disolvente se eliminó a presión reducida. La cromatografía de columna (silica, 25% de EtOAc en hexanos) proporcionó el éster etílico del ácido tiobenzoilaminoacético (producto intermedio XXb, 0,48 g) en forma de un sólido de color amarillo.

45 (C) A una solución del producto intermedio XXb (0,24 g, 1,09 mmoles) en CH₂Cl₂ (3 ml) a -78°C se añadió eterato de BF₃ (0,18 g, 1,2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas antes de apagarse con agua (1 ml). La capa orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO₃, H₂O, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró obteniéndose el éster etílico del ácido (metilsulfanil-fenil-metilenimino)acético (producto intermedio XXc, 0,24 g) en forma de un aceite de color amarillo.

50 (D) A una solución del producto intermedio XXc (0,23 g, 0,97 mmoles) en CH₂C₁ (1,5 ml) se añadió cloruro de benzoilo (0,82 g, 5,81 mmoles) y TEA (0,59 g, 5,81 mmoles) por este orden. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas. Se añadió solución saturada de NaHCO₃ (2 ml), y la agitación se continuó durante otra hora. Se separó la capa orgánica, se lavó con H₂O, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía de columna (silica, 10% de EtOAc en hexanos) proporcionó el éster etílico del ácido 2,5-difeniloxazol-4-carboxílico (producto intermedio XXd, 0,254 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

60 (E) A una solución del producto intermedio XXd (0,254 g, 0,87 mmoles) en THF (6 ml) se añadió una solución de NaOH (0,34 g, 8,66 mmoles) en H₂O (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 3 horas. La mayor parte del THF se eliminó a presión reducida y el residuo se acidificó a pH 2 empleando HCl 3N. El sólido precipitado se recogió y se secó obteniéndose el ácido 2,5-difeniloxazol-4-carboxílico (producto intermedio XXe, 0,151 g) en forma de un sólido de color blanco.

65 (F) Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 21(F), pero substituyendo el producto intermedio XXe por el XXe, se preparó el compuesto [1-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 2,5-difeniloxazol-4-carboxílico (compuesto 20), M^tH = 469.

(G) De manera similar, siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 20(F) pero substituyendo el ácido 2-(2-fluorofenilo)-4-propil-oxazol-5-carboxílico por el XXe, se obtuvo el compuesto [l-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperizin-l-il)etil]-amina del ácido 2-(2-fluorofenilo)-4-propil-oxazol-5-carboxílico (compuesto 23).

5 **Ejemplo 21: Preparación de la [l-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-l-il)-etil]-amida del ácido 2-(2-fluorofenilo)-4-(4-morfolinilmetil)-oxazol-5-carboxílico**

(A) A una solución homogénea de L-alanina (5g, 56,1 mmoles) en acetona (90 ml) y NaOH 1N (90 ml), se añadió cloruro de 2-fluorobenzoilo (8,9 g, 56,1 mmoles) gota a gota. Se mantuvo la basicidad de la reacción añadiendo 10 NaOH periódicamente. Una vez termindó la adición de cloruro de 2-fluorobenzoilo, la mezcla de reacción se acidificó a un pH de 2 empleando HCl 1N. El aceite que precipitó, se extrajo con EtOAc, el cual se secó con MgSO₄, se filtró, y se concentró obteniéndose el ácido 2-(2-fluorobenzoilamino)propiónico (producto intermedio XXIa, 3,92 g). Después de reposar, precipitaron más cristales del producto intermedio XXIa (2,3 g) a partir de la solución acuosa acídica, y se recogieron.

15 (B) Una solución del producto intermedio XXIa (2,3 g, 10,9 mmoles), y dicloruro de oxalilo (13,8 g, 108,9 mmoles) en THF anhidro (50 ml) se agitó a TA durante 16 horas y se concentró. El residuo se trató con tolueno y se concentró de nuevo. Este proceso se repitió para asegurar la completa eliminación del exceso de dicloruro de oxalilo. Al residuo en frío (en un baño de hielo) se le añadió TEA (1,66 g, 16,3 mmoles) y MeOH anhidro (70 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche y se concentró. La cromatografía flash (silica, 10% EtOAc en hexanos) proporcionó el éster metílico del ácido 2-(2-fluorofenilo)-4-metioxazol-5-carboxílico (producto intermedio XXIb, 1,34 g) en forma de un sólido de color blanco.

20 (C) Una solución del producto intermedio XXIb (489 mg, 2,08 mmoles) y azobisisobutironitrilo (AIBN, 68 mg, 0,42 mmoles) en CCl₄ (25 ml) se calentó a reflujo, y se añadió N-bromosuccinimida (NBS, 370 mg, 2,08 mmoles) en 25 porciones. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche y se lavó con H₂O. La solución orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró obteniéndose una mezcla de éster metílico del ácido 2-(2-fluorofenilo)-4-bromometil-oxazol-5-carboxílico (producto intermedio XXIc, 705 mg) y el producto intermedio XXIb en un ratio 7:3

30 (D) A una solución de morfolina (40 mg, 0,45 mmoles) en CH₂Cl₂ (enfriada en un baño de hielo) se añadió una solución del producto intermedio XXIc (140 mg, 0,45 mmoles) y TEA (51 mg, 0,49 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche y se sometió a una cromatografía flash (14% MeOH en CH₂Cl₂) obteniéndose el éster metílico del ácido 2-(2-fluorofenilo)-4-morfolinometil-oxazol-5-carboxílico (producto intermedio XXId, 60 mg) en forma de cristales de color amarillo pálido.

35 (E) A una solución de NaOH (75 mg, 1,87 mmoles) en H₂O (0,7 ml) se añadió una solución del producto intermedio XXId (60 mg, 0,19 mmoles) en THF (1,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 3 horas y se concentró. La solución se ajustó a pH 1 con HCl 3N y se concentró, obteniéndose 2-(2-fluorofenilo)-4-morfolinometil-oxazol-5-carboxílico crudo. (producto intermedio XXIe) en forma de la sal de HC1.

40 (F) Una solución del producto intermedio XXIe crudo, y del producto intermedio XXId (50 mg, 0,17 mmoles), diisopropil-etilamina (DIEA, 267 mg, 2,04 mmoles) y hexafluorofosfato de 2-(l-H-benzotriazol-l-il)-l,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU, 64 mg, 0,17 mmoles) en THF (2,5 ml) anhidro, se agitó a TA durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H₂O. La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. La PTLC (MeOH al 6% en CH₂Cl₂) proporcionó la [l-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-l-il)-etil]-amida del ácido 2-(2-fluorofenilo)-4-(4-morfolinilmetil)-oxazol-5-carboxílico (compuesto 21, 25 mg) en forma de un sólido de color blanco, M⁺H = 510.

45 (G) De forma similar, procediendo como se ha descrito anteriormente, pero substituyendo la 1-metilpiperazina por morfolina, se preparó el compuesto [l-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-l-il)-etil]-amida del ácido 2-(2-fluorofenilo)-4-(l-metil-piperazin-4-ilmetil)-oxazol-5-carboxílico (compuesto 22).

50 **Ejemplo 22: Preparación de la [l-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-l-il)-etil]-amida del ácido 2-fenil-4-(4-clorofenil)-tiazol-5-carboxílico**

55 (A) A una suspensión del polímero dicitclohexilcarbodiimida (128 mg, 0,1 mmoles) soportado en CH₂Cl₂ (1,5 ml) se añadió ácido [4-(4-clorofenil)-2-fenil-tiazol-5-il]-acético, (0,06 mmoles) e hidroxibenzotriazol (HOBT, 0,085mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 1 hora. Se añadió l-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-l-il)etil amina (0,05 mmoles) en solución de DMF (0,1 ml). La mezcla se agitó durante 18 horas a TA. La resina se separó por filtración y se lavó 3 veces con diclorometano. El producto, 2-[4-(4-clorofenil)-2-fenil-tiazol-5-il]-N-[l-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-l-il)-etil]-acetamida (compuesto 25) se purificó mediante HPLC preparativa, M⁺=533.

60 (B) De forma similar, procediendo como se ha descrito en la parte (A) anterior, pero substituyendo el ácido 3-(4,5-difenil-oxazol-2-il)propiónico por el ácido 2-fenil-4-(4-clorofenil)-tiazol-5-carboxílico, se preparó el compuesto [l-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-l-il)etil]-amina del ácido 4,5-difeniloxazol-2-il propiónico ó la 3-(4,5-difenil-oxazol-2-il)-N-[l-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-l-il)-etil]-propionamida (de acuerdo con AUTONOM) (compuesto 26), M+H = 497

(C) De forma similar, procediendo como se ha descrito en la parte (A) anterior, pero substituyendo el ácido 2-metil-4-fenioxazol-5-il acético por el ácido 2-fenil-4-(4-clorofenil)-tiazol-5-carboxílico, se preparó el compuesto [*I*-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amina del ácido 2-metil-4-fenil-oxazol-5-acético ó la 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-N-[*I*-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-acetamida (de acuerdo con AUTONOM) (compuesto 27), M+H = 421

5 (D) De forma similar, procediendo como se ha descrito en la parte (A) anterior pero substituyendo el ácido 2,4-difeniltiazol-5-acético por el ácido 2-fenil-4-(4-clorofenil)-tiazol-5-carboxílico, se preparó el compuesto [*I*-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amina del ácido 2,4-difeniltiazol-5-acético ó la 2-(2,4-difeniltiazol-5-il)-N-[*I*-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-acetamida (de acuerdo con AUTONOM) (compuesto 28), M+H = 499

10 (E) De forma similar, procediendo como se ha descrito en la parte (A) anterior, pero substituyendo el ácido 2-(4-cloro-fenil)-4-fenil-oxazol-5-il acético por el ácido 2-fenil-4-(4-clorofenil)-tiazol-5-carboxílico, se preparó el compuesto [1-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amina del ácido 2-(4-clorofenil)-4-fenil-oxazol-5-acético ó la 2-[2-(4-cloro-fenil)-4-feniltiazol-5-il]-N-[*I*-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-acetamida (de acuerdo con AUTONOM) (compuesto 29), M+H = 533

15 (F) Procediendo como se ha descrito en la parte (A) anterior, pero substituyendo el ácido 2-fenil-4-trifluorometiltiazol-5-carboxílico por el ácido 2-fenil-4-(4-clorofenil)-tiazol-5-carboxílico, se preparó el compuesto [*I*-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 2-fenil-4-trifluorometiltiazol-5-carboxílico (compuesto 30), M+H = 477

20 (G) Procediendo como se ha descrito en la parte (A) anterior, pero substituyendo el ácido 4-metil-2-piridin-2-il-tiazol-5-carboxílico por el ácido 2-fenil-4-(4-clorofenil)-tiazol-5-carboxílico y substituyendo el producto intermedio XIIId y DIEA (0,03 ml) por la *I*-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil amina, se preparó el compuesto [*I*-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 2-(pirid-2-il)-4-metil-tiazol-5-carboxílico (compuesto 31), M+H = 424.

25 (H) Procediendo como se ha descrito en la parte (G) anterior, pero substituyendo el ácido 4-metil-2-p-toliltiazol-5-carboxílico por el ácido 4-metil-2-piridin-2-il-tiazol-5-carboxílico, se preparó el compuesto [*I*-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 2-(4-metilfenil)-4-metiltiazol-5-carboxílico (compuesto 32), M+H = 437.

30 (I) Procediendo como se ha descrito en la parte (G) anterior, pero substituyendo el ácido 2-(tiofen-2-il)-4-metil-tiazol-5-carboxílico por el ácido 4-metil-2-piridin-2-il-tiazol-5-carboxílico, se preparó el compuesto [*I*-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 2-(tiofen-2-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico (compuesto 33), M + H = 429

35 (J) Procediendo como se ha descrito en la parte (A) anterior, pero substituyendo el ácido 5-metil-1,3-difenil-1*H*-pirazol-4-carboxílico por el ácido 2-fenil-4-(4-clorofenil)-tiazol-5-carboxílico, se preparó el compuesto [*I*-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 5-metil-1,3-difenil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (compuesto 35), M + H = 482. El compuesto 35 no está cubierto por las reivindicaciones.

