



No. 09-127786- -00002-0000

Fecha: 2011-07-13 11:29:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 191

ión

FORMULARIO UNICO DE C

S

1

SOLICITUD DE:

☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud

2

SOLICITANTE

Nombre: H. LUNDBECK A/S

Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Dinamarca.

Dirección: 9 , Ottiliavej,
DK-2500,
Copenhagen,
DinamarcaDomicilio: Copenhagen,
DinamarcaTeléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70
E-mail: clientes@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Número: _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: Luz Clemencia de PAEZ

Dirección: Carrera 4ª No. 72-35

Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11

E-mail: cavelier@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Número: 35.456.344 TP 23.555

4

Número de expediente: 09.127.786

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevos capítulos descriptivo modificado y reivindicatorio compuesto por 33

reivindicaciones y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas
nuevas reivindicaciones presentadas.Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente
presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y
se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la
presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

6

Comprobante de pago No. 11-0064436Fecha: 01 de julio de 2011

7

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$118.000, por concepto de modificaciones.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por.
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.



NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA:

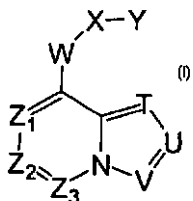
Luz Clemencia de Paez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555

SCT

ANÁLOGOS DE AMIDAS HETEROARÍLICAS COMO ANTAGONISTAS DEL P2X₇

RESUMEN: Se proporcionan análogos de amidas



heteroarílicas, de fórmula (I), en donde las variables son como se describe en el presente documento. Tales compuestos son ligandos que pueden utilizarse para modular actividad específica de receptores *in vivo* o *in vitro*, y son particularmente útiles en el tratamiento de condiciones asociadas con activación patológica de receptores en humanos, animales domésticos y ganadería. Se proporcionan las composiciones farmacéuticas y los métodos para usar tales compuestos para el tratamiento de tales trastornos, así como los métodos para el uso de tales ligandos en estudios para localización de receptores.

ANÁLOGOS DE AMIDAS HETEROARÍLICAS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional No. 60/910,864, presentada en Abril 10, 2007, en
5 los Estados Unidos, la cual se incorpora a ésta como referencia para cualquier tema que esté en ella y que se omita en ésta.

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere en general a análogos de amidas heteroarílicas que tienen propiedades farmacológicas
10 ventajosas. La invención se refiere además al empleo de tales compuestos para el tratamiento de condiciones relacionadas con la activación del receptor P2X₇, para identificar otros agentes que se unen al receptor P2X₇, y como sondas para identificar y localizar receptores P2X₇.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La percepción del dolor o nocicepción, es mediada por terminales periféricas de un grupo de neuronas sensoriales especializadas, llamadas "nociceptores". Una amplia variedad de estímulos físicos y químicos induce la activación de tales
20 neuronas en los mamíferos, conduciendo al reconocimiento de un estímulo potencialmente peligroso. No obstante, la activación inapropiada o excesiva de los nociceptores puede dar como resultado el debilitamiento del dolor agudo o crónico.

El dolor neuropático, que resulta característicamente del
25 daño en el sistema nervioso, involucra la transmisión de señal de dolor en ausencia de estímulo, dolor por un estímulo

normalmente inocuo (alodinia) y dolor aumentado por un estímulo normalmente doloroso (hiperalgesia). Se cree que, en la mayoría de los casos, el dolor neuropático ocurre debido a la sensibilización de los sistemas nerviosos central y periférico que sigue a un daño inicial en el sistema nervioso periférico (e. g., vía daño directo o enfermedad sistémica). Característicamente, el dolor neuropático es quemante, punzante y tenaz en intensidad y puede, algunas veces, debilitar más que el daño o el proceso de enfermedad que lo indujeron inicialmente.

Los tratamientos existentes para el dolor neuropático son sub-óptimos en general. Los opiatos, tales como la morfina, son analgésicos potentes, pero su utilidad es limitada a causa de los efectos colaterales adversos, tales como la adicción física y propiedades de abstinencia, así como también depresión respiratoria, cambios de ánimo, y motilidad intestinal disminuida con constipación concomitante, náuseas, vómitos, y alteraciones en los sistemas endocrino y nervioso autónomo. Adicionalmente, con frecuencia el dolor neuropático no responde, o sólo responde parcialmente, a los regímenes convencionales de analgesia con opioides, o al tratamiento con otros fármacos, tales como gabapentin. Los tratamientos que emplean la cetamina, antagonista del N-metil-D-aspartato o la clonidina, agonista alfa(2)-adrenérgica, pueden reducir el dolor agudo o crónico, y permitir la reducción del consumo de opioides, pero a menudo estos agentes tienen baja tolerancia debido los efectos colaterales.

Otra condición común para la cual las terapias existentes son insuficientes es la inflamación. La inflamación transitoria es un mecanismo benéfico que protege a los mamíferos de los patógenos invasores. Sin embargo, la inflamación no controlada ocasiona daño en los tejidos y dolor y es la causa fundamental de muchas enfermedades, incluyendo asma, así como también otras enfermedades alérgicas, infecciosas, autoinmunes, degenerativas e idiopáticas. Los tratamientos existentes a menudo muestran eficacia baja, retardada o solamente temporal, efectos colaterales indeseables y/o falta de selectividad. Hay una continua necesidad de nuevos fármacos que superen una o más de las deficiencias de los fármacos que se usan corrientemente para inmunosupresión o en el tratamiento o prevención de trastornos inflamatorios, incluyendo trastornos alérgicos, trastornos autoinmunes, trastornos fibrogénicos, y enfermedades neurodegenerativas, tales como esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, y enfermedad de Huntington.

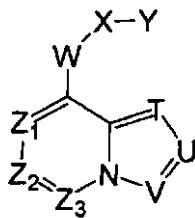
El receptor $P2X_7$ ("P2X₇") es un canal iónico controlado por ligando que es activado por el ATP y está presente en una variedad de tipos de células, incluyendo las microglías en el sistema nervioso central y en células involucradas en la inflamación y en funcionamiento del sistema inmune. En particular, el $P2X_7$ está involucrado en la activación de los macrófagos de linfocitos y monocitos conduciendo a la liberación aumentada de citoquinas pro-inflamatorias (e.g., TNF alfa e IL-1 beta) a partir de esas células. Estudios recientes indican que inhibiendo la activación del $P2X_7$ en situaciones de

inflamación (e.g., artritis reumatoide y otras enfermedades autoinmunes, osteoartritis, uveítis, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad del intestino irritable) o fibrosis intersticial, tiene como resultado un efecto terapéutico. Estos y otros estudios indican que los antagonistas del P2X₇ pueden encontrar uso en el tratamiento y profilaxis del dolor, incluyendo dolor agudo, crónico y neuropático, así como también una variedad de otras condiciones incluyendo osteoartritis, artritis reumatoide, artroesclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Alzheimer, daño cerebral por trauma, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y fibrosis de los órganos internos (e.g., fibrosis intersticial).

Para tales terapias son deseables antagonistas del P2X₇ de moléculas pequeñas. La presente invención satisface esta necesidad y proporciona ventajas relacionadas adicionales.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona análogos de amidas de heteroarílicas de Fórmula I:



Fórmula I

20

Así como también las sales de tales compuestos aceptables farmacéuticamente.