Example 23: Preparación de la [*I*-metil-2-(4-pirirnidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 2,4-difenil-tiazol-5-carboxílico

40 (A) A una solución de cloruro de sulfurilo (0,78 g, 5,78 mmoles) en C₂Cl₂ anhidro (3 ml), se añadió lentamente una solución de ácido 3-oxo-3-fenilpropiónico (1,09 g, 5,67 mmoles) en CH₂Cl₂ anhidro (10 ml) a - 5°C, la mezcla de agitó a TA durante 2 horas, se repartió entre CH₂Cl₂, y agua, y la fase orgánica se lavó con sal muera, y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de decantar el agente secante, la solución orgánica se concentró a presión reducida obteniéndose el éster etílico del ácido 2-cloro-3-oxo-3-fenilpropiónico (producto intermedio XXIIa, 1,255 g) en forma de un aceite de color amarillo (97%).

45 (B) Una solución del producto intermedio XXIIa (1,24 g, 5,47 mmoles) y tiobenzamida (0,90 g, 6,56 mmoles) en EtOH anhidro (10 ml) se calentó a refluo durante 2,5 horas, y se evaporó la mayor parte del EtOH. El residuo se repartió entre EtOAc y agua, la fase orgánica se lavó con sal muera, se secó con sulfato de sodio anhidro, se decantó, y la solución orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre silice gel (10% de EtOAc in hexanos) obteniéndose el éster etílico del ácido 2,4-difenil-tiazol-5-carboxílico (producto intermedio XXIIb, 1,16 g) en forma de un sólido de color blanco (68%), M+H = 310.

55 (C) Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 20 (E - F), pero substituyendo el producto intermedio XXIIb por XXIe, se preparó el compuesto [*I*-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 2,4-difenil-tiazol-5-carboxílico (compuesto 34).

Example 24: Preparación de la [*I*-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 5-propil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carboxílico

60 Los compuestos del ejemplo 24 (A)-(FF), no están cubiertos por las reivindicaciones.

(A) De manera similar, procediendo como se ha descrito en el ejemplo 22A anterior, pero substituyendo el ácido *I*-fenil-5-propil-1*H*-pirazol-4-carboxílico por el ácido 2-fenil-4-(4-clorofenil)-tiazol-5-carboxílico, se preparó el compuesto

[I-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-l-il)-etil]-amida del ácido 5-propil-I-fenil-IH-pirazol-4-carboxílico (compuesto 36), M + H = 434

5 (B) De manera similar, procediendo como se ha descrito en el ejemplo 22A anterior, pero substituyendo el ácido I-(3,5-diclorofenil)-5-propil-IH-pirazol-4-carboxílico por el ácido 2-fenil-4-(4-clorofenil)-tiazol-5-carboxílico, se preparó el compuesto [I-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-l-il)-etil]-amida del ácido 5-propil-I-(3,5-diclorofenil)-IH-pirazol-4-carboxílico (compuesto 37), M + H = 502

10 (C) De manera similar, procediendo como se ha descrito en el ejemplo 22A anterior, pero substituyendo el ácido I-(4-fluorofenil)-5-propil-IH-pirazol-4-carboxílico por el ácido 2-fenil-4-(4-clorofenil)-tiazol-5-carboxílico, se preparó el compuesto [I-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-l-il)-etil]-amida del ácido 5-propil-I-(4-fluorofenil)-IH-pirazol-4-carboxílico (compuesto 38), M + H = 424

15 (D) De manera similar, procediendo como se ha descrito en el ejemplo 22A anterior, pero substituyendo el ácido 5-t-butil-2-(4-fluorobencil)-2H-pirazol-3-carboxílico por el ácido 2-fenil-4-(4-clorofenil)-tiazol-5-carboxílico, se preparó el compuesto [I-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-l-il)-etil]-amida del ácido 5-t-butil-2-(4-fluorobencil)-2H-pirazol-3-carboxílico (compuesto 39), M + H = 480

20 (E) De manera similar, procediendo como se ha descrito en el ejemplo 22A anterior, pero substituyendo el ácido I-fenil-5-(4-clorofenil)-IH-pirazol-3-carboxílico por el ácido 2-fenil-4-(4-clorofenil)-tiazol-5-carboxílico, se preparó el compuesto (I-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-l-il)-etil]-amida del ácido I-fenil-5-(4-clorofenil)-IH-pirazol-3-carboxílico (compuesto 40), M + H = 502

25 (F) De manera similar, procediendo como se ha descrito en el ejemplo 22A anterior, pero substituyendo el ácido I-(4-fluorofenil)-5-(4-clorofenil)-IH-pirazol-3-carboxílico por el ácido 2-fenil-4-(4-clorofenil)-tiazol-5-carboxílico, se preparó el compuesto [I-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-l-il)-etil]-amida del ácido I-(4-fluorofenil)-5-(4-clorofenil)-IH-pirazol-3-carboxílico (compuesto 41), M + H = 520

30 (G) De manera similar, procediendo como se ha descrito en el ejemplo 22A anterior, pero substituyendo el ácido I-(4-fluorofenil)-5-fenil-IH-pirazol-3-carboxílico por el ácido 2-fenil-4-(4-clorofenil)-tiazol-5-carboxílico, se preparó el compuesto [I-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-l-il)-etil]-amida del ácido I-(4-fluorofenil)-5-fenil-IH-pirazol-3-carboxílico (compuesto 42), M + H = 486

35 (H) De manera similar, procediendo como se ha descrito en el ejemplo 22A anterior, pero substituyendo el ácido I-(4-metilfenil)-5-fenil-IH-pirazol-3-carboxílico por el ácido 2-fenil-4-(4-clorofenil)-tiazol-5-carboxílico, se preparó el compuesto [I-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-l-il)-etil]-amida del ácido I-(4-metilfenil)-5-fenil-IH-pirazol-3-carboxílico (compuesto 43), M + H = 482

40 (I) De manera similar, procediendo como se ha descrito en el ejemplo 22A anterior, pero substituyendo el ácido I-fenil-5-(2-clorofenil)-IH-pirazol-3-carboxílico por el ácido 2-fenil-4-(4-clorofenil)-tiazol-5-carboxílico se preparó el compuesto [I-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-l-il)-etil]-amida del ácido I-fenil-5-(2-clorofenil)-IH-pirazol-3-carboxílico (compuesto 44), M + H = 502

45 (J) De manera similar, procediendo como se ha descrito en el ejemplo 22A anterior, pero substituyendo el ácido I-(4-sulfamoilfenil)-5-(4-clorofenil)-IH-pirazol-3-carboxílico por el ácido 2-fenil-4-(4-clorofenil)-tiazol-5-carboxílico, se preparó el compuesto (I-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-l-il)-etil]-amida del ácido I-(4-sulfamoilfenil)-5-(4-clorofenil)-IH-pirazol-3-carboxílico (compuesto 45), M + H = 581

50 (K) De manera similar, procediendo como se ha descrito en el ejemplo 22A anterior, pero substituyendo el ácido I-(4-clorofenil)-5-fenil-IH-pirazol-3-carboxílico por el ácido 2-fenil-4-(4-clorofenil)-tiazol-5-carboxílico, se preparó el compuesto [1-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-l-il)-etil]-amida del ácido I-(4-clorofenil)-5-fenil-IH-pirazol-3-carboxílico (compuesto 46). M + H = 502

55 (L) De manera similar, procediendo como se ha descrito en el ejemplo 22A anterior, pero substituyendo el ácido 1,5-difenil-IH-pirazol-4-carboxílico por el ácido 2-fenil-4-(4-clorofenil)-tiazol-5-carboxílico, se preparó el compuesto [I-metil-2-(4-pirimidin-2-yl-piperazin- l-il)-etil]-amida del ácido 1,5-difenil-IH-pirazol-4-carboxílico (compuesto 47). M + H = 468

60 (M) De manera similar, procediendo como se ha descrito en el ejemplo 22A anterior, pero substituyendo el ácido I,5-bis(4-clorofenil)-IH-pirazol-3-carboxílico por el ácido 2-fenil-4-(4-clorofenil)-tiazol-5-carboxílico, se preparó el compuesto [1-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-l-il)-etil]-amida del ácido I,5-bis(4-clorofenil)-IH-pirazol-3-carboxílico (compuesto 48). M + H = 536

65 (N) De manera similar, procediendo como se ha descrito en el ejemplo 22A anterior, pero substituyendo el ácido I-(2-clorofenil)-5-fenil-IH-pirazol-3-carboxílico por el ácido 2-fenil-4-(4-clorofenil)-tiazol-5-carboxílico, se preparó el compuesto [I-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-l-il)-etil]-amida del ácido I-(2-clorofenil)-5-fenil-IH-pirazol-3-carboxílico (compuesto 49). M + H = 502

(O) De manera similar, procediendo como se ha descrito en el ejemplo 22A anterior, pero substituyendo el ácido l-(4-clorofenil)-5-propil-IH-pirazol-3-carboxílico por el ácido 2-fenil-4-(4-clorofenil)-tiazol-5-carboxílico, se preparó el compuesto [l-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-l-il)-etil]-amida del ácido l-(4-clorofenil)-5-propil-IH-pirazol-3-carboxílico (compuesto 50). M + H = 468

(P) De manera similar, procediendo como se ha descrito en el ejemplo 22A anterior, pero substituyendo el ácido 1,3-difenil-IH-pirazol-4-carboxílico por el ácido 2-fenil-4-(4-clorofenil)-tiazol-5-carboxílico, se preparó el compuesto [l-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-l-il)-etil]-amida del ácido 1,3-difenil-IH-pirazol-4-carboxílico (compuesto 51). M + H = 468

(Q) De manera similar, procediendo como se ha descrito en el ejemplo 22A anterior, pero substituyendo el ácido 2,5-difenil-2H-pirazol-3-carboxílico por el ácido 2-fenilo-4-(4-clorofenil)-tiazol-5-carboxílico, se preparó el compuesto [l-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-l-il)-etil]-amida del ácido 2,5-difenil-2H-pirazol-3-carboxílico (compound 52). M + H = 468

(R) De manera similar, procediendo como se ha descrito en el ejemplo 22A anterior, pero substituyendo el ácido 1,5-difenil-IH-pirazol-3-carboxílico por el ácido 2-fenil-4-(4-clorofenil)-tiazol-5-carboxílico, se preparó el compuesto [l-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-l-il)-etil]-amida del ácido 1,5-difenil-IH-pirazol-3-carboxílico (compuesto 53), M + H = 468

(S) De manera similar, procediendo como se ha descrito en el ejemplo 22A anterior, pero substituyendo el ácido l-(4-metilfenil)-5-(2-clorofenil)-IH-pirazol-3-carboxílico por el ácido 2-fenil-4-(4-clorofenil)-tiazol-5-carboxílico, se preparó el compuesto [l-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-l-il)-etil]-amida del ácidol-(4-metilfenil)-5-(2-cloro-fenil)-IH-pirazol-3-carboxílico (compuesto 54), M + H = 516

(T) De manera similar, procediendo como se ha descrito en el ejemplo 22G anterior, pero substituyendo el ácido l-fenil-3-(bifen-4-il)-IH-pirazol-4-carboxílico por el ácido 4-metil-2-piridin-2-il-tiazol-5-carboxílico, se preparó el compuesto [l-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-l-il)-etil]-amida del ácido l-fenil-3-(bifen-4-il)-IH-pirazol-4-carboxílico (compuesto 55), M + H = 544

(U) De manera similar, procediendo como se ha descrito en el ejemplo 22G anterior, pero substituyendo el ácido 2-fenil-5-isopropil-2H-pirazol-3-carboxílico por el ácido 4-metil-2-piridin-2-il-tiazol-5-carboxílico, se preparó el compuesto [l-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-l-il)-etil]-amida del ácido 2-fenil-5-isopropil-2H-pirazol-3-carboxílico (compuesto 56), M + H = 434

(V) De manera similar, procediendo como se ha descrito en el ejemplo 22G anterior, pero substituyendo el ácido l-(2-trifluorometil-fenil)-3-(piridin-4-il)-IH-pirazol-4-carboxílico por el ácido 4-metil-2-piridin-2-il-tiazol-5-carboxílico, se preparó el compuesto [l-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-l-il)-etil]-amida del ácido l-(2-trifluorometil-fenil)-3-(piridin-4-il)-IH-pirazol-4-carboxílico (compuesto 57), M + H = 537

(W) De manera similar, procediendo como se ha descrito en el ejemplo 22G anterior, pero substituyendo el ácido l-(4-metoxifenil)-5-fenil-IH-pirazol-3-carboxílico por el ácido 4-metil-2-piridin-2-il-tiazol-5-carboxílico, se preparó el compuesto [l-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-l-il)-etil]-amida del ácido l-(4-metoxifenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico (compuesto 58), M + H = 498

(X) De manera similar, procediendo como se ha descrito en el ejemplo 22G anterior, pero substituyendo el ácido l-fenil-3-(4-clorofenil)-IH-pirazol-4-carboxílico por el ácido 4-metil-2-piridin-2-il-tiazol-5-carboxílico, se preparó el compuesto [l-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-l-il)-etil]-amida del ácido l-fenil-3-(4-clorofenil)-IH-pirazol-4-carboxílico (compuesto 59), M + H = 502

(Y) De manera similar, procediendo como se ha descrito en el ejemplo 22G anterior, pero substituyendo el ácido l-fenil-3-(4-fluorofenilo)-IH-pirazol-4-carboxílico por el ácido 4-metil-2-piridin-2-il-tiazol-5-carboxílico se preparó el compuesto [l-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-l-il)-etil]-amida del ácido l-fenil-3-(4-fluorofenilo)-IH-pirazol-4-carboxílico (compuesto 60), M + H = 486

(Z) De manera similar, procediendo como se ha descrito en el ejemplo 22G anterior, pero substituyendo el ácido l,5-bis(4-clorofenil)-IH-pirazol-3-carboxílico por el ácido 4-metil-2-piridin-2-il-tiazol-5-carboxílico, y la l-metil-2-(4-acetyl-piperazin-l-il)etil amina por el producto intermedio Vd, se preparó el compuesto [l-metil-2-(4-acetyl-piperazin-l-il)-etil]-amida del ácido 1,5-bis(4-clorofenil)-IH-pirazol-3-carboxílico (compuesto 61), M + H = 500

(AA) De manera similar, procediendo como se ha descrito en el ejemplo 22G anterior, pero substituyendo el ácido l-(2-clorofenil)-5-(4-metilfenil)-IH-pirazol-3-carboxílico por el ácido 4-metil-2-piridin-2-il-tiazol-5-carboxílico, y la l-metil-2-(4-acetyl-piperazin-l-il)etil amina por el producto intermedio Vd, se preparó el compuesto [l-metil-2-(4-acetyl-piperazin-l-il)-etil]-amida del ácido l-(2-clorofenil)-5-(4-metilfenil)-IH-pirazol-3-carboxílico (compuesto 62), M + H = 480

(BB) De manera similar, procediendo como se ha descrito en el ejemplo 22A anterior, pero substituyendo el ácido 1,3-difenil-IH-pirazol-4-il acrílico por el ácido 2-fenil-4-(4-clorofenil)-tiazol-5-carboxílico, se preparó el compuesto [I-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 1,3-difenil-IH-pirazol-4-il acrílico (compuesto 64), M + H = 524

5 (CC) De manera similar, procediendo como se ha descrito en el ejemplo 22A anterior, pero substituyendo el ácido 2-metil-1,5-difenil-IH-pirrol-3-carboxílico por el ácido 2-fenil-4-(4-clorofenil)-tiazol-5-carboxílico, se preparó el compuesto [1-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 2-metil-1,5-difenil-IH-pirrole-3-carboxílico. M + H = 481

10 (DD) De manera similar, procediendo como se ha descrito en la parte (A) anterior, pero substituyendo el ácido 2-metil-1-(4-metilsulfanilfenil)-5-fenil-IH-pirrol-3-carboxílico por el ácido 2-fenil-4-(4-cloro-fenil)-tiazol-5-carboxílico, se preparó el compuesto [I-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 2-metil-1-(4-metilsulfanilfenil)-5-fenil-IH-pirrol-3-carboxílico (compuesto 66), M + H = 527

15 (EE) De manera similar, procediendo como se ha descrito en el ejemplo 22A anterior, pero substituyendo el ácido 5-t-butil-2-(2-metilbencil)-2H-pirazol-3-carboxílico por el ácido 2-fenil-4-(4-clorofenil)-tiazol-5-carboxílico, se preparó el compuesto [I-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 5-t-butil-2-(2-metilbencil)-2H-pirazol-3-carboxílico compuesto 67), M + H = 476

20 (FF) De manera similar, procediendo como se ha descrito en el ejemplo 22A anterior, pero substituyendo el ácido I-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-IH-pirazol-3-carboxílico por el ácido 2-fenil-4-(4-clorofenil)-tiazol-5-carboxílico, se preparó el compuesto [I-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido I-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-IH-pirazol-3-carboxílico (compuesto 68), M + H = 536

25 **Ejemplo 25: Preparación de la [I-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 2-(4-fluorofenilo)-5-fenil-3H-imidazol-4-carboxílico**

Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.

30 Procediendo como se ha descrito en el ejemplo 23 anterior, pero substituyendo el ácido 2-(4-fluorofenilo)-5-fenil-3H-imidazol-4-carboxílico por el ácido 5-metil-1,3-difenil-IH-pirazol-4-carboxílico, se preparó el compuesto [I-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 2-(4-fluorofenilo)-5-fenil-3H-imidazol-4-carboxílico (compuesto 63).

35 **Ejemplo 26: Preparación de la [I-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 3,5-difenil-furan-2-carboxílico**

40 (A) A una mezcla de benzaldehido (2,6 ml, 25,58 mmoles) y acetofenona (6 ml, 51,44 mmoles) en benceno anhídrico (3 ml), se añadió eterato dietílico de trifluoruro de boro (8 ml, 63,13 mmoles) a TA. La mezcla se calentó a refluo durante 2 horas, se enfrió a TA, se añadió acetona (5 ml), y la solución resultante de color rojo oscuro se vertió en éter (250 ml). Se formó un precipitado de color amarillo oscuro, el cual se aisló y redissolvió en acetona (30 ml), se añadió éter hasta que se formó un sólido de color amarillo, se aisló y se secó obteniéndose el 2,4,6-trifenil-piranilio (3,87g, 48%, pm = 309). A una suspensión de 2,4,6-trifenil-piranilio (3,86 g, 12,5 mmoles) en acetona (50 ml), se añadió una solución de Na₂C0₃ (1,7 g, 16 mmoles) en H₂O (4,6 ml), y la mezcla de agitó a TA durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió yodo (4,1 g, 16,1 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a TA durante la noche, a continuación se vertió en una solución de tiosulfato de sodio pentahidrato (40,0 g, 160 mmoles) en agua (250 ml), y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con sal muera, se secó con sulfato de sodio anhídrico, se decantó, y la solución orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre silicagel (1% EtOAc en hexano) obteniéndose la (3,5-difenilfuran-2-il)-fenil-metanona (producto intermedio XXVIa, 1,6 g, 19%) en forma de un sólido de color amarillo.

50 (B) A una suspensión de t-butóxido de potasio (5,6 g, 50 mmoles) en dioxano (25 ml) y agua (0,27 ml), se añadió el producto intermedio XXVIa. La mezcla de agitó a TA durante 30 minutos, se vertió en agua de hielo (250 ml), y se agitó durante 1,5 horas. El precipitado se aisló y se redissolvió en EtOAc, el cual se lavó con agua y sal muera, se secó con sulfato de sodio anhídrico, se decantó, y la solución orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre silicagel (5% EtOAc en hexano) obteniéndose el 2,4-difenilfurano (producto intermedio XXVIb, 0,99 g, 91%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

60 (C) A una solución de isocianato de clorosulfonilo (0,45 ml, 5,16 mmoles) en acetonitrilo (15 ml) y CH₂C1₂ (15 ml) se añadió gota a gota una solución del producto intermedio XXVIb (0,748 g, 3,4 mmoles) en CH₂C1₂ (10 ml) a -78°C, La mezcla se agitó a -78°C durante una hora, y a continuación se trató con una solución de N,N-dimetil formamida (DMF, 1 ml, 14,1 mmoles) en CH₂Cl₂, (1 ml). La solución resultante se agitó desde -78°C hasta -35°C durante 3,5 horas, a TA durante 2 horas, a continuación se vertió sobre hielo, se repartió entre EtOAc y 5% de NaHCO₃ acuoso. La fase orgánica se lavó con sal muera, se secó con sulfato de sodio anhídrico, se decantó, y la solución orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre silicagel (2%, 6% EtOAc en hexano) obteniéndose el 3,5-difenilfuran-2-carbonitrilo (producto intermedio XXVIc, 0,512 g, 61%) en forma de un sólido de color amarillo.

(D) Una mezcla del producto intermedio XXVIc (0,14 g, 0,57 mmoles) en MeOH (10 ml) y KOH (4,0 g, 71,3 mmoles) en agua (10 ml) se calentó a reflujo durante 8 horas, y se enfrió a TA. Después de haber eliminado la mayor parte del MeOH, el pH de la solución acuosa se ajustó a un pH ácido, y el sólido se aisló y se redissolvió en EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera , se secó con sulfato de sodio anhídrico, se decantó, y la solución orgánica se concentró a presión reducida, obteniéndose el ácido 3,5-difenilfuran-2-carboxílico (producto intermedio XXVId, 0,147 g, 98%) en forma de un sólido de color amarillo pálido, MW-1 = 263.

(E) Procediendo como se ha descrito en el ejemplo 21(F), pero substituyendo el producto intermedio XXVId por el producto intermedio XXIe, se preparó el compuesto [*I*-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 3,5-difenil-furan-2-carboxílico (compuesto 81), M⁺H = 468.

(F) Una suspensión de 2,5-difenilfuran-3-carbonitrilo (0,87 g, 3,56 mmoles) en etilenglicol y NaOH 3M (10 ml), se calentó a reflujo durante 3 días. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró obteniéndose el ácido 2,5-difenilfuran-3-carboxílico (producto intermedio XXVIg, 900 mg) en forma de un sólido de color blanco.

(G) Procediendo como se ha descrito en la parte (E) anterior, pero substituyendo el producto intermedio XXVIg por el producto intermedio XXVId, se preparó el compuesto [*I*-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 2,5-difenil-furan-3-carboxílico (compuesto 80), M⁺H = 468.

(H) De manera similar, procediendo como se ha descrito en la parte (E) anterior, pero substituyendo la *I*-metil-2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etil amina por el producto intermedio XIId, se preparó el compuesto [*I*-metil-2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 3,5-difenil-furan-2-carboxílico (compuesto 78), M + H = 432

Ejemplo 27: Preparación de la [*I*-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido *I*-(2,4-difluorofenilo)-5-fenil-IH-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

Los compuestos del ejemplo 27 (A)-(D), (I) y (J) no están cubiertos por las reivindicaciones.