Dentro de la Fórmula I:

T, U, y V se escogen independientemente entre CR_3 , CR_A , y N; en ciertas modalidades, exactamente uno entre T, U, y V es CR_A ;

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

X está ausente o es alquileo C_1-C_6 que es sustituido con de 4 a 6 sustituyentes elegidos independientemente entre: (i) alquilo C_1-C_4 , (cicloalquil C_3-C_8)alquilo C_0-C_2 y fenilalquilo C_0-C_2 ; (ii) sustituyentes que se toman simultáneamente para formar un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros; y (iii) sustituyentes que se toman simultáneamente con R_4 para formar un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros; y es alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_{16} ; heterocicloalquilo de 4 a 16 miembros, arilo de 6 a 16 miembros, o heteroarilo de 5 a 16 miembros, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido y cada uno de los cuales es preferentemente sustituido con de 0 a 6 sustituyentes elegidos independientemente entre hidroxilo, halógeno, ciano, amino, nitro, oxo, aminocarbonilo, aminosulfonilo, $COOH$, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , éter de alquilo C_2-C_6 , alcanilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , (cicloalquil C_3-C_7)alquilo C_0-C_4 , mono- o di-(alquil C_1-C_6)amino, alcanilamino C_1-C_6 , mono- o di-(alquil C_1-C_6)aminocarbonilo, mono- o di-(alquil C_1-C_6)aminosulfonilo, y (alquil C_1-C_6)sulfonilamino;

Z_1 y Z_3 son independientemente N, CH o carbono sustituido (e.g., CR_2);

Z_2 es N, CH o carbono sustituido (e.g., CR_A o CR_2);

Cada R_2 y cada R_3 se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, amino, nitro, aminocarbonilo, aminosulfonilo, COOH , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, aminoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcanilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, éter de alquilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, (cicloalquil $\text{C}_3\text{-C}_7$)alquilo $\text{C}_0\text{-C}_4$, mono- o di-(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)amino, alquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcanilamino $\text{C}_1\text{-C}_6$, mono- o di-(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)aminocarbonilo, mono- o di-(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)aminosulfonilo, y (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)sulfonilamino;

Cada R_4 es independientemente hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, (cicloalquil $\text{C}_3\text{-C}_8$)alquilo $\text{C}_0\text{-C}_2$ o se toman simultáneamente con un sustituyente X para formar un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros; y R_A es un grupo de la fórmula $-\text{L-A-M}$, en donde:

L está ausente o es alquilenos $\text{C}_1\text{-C}_6$ que está opcionalmente modificado por el reemplazo de un enlace sencillo carbono-carbono con un enlace carbono-carbono doble o triple, el cual alquilenos está opcionalmente sustituido con oxo o una parte ácida tal como COOH , $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{PO}_3\text{H}_2$, tetrazol u oxadiazolona;

A está ausente o es CO , O , NR_6 , S , SO , CONR_6 , NR_6CO , (cicloalquil $\text{C}_4\text{-C}_7$)alquilenos $\text{C}_0\text{-C}_4$; en donde R_6 es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; y

M es:

(i) hidroxilo, ciano, amino aminocarbonilo, aminosulfonilo, o COOH ; o

(ii) haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, carbociclo de 5 a 10 miembros, heterociclo de 4 a 10 miembros,

5 alcanoiloxi C₁-C₆, alcanoilamino C₁-C₆,
 alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfonilamino C₁-C₆,
 alquilsulfoniloxi C₁-C₆, mono- o di-alquilamino C₁-
 C₆, mono- o di-(alquilC₁-C₆)aminosulfonilo, o mono-
 o di(alquilC₁-C₆)aminocarbonilo; cada uno de los
 cuales es opcionalmente sustituido con de 0 a 4
 sustituyentes seleccionados independientemente
 entre oxo, amino, halógeno, hidroxilo, ciano,
 aminocarbonilo, aminosulfonilo, COOH, alquilo C₁-
 10 C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi
 C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, éter de alquilo C₂-C₆,
 alcanoilamino C₁-C₆, mono- o di-(alquilC₁-C₆)amino
 alquilsulfonilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆ sulfonilamino,
 mono- o di-(alquil C₁-C₆)aminosulfonilo o mono- o
 15 di-(alquil C₁-C₆) aminocarbonilo, y un heterociclo
 de 4 a 7 miembros.

Dentro de ciertos aspectos, Y es cicloalquilo C₃-C₁₆,
 heterocicloalquilo de 4 a 16 miembros, arilo de 6 a 16 miembros
 o heteroarilo de 5 a 16 miembros, cada uno los cuales es
 20 sustituido con de 0 a 6 sustituyentes seleccionados
 independientemente entre hidroxilo, halógeno, ciano, amino,
 nitro, oxo, aminocarbonilo, aminosulfonilo, COOH, alquilo C₁-C₆,
 alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆,
 hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆,
 25 haloalcoxi C₁-C₆, éter de alquilo C₂-C₆, alcanoilo C₁-C₆,
 alquilsulfonilo C₁-C₆, (cicloalquilC₃-C₇)alquilo C₀-C₄, mono- o
 di-(alquilC₁-C₆)amino, alcanoilamino C₁-C₆, mono- o di-(alquil

C₁-C₆)aminocarbonilo, mono- o di-(alquilC₁-C₆)aminosulfonilo, y (alquilC₁-C₆)sulfonilamino;

Dentro de ciertos aspectos, los análogos de amidas heteroarílicas de Fórmula I son antagonistas del P2X₇, con un
5 valor de IC₅₀ no mayor que 20 micromolar, 10 micromolar, 5 micromolar, 1 micromolar, 500 nanomolar o 100 nanomolar en un ensayo *in vitro* para determinar la actividad antagonista del P2X₇. En ciertas modalidades, tales antagonistas del P2X₇, no muestran actividad agonista detectable en un ensayo *in vitro*
10 para la actividad del P2X₇ (i. e., en un ensayo suministrado en el ejemplo 4, en el presente documento) a una concentración igual al IC₅₀, 10 veces el IC₅₀, o 100 veces el IC₅₀ y/o a una concentración de 2500 nM.

Dentro de ciertos aspectos, los análogos de amidas heteroarílicas suministrados en el presente documento están
15 etiquetadas con un marcador detectable (e. g., marcadas con radio o conjugadas con fluoresceína).

La presente invención proporciona además, dentro de otros aspectos, composiciones farmacéuticas que comprenden por lo
20 menos un análogo de amida heteroarílica suministrada en el presente documento en combinación con un portador o excipiente fisiológicamente aceptable.

Dentro de aspectos adicionales, se proporcionan métodos para modular (e. g., reducir) la actividad o la activación celular
25 del P2X₇, que comprenden contactar una célula (e.g., microglia, astrocito o macrófago periférico o monocito) que expresa un P2X₇ con por lo menos un modulador de P2X₇ según se describe en

el presente documento. Tal contacto puede ocurrir *in vivo* o *in vitro* y generalmente se lleva a cabo usando una concentración de modulador de P2X₇ que es suficiente para alterar de manera detectable la actividad del P2X₇ *in vitro* (como se determina empleando un ensayo suministrado en el ejemplo 4).

La presente invención proporciona además métodos para tratar una condición que responde a la modulación del P2X₇ en un paciente, que comprenden en administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un antagonista de P2X₇ según se describe en el presente documento.

Dentro de otros aspectos, se proporcionan métodos para el tratamiento del dolor en un paciente, que comprenden la administración a un paciente que sufre de (o está en riesgo de sufrir de) dolor, de una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un antagonista de P2X₇ según se describe en el presente documento.

En otros aspectos, se proporcionan métodos para el tratamiento de inflamación en un paciente, que comprenden la administración a un paciente que sufre de (o está en riesgo de sufrir de) inflamación de una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un antagonista de P2X₇ según se describe en el presente documento.

Además se proporcionan métodos para tratamiento de osteoartritis, artritis reumatoide, artroesclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Alzheimer, daño cerebral por trauma, asma, enfermedad pulmonar obstructiva

crónica, condiciones oculares (e.g., glaucoma), cirrosis, lupus, esclerodermia, o fibrosis de los órganos internos (e.g., fibrosis intersticial) en pacientes, lo cual comprende administrar a un paciente que sufre de (o está en riesgo de) una o más de las condiciones anteriores una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos uno de los antagonistas del P2X₇, según se describe en el presente documento.

Aún dentro de otros aspectos adicionales, se proporcionan métodos para inhibir la muerte de células ganglionares de la retina en un paciente, que comprenden la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un antagonista de P2X₇, según se describe en el presente documento.

Adicionalmente se proporcionan métodos para la identificación de un agente que se fija al P2X₇, que comprenden: (a) el contacto del P2X₇ con un compuesto marcado que es un análogo de amida heteroarílica como se describe en el presente documento bajo condiciones que permiten fijar el compuesto al P2X₇, generando así un compuesto de fijación marcado; (b) detección de una señal que corresponde a la cantidad del compuesto de fijación marcado en ausencia de agente para ensayo; (c) contacto del compuesto de fijación marcado con un agente para ensayo; (d) detección de una señal que corresponde a la cantidad de compuesto de fijación marcado en presencia de agente para ensayo; y (e) detección de la disminución en la señal detectada en el paso (d), en comparación con la señal detectada en el paso (b).

En aspectos adicionales, la presente invención proporciona métodos para determinar la presencia o ausencia del P2X₇ en una muestra, que consisten en: (a) la contacto de una muestra con un compuesto según se describe en el presente documento bajo
5 condiciones que permiten la modulación por el compuesto de la actividad del P2X₇; y (b) la detección de una señal que indica el nivel del compuesto que modula la actividad del P2X₇.