(A) Procediendo como se ha descrito en el ejemplo 22(A), pero substituyendo el ácido *I*-(2,4-difluorofenilo)-5-fenil-IH-[1,2,3]triazol-4-carboxílico por el ácido 2-fenil-4-(4-clorofenil)-tiazol-5-carboxílico, se preparó el compuesto [*I*-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido *I*-(2,4-difluorofenilo)-5-fenil-IH-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (compuesto 70), M + H = 505

(B) Procediendo como se ha descrito en el ejemplo 22(A), pero substituyendo el ácido *I*-(3-trifluorometilfenil)-5-fenil-IH-[1,2,3]triazol-4-carboxílico por el ácido 2-fenil-4-(4-clorofenil)-tiazol-5-carboxílico, se preparó el compuesto [*I*-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido *I*-(3-trifluorometilfenil)-5-fenil-IH-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (compuesto 71), M + H = 537

(C) Procediendo como se ha descrito en el ejemplo 22(A), pero substituyendo el ácido *I*,5-difenil-IH-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico por el ácido 2-fenil-4-(4-clorofenil)-tiazol-5-carboxílico, se preparó el compuesto [*I*-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido *I*,5-difenil-IH-[1,2,4] triazol-3-carboxílico (compuesto 72), M + H = 469

(D) Procediendo como se ha descrito en el ejemplo 22(A), pero substituyendo el ácido 1,5-difenil-IH-[1,2,3]-triazol-4-carboxílico por el ácido 2-fenil-4-(4-clorofenil)-tiazol-5-carboxílico, se preparó el compuesto [*I*-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 1,5-difenil-IH-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (compuesto 82), M + H = 469

(E) Procediendo como se ha descrito en el ejemplo 22(A), pero substituyendo el ácido 5-metil-2-fenil-furan-3-carboxílico por el ácido 2-fenil-4-(4-clorofenil)-tiazol-5-carboxílico, se preparó el compuesto [*I*-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 5-metil-2-fenil-furan-3-carboxílico (compuesto 69), M + H = 406

(F) Procediendo como se ha descrito en el ejemplo 22(G), pero substituyendo el ácido 2-metil-5-fenil-furan-3-carboxílico por el ácido 4-metil-2-piridin-2-il-tiazol-5-carboxílico, se preparó el compuesto [*I*-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 2-metil-5-fenil-furan-3-carboxílico (compuesto 73), M + H = 406

(G) Procediendo como se ha descrito en el ejemplo 22(G), pero substituyendo el ácido 5-(4-fluorofenilo)-furan-2-carboxílico por el ácido 4-metil-2-piridin-2-il-tiazol-5-carboxílico, se preparó el compuesto [*I*-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 5-(4-fluorofenilo)-furan-2-carboxílico (compuesto 74), M + H = 410

(H) Procediendo como se ha descrito en el ejemplo 22(G), pero substituyendo el ácido 2-(N,N-dietilaminometil)-5-fenil-furan-3-carboxílico por el ácido 4-metil-2-piridin-2-il-tiazol-5-carboxílico, se preparó el compuesto [*I*-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 2-(N,N-dietilaminometil)-5-fenil-furan-3-carboxílico (compuesto 75), M + H = 477

(I) De manera similar, procediendo como se ha descrito en la parte (H) anterior, pero substituyendo el ácido 2-metil-*I*-(3-morfolin-4-ilpropil)-5-fenil-IH-pirrole-3-carboxílico por el ácido 2-(N,N-dietilaminometil)-5-fenil-furan-3-carboxílico,

se preparó el compuesto [*l*-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 2-metil-*l*-(3-morfolin-4-il-propil)-5-fenil-*IH*-pirrol-3-carboxílico (compuesto 76), M + H = 532

(J) De manera similar, procediendo como se ha descrito en la parte (H) anterior, pero substituyendo el ácido 2-metil-*l*-(4-metilsulfanilfenil)-5-fenil-*IH*-pirrol-3-carboxílico por el ácido 2-(N,N-diethylaminometil)-5-fenil-furan-3-carboxílico ácido, se preparó el compuesto [*l*-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 2-metil-*l*-(4-metilsulfanilfenil)-5-fenil-*IH*-pirrol-3-carboxílico (compuesto 77), M + H = 491

K) Procediendo como se ha descrito en el ejemplo 22(A), pero substituyendo el ácido 2-metil-5-(4-clorofenil)-furan-3-carboxílico por el ácido 2-fenil-4-(4-clorofenil)-tiazol-5-carboxílico, se preparó el compuesto [*l*-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 2-metil-5-(4-clorofenil)-furan-3-carboxílico (compuesto 79), M + H = 440

Ejemplo 28: Preparación de la [*l*-metil-2-(4-tioacetil-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 3-(2-fluorofenilo)-*l*-metil-*IH*-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico

Los compuestos del ejemplo 28 (D)-(N) no están cubiertos por las reivindicaciones.

(A) A una solución de 2-fluorobenzoilacetato de etilo (4,3 ml, 24 mmoles) en EtOH (48 ml) se añadió metilhidrazine (1,32 ml, 25 mmoles) en atmósfera de N₂ a TA. La reacción se calentó a refluo durante 18 horas. La mezcla se evaporó a continuación, y el residuo de color blancuzco se trató con EtOAc caliente. La mezcla se enfrió, y el sólido de color blanco no disuelto, se recogió por filtración y se lavó con hexano, a continuación se secó a presión reducida obteniéndose el 5-(2-fluorofenil)-2-metil-2*H*-pirazol-3-ol (producto intermedio XXVIIIa, 3,54 g, 77% de rendimiento), M⁺ = 193.

(B) A DMF (2,32 ml, 30 mmoles) a 0°C en atmósfera de N₂ se añadió oxícloruro de fósforo (6,52 ml, 70 mmoles) gota a gota durante 10 minutos. La reacción se agitó durante 20 minutos a 0°C (el oxícloruro de fósforo tiene tendencia a congelarse, de manera que el baño de hielo se retiró para que la reacción pudiera agitarse: no debe permitirse que la temperatura ascienda por encima de los 10°C). Se añadió el producto intermedio XXVIIIa en una porción y la mezcla se agitó a temperatura de refluo durante 30 minutos. La reacción se enfrió a TA, se vertió sobre hielo, y se extinguío con NaOH (solución acuosa al 15%). La mezcla se acidificó hasta alcanzar un pH de 6-7, y se extrajo 3 veces con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con sal muera, se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía flash, obteniéndose el 5-cloro-3-(2-fluorofenilo)-*l*-metil-*IH*-pirazol-3-carbaldehido (producto intermedio XXVIIIb, 1,6 g, 67 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco, M⁺ = 239.

(C) A una solución de KOH finamente molida (753 mg, 13 mmoles) en una mezcla de MeOH (4,5 ml) y agua (1,1 ml), se añadió ácido tioglicólico (0,349 ml, 5 mmoles) seguido del producto intermedio XXVIIIb (800 mg, 3,4 mmoles) a TA. La mezcla de reacción se calentó a refluo durante 3 horas. El disolvente se evaporó, y el residuo sólido de color blancuzco se trató con agua caliente y se filtró. El filtrado se enfrió a TA, y se acidificó con HCl (6N) hasta pH 3. El precipitado sólido de color blanco se filtró y se lavó con agua y hexano. Se secó a 40°C a presión reducida, obteniéndose el ácido 3-(2-fluorofenilo)-*l*-metil-*IH*-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico (producto intermedio XXVIIIc, 926 mg, 92% de rendimiento).

(D) Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4, pero substituyendo el producto intermedio XXVIIIc por el producto intermedio If, se obtuvo el compuesto [*l*-metil-2-(4-tioacetil-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 3-(2-fluorofenilo)-*l*-metil-*IH*-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico (compuesto 85, 22% de rendimiento) en forma de una espuma de color amarillo, M⁺ = 460.

(E) Procediendo como se ha descrito en la parte D anterior, pero substituyendo el ácido *l*-metil-3-fenil-*IH*-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico por el producto intermedio XXVIIIc, se obtuvo el compuesto [*l*-metil-2-(4-tioacetil-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 3-fenil-*l*-metil-*IH*-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico (compuesto 83,23% de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco, M⁺ = 442.

(F) Procediendo como se ha descrito en la parte (E) anterior, pero substituyendo la *l*-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil amina 2HCl (producto intermedio XIIId) por la [*l*-metil-2-(4-tioacetilpiperazin-1-il)-etil]-amina y empleando DMF como disolvente, se obtuvo el compuesto [*l*-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 3-fenil-*l*-metil-*IH*-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico (compuesto 89, rendimiento), M + H = 462

(G) Procediendo como se ha descrito en la parte (E) anterior, pero substituyendo la [*l*-metil-2-(4-acetyl)piperazin-1-il)-etil]-amina por la [*l*-metil-2-(4-tioacetil-piperazin-1-il)-etil]-amina se obtuvo el compuesto [*l*-metil-2-(4-acetyl-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 3-fenil-*l*-metil-*IH*-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico (compuesto 91) M⁺ = 426.

(H) Procediendo como se ha descrito en la parte (E) anterior, pero substituyendo la [*l,l*-dimetil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amina por la [*l*-metil-2-(4-tioacetil-piperazin-1-il)-etil]-amina, se obtuvo el compuesto [*l,l*-dimetil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 3-fenil-*l*-metil-*IH*-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico (compuesto 90), M + H = 476

(I) Procediendo como se ha descrito en la parte (E) anterior, pero substituyendo el producto intermedio IIIc por la [1-metil-2-(4-tioacetil-piperazin-l-il)-etil]-amina, se obtuvo el compuesto [l-metil-2-(4-tiazol-2-il-piperazin-l-il)-etil]-amida del ácido 3-(2-fluorofenilo)-l-metil-IH-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico (compuesto 84) en forma de una espuma de color blanco con el 86% de rendimiento, $M^+ = 467$.

(J) Procediendo como se ha descrito en la parte (C) anterior, pero substituyendo la etilhidrazina por la metilhidrazina, se obtuvo el ácido 3-fenil-l-etyl-IH-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico (producto intermedio XXVIIIj). Procediendo como se ha descrito en la parte (F), pero substituyendo el producto intermedio XXVIIIj por el ácido l-metil-3-fenil-IH-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, se obtuvo el compuesto [l-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-l-il)-etil]-amida del ácido 3-fenil-l-etyl-IH-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico (compuesto 86) en forma de un polvo de color blanco (rendimiento 48%, pf 64-68,5°C, $M^+ = 476$).

(K) Procediendo como se ha descrito en la parte (D) anterior, pero substituyendo la [l-metil-2-(4-acetilpiperazin-l-il)-etil]-amina por la [l-metil-2-(4-tioacetil-piperazin-l-il)-etil]-amina, se obtuvo el compuesto [l-metil-2-(4-acetil-piperazin-l-il)-etil]-amida del ácido 3-(2-fluorofenilo)-l-metil-IH-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico (compuesto 87) (82% de rendimiento, $M^+ = 444$).

(L) Procediendo como se ha descrito en la parte (J) anterior, pero substituyendo el 2-metilbenzoilacetato de etilo por el 2-fluorobenzoilacetato de etilo, se obtuvo el compuesto [l-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-l-il)-etil]-amida del ácido 3-(2-metilfenil)-l-etyl-IH-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico (compuesto 88) en forma de un polvo de color blanco (rendimiento 30%, pf 89-93°C, $M^+ = 476$).

(M) Procediendo como se ha descrito en la parte (F) anterior, pero substituyendo el ácido l-fenil-3-metil-IH-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico por el ácido l-metil-3-fenil-IH-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, se obtuvo el compuesto [l-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-l-il)-etil]-amida del ácido 3-metil-l-fenil-IH-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico (compuesto 92), $M + H = 462$.

(N) Procediendo como se ha descrito en la parte (D) anterior, pero substituyendo el producto intermedio Vd por la [1-metil-2-(4-tioacetil-piperazin-l-il)-etil]-amina, se obtuvo el compuesto [l-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-l-il)-etil]-amida del ácido 3-(2-fluorofenilo)-l-metil-IH-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico (compuesto 96).

Ejemplo 29: Preparación de la [l-metil-2-(4-tioacetil-piperazin-l-il)-etil]-amida del ácido (R)-l-metil-3-fenil-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico

Los compuestos del ejemplo 29 (C) - (E) no están cubiertos por las reivindicaciones.

(A) Se combinaron el éster terc-butílico del ácido (R)-(l-metil-2-oxo-etil)-carbámico (1,85 g, 10,7 mmoles) y la acetil piperazina (1,53g, 12 mmoles) en dicloroetano (125 ml), y se añadió NaBH(OAc)₃ (4,53 g, 21 mmoles). La solución de reacción resultante se agitó a TA durante 20 horas. Se añadió un volumen igual de NaHCO₃ saturado. La fase acuosa se extrajo 3 veces con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl saturado, se secaron con Na₂SO₄, y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre sílica gel (5% de metanol en CH₂Cl₂) proporcionó el éster tert-butílico del ácido (R)-[2-(4-acetilpiperazin-l-il)-l-metil-etil]-carbámico (producto intermedio XXIXa, 2,6 g).