La presente invención también proporciona preparados farmacéuticos empacados, que comprenden: (a) una composición
10 farmacéutica como se describe en el presente documento en un empaque; y (b) instrucciones para el uso de la composición para (i) tratar una o más condiciones que responden a la modulación del P2X₇, tales como dolor, osteoartritis, artritis reumatoide, artroesclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino,
15 enfermedad de Alzheimer, daño cerebral por trauma, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, condiciones oculares (e.g., glaucoma), cirrosis, lupus, esclerodermia, o fibrosis de los órganos internos (e. g., fibrosis intersticial) o (ii) proporcionar neuroprotección a la retina (e.g., inhibición de
20 la muerte de células ganglionales de la retina).

Aún en otro aspecto, la presente invención proporciona métodos para la preparación de compuestos divulgados en el presente documento, incluyendo los intermedios.

Estos y otros aspectos de la invención resultarán
25 evidentes en referencia a la siguiente descripción detallada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Como se anotó anteriormente, la presente invención proporciona análogos de amidas heteroarílicas. Tales compuestos pueden emplearse *in vivo* o *in vitro*, para modular la actividad del P2X₇ en una variedad de contextos.

5 TERMINOLOGÍA

Los compuestos se describen generalmente en el presente documento usando nomenclatura estándar. Para compuestos que tienen centros asimétricos, se entenderá que (a menos que se especifique de otra manera) se abarcan todos los isómeros
10 ópticos y sus mezclas. Adicionalmente, los compuestos con dobles enlaces carbono-carbono pueden estar presentes en las formas Z y E, siendo incluidas en la presente invención todas las formas isoméricas, a menos que se especifique de otra manera. Cuando un compuesto existe en varias formas
15 tautoméricas, el compuesto que se menciona no está limitado a un tautómero específico, sino que más bien se pretende abarcar todas las formas tautoméricas. Ciertos compuestos se definen aquí empleando una fórmula general que incluye variables (e.g., R₁, A, X). A menos que se especifique de otra manera, cada
20 variable dentro de tal fórmula se define independientemente de cualquier otra variable, y cualquier variable que se encuentra más de una vez en una fórmula se define independientemente cada vez que se encuentre.

La frase "análogo de amida heteroarílica", como se emplea
25 en el presente documento, abarca todos los compuestos de Fórmula I, así como también compuestos de otras Fórmulas proporcionadas el presente documento (incluyendo cualesquiera

enantiómeros, racematos y estereoisómeros) y sus sales farmacéuticamente aceptables. En ciertas modalidades, las pirimidonas sustituidas proporcionadas en el presente documento se han aislado de manera que están sustancialmente libres de
5 solvente orgánico residual (i.e., cualquier solvente de la preparación está presente en una cantidad que está en, o es inferior a, el límite establecido para ese solvente por el Consejo Internacional para Concertación de los Requisitos Técnicos para Registro de Fármacos para Uso Humano (ICH)).

10 Una "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto mencionado en el presente documento es una sal de ácido o de base que es adecuada para usar en contacto con los tejidos de los seres humanos o de animales sin toxicidad o carcinogenicidad excesivas, y preferiblemente sin irritación,
15 respuesta alérgica, u otro problema o complicación. Tales sales incluyen sales de ácidos minerales y orgánicos, sales con residuo básico tales como las aminas, así como también sales alcalinas, sales orgánicas con residuos ácidos tales como las de ácidos carboxílicos. Aniones específicos farmacéuticamente
20 aceptables para emplear en la formación de sales incluyen, pero no están limitados a, acetato, 2-acetoxibenzoato, ascorbato, benzoato, bicarbonato, bromuro, edetato de calcio, carbonato, cloruro, citrato, diclorhidrato, difosfato, ditartrato, edetato, estolato (etilsuccinato), formiato, fumarato,
25 gluceptato, gluconato, glutamato, glicolato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, clorhidrato, bromhidrato, yodohidrato, hidroximaleato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato,

mandelato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fenilacetato, fosfato, poligalacturonato, propionato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfamato, sulfanilato, sulfato, sulfonatos incluyendo besilato (bencenosulfonato), mansilato (canforsulfonato), edisilato (etano-1,2,-disulfonato), esilato (etanosulfonato, 2-hidroxietilsulfonato), mesilato (metanosulfonato), triflato (trifluorometansulfonato) y tosilato (p-toluensulfonato), tanato, tartrato, teoclato y trietiyoduro. De manera similar, los cationes farmacéuticamente aceptables para emplear en la formación de sales incluyen, pero no están limitados a, amonio, benzatina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, procaina, y metales tales como aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc. Aquellos con experiencia corriente en la técnica reconocerán sales farmacéuticamente aceptables adicionales para los compuestos proporcionados el presente documento. En general, una sal de ácido o de base, farmacéuticamente aceptable, puede sintetizarse por cualquier método químico convencional a partir de un compuesto de origen que contiene una parte ácida o básica. Brevemente, tales sales pueden prepararse por reacción de las formas libres de ácido o base de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido adecuados en agua o en solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; en general, se prefiere el empleo de medios no acuosos, tales como éter, acetato de etilo, etanol, metanol, isopropanol, o acetonitrilo.

Será aparente que los compuestos y sales proporcionados en el presente documento pueden, pero no necesitan, ser formulados como hidratos, y que tales hidratos están incluidos en las fórmulas, nombre y estructuras mencionados el presente documento. Adicionalmente, los varios solvatos no hidratados, complejos no covalentes, formas cristalinas y polimorfas de los compuestos proporcionados el presente documento están dentro del alcance de la presente invención. También se proporcionan en el presente documento profármacos de los compuestos de las Fórmulas mencionadas. Un "profármaco" es un compuesto que puede no satisfacer totalmente los requerimientos estructurales del compuesto proporcionado en el presente documento, pero que se modifica *in vivo*, después de administrarlo a un paciente, para producir un compuesto de una fórmula proporcionada el presente documento. Por ejemplo, un profármaco puede ser un derivado acilado de tal compuesto. Los profármacos incluyen compuestos en los cuales grupos hidroxilo, amina o sulfhidrilo están unidos a cualquier grupo que, cuando se los administra a un mamífero, se descompone para formar un grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo libre. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no están limitados a, acetato, formiato, benzoato y derivados peptídicos de grupos funcionales alcohol y amina en un compuesto proporcionado en el presente documento. Generalmente los profármacos pueden prepararse por modificación de grupos funcionales presentes en los compuestos de tal manera que las modificaciones se descomponen *in vivo* para producir los compuestos relacionados.

Según se lo emplea en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificada. Los grupos alquilo incluyen grupos que tienen de 1 a 8 átomos de carbono (alquilo C_1-C_8), de 1 a 6 átomos de carbono (alquilo C_1-C_6), y de 1 a 4 átomos de carbono (alquilo C_1-C_4), tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, y 3-metilpentilo. "alquilo C_0-C_n " se refiere a un enlace sencillo covalente (C_0) o a un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; por ejemplo "alquilo C_0-C_4 " se refiere a un enlace sencillo covalente o a un grupo alquilo C_1-C_4 . En algunos casos, se indica específicamente un sustituyente de un grupo alquilo. Por ejemplo, "hidroxialquilo C_1-C_6 " es un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido con por lo menos un $-OH$; "aminoalquilo C_1-C_6 " es un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido con por lo menos un $-NH_2$; cianoalquilo C_1-C_6 es un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido con por lo menos un $-CN$.

"Alquenilo" se refiere a grupos alqueno de cadena recta o ramificada, que contienen por lo menos un enlace doble carbono-carbono no saturado. Los grupos alquenilo incluyen grupos alquenilo C_2-C_8 , alquenilo C_2-C_6 y alquenilo C_2-C_4 , que tienen de 2 a 8, de 2 a 6, o de 2 a 4 átomos de carbono respectivamente, tales como etenilo, alilo, o isopropenilo. "cianoalquenilo C_2-C_6 " es un grupo alquenilo C_2-C_6 sustituido con por lo menos un $-CN$.

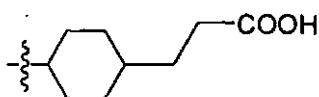
"Alquinilo" se refiere a grupos alquino de cadena recta o ramificada, que tienen uno o más enlaces carbono-

carbono no saturados, al menos uno de los cuales es un enlace triple. Los grupos alquinilo incluyen grupos alquinilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_6 y alquinilo C_2-C_4 , que tienen de 2 a 8, de 2 a 6, o de 2 a 4 átomos de carbono respectivamente.

5 "Alquilenos" se refiere a un grupo divalente, según se definió anteriormente. Alquilenos C_1-C_2 es metileno o etileno; alquilenos C_0-C_4 es un enlace sencillo covalente o un grupo alquilenos que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono; alquilenos C_0-C_2 es un enlace sencillo covalente, metileno o etileno. Un
10 "alquilenos C_1-C_6 que es modificado opcionalmente reemplazando un enlace sencillo carbono-carbono por un enlace carbono-carbono doble o triple" es un grupo alquilenos C_1-C_6 según se describió anteriormente, o un alqueno C_2-C_6 o alquino C_2-C_6 divalentes.

15 Un grupo "cicloalquilo" es un grupo que contiene uno o más anillos saturados y/o parcialmente saturados en el cual todos los miembros del anillo son carbonos, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo, mirtanilo y variantes parcialmente
20 saturados de los anteriores, tal como ciclohexenilo. Los grupos cicloalquilo no contienen un anillo aromático o un anillo heterocíclico. Ciertos grupos cicloalquilo son cicloalquilo C_3-C_7 , en los cuales el grupo cicloalquilo contiene un solo anillo que tiene de 3 a 7 miembros, todos los cuales son carbonos. Un
25 "(cicloalquilo C_3-C_7)alquilo C_0-C_4 " es un grupo cicloalquilo C_3-C_7 ligado vía un enlace sencillo covalente a un grupo alquilenos C_1-C_4 .

Un "(cicloalquilo C₄-C₇)alquilenos C₀-C₄" es un grupo (cicloalquilo C₃-C₇)alquilo C₀-C₄ divalente que está ligado a dos partes específicas vía dos enlaces simples covalentes. En general, un enlace sencillo covalente está ubicado en la
 5 porción cíclica y el otro está ubicado en la porción de alquilenos, si está presente; alternativamente, si no hay grupo alquilenos, los dos enlaces simples covalentes están en diferentes miembros del anillo. Por ejemplo, con respecto al grupo R_A, si A es (cicloalquiloC₆)alquilenosC₂ y M es COOH, una
 10 parte R_A formada así es:



Como "alcoxi", según se emplea en el presente documento, se entiende un grupo alquilo según se describió anteriormente unido vía un puente de oxígeno. Los grupos alcoxi incluyen
 15 alcoxi C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₄, que tienen de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono, respectivamente. Metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, ter-butoxi, n-pentoxi, 2-pentoxi, 3-pentoxi, isopentoxi, neopentoxi, hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi, y 3-metilpentoxi son grupos alcoxi representativos.

20 El término "oxo" se emplea en el presente documento para referirse a un sustituyente oxígeno de un átomo de carbono que tiene como resultado la conversión de -CH₂- a -C(=O)-. Un grupo oxo que es un sustituyente de un carbono aromático da como resultado la conversión de -CH- a -C(=O)- y puede dar como
 25 resultado una pérdida de aromaticidad.

El término "alcanoilo" se refiere a un grupo acilo (e.g., $-C(=O)$ -alquilo), en el cual los átomos de carbono están ordenados en forma lineal o ramificada y en donde la unión es por el carbono del grupo ceto. Los grupos alcanoilo tienen el número indicado de átomos de carbono, con el carbono del grupo ceto incluido en los átomos de carbono enumerados. Por ejemplo, un grupo alcanoilo C_2 es $-(C=O)CH_3$. Los grupos alcanoilo incluyen, por ejemplo, grupos alcanoilo C_2-C_8 , grupos alcanoilo C_2-C_6 , y grupos alcanoilo C_2-C_4 , que tienen de 2 a 8, de 2 a 6, o de 2 a 4 átomos de carbono respectivamente. "Alcanoilo C_1 " se refiere a $-(C=O)H$, el cual (conjuntamente con alcanoilo C_2-C_8) es abarcado por el término "alcanoilo C_1-C_8 ".

"Éter de alquilo" se refiere a un sustituyente éter lineal o ramificado (i.e., un grupo alquilo que es sustituido con un grupo alcoxi). Los grupos éter de alquilo incluyen grupos éter de alquilo C_2-C_8 , éter de alquilo C_2-C_6 , éter de alquilo C_2-C_4 , que tienen de 2 a 8, 6, o 4 átomos de carbono respectivamente. Un sustituyente éter de alquilo C_2 es $-CH_2-O-CH_3-$.

El término "alcoxycarbonilo" se refiere a un grupo alcoxi unido por un puente ceto ($-(C=O)-$) (i.e., un grupo que tiene la estructura general $-C(=O)-O$ -alquilo). Los grupos alcoxycarbonilo incluyen grupos alcoxycarbonilo C_1-C_8 , C_1-C_6 , y C_1-C_4 , que tienen de 1 a 8, 6, o 4 átomos de carbono, respectivamente en la porción alquilo del grupo (i.e., el carbono del puente ceto no está incluido en el número indicado de átomos de carbono). "Alcoxycarbonilo C_1 " se refiere a $-C(=O)-O-CH_3$; alcoxycarbonilo C_3 indica $-C(=O)-O-(CH_2)_2CH_3$ o $-C(=O)-O-CH(CH_3)_2$.

"Alcanoiloxi", como se emplea en el presente documento, se refiere a un grupo alcanoilo unido vía un puente de oxígeno (i.e., un grupo que tiene la estructura general $-O-C(=O)-$ alquilo). Los grupos alcanoiloxi incluyen grupos alcanoiloxi C_1-C_8 , C_1-C_6 , y C_1-C_4 , que tienen de 1 a 8, 6, o 4 átomos de carbono, respectivamente, en la porción alquilo del grupo. Por ejemplo, "alcanoiloxi C_1 " se refiere a $-O-C(=O)-CH_3$.

Similarmente, "alcanoilamino" como se emplea en el presente documento, se refiere a un grupo alcanoilo unido vía un puente de nitrógeno (i.e., un grupo que tiene la estructura general $-N(R)-C(=O)-$ alquilo), en cual R es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 . Los grupos alcanoilamino incluyen grupos alcanoilamino C_1-C_8 , C_1-C_6 , y C_1-C_4 , que tienen de 1 a 8, 6, o 4 átomos de carbono dentro del grupo alcanoilo, respectivamente, en la porción alquilo del grupo.

"Alquilsulfonilo" se refiere a grupos de la fórmula $-(SO_2)-$ alquilo, en los cuales el átomo de azufre es el punto de unión. Los grupos alquilsulfonilo incluyen grupos alquilsulfonilo C_1-C_6 , y C_1-C_4 , que tienen de 1 a 6, o de 1 a 4 átomos de carbono, respectivamente. Metilsulfonilo es un representativo del grupo alquilsulfonilo.

"Haloalquilsulfonilo C_1-C_4 " es un grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y está sustituido con por lo menos un halógeno (e.g., trifluorometilsulfonilo).

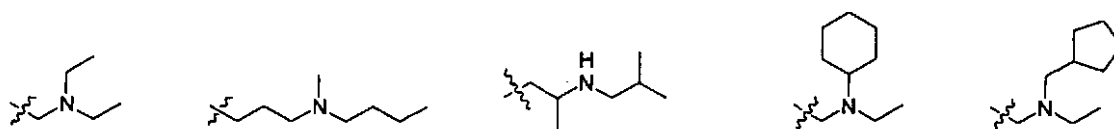
"Alquilsulfonilamino" se refiere a grupos de la fórmula $-N(R)-(SO_2)-$ alquilo, en las cuales R es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 y el átomo de nitrógeno es el punto de unión. Los grupos

alquilsulfonilamino incluyen grupos alquilsulfonilamino C_1-C_6 , y grupos alquilsulfonilamino C_1-C_4 , que tienen de 1 a 6, o de 1 a 4 átomos de carbono, respectivamente. El metilsulfonilamino es un representante del grupo alquilsulfonilamino.

- 5 "Haloalquilsulfonilamino C_1-C_6 " es un grupo alquilsulfonilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y está sustituido con por lo menos un halógeno (e.g., trifluorometilsulfonilamino).

- 10 "Aminosulfonilo" se refiere a grupos de la fórmula $-(SO_2)-NH_2$, en los cuales el átomo de azufre es el punto de unión. El término "mono- o di-(alquilo C_1-C_6)aminosulfonilo" se refiere a grupos que satisfacen la fórmula $-(SO_2)-NR_2$ en la cual el átomo de azufre es el punto de unión, y en la cual una R es alquilo C_1-C_6 y la otra R es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 elegido independientemente.