(B) Se disolvió el producto intermedio XXIXa (2,6 g) en 80 ml de CH₂C₁₂, y se añadió el TFA (10 ml). La solución de reacción se agitó a TA durante 2 horas obteniéndose la (R)-l-(4-(2-aminopropil)-piperazin-l-il)-etanona (producto intermedio XXIXb, 100% de rendimiento)

(C) A una solución del ácido l-metil-3-fenil-IH-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico (1 g, 4 mmoles) en THF anhidro (60 ml) se añadió HBTU (1,5 g, 4 mmoles), el producto intermedio XXIXd (4 mmoles) en THF (8 ml) y DIEA (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA 18 horas antes de la concentración. La purificación mediante cromatografía flash con metanol al 5% en CH₂Cl₂ proporcionó la [2-(4-acetil-piperazin-l-il)-l-metil-etil]-amida del ácido (R)-l-metil-3-fenil-IH-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico (compuesto 93, 1,13g). El compuesto 93 se convirtió en la sal oxilada (1,37 g), $M^+ = 426$, ¹H NMR δD(MeOH, 1,0) = -95,2, pf 133,9 - 139,9°C

(D) Procediendo como se ha descrito en la parte (A - C) anterior, pero substituyendo el éster (S)-(l-metil-2-oxo-etílico) del ácido carbámico por el éster tert-butilico del ácido (R)-(l-metil-2-oxo-etílico) del ácido carbámico, se obtuvo el compuesto [2-(4-acetil-piperazin-l-il)-l-metil-etil]-amida del ácido (S)-l-metil-3-fenil-IH-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico (compuesto 94, 0,7 g). El compuesto 94 se convirtió en la sal oxilada (0,6 g), $M^+ = 426$, ¹H NMR: δD(MeOH, 1,0) = +94,5, pf 133,5 - 140,1°C.

(E) Procediendo como se ha descrito en la parte C anterior, pero substituyendo el ácido l-metil-3-(2-fluorofenilo)-IH-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico por el ácido l-metil-3-fenil-IH-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, se preparó el compuesto [2-(4-acetil-piperazin-l-il)-l-metil-etil]-amida del ácido (R)-l-metil-3-(2-fluorofenilo)-IH-tieno-[2,3-c]pirazol-5-carboxílico (compuesto 95), $M + H = 444$

Ejemplo 30: Preparación de la [1-metil-2-(4-acetyl-piperazin-1-il)-ethyl]-amida del ácido 1-metil-3-fenil-1H-indazol-5-carboxílico

- 5 Los compuestos del ejemplo 30 (E) e (I) no están cubiertos por las reivindicaciones.
- (A) A una solución de cloruro de fenilmagnesio (5,5 ml, 11 mmoles, 2M en THF), se añadió 5-bromo-2-fluorobenzaldehido (2,03 g, 10 mmoles) a -78°C en atmósfera de N₂. Se dejó que la reacción se calentara hasta TA y se agitó a TA durante 18 horas. La solución lechosa se vertió en una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo 3 veces con EtOAc. Se combinaron las capas orgánicas, se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron. La mezcla en crudo se purificó mediante cromatografía flash obteniéndose el (5-bromo-2-fluorofenilo)-fenil-metanol (producto intermedio XXXa, 2,235 g, 80 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro, M⁺ = 281.
- 10 (B) A una suspensión de clorocromato de piridinio (166 mg, 0,769 mmoles) en CH₂Cl₂ (36 ml), se añadió una solución del producto intermedio XXXa (180 mg, 0,641 mmoles) en CH₂Cl₂ (4 ml) a TA en atmósfera de N₂. La reacción se agitó durante 4 horas a TA, a continuación se añadió Et₂O (25 ml) y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de fluorisol. El filtrado se evaporó y el residuo en crudo se purificó mediante cromatografía flash obteniéndose la (5-bromo-2-fluorofenilo)-fenilmetanona (producto intermedio XXXb, 150 mg, 83 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. M⁺ = 279.
- 15 (C) una solución del producto intermedio XXXb (150 mg, 0,538 mmoles) en metil hidrazina (1,5 ml) se calentó a refljo durante 3 horas. La reacción se enfrió y se vertió en agua de hielo. El precipitado no fue adecuado para la filtración por lo que la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc. Se combinaron las capas orgánicas, se secaron y se evaporaron. El producto en crudo se purificó mediante cromatografía flash, obteniéndose el producto 5-bromo-1-metil-3-fenil-1H-indazol (producto intermedio XXXc, 125 mg, 81% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. M⁺ = 287.
- 20 (D) A una solución del producto intermedio XXXc (123 mg, 0,429 mmoles) en THF (3 ml) a -78°C en atmósfera de N₂ se le añadió butil-litio (Bu-Li, 321 µl, 1,6 M in hexano). La solución de color naranja se agitó a -78°C en atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos, a continuación se borboteo CO₂ a través de la solución durante 20 minutos hasta que la misma se decoloró. La reacción se dejó calentar hasta alcanzar la TA, el disolvente se evaporó, y se añadió agua al residuo. Se añadió HCl (1M) a la mezcla hasta que se alcanzó un pH de 2-3. Se formó un precipitado de color blanco. El sólido se filtró y se secó, obteniéndose el ácido 1-metil-3-fenil-1H-indazol-5-carboxílico (producto intermedio XXXd, 72 mg, 67% de rendimiento), M⁺ = 253.
- 25 (E) Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 24(Z) pero substituyendo el producto intermedio XXXc por el ácido 1,5-bis(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto [1-metil-2-(4-acetyl-piperazin-1-il)-ethyl]-amida del ácido 1-metil-3-fenil-1H-indazol-5-carboxílico (compuesto 97, 65% de rendimiento, pf = 98,8-100,5°C, M⁺ = 420) en forma de una espuma de color blanco.
- 30 (F) A una solución de XXXb (976 mg, 3,5 mmoles) en EtOH (4 ml) se añadió hidrato de hidrazina (204 µl, 4,2 mmoles). La reacción se calentó a refljo durante 2 horas, y se agitó a TA durante 18 horas. El disolvente se evaporó, y el residuo se repartió entre agua y EtOAc, la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron. El material en crudo se purificó mediante cromatografía flash, obteniéndose el 5-bromo-3-fenil-1H-indazol (producto intermedio XXXf, 320 mg, 33% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco, M⁺ = 273.
- 35 (G) A una solución del producto intermedio XXXf (136 mg, 0,5 mmoles) en EtOAc (3 ml), se añadió tetrafluoroborato de trimetil oxonio (96 mg, 0,65 mmoles) a TA en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 horas, y la suspensión lechosa se repartió entre una solución saturada de NaHCO₃ y EtOAc. La capa orgánica se separó y la fracción acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash, obteniéndose el 5-bromo-3-fenil-2-metil-1H-indazol (producto intermedio XXXg, 120 mg, 84 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco, M⁺ = 287.
- 40 (H) A una solución de producto intermedio XXXg (120 mg, 0,418 mmoles) en THF (4 ml), se añadió Bu-Li (314 µl, 1,6 M en hexano) a -78°C en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 5 minutos, y a continuación se borbotó CO₂ secó a través de la mezcla de reacción durante 15 minutos, hasta que tuvo lugar la decoloración de la misma. La reacción se calentó hasta TA y el disolvente se evaporó. El carboxilato de litio crudo (producto intermedio XXXh) se empleó en la parte (I) que sigue a continuación, M⁺ = 253.
- 45 (I) Siguiendo el procedimiento descrito en la parte (E) anterior, pero substituyendo el producto intermedio XXXh por el producto intermedio XXXc, se preparó el compuesto [1-metil-2-(4-acetyl-piperazin-1-il)-ethyl]-amida del ácido 2-metil-3-fenil-1H-indazol-5-carboxílico (compuesto 98). El producto se purificó mediante HPLC preparativa, dando como resultado una sal de trifluoroacetato con un rendimiento del 7%, M⁺ = 420

Ejemplo 31: Preparación de la [1-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 3-fenil-IH-indol-2-carboxílico

Los compuestos del ejemplo 31 (A) - (M) no están cubiertos por las reivindicaciones.

- 5 (A) Procediendo como se ha descrito en el ejemplo 28(F) anterior, pero substituyendo el ácido 3-fenil-IH-indole-2-carboxílico por el ácido 1-metil-3-fenil-IH-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, se obtuvo el compuesto [1-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 3-fenil-IH-indol-2-carboxílico (compuesto 99), M + H = 441
- 10 (B) Procediendo como se ha descrito en el ejemplo 28(F) anterior, pero substituyendo el ácido 5,7-difenilpirazol [1,5-a]pirimidin-2-carboxílico por el ácido 1-metil-3-fenil-IH-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, se obtuvo el compuesto [1-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 5,7-difenilpirazol [1,5-a]pirimidin-2-carboxílico (compuesto 100). M + H = 519
- 15 (C) Procediendo como se ha descrito en el ejemplo 28(F) anterior, pero substituyendo el ácido 1-bencil-IH-indol-3-carboxílico por el ácido 1-metil-3-fenil-IH-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, se obtuvo el compuesto [1-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 1-bencil-IH-indole-3-carboxílico (compuesto 101), M + H = 455
- 20 (D) Procediendo como se ha descrito en el ejemplo 28(F) anterior, pero substituyendo el ácido 5-metoxi-2-metilbenzofuran-3-carboxílico por el ácido 1-metil-3-fenil-IH-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, se obtuvo el compuesto [1-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 5-metoxi-2-metil-benzofuran-3-carboxílico (compuesto 102), M + H = 410
- 25 (E) Procediendo como se ha descrito en el ejemplo 28(F) anterior, pero substituyendo el ácido 5-fenil-7-trifluorometilpirazol [1,5-a]pirimidine-3-carboxílico por el ácido 1-metil-3-fenil-IH-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, se obtuvo el compuesto [1-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 5-fenil-7-trifluorometil-pirazol-[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (compuesto 103), M + H = 511
- 30 (F) Procediendo como se ha descrito en el ejemplo 28(F) anterior, pero substituyendo el ácido 5-(4-metoxibencil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazine-2-carboxílico por el ácido 1-metil-3-fenil-IH-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, se obtuvo el compuesto [1-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 5-(4-metoxibencil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazine-2-carboxílico (compuesto 105), M + H = 505
- 35 (G) Procediendo como se ha descrito en el ejemplo 28(F) anterior, pero substituyendo el ácido 5-(tiofen-2-il-5 metil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazine-2-carboxílico por el ácido 1-metil-3-fenil-IH-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, se obtuvo el compuesto [1-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 5-(tiofen-2-il-metil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazine-2-carboxílico (compuesto 106), M + H = 481
- 40 (H) Procediendo como se ha descrito en el ejemplo 28(F) anterior, pero substituyendo el ácido 4-oxo-3-(3-trifluorometilfenil)-3,4-dihidro-ftalazin-1-carboxílico por el ácido 1-metil-3-fenil-IH-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, se obtuvo el compuesto [1-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 4-oxo-3-(3-trifluorometilfenil)-3,4-dihidro-ftalazin-1-carboxílico (compuesto 107), M + H = 538
- 45 (I) Procediendo como se ha descrito en el ejemplo 28(F) anterior, pero substituyendo el ácido 3-metil-2,3-benzofuran-2-carboxílico por el ácido 1-metil-3-fenil-IH-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, se obtuvo el compuesto [1-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 3-metil-2,3-benzofuran-2-carboxílico (compuesto 108), M + H = 380
- 50 (J) Procediendo como se ha descrito en el ejemplo 28(F) anterior, pero substituyendo el ácido 2,3-benzofuran-2-carboxílico por el ácido 1-metil-3-fenil-IH-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, se obtuvo el compuesto [1-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 2,3-benzofuran-2-carboxílico (compuesto 109), M + H = 366
- 55 (K) Procediendo como se ha descrito en el ejemplo 28(F) anterior, pero substituyendo el ácido 4,6-difenilpirimidin-2-carboxílico por el ácido 1-metil-3-fenil-IH-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, se obtuvo el compuesto [1-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 4,6-difenilpirimidin-2-carboxílico (compuesto 104), M + H = 480
- 60 (L) Procediendo como se ha descrito en el ejemplo 28(F) anterior, pero substituyendo el ácido 5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico por el ácido 1-metil-3-fenil-IH-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, se obtuvo el compuesto [1-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 5,7-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (compuesto 110), M + H = 395
- 65 (M) Procediendo como se ha descrito en el ejemplo 28(F) anterior, pero substituyendo el ácido 5-(2-clorobencil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazine-2-carboxílico por el ácido 1-metil-3-fenil-5 IH-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, se obtuvo el compuesto [1-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 5-(2-clorobencil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazine-2-carboxílico (compuesto 119), M + H = 509