- 15 "Alquilaminoalquilo" se refiere a un grupo alquilamino enlazado vía un grupo alquilenos (i.e., un grupo que tiene la estructura general $-\text{alquilenos}-NH-\text{alquilo}$ o $-\text{alquilenos}-N(\text{alquil})(\text{alquil})$ en el cual cada alquilo se selecciona independientemente entre grupos alquilo, cicloalquilo y
- 20 (cicloalquil)alquilo. Los grupos alquilaminoalquilo incluyen, por ejemplo, mono- y di-(alquil C_1-C_8)aminoalquilo C_1-C_8 , mono- y di-(alquil C_1-C_6)aminoalquilo C_1-C_6 , y , mono- y di-(alquil C_1-C_6)aminoalquilo C_1-C_4 . "mono- o di-(alquil C_1-C_6)aminoalquilo C_0-C_6 " se refiere al grupo , mono- y
- 25 di(alquil C_1-C_6)amino enlazado vía un enlace sencillo covalente a un grupo alquilenos C_1-C_6 . Los siguientes son grupos aminoalquilo representativos:



Será aparente que la definición de "alquilo" como se emplea en los términos "alquilamino" y "alquilaminoalquilo" difiere de la
 5 definición de "alquilo" empleada para todos los otros grupos que contienen alquilo, en la inclusión de los grupos cicloalquilo y (cicloalquil)alquilo (e.g., (cicloalquilC₃-C₇)alquiloC₀-C₆).

El término "aminocarbonilo" se refiere a un grupo amida
 10 (i.e., -(C=O)NH₂).

"Mono- o di-(alquilC₁-C₆)aminocarbonilo" se refiere a grupos de la fórmula -(C=O)-N(R)₂ en los cuales el carbonilo es el punto de unión, una R es alquilo C₁-C₆ y la otra R es hidrógeno o un alquilo C₁-C₆ elegido independientemente.

15 "Mono- o di-(alquilC₁-C₆)aminocarbonilalquilo C₀-C₄" es un grupo aminocarbonilo en el cual uno o ambos átomos de hidrógeno se reemplaza con alquilo C₁-C₆, y que está enlazado vía un enlace covalente sencillo (i.e., mono- o di-(alquilC₁-C₆)aminocarbonilo) o un grupo alquilenos C₁-C₄ (i.e., -(alquilC₀-C₄)-(C=O)N(alquilC₁-C₆)₂). Si se han reemplazado los dos átomos
 20 de hidrógeno, los grupos alquilo C₁-C₆ pueden ser iguales o diferentes.

El término "aminosulfonilo" se refiere a un grupo sulfonamida (i.e., -(SO₂)NH₂).

"Mono- o di-(alquilC₁-C₈)aminosulfonilo" se refiere a grupos de la fórmula $-(SO_2)-N(R)_2$, en los cuales el átomo de azufre es el punto de unión, una R es alquilo C₁-C₈ y la otra R es hidrógeno o un alquilo C₁-C₆ elegido independientemente.

- 5 "Mono- o di-(alquilC₁-C₆)aminosulfonilalquilo C₀-C₄" es un grupo aminosulfonilo en el cual uno o los dos átomos de hidrógeno se reemplaza con alquilo C₁-C₆, y que está enlazado vía un enlace covalente sencillo (i.e., mono- o di-(alquilC₁-C₆)aminosulfonilo) o un grupo alquilenos C₁-C₄ (i.e., -(alquilo C₁-C₄)-(SO₂)N(alquilo C₁-C₆)₂). Si los dos átomos de hidrógeno son así reemplazados, los grupos alquilo C₁-C₆ pueden ser iguales o diferentes.

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

- 15 Un "haloalquilo" es un grupo alquilo que se sustituye con uno o más halógenos elegidos independientemente (e.g., los grupos "haloalquilo C₁-C₆" tienen de 1 a 6 átomos de carbono). Ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero no están limitados a, mono-, di-, o tri-fluorometil; mono-, di-, o tri-clorometil, mono-, di-, o tri-, tetra- o penta-fluoroetil; 20 mono-, di-, o tri-, tetra o penta-cloroetil; y 1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometil-etil. Grupos haloalquilo típicos son trifluorometil y difluorometil. El término "haloalcoxi" se refiere a un grupo haloalquilo según se definió anteriormente
- 25 que está enlazado vía un puente de oxígeno.

Una línea (" - ") que no está entre dos letras o símbolos se emplea para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, $-\text{CONH}_2$ por el átomo de carbono.

Un "carbociclo" o "grupo carbocíclico" comprende por lo menos un anillo formado enteramente por enlaces carbono-carbono (al cual se hace referencia en el presente documento como anillo carbocíclico), y no contiene un heterociclo. A menos que se especifique de otra manera, cada anillo dentro de un carbociclo puede ser independientemente saturado, parcialmente saturado o aromático, y es opcionalmente sustituido según se indicó. Un carbociclo tiene generalmente de 1 a 3 anillos fusionados, colgantes o espiro y opcionalmente contiene además uno o más puentes alquileo; los carbociclos dentro de ciertas modalidades tienen un anillo o dos anillos fusionados. Característicamente, cada anillo contiene de 3 a 8 miembros (i.e., $\text{C}_3\text{-C}_8$); anillos de $\text{C}_5\text{-C}_7$ se citan en ciertas modalidades. Los carbociclos que contienen anillos fusionados, colgantes o espiro característicamente contienen de 9 a 16 miembros en los anillos. Ciertos carbociclos representativos son cicloalquilo según se describió anteriormente (e.g., ciclohexilo, cicloheptilo o adamantano). Otros carbociclos son arilo (i.e., contiene por lo menos un anillo carbocíclico aromático, con o sin uno o más anillos aromáticos y/o cicloalquílicos adicionales). Tales carbociclos arílicos incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo (e.g., 1-naftilo, y 2-naftilo), fluoroenilo, indanilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo.

Ciertos carbociclos citados en el presente documento son grupos aril $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ alquilo $\text{C}_0\text{-C}_8$ (i.e., grupos en los cuales un

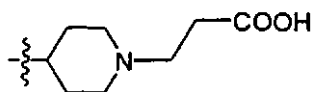
grupo carbocíclico de 6 a 10 miembros que comprende por lo menos un anillo aromático está enlazado vía un enlace covalente sencillo o un grupo alquileo C_1-C_8). Los grupos fenilo enlazados vía un enlace covalente sencillo o un grupo alquileo C_1-C_2 se denominan fenilalquilo C_0-C_2 (e.g., bencilo, 1-fenil-etilo, y 2-fenil-etilo).

Un "heterociclo" o "grupo heterocíclico" tiene de 1 a 3 anillos fusionados, colgantes o espiro, por lo menos uno de los cuales es un anillo heterocíclico (i.e., uno o más átomos del anillo es un heteroátomo elegido independientemente entre O, S y N, siendo de carbono los restantes átomos del anillo). Los anillos adicionales, si los hay, pueden ser heterocíclicos o carbocíclicos. Característicamente, un anillo heterocíclico comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos; en ciertas modalidades cada anillo heterocíclico tiene 1 o 2 heteroátomos por anillo. Cada anillo heterocíclico contiene, por lo general de 3 a 8 miembros anillados (en ciertas modalidades se citan anillos que tienen de 4 o 5 a 7 miembros anillados) y los heterociclos que comprenden anillos fusionados, colgantes o espiro característicamente contienen de 9 a 14 miembros anillados. Ciertos heterociclos contienen un átomo de azufre como miembro del anillo; en ciertas modalidades, el átomo de azufre se oxida a SO o SO₂. A menos que se especifique de otra manera, un heterociclo puede ser un grupo heterocicloalquilo (i.e., cada anillo es saturado o parcialmente saturado), tal como un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, que generalmente comprende 1, 2, 3 o 4 átomos en el anillo que se eligen independientemente entre C, O, N y S; o un grupo heteroarilo

(i.e., por lo menos un anillo dentro del grupo es aromático), tal como un heteroarilo de 5 a 10 miembros (que puede ser monocíclico o bicíclico) o un heteroarilo de 6 miembros (e.g., piridilo o pirimidilo). Los grupos heterocíclicos con el enlace
5 en N están enlazados vía el átomo de nitrógeno de un componente.

Un "heterocicloalquil C_0-C_4 " es un grupo heterocíclico enlazado vía un enlace covalente sencillo o un grupo alquileno C_1-C_4 . Un "(heterocicloalquil de 4 a 7 miembros)alquilo
10 C_1-C_4 " es un anillo de heterocicloalquilo con de 4 a 7 miembros que está enlazado vía un grupo alquileno C_1-C_4 .

Un "(heterocicloalquil de 4 a 7 miembros)alquileno C_0-C_4 " es un grupo (heterocicloalquilo con de 4 a 7 miembros)alquilo C_0-C_4 divalente que está enlazado vía dos enlaces covalentes
15 sencillos a dos partes específicas. En general, uno de tales enlaces covalentes sencillos está ubicado en la porción cíclica y el otro está ubicado en la porción alquileno, si la hay; alternativamente, si no hay grupo alquileno, los dos enlaces covalentes sencillos se ubican en diferentes miembros del
20 anillo. Por ejemplo, con respecto al grupo R_A , si A es un (piperidinil)alquileno C_2 y M es $COOH$, una parte R_A formada así es:



Un "sustituyente", como se emplea en el presente
25 documento, se refiere a una parte molecular que está unida por enlace covalente a un átomo dentro de la molécula de interés.

Por ejemplo, un sustituyente en un anillo puede ser una parte tal como un halógeno, grupo alquilo o grupo haloalquilo u otro grupo que tenga enlace covalente con un átomo (preferiblemente un átomo de carbono o nitrógeno) que es miembro de un anillo.

5 Los sustituyentes de grupos aromáticos generalmente tienen enlace covalente con un átomo de carbono de un anillo. El término "sustitución" se refiere al reemplazo de un átomo de hidrógeno en una estructura molecular con un sustituyente tal que la valencia del átomo designado no sea excedida y tal que
10 de la sustitución resulte un compuesto químicamente estable (i.e., un compuesto que puede ser aislado, caracterizado y ensayado en cuanto a su actividad biológica).

Los grupos que son "opcionalmente sustituidos" son no sustituidos o los sustituyentes no son hidrógeno en una o más
15 posiciones disponibles, característicamente en 1, 2, 3, 4 o 5 posiciones, por uno o más grupos apropiados (que pueden ser iguales o diferentes). La sustitución opcional también se indica con la frase "sustituido con de 0 hasta X
● sustituyentes", en donde X es el número máximo de sustituyentes
20 posibles. Ciertos grupos opcionalmente sustituidos se sustituyen con de 0 a 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente (i.e., no se sustituyen o se sustituyen con hasta el máximo número citado). Otros grupos opcionalmente sustituidos se sustituyen con por lo menos un sustituyente
25 (e.g., sustituidos con de 1 a 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente).

El término "P2X₇" de aquí en adelante se refiere a cualquier receptor P2X₇, preferiblemente un receptor de mamífero

tal como los receptores P2X₇ de humanos y de ratas divulgados en la Patente de los EE. UU. No. 6,133,434, así como también homólogos de los mismos encontrados en otras especies.

Un "modulador del P2X₇", al que también se hace
5 referencia en el presente documento como un "modulador", es un compuesto que modula la activación del P2X₇ y/o la actividad mediada por el P2X₇ (e.g., transducción de la señal). Los moduladores del P2X₇ proporcionados específicamente en el presente documento son compuestos de Fórmula I y sus sales
10 farmacéuticamente aceptables. Un modulador puede ser agonista o antagonista del P2X₇.

Un modulador se considera un "antagonista" si inhibe la transducción de la señal mediada por el P2X₇ de manera detectable (usando, por ejemplo, un ensayo representativo
15 proporcionado en el Ejemplo 4); en general, un antagonista tal inhibe la activación del P2X₇ con un valor de IC₅₀ inferior a 20 micromolar, preferiblemente inferior a 10 micromolar, más preferiblemente inferior a 5 micromolar, más preferiblemente inferior a 1 micromolar, aún más preferiblemente inferior a 500
20 nanomolar, y mayormente preferible inferior a 100 nanomolar en un ensayo proporcionado en el Ejemplo 4. Los antagonistas del P2X₇ incluyen antagonistas neutros y agonistas inversos.

Un "agonista inverso" del P2X₇ es un compuesto que reduce la actividad del P2X₇ por debajo de su nivel de actividad basal
25 en ausencia de ligando agregado. Los agonistas inversos del P2X₇ también pueden inhibir la actividad del ligando en el P2X₇ y/o la unión del ligando al P2X₇. La actividad basal del P2X₇,

así como también la reducción en la actividad del P2X₇ debida a la presencia de un antagonista del P2X₇, pueden determinarse a partir de un ensayo de movilización del calcio (e.g., el ensayo del ejemplo 4).

5 Un "antagonista neutro" del P2X₇ es un compuesto que inhibe la actividad del ligando en P2X₇, pero no cambia significativamente la actividad basal del P2X₇ (i.e., en el ensayo de movilización del calcio según se describe en el Ejemplo 4 efectuado en ausencia de ligando, la actividad del
10 P2X₇ se reduce en no más del 10%, preferiblemente en no más del 5% y más preferiblemente en no más del 2%; mayormente preferible, no hay reducción detectable en la actividad). Los antagonistas neutros del P2X₇ pueden inhibir la unión del ligando al P2X₇.

15 Según se emplea en el presente documento, un "agonista del P2X₇" es un compuesto que eleva la actividad del P2X₇ por encima del nivel basal de actividad del P2X₇ (i.e., intensifica la activación del P2X₇ y /o la actividad mediada por el P2X₇, tal como la transducción de la señal). La actividad agonista del
20 P2X₇ puede ser detectada empleando el ensayo representativo proporcionado en el Ejemplo 4. Agonistas del P2X₇ incluyen ATP y 2' (3')-O-(4-benzoil-benzoil)adenosin5'-trifosfato (BzATP).

 Una "cantidad terapéuticamente efectiva" (o dosis) es una cantidad que, al administrarla a un paciente, tiene como
25 resultado un beneficio discernible para el paciente (e.g., proporciona alivio detectable de por lo menos una condición en tratamiento). Tal alivio puede detectarse empleando cualquier

criterio apropiado, incluyendo el alivio de uno o más síntomas tal como el dolor. Una cantidad terapéuticamente efectiva o dosis por lo general tiene como resultado una concentración del compuesto en un fluido corporal (tal como sangre, plasma, suero, CSF, fluido sinovial, linfa, fluido celular intersticial, lágrimas u orina) que es suficiente para alterar la transducción de señal mediada por el P2X₇ (empleando un ensayo proporcionado en el Ejemplo 4). Será claro que el beneficio discernible en el paciente puede evidenciarse después de la administración de una dosis única, o puede evidenciarse después de la administración repetida de la dosis terapéuticamente efectiva de acuerdo con un régimen predeterminado, dependiendo de la indicación para la cual se administra el compuesto.

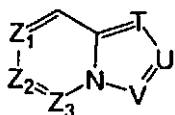
Por "estadísticamente significativo", según se emplea en el presente documento, se entiende resultados que varían del control en el nivel $p < 0,1$ de significación según medición que emplea un ensayo de parámetros estándar de significación estadística tal como una prueba T de Student.

Un "paciente" es cualquier individuo tratado con un compuesto proporcionado en el presente documento. Los pacientes incluyen humanos, así como también otros animales tales como los animales de compañía (e.g., perros y gatos) y ganadería. Los pacientes pueden estar presentando uno o más síntomas de una condición que responde a la modulación del P2X₇ o pueden estar libres de tal(es) síntoma(s) (i.e., el tratamiento puede ser profiláctico en un paciente que se considera en riesgo de desarrollar tales síntomas).

ANÁLOGOS DE AMIDAS HETEROARÍLICAS

Como se observó anteriormente, la presente invención proporciona análogos de amidas heteroarílicas de la Fórmula I. Dentro de ciertos aspectos, tales compuestos son moduladores que pueden ser usados en una variedad de contextos, incluyendo el tratamiento de condiciones que responden a modulación del P2X₇, tal como el dolor. Esos moduladores también son útiles como sondas para la detección y localización del P2X₇ y como estándares en los ensayos de transducción de la señal mediada por el P2X₇.