Ejemplo 32: Preparación del ácido 2-(2-fluorofenilo)-piridin-4-carboxílico [1-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-ethyl]-amida

- 5 Los compuestos del Ejemplo 32 (D) - (T) no están cubiertos por las reivindicaciones
- (A) A una solución de HBr al 48% (50 ml) se añadió 2-aminopicolina (10,0 g, 92,5 mmoles) en porciones con una vigorosa agitación entre 20°C y 30°C. Después de la adición, la mezcla se enfrió a -20°C, y se añadió Br₂ (13 ml, 254 mmoles) frío, gota a gota, manteniendo la temperatura a -20°C. La pasta resultante se mantuvo a -20°C agitando a mano durante 70 minutos, seguido de la adición gota a gota de una solución de nitrito de sodio (17 g, 246 mmoles) en agua (30 ml) a -20°C. La mezcla se calentó a 15°C durante 2 horas, a continuación se enfrió de nuevo a -20°C, se trató con NaOH frío (67 g en 120 ml de agua), manteniendo la temperatura por debajo de -10°C durante la adición, se dejó que la mezcla se calentara a TA durante la noche. La mezcla de reacción se repartió a continuación entre EtOAc y agua, la fase orgánica se lavó con sal muera, se secó con sulfato de sodio anhídrico, se decantó, y la solución orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre silicagel (20%, 40% EtOAc en hexano) obteniéndose la 2-bromo-4-metilpiridina (producto intermedio XXXIIa, 12,65 g, 79%) en forma de un aceite de color amarillo. MW+1 = 172.
- 10 (B) A una solución de producto intermedio XXXIIa (1 g) y ácido 2-fluorofenil borónico (1,5 g) en diglima/EtOH (21 ml de 20:1) se añadió una solución de Na₂CO₃ (saturada, 3 ml), seguido de tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (0,2 g). La mezcla se calentó a 88°C durante 4 horas, se enfrió a TA, y se purificó obteniéndose la 2-(2-fluorofenil)-4-metilpiridina (producto intermedio XXXIIb, 0,97g).
- 15 (C) A una suspensión del producto intermedio XXXIIb (0,44g, 2,35 mmoles) en agua (25 ml) se añadió KMnO₄ (0,82 g, 5,18 mmoles) en dos porciones, la mezcla se calentó a reflamo durante 20 horas y se enfrió a TA. El sólido resultante se filtró a través de celita, se lavó con agua y EtOAc, y las dos fases se separaron. El pH de la solución acuosa se ajustó a 3, y el precipitado blanco que se formó se aisló y se secó obteniéndose el ácido 2-(2-fluorofenilo)-piridin-4-carboxílico (producto intermedio XXXIIC, 0,17 g, 33%), MW+1: 218, MW-1: 216.
- 20 (D) Procediendo como se ha descrito en el ejemplo 21(F), pero substituyendo el producto intermedio XXXIIC por el producto intermedio XXIe, se obtuvo el compuesto [1-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-ethyl]-amida del ácido 2-(2-fluorofenilo)-piridin-4-carboxílico (compuesto 118).
- 25 (E) Procediendo como se ha descrito en el ejemplo 28(F), pero substituyendo el ácido 2,6-difenil-piridin-4-carboxílico por el ácido 1-metil-3-fenil-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, se obtuvo el compuesto [1-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-ethyl]-amida del ácido 2,6-difenil-piridin-4-carboxílico (compuesto 111), M + H = 479
- 30 (F) De manera similar, procediendo como se ha descrito en la parte (E) anterior, pero substituyendo la [1-metil-2-(4-acetil-piperazin-1-il)-ethyl]-amina por el producto intermedio XIId, se obtuvo el compuesto (1-metil-2-(4-acetil-piperazin-1-il)-ethyl]-amida del ácido 2,6-difenilpiridin-4-carboxílico (compuesto 117), M + H = 443
- 35 (G) De manera similar, procediendo como se ha descrito en la parte (E) anterior, pero substituyendo el ácido 2-cloro-6-(4-metoxifénil)-piridin-4-carboxílico por el ácido 2,6-difenil-piridin-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto [1-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-ethyl]-amida del ácido 2-cloro-6-(4-metoxifénil)-piridin-4-carboxílico (compuesto 112), M + H = 467
- 40 (H) De manera similar, procediendo como se ha descrito en la parte (E) anterior, pero substituyendo el ácido 2-cloro-6-(2-metoxifénil)-piridin-4-carboxílico por el ácido 2,6-difenil-piridin-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto [1-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-ethyl]-amida del ácido 2-cloro-6-(2-metoxifénil)-piridin-4-carboxílico (compuesto 113), M + H = 467
- 45 (I) De manera similar, procediendo como se ha descrito en la parte (E) anterior, pero substituyendo el ácido 2-cloro-6-(2-metilfenil)-piridin-4-carboxílico por el ácido 2,6-difenil-piridin-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto [1-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-ethyl]-amida del ácido 2-cloro-6-(2-metilfenil)-piridin-4-carboxílico (compuesto 114), M + H = 451
- 50 (J) De manera similar, procediendo como se ha descrito en la parte (E) anterior, pero substituyendo el ácido 2-cloro-6-(tiofen-2-il)-piridin-4-carboxílico por el producto intermedio ácido 2,6-difenil-piridin-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto (1-metil-2-(4-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il)-ethyl]-amida del ácido 2-cloro-6-(tiofen-2-il)-piridin-4-carboxílico (compuesto 115), M + H = 443
- 55 (K) De manera similar, procediendo como se ha descrito en la parte (E) anterior, pero substituyendo el ácido 2-cloro-6-(4-metil-tiofen-2-il)-piridin-4-carboxílico por el ácido 2,6-difenil-piridin-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto [1-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-ethyl]-amida del ácido 2-cloro-6-(4-metil-tiofen-2-il)-piridin-4-carboxílico (compuesto 116), M + H = 457

(L) De manera similar, procediendo como se ha descrito en la parte (E) anterior, pero substituyendo el ácido 5-(tiofen-2-il)-nicotínico por el ácido 2,6-difenil-piridin-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto [*l*-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 5-(tiofen-2-il)-nicotínico (compuesto 121), M + H = 409

5 (M) De manera similar, procediendo como se ha descrito en la parte (E) anterior, pero substituyendo el ácido 1,3-difenil-pirimidin-4-carboxílico por el ácido 2,6-difenil-piridin-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto [*l*-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 1,3-difenil-pirimidin-4-carboxílico (compuesto 120), M + H = 480

10 (N) De manera similar, procediendo como se ha descrito en la parte (E) anterior, pero substituyendo el ácido 3-ciclopropilimidazo[1,5-a]piridin-1-carboxílico por el ácido 2,6-difenil-piridin-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto [*l*-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 3-ciclopropil-imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxílico (compuesto 122), M + H = 406

15 (O) De manera similar, procediendo como se ha descrito en la parte (E) anterior, pero substituyendo el ácido 3-etil-imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxílico por el ácido 2,6-difenil-piridin-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto [*l*-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 3-etil-imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxílico (compuesto 123), M + H = 394

20 (P) De manera similar, procediendo como se ha descrito en la parte (E) anterior, pero substituyendo el ácido 3-(2-metilpropil)-imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxílico por el ácido 2,6-difenil-piridin-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto [*l*-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 3-(2-metilpropil)-imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxílico (compuesto 124), M + H = 422

25 (Q) De manera similar, procediendo como se ha descrito en la parte (E) anterior, pero substituyendo el ácido 3-ciclopentilimidazo[1,5-a]piridin-1-carboxílico por el ácido 2,6-difenil-piridin-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto [*l*-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 3-ciclopentil-imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxílico (compuesto 125), M + H = 434

30 (R) De manera similar, procediendo como se ha descrito en la parte (E) anterior, pero substituyendo el ácido 3-(piridin-2-il)-imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxílico por el ácido 2,6-difenil-piridin-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto [*l*-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 3-(piridin-2-il)-imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxílico (compuesto 126), M + H = 443

35 (S) De manera similar, procediendo como se ha descrito en la parte (E) anterior, pero substituyendo el ácido 3-fenil-imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxílico por el ácido 2,6-difenil-piridin-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto [*l*-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 3-fenil-imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxílico (compuesto 127), M + H = 442

40 (T) De manera similar, procediendo como se ha descrito en la parte (E) anterior, pero substituyendo el ácido *l*-butil-5-fluoro-*lH*-indol-3-carboxílico por el ácido 2,6-difenil-piridin-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto [*l*-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 1-butil-5-fluoro-*lH*-indol-3-carboxílico (compuesto 128, M + H = 439

Ejemplo 33: Preparación de la [*l*-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 3,5-di(4-fluorofenil)benzoico

45 Los compuestos del ejemplo 33 (C), (D), (H), (I), (M), (N), (O), (P), (Q) y (R) no están cubiertos por las reivindicaciones.

50 (A) A una solución de 3,5-dibromobenzoato de metilo (3,00 g, 10,2 mmoles) y ácido 4-fluorofenil borónico (1,43 g, 10,2 mmoles) en 2-metoxietil éter (60 ml) y etanol (3 ml) se añadió Na₂CO₃ (saturado, 9 ml), seguido por tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (0,2 g). La mezcla se calentó a 88°C durante 1,5 horas, a continuación se enfrió a TA, se repartió entre hexano y agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, se decantó, y la solución orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre silicagel (EtOAc al 1% en hexano) obteniéndose el 3-bromo-5-(4-fluorofenilo)benzoato de metilo (producto intermedio XXXIVa, 0,725 g, 23%) en forma de un sólido de color blanco, y 3,5-di(4-fluorofenilo)benzoate de metilo (producto intermedio XXXIVb, 0,128 g, 4%) en forma de un sólido de color blanco.

55 (B) Una solución del producto intermedio XXXIVb (0,31 g, 0,956 mmoles) en THF (5 ml) y NaOH (0,3 g en 5 ml de agua) se calentó a 70°C durante 3 horas. Despues de que la mayor parte del THF se había evaporado, la solución acuosa se ajustó a un pH <1, y el sólido de color blanco resultante se recogió y se lavó con más agua, se disolvió en EtOAc, se secó con sulfato de sodio anhidro, se decantó, y se concentró a presión reducida obteniéndose el ácido 3,5-di(4-fluorofenil)-benzoico (producto intermedio XXXIVc, 0,3 g, 100%) en forma de un sólido de color blanco, MW-1= 309.

60 (C) Procediendo como se ha descrito en el ejemplo 21(F), pero substituyendo el producto intermedio XXXIVc por el producto intermedio XXIe, se obtuvo el compuesto [*l*-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 3,5-di(4-fluorofenil)benzoico (compuesto 133).

(D) De manera similar, procediendo como si ha descrito en (32F), pero substituyendo el producto intermedio XXXIVa por el ácido 2,6-difenil-piridin-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto [*l*-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-*l*-il)-etil]-amida del ácido 3-bromo-5-(4-fluorofenil)-benzoico (compuesto 132), M + H = 462, 464

5 (E) A una solución del producto intermedio XXXIVa (0,2 g, 0,65 mmoles) en DMF anhídrico (10 ml) se añadió aliltributil estano (0,25 ml, 0,81 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (0,2 g). La mezcla se calentó a 80°C durante 24 horas. A continuación la mezcla se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc al 50 % en hexano, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhídrico, se decantó, y la solución orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre silicagel (EtOAc al 2% en hexano) obteniéndose el éster metílico del ácido 5-alil-4'-fluoro-bifenil-3-carboxílico (producto intermedio XXXIVe, 0,138 g, 78%) en forma de un sólido de color blanco.

10 15 (F) Una mezcla del producto intermedio XXXIVe (0,138 g, 0,51 mmoles) y 10 % Pd/C (0,1 g) en EtOH (10 ml) se agitó a TA en atmósfera de H₂ (botella) durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró a continuación a través de celite, se lavó con más EtOH, y el disolvente combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre silicagel (EtOAc al 2% en hexano) obteniéndose el éster metílico del ácido 5-propil-4'-fluoro-bifenil-3-carboxílico (producto intermedio XXXIVf, 0,124 g, 89%) en forma de un aceite transparente.