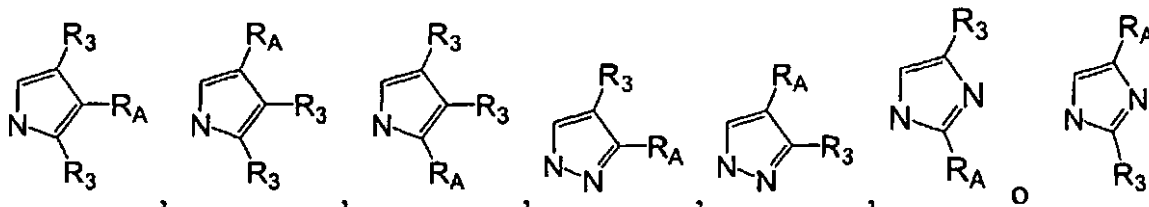
Dentro de la Fórmula I, el núcleo heteroarilo:



Comprende por lo menos un átomo de nitrógeno, como se indica, y opcionalmente comprende un(os) átomo(s) adicional(es) de nitrógeno en uno o más entre T, U, V, Z, Z₂, y/o Z₃. En ciertas modalidades, Z₃ es CR₂; en modalidades adicionales, Z₃ es CH. Dentro de otras modalidades, Z₁, Z₂ y Z₃ son, cada uno, CR₂. La porción de anillo de 5 miembros del núcleo:



es, dentro de ciertas modalidades,



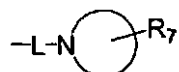
Donde está presente, cada R_3 generalmente es como se describió anteriormente; en ciertos compuestos cada R_3 es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_4 .

La variable R_A es un sustituyente en el anillo como se describió antes. En ciertos compuestos, exactamente uno entre T, U y V es CR_A (i.e. uno y solo uno entre T, U y V es un átomo de carbono que es sustituido con R_A). Los grupos R_A representativos incluyen, por ejemplo hidroxialquilo C_1-C_6 , cianoalquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , éter de alquilo C_2-C_6 , fenil alquilo C_0-C_4 (e.g., fenil alquilo C_1-C_4), (heterociclo de 4 a 7 miembros)alquilo C_0-C_4 , (alquilsulfonilamino C_1-C_6)alquilo C_0-C_4 , (alcanoiloxi C_1-C_6)alquilo C_0-C_4 , (alquilsulfoniloxi C_1-C_6)alquilo C_0-C_4 , (mono- o di- alquilamino C_1-C_6)alquilo C_0-C_4 , y (mono- o di- alquilaminocarbonilo C_1-C_6)alquilo C_0-C_4 ; cada uno de los cuales se sustituye con de 0 a 4 sustituyentes elegidos independientemente entre: (i) oxo, halógeno, amino, ciano, hidroxil, aminocarbonilo, aminosulfonilo y $COOH$; y (ii) alquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , éter de alquilo C_2-C_6 , alcanoilamino C_1-C_6 , mono o di (alquilo C_1-C_6) amino, alquilsulfonilo C_1-C_6 , alquilsulfonilamino C_1-C_6 , mono- o di alquilaminocarbonilo C_1-C_6 , mono o di alquilaminosulfonilo C_1-C_6 , fenil y heterociclo de 4 a 7 miembros; cada uno de los cuales se sustituye con de 0 a 4 sustituyentes elegidos independientemente entre: halógeno, hidroxil, amino, oxo, aminocarbonilo, aminosulfonilo, $COOH$, alquilo C_1-C_4 y haloalquilo C_1-C_4 .

Dentro de ciertas modalidades, R_A es hidroxialquilo C_1-C_6 , cianoalquilo C_1-C_6 , cianoalqueno C_2-C_6 , éter de alquilo C_2-C_6 ,

(mono o di alquilamino C₁-C₆)alquilo C₀-C₄, (mono o di alquilaminocarbonilo C₁-C₆)alquilo C₀-C₄, o (heterociclo de 4 a 7 miembros)alquilo C₁-C₄; cada uno de los cuales se sustituye con de 0 a 4 sustituyentes elegidos independientemente entre, 5 hidroxí, oxo, halógeno, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, éter de alquilo C₂-C₆, mono o di (alquil C₁-C₆)amino, mono o di alquilaminocarbonilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfonilamino C₁-C₆, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, 10 y heteroarilo de 5 o 6 miembros.

Dentro de modalidades adicionales la porción "M" de R_A es un heterocicloalquilo de enlace en N. Algunos de tales grupos R_A satisfacen la Fórmula:



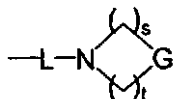
15

en donde: L está ausente o es un alquilenos C₁-C₆ que está

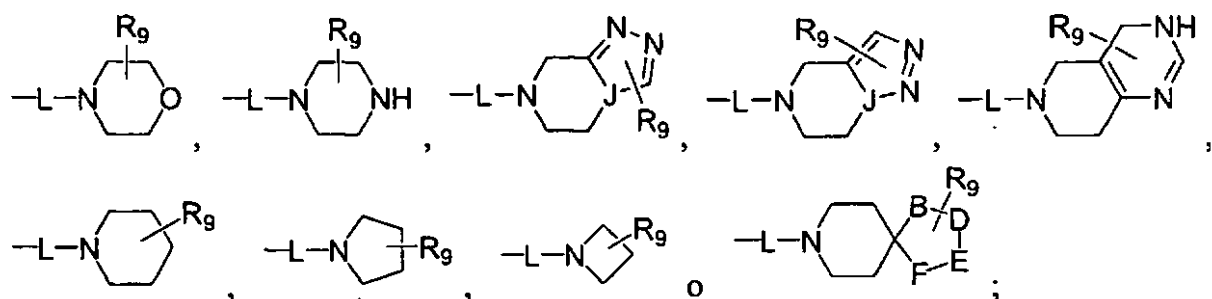
opcionalmente sustituido con oxo; $N \begin{array}{c} \bigcirc \end{array}$ representa un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que está opcionalmente fusionado con un fenilo o con un heteroarilo de 5 o 6 miembros; 20 y R₇ representa desde 0 hasta 4 sustituyentes elegidos independientemente entre: (i) hidroxí, amino, oxo, aminocarbonilo, aminosulfonilo y COOH; (ii) alquilo C₁-C₆, mono o di (alquilC₁-C₆)aminoalquilo C₀-C₄, alquilsulfonilC₁-C₆alquilo C₀-C₄, alquilsulfonilaminoC₁-C₆alquilo C₀-C₄, y heterociclo de 4 25 a 7 miembros; cada uno de los cuales se sustituye con de 0 a 4 sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno,

hidroxi, amino, oxo, aminocarbonilo, aminosulfonilo, COOH, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, mono o di (alquil C₁-C₆)amino, y alquilsulfonilamino C₁-C₆; (iii) Sustituyentes que se toman conjuntamente para formar un puente de la Fórmula -(CH₂)_q-P- (CH₂)_r-, en donde q y r son independientemente 0 o 1 y P es CH₂, O, NH o S; y (iv) Sustituyentes que se toman conjuntamente para formar un heterocicloalquilo espiro de 4 a 7 miembros que es sustituido con de 0 a 2 sustituyentes elegidos independientemente entre oxo y alquilo C₁-C₄.

10 Ciertas de tales partes R_A satisfacen adicionalmente la Fórmula:



en donde L es alquileno C₁-C₆ que es opcionalmente sustituido con oxo; G es CHR₈, NH u O; s y t son independientemente 0, 1, 2, 3 o 4, de modo tal que la suma de s y t varíe de 2 a 5; y R₈ es: (i) hidrógeno, amino, aminocarbonilo, aminosulfonilo COOH; o (ii) alquilo C₁-C₆, mono o di (alquilC₁-C₆)aminoalquilo C₀-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₆ alquilo C₀-C₄, alquilsulfonilamino C₁-C₆ alquilo C₀-C₄, o heterociclo de 4- a 7-miembros; cada uno de los cuales es sustituido con de 0 a 4 sustituyentes independientemente elegidos entre halógeno, hidroxi, amino, oxo, aminocarbonilo, aminosulfonilo, COOH, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, mono o di (alquil C₁-C₆)amino, y alquilsulfonilamino C₁-C₆. Otras de tales partes de R_A satisfacen adicionalmente las siguientes Fórmulas:



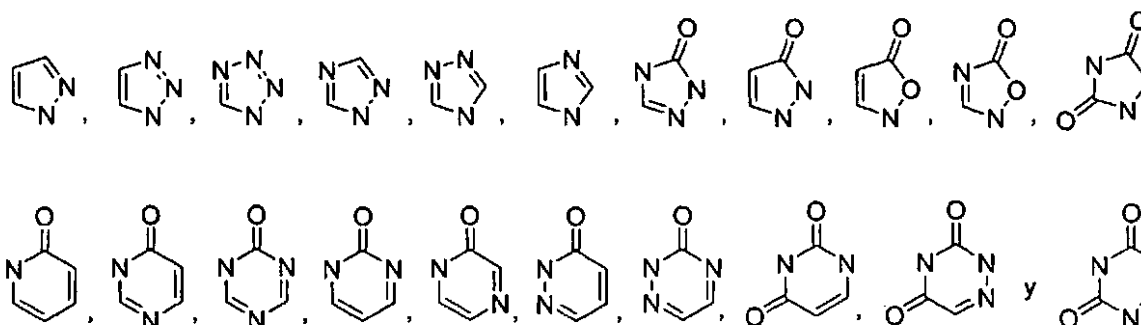
en donde J es CH o N; B, D, E y F son elegidos independientemente entre CH₂, NH y O; y R₉ representa de 0 a 2 sustituyentes independientemente elegidos entre: (i) amino, aminocarbonilo y COOH; y (ii) alquilo C₁-C₆, mono o di (alquilC₁-C₆)aminoalquilo C₀-C₂, alquilsulfonilo C₁-C₆ y alquilsulfonilamino C₁-C₆; cada uno de los cuales es sustituido con de 0 a 3 sustituyentes independientemente elegido entre halógeno, hidroxilo, oxo y COOH.