20 25 (G) Una solución del producto intermedio XXXIVf (0,12 g, 0,44 mmoles) en THF (5 ml) y NaOH (0,12 g en 3 ml de agua) se calentó a 70°C durante 24 h. Después de que la mayor parte del THF se hubo evaporado, la solución acuosa se ajustó a un pH <1. Se recogió el precipitado blanco que se había formado y se lavó con más agua, a continuación se disolvió en EtOAc, se secó con sulfato de sodio anhídrico, se decantó, y la solución orgánica se concentró a presión reducida obteniéndose el ácido 5-propil-4'-fluoro-bifenil-3-carboxílico (producto intermedio XXXIVg, 0,116 g, 100%), en forma de un sólido de color blanco, MW-1= 258.

30 (H) Procediendo como se ha descrito en la parte (D) anterior, pero substituyendo el producto intermedio XXXIVg por el producto intermedio XXXIVa, se obtuvo el compuesto [*l*-metil-2-(4-acetyl-piperazin-*l*-il)-etil]-amida del ácido 5-propil-4'-fluoro-bifenil-3-carboxílico (compuesto 131), MW+1 = 426.

35 (I) Procediendo como se ha descrito en la parte (C) anterior, pero substituyendo la [*l*-metil-2-(4-acetyl-piperazin-*l*-il)-etil]-amina por la [*l*-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-*l*-il)-etil]-amina, se obtuvo el compuesto [*l*-metil-2-(4-acetyl-piperazin-*l*-il)-etil]-amida del ácido 3,5-di(4-fluorofenilo) benzoico (compuesto 130), M + H = 478

40 45 (J) A una solución de ácido 3-bromo-5-nitrobenzoico (1 g, 4,06 mmoles) y ácido 2-fluorofenil borónico (569 mg, 4,06 mmoles) en dimetoxietano (20 ml) y EtOH (1 ml) se añadió Na₂CO₃ (7 ml de solución saturada) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (94 mg, 0,08 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas y a continuación se agitó a TA durante 16 horas. El precipitado de color gris que se formó se separó por filtración y se lavó con CH₂Cl₂. El filtrado se evaporó, obteniéndose el ácido 3-nitro-5-(2-fluorofenil)benzoico (producto intermedio XXXIVj, 880 mg, 83 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco, M⁺ = 262.

50 55 (K) A una solución de producto intermedio XXXIVj (104 mg, 0,4 mmoles) en EtOH (5 ml) se añadió hidrazina (26 mg, 0,8 mmoles) y una cantidad catalítica de paladio (10 %) sobre carbón. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a TA y 18 horas a reflujo. El catalizador se separó por filtración sobre una almohadilla de celite y se lavó con EtOH caliente. El filtrado se evaporó obteniéndose el producto ácido 3-amino-5-(2-fluorofenil)benzoico (producto intermedio XXXIVk) con un rendimiento cuantitativo, en forma de un sólido de color blanco, M⁺ = 232.

60 65 (L) Una mezcla del producto intermedio XXXIVk (92,4 mg, 0,4 mmoles), ortoformiato de trietilo (116 µl, 0,7 mmoles) y AcOH (370 µl) se agitó a TA durante 18 horas. La mezcla se evaporó, y al residuo se añadió ácido acético (0,5 ml) y NaN₃ (104 mg, 1,6 mmoles), la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 5 horas y se agitó a TA durante 18 horas. Se añadió agua a la reacción, y el producto precipitó en forma de un sólido de color blanco que se lavó con agua obteniéndose el ácido 2'-fluoro-5-tetrazol-*l*-il-bifenil-3-carboxílico (producto intermedio XXXVI, 52 mg, 48% de rendimiento), M⁺ = 285.

70 75 (M) Procediendo como se ha descrito en la parte (I) anterior, pero substituyendo el producto intermedio XXXVI por el producto intermedio XXXIVc, se obtuvo el compuesto [*l*-metil-2-(4-acetyl-piperazin-*l*-il)-etil]-amida del ácido 2'-fluoro-5-tetrazol-*l*-il-bifenil-3-carboxílico (compuesto 129) en forma de una espuma de color amarillo (11% de rendimiento M⁺ = 451).

80 85 (N) Procediendo como se ha descrito en el ejemplo 21(F), pero substituyendo el producto intermedio XXXIVg por el producto intermedio XXIe, se obtuvo el compuesto [*l*-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-*l*-il)-etil]-amida del ácido 5-propil-4'-fluoro-bifenil-3-carboxílico (compuesto 134).

90 95 (O) Procediendo como se ha descrito en el ejemplo 21(F), pero substituyendo el producto intermedio XXXIVa por el producto intermedio XXIe, se obtuvo el compuesto [*l*-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-*l*-il)-etil]-amida del ácido 3-bromo-5-(4-fluorofenilo)benzoico (compuesto 135).

(P) Procediendo como se ha descrito en el ejemplo 21(F), pero substituyendo el ácido 3,5-dibromobenzoico por el producto intermedio XXIe, se obtuvo el compuesto [l-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-l-il)-etil]-amida del ácido 3,5-dibromobenzoico (compuesto 136).

5 (Q) Procediendo como se ha descrito en el ejemplo 21(F), pero substituyendo el ácido 3-(4-fluorofenil)-benzoico por el producto intermedio XXIe, se obtuvo el compuesto [l-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-l-il)-etil]-amida del ácido 3-(4-fluorofenilo)-benzoico (compuesto 137).

10 (R) procediendo como se ha descrito en (H) anterior, pero substituyendo el ácido 3-(4-fluorofenilo)-benzoico por el producto intermedio XXXIVg, se obtuvo el compuesto [l-metil-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-l-il)-etil]-amida del ácido 3-(4-fluorofenilo)-benzoico (compuesto 138), M + H = 384.

Ejemplo 34: Formulaciones

15 Las preparaciones farmacéuticas para administrar fármacos mediante varias rutas se formulan como se muestra en las siguientes tablas. "Ingrediente activo" o "Compuesto activo", como se emplea en las tablas, significa uno o más de los compuestos de fórmula I.

Composición para administración oral

Ingrediente	% en peso/peso
Compuesto activo	20,0%
Lactosa	79,5%
Esterato de magnesio	0,5%

Los ingredientes se mezclan y se dispensan en cápsulas que contienen aproximadamente 100 mg cada uno; una cápsula corresponde aproximadamente a una dosis diaria total

Composición para administración oral

Ingrediente	% en peso/ peso
Compuesto activo	20,0%
Esterato de magnesio	0,5%
Croscarmelosa de sodio	2,0%
Lactosa	76,5%
PVP (polivinilpirrolidona)	1,0%

Los ingredientes se combinan y se granulan empleando un disolvente como por ejemplo el mercado. La formulación se seca a continuación y se conforma en comprimidos (que contienen aproximadamente 20 mg de compuesto activo) con una máquina apropiada de prensar comprimidos.

Composición para administración oral

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

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

Formulación parenteral

Ingrediente	% en peso/peso
Ingrediente activo	0,25 g
Cloruro de sodio	c.s. Para que la solución sea isotónica
Agua para inyección	100 ml

El ingrediente activo se disuelve en una parte del agua para inyección. A continuación se añade una cantidad suficiente de cloruro de sodio con agitación, para hacer que la solución sea isotónica. La solución se completa hasta el peso, con el agua restante para inyección, se filtra a través de un filtro de membrana de 0,2 micras y se envasa en condiciones estériles.

5

Formulación para supositorios

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

10 Los ingredientes se funden juntos y se mezclan en un baño de vapor, y se vierten en moldes que contienen 2,5 g de peso total.

Formulación tópica

Ingredientes	Gramos
Compuesto activo	0,2-2
Span® 60	2
Tween® 60	2
Aceite mineral	5
Vaselina filante	10
Metilparabeno	0,15
Propilparabeno	0,05
BHA (hidroxi anisol butilado)	0,01
Agua	c.s. para 100

15 Todos los ingredientes, excepto el agua, se combinan y se calientan a aproximadamente 60 °C con agitación. Se añade a continuación una cantidad suficiente de agua a aproximadamente 60 °C, con vigorosa agitación para emulsionar los ingredientes, y a continuación se añade el agua c.s. hasta 100 g.

Formulaciones nasales para pulverización

20 Se preparan varias suspensiones acuosas contenido desde aproximadamente 0,025-0,5% de compuesto activo, como formulaciones nasales para pulverización. Las formulaciones contienen opcionalmente ingredientes inactivos, como por ejemplo la celulosa microcristalina, la carboximetilcelulosa de sodio, la dextrosa, y similares. Puede añadirse ácido clorhídrico para ajustar el pH. Las formulaciones nasales de spray pueden administrarse mediante 25 una bomba graduada para pulverización nasal, administrando típicamente aproximadamente 50-100 µl de formulación por cada activación de la bomba. Un programa de dosificación típico es de 2 – 4 pulverizaciones cada 4-12 horas.

Ejemplo 35: Ensayo FLIPR (lector de placas de imágenes fluorométricas) del P2X₃

30 Células CHO-K1 se transfecaron con subunidades del receptor P2X₃ de ratas clonadas, y se pasaron a frascos. 18-24 horas antes del experimento FLIPR, se liberaron las células desde sus frascos, se centrifugaron, y resuspendieron en un medio nutriente a $2,5 \times 10^5$ células/ml. Las células se dividieron en partes alícuotas en placas de 96 pocillos de pared negra a una densidad de 50.000 células/pocillo y se incubaron durante la noche en CO₂ al 5% a 37 °C. El día del experimento, las células se lavaron en tampón de FLIPR (solución salina de Hank equilibrada exenta de calcio y magnesio, 10 mM de HEPES, 2 mM de CaCl₂, 2,5 mM de "probenecid"; FB). Cada pocillo recibió 100 µl de FB y 100 µl del colorante fluorescente Fluo-3 AM (2µM de concentración final). Después de 1 hora de incubación de la carga colorante a 37 °C, las células se lavaron 4 veces con FB, y un FB final de 75 µl /pocillo se dejó en cada pocillo.

40 Los compuestos del ensayo (disueltos en DMSO al 10 mM y diluidos serialmente con FB) o vehículo, se añadieron a cada pocillo (25 µl de una solución 4X) y se dejó que se equilibrara durante 20 minutos a TA. Las placas fueron colocadas a continuación en el FLIPR y se obtuvo una medición de la fluorescencia de la línea base (excitación a 488 nm y emisión a 510-570 nm) durante 10 segundos antes de la adición de 100 µl/pocillo de agonista o vehículo.

45 El agonista fue una solución 2X de α,β-meATP, produciendo una concentración final de 1 µM (P2X₃) ó 5 µM (P2X_{2/3}). La fluorescencia se midió durante dos minutos adicionales a intervalos de 1 segundo después de la adición del agonista. Una adición final de ionomicina (5 µM de concentración final) que se hizo a cada pocillo de la placa de ensayo FLIPR para establecer la viabilidad de las células y la fluorescencia máxima del calcio citosólico. Se midió la fluorescencia del pico que se formó en respuesta a la adición de α,β-meATP (en ausencia y presencia de los compuestos del ensayo) en las curvas de inhibición generadas empleando la regresión no lineal. El PPADS, un antagonista P2X estándar, se empleó como control positivo.

Empleando el procedimiento descrito anteriormente, los compuestos de la invención presentaron actividad para el receptor P2X₃.

5 **Ejemplo 36: Ensayo in vivo para el asma y la función pulmonar**

Se inmunizaron ratones BALb/cJ con un protocolo de inmunización estándar. Brevemente, los ratones (N = 8/ por grupo) se inmunizaron i.p. con ovalbúmina (OVA; 10 µg) en alum los días 0 y 14. Los ratones se trataron a continuación con OVA aerosolizado (5%) los días 21 y 22. Los animales recibieron el vehículo (p.o.) o un compuesto 10 de la invención (100 mg/kg p.o.), empezando todos ellos el día 20. La función pulmonar se evaluó el día 23 empleando el sistema Buxco para medir el PenH en respuesta a un tratamiento de aerosol de metacolina. Los ratones se sacrificaron a continuación y se recogieron muestras del plasma al final del estudio.

15 **Ejemplo 37: volumen inducido por el ensayo de contracción de la vejiga**

Se anestesiaron ratas Sprague-Dawley (200-300g) con uretano (1,5 g/kg, sc). Los animales se traqueotomizaron, y la arteria carótida y la vena femoral se canularon para la medición de la presión sanguínea y la administración del fármaco, respectivamente. Se efectuó una laparotomía y los uréteres se ligaron y seccionaron próximos a la ligación. El meatus uretral externo se ligó con suturas de seda y la vejiga urinaria se canuló mediante el domo para la infusión 20 de solución salina y la medición de la presión en la vejiga.

Después de 15-30 minutos de un período de estabilización, la vejiga se infundió con una solución salina a TA a 100 µl/minuto hasta que se observaron las contracciones continuas de la vejiga (VIBC) inducidas por el volumen. A continuación, se disminuyó la velocidad de infusión a 3-5 µl/minuto durante 30 minutos antes de que la vejiga se vaciara y se dejara en reposo durante 30 minutos. Todas las infusiones subsiguientes se efectuaron como se ha indicado excepto la velocidad de infusión más baja que se mantuvo únicamente 15 minutos en lugar de 30 minutos. Los ciclos de llenado y vaciado de la vejiga, se repitieron hasta que el volumen umbral (TV) (volumen necesario para provocar la primera contracción de micción de la vejiga) variaron en menos del 10% en dos líneas base consecutivas y la frecuencia de contracción fue de 2 contracciones durante un período de 10 minutos después de la 25 velocidad más baja de infusión. Una vez el TV y las VIBC reproducibles fueron establecidos, la vejiga se vació y el animal se dosificó con el fármaco o el vehículo (0,5 ml/kg, i.v.) antes de dar comienzo la próxima infusión.

30 Una vez el TV y las VIBC reproducibles fueron establecidos, la vejiga se vació y el animal se dosificó con el fármaco o el vehículo (0,5 ml/kg, i.v.) antes de dar comienzo la próxima infusión programada.

35 **Ejemplo 38: ensayo de dolor con formalina**

Ratas Sprague Dawley machos (180-220 g) se colocaron en cilindros individuales de plexiglas y se dejaron aclimatar en el medio ambiente del ensayo durante 30 minutos. El vehículo, el fármaco o el control positivo (morfina 2 mg/kg) se administró subcutáneamente a 5 ml/kg. 15 minutos después de la dosificación, se injectó formalina (5% en 50 µl) en la superficie plantar de la pata trasera derecha empleando una aguja de galga 26. La ratas fueron puestas 40 inmediatamente de nuevo en la cámara de observación. Unos espejos colocados alrededor de la cámara permitían la observación sin obstáculos de la pata inyectada con formalina. La duración del comportamiento autodifensivo de cada animal se registró por un observador ciego empleando un temporizador de comportamiento automatizado. Se registraron separadamente los lametones y sacudidas/elevaciones de la pata trasera, con 5 minutos de intervalo, durante un total de 60 minutos. La suma del tiempo consumido lamiendo o sacudiendo en segundos desde el momento 0 hasta los 5 minutos se consideró la fase temprana, mientras que la última fase se tomó como la suma de 45 segundos consumidos lamiendo o sacudiendo desde el minuto 15 hasta el minuto 40. Se recogió una muestra de plasma.

50 **Ensayo 39: ensayo de dolor en el colon**

Se alojaron 1-2 ratas Sprague Dawley macho adultas (350-425 g; Harlan, Indianápolis, IN) por jaula en una instalación para cuidado de animales. La ratas se anestesiaron profundamente con pentobarbital de sodio (45 mg/kg) administrado intraperitonealmente. Se colocaron y se aseguraron unos electrodos en la musculatura oblicua externa, para el registro electromiográfico (EMG). Los cables de los electrodos se pasaron por un túnel subcutáneo y 55 se sacaron al exterior por la nuca para futuros accesos. Después de la intervención quirúrgica las ratas se alojaron separadamente y se dejó que se recuperaran en durante 4-5 días antes del ensayo.

El colon descendente y el recto se distensionaron mediante la inflación controlada por la presión de un balón de látex flexible de 7-8 cm de longitud atado alrededor de un tubo flexible. El balón se lubricó, se insertó en el colon a través del ano, y el catéter del balón se ancló mediante cinta adhesiva a la base de la cola. La distensión colo rectal (CRD) se logró abriendo un puente de solenoide a una presión constante del depósito de aire. La presión intra colónica se controló y se monitorizó continuamente mediante un dispositivo de control de la presión. La respuesta se cuantificó como la respuesta visceromotora (VMR), una contracción de la musculatura abdominal y de la pata. Se cuantificó la actividad EMG producida por la contracción de la musculatura oblicua externa, empleando el programa informático Spike2 (Cambridge Electronic Design). Cada ensayo de distensión duró 60 segundos, y la actividad EMG se cuantificó durante 20 segundos antes de la distensión (línea de base), durante 20 segundos de distensión, y 65 durante 20 segundos después de la distensión.

20 segundos después de la distensión. El aumento en el número total de cuentas registradas durante la distensión encima de la línea base, se definió como la respuesta. Se obtienen respuestas estables de línea base al CRD (10, 20, 40 y 80 mmHg, 20 segundos, 4 minutos aparte) en ratas conscientes, sin sedar, antes de cualquier tratamiento.

Los compuestos se evaluaron por los efectos sobre las respuestas a la distensión del colon inicialmente en un modelo de nocicepción visceral aguda y un modelo de hipersensibilidad del colon producida por un tratamiento intra colónico con zymosán (1 ml, 25 mg/ml) instilado en el colon con una aguja de sonda insertada a una profundidad de aproximadamente 6 cm. Los grupos del experimento consisten en 8 ratas cada uno. Nocicepción visceral aguda: para ensayar los efectos del fármaco sobre la nocicepción visceral aguda, se administraron 1 de 3 dosis del fármaco, vehículo o control positivo (morfina, 2,5 mg/kg) después de que se establecieron las respuestas de la línea base; se siguieron las respuestas a la distensión durante los próximos 60-90 minutos.

Hipersensibilidad visceral: para ensayar los efectos del fármaco o vehículo después del tratamiento intra colónico con zymosan, se efectuó el tratamiento intra colónico después que se hubieron establecido las respuestas de la línea base. Antes del ensayo con el fármaco a las 4 horas, se dictaminaron las respuestas a la distensión, para establecer la presencia de hipersensibilidad. En las ratas tratadas con zymosan, la administración de 1 de 3 dosis del fármaco, vehículo o control positivo (morfina, 2,5 mg/kg) se efectuó a las 4 horas después del tratamiento con zymosan, y las respuestas a la distensión se siguieron durante los próximos 60-90 minutos.

Ejemplo 40: Alodinia al frío en ratas con una lesión de constricción crónica del nervio ciático

Los efectos de los compuestos de esta invención sobre la alodinia al frío, se determinaron empleando el modelo de lesión de constricción crónica (CCI) del dolor neuropático en ratas, en donde la alodinia al frío se midió en un baño de agua fría con un fondo de placa metálica y agua a una profundidad de 1,5-2,0 cm y una temperatura de 3-4°C (Gogas et al., Analgesia, 1997, 3, 1-8).

Especificamente, las ratas se anestesiaron; se localizó la trifurcación del nervio ciático y se colocaron cuatro ligaduras (catgut crómico 4-0, ó 5-0) circularmente alrededor del nervio ciático próximas a la trifurcación. A continuación, se dejó que las ratas se recuperaran de la cirugía. A los 4-7 días después de la cirugía, las ratas se evaluaron inicialmente para determinar la alodinia inducida por el frío colocando individualmente los animales en un baño de agua fría y registrando las veces que el animal levantaba la pata lesionada durante un período de 1 minuto de tiempo: la pata lesionada se levantaba fuera del agua. Los levantamientos de la pata asociados con la locomoción o reposicionamiento del cuerpo no se registraron. Las ratas que efectuaron 5 levantamientos por minuto o más en los días 4-7 después de la cirugía se consideró que presentaban una alodinia al frío y se emplearon en los estudios subsiguientes. En los estudios agudos, el vehículo, el compuesto de referencia o los compuestos de esta invención se administraron subcutáneamente (s.c.) 30 minutos antes del ensayo. Se determinaron los efectos de la administración repetida de los compuestos de esta invención sobre la alodinia al frío, 14, 20 ó 38 horas después de la última dosis oral del siguiente régimen: administración oral (p.o.) del vehículo o de un compuesto de esta invención, a intervalos de aproximadamente 12 horas (BID) durante 7 días.

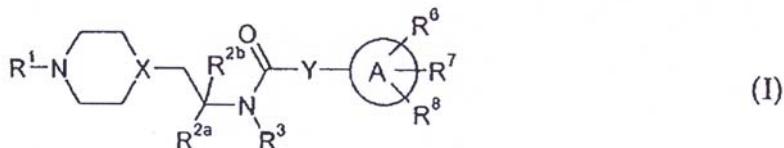
Ejemplo 41: dolor óseo de cáncer en ratones C3H/HeJ

Se determinaron los efectos de los compuestos de esta invención sobre el dolor óseo, entre el día 7 y el día 18 después de la inyección intramedular de 2472 células de sarcoma en el fémur distal de ratones C3H/HeJ.

Especificamente, 2472 células tumorales NCTC (American Type Culture Collection, ATCC) ("Biblioteca de Cultivos Tipo Americanos"), las cuales habían demostrado previamente que formaban lesiones líticas en los huesos después de la inyección intramedular, se hicieron crecer y se mantuvieron de acuerdo con las recomendaciones de la ATCC. Se inyectaron aproximadamente 10^5 células directamente en la cavidad medular del fémur distal en los ratones C3H/HeJ anestesiados. Empezando aproximadamente el día 7, los ratones se evaluaron para determinar los comportamientos nocifensivos espontáneos (retroceder y vigilar), comportamientos nocifensivos evocados por palpación (retroceder y vigilar), vigilancia ambulatoria forzada y empleo de las extremidades. Los efectos de los compuestos de esta invención se determinaron después de una administración única aguda (s.c.) el día 7 - día 15. Además, los efectos de la administración repetida (BID) de los compuestos de esta invención del día 7 – día 15 se determinaron 1 hora después de la primera dosis, los días 7, 9, 11, 13 y 15.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



5

en donde

R^1 es $-C(=S)CH_3$, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, furilo, furilcarbonilo, acetilo o carbamoilo;

R^{2a} y R^{2b} son independientemente entre sí, H, metilo o etilo;

R^3 es H ó metilo;

10 Y es un enlace, $-(CR^4R^5)_n-$ ó $-CR^4=CR^5-$; en donde R^4 y R^5 son cada uno independientemente entre sí, H ó metilo, y n es 1 ó 2;

X es N ó CH;

A es oxazolilo, tiazolilo o furanilo;

15 R^6 , R^7 y R^8 son cada uno, independientemente entre sí, H, halo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo, alquilitio, alquilitio-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonilo-, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, di(alquilo de 1 al 6 átomos de carbono) amino-alquilo de 1 al 6 átomos de carbono, morfolinilo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, 4-metil-piperazinil-metilo, trifluorometilo, piridilo, tetrazolilo, tiófenilo, fenilo, bifenilo, o bencilo;

20 en donde el tiófenilo, el fenilo y el bencilo están substituidos con 0-3 alquilos de 1 a 6 átomos de carbono, halo, sulfonamido, trifluorometilo, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquilitio de 1 a 6 átomos de carbono;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

25 en donde, cuando R^1 es pirimidin-2-ilo, X es N, Y es un enlace y A es oxazol-5-ilo, el átomo de carbono en la posición 4 en dicho oxazol-5-ilo no está substituido con propilo cuando el átomo de carbono de la posición 2 en dicho oxazol-5-ilo está substituido con fenilo substituido y el átomo de carbono de la posición 4 de dicho oxazol-5-ilo no está substituido con fenilo cuando el átomo de carbono de la posición 2 está substituido con fenilo sin substituir o substituido.

30 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y es un enlace.

3. El empleo de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno que es sensible a un modulador de $P2X_3$.

35 4. El empleo de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el trastorno es un trastorno genitourinario, un trastorno respiratorio o un dolor que es sensible a un modulador de $P2X_3$.

5. Una composición que comprende (a) un excipiente farmacéuticamente aceptable, y (b) un compuesto de la reivindicación 1.

40