Dentro de otras modalidades, R_A es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, éter de quilo C₂-C₆, o mono o di (alquil C₁-C₆)aminoalquilo C₀-C₄, cada uno de los cuales es sustituido con desde 1 hasta 4 sustituyentes independientemente elegidos entre halógeno, hidroxilo, ciano, amino, oxo, aminocarbonilo, aminosulfonilo, COOH, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, mono o di (alquil C₁-C₆)amino, alcanoilamino C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfoniloxi C₁-C₆, alquilsulfonilamino C₁-C₆, fenilo que es opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C₁-C₄, y heterociclo de 4 a 7 miembros que es opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄. Representantes de tales grupos R_A incluyen, por ejemplo, mono (alquilC₁-C₆)aminoalquilo C₀-C₂ y éter de alquilo C₂-C₆, cada uno de los cuales es sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente elegidos entre halógeno, hidroxilo, oxo, COOH, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄.

Aún dentro de modalidades adicionales, R_A es un grupo de la Fórmula L-A-M como se describió anteriormente, en donde L no está ausente; A está ausente; y M es fenilo o un heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales es sustituido con de 0 a 4 sustituyentes independientemente elegidos entre oxo, amino, halógeno, hidroxilo, ciano, aminocarbonilo, aminosulfonilo, COOH , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, éter de alquilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alcanoilamino $\text{C}_1\text{-C}_6$, mono o di (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$) amino, alquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilsulfonilamino $\text{C}_1\text{-C}_6$, mono o di (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$) aminosulfonilo, mono o di (alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_6$) carbonilo, y heterociclo de 4 a 7 miembros. Dentro de algunos de tales compuestos, M es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. Algunas de tales partes de heteroarilo incluyen, por ejemplo:

(i) imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales es sustituido con de 0 a 4 sustituyentes independientemente elegidos entre, amino, halógeno, hidroxilo, ciano, aminocarbonilo, aminosulfonilo, COOH , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, éter de alquilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alcanoilamino $\text{C}_1\text{-C}_6$, mono o di (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$) amino, alquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilsulfonilamino $\text{C}_1\text{-C}_6$, mono o di (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$) aminosulfonilo, mono o di (alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_6$) carbonilo, y heterociclo de 4 a 7 miembros; y

(ii)



cada uno de los cuales es sustituido con de 0 a 2 sustituyentes independientemente elegidos entre amino, halógeno, hidroxilo, ciano, aminocarbonilo, aminosulfonilo, COOH, alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, éter de alquilo C₂-C₆, alcanoilamino C₁-C₆, mono o di (alquil C₁-C₆)amino, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfonilamino C₁-C₆, mono o di (alquilC₁-C₆)aminosulfonilo, mono o di (alquilamino C₁-C₆)carbonilo, y heterociclo de 4 a 7 miembros.

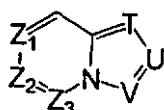
Dentro de otras modalidades, R_A es un grupo de la Fórmula L-A-M, en donde L es alquilenos C₀-C₃ que es opcionalmente sustituido con oxo o COOH; A está ausente; y M es fenilo que es sustituido con amino, ciano, aminocarbonilo, aminosulfonilo, COOH o alquilo C₁-C₆.

Dentro de otras modalidades, R_A es un grupo de la Fórmula L-A-M, en donde L es alquilenos C₁-C₂ que es opcionalmente sustituido con oxo; A es ausente; y M es mono o di (alquil C₁-C₆)amino que es sustituido con un heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroarilos cada uno de los cuales es sustituido con de 0 a 4 sustituyentes independientemente elegidos entre oxo, amino, halógeno, hidroxilo, ciano, aminocarbonilo, aminosulfonilo, COOH, alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, éter de

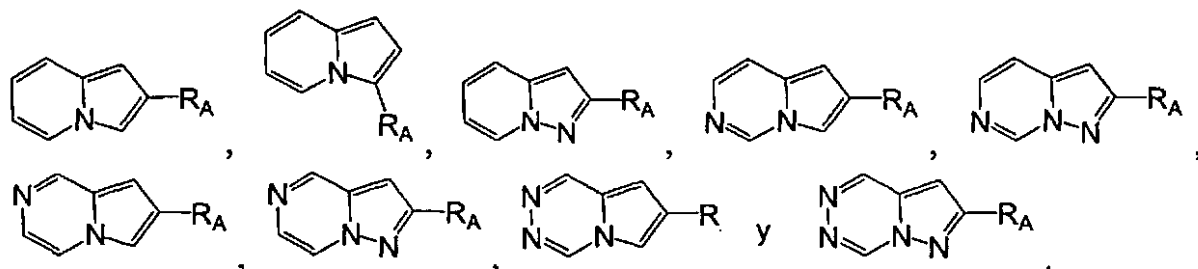
alquilo C_2-C_6 , alcanoilamino C_1-C_6 , mono o di (alquil C_1-C_6)amino, alquilsulfonilo C_1-C_6 , alquilsulfonilamino C_1-C_6 , mono o di (alquil C_1-C_6)aminosulfonilo, mono o di (alquilamino C_1-C_6)carbonilo, y heterociclo de 4 a 7 miembros. Heteroarilos
 5 representativos de 5 o 6 miembros son como se ilustró anteriormente.

Como se observó anteriormente, cada una de las variables Z_1 , Z_2 y Z_3 en la Fórmula A o en la Fórmula I es generalmente N, CH o carbono substituido. Dentro de ciertas modalidades, Z_1 , Z_2
 10 y Z_3 son cada una CR_2 ; Z_1 es N y Z_2 y Z_3 son cada una CR_2 ; Z_2 es N y Z_1 y Z_3 son cada una CR_2 ; Z_3 es N y Z_1 y Z_2 son cada una CR_2 ; Z_1 y Z_3 son N y Z_2 es CR_2 . Cada R_2 , entre algunos de tales compuestos, es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

Algunos núcleos heteroarílicos representativos:



incluyen, por ejemplo:



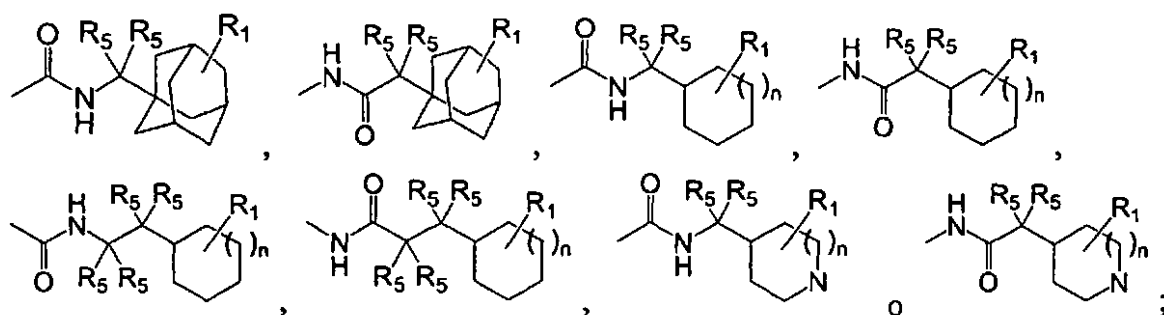
La variable "W": como se observó anteriormente en forma general W es $-C(=O)NR_4-$, $-NR_4C(=O)-$ o $-NR_4-NR_4-C(=O)-$. Será
 20 claro que se pretende retener la orientación de esos grupos; por ejemplo, en un compuesto en el cual W es $-C(=O)NR_4-$, el carbonilo de W es directamente enlazado al anillo de 6 miembros

del núcleo del bicíclico y el nitrógeno de W está enlazado directamente a X. R_4 generalmente es como se describió anteriormente; en algunas modalidades R_4 es hidrogeno o metilo.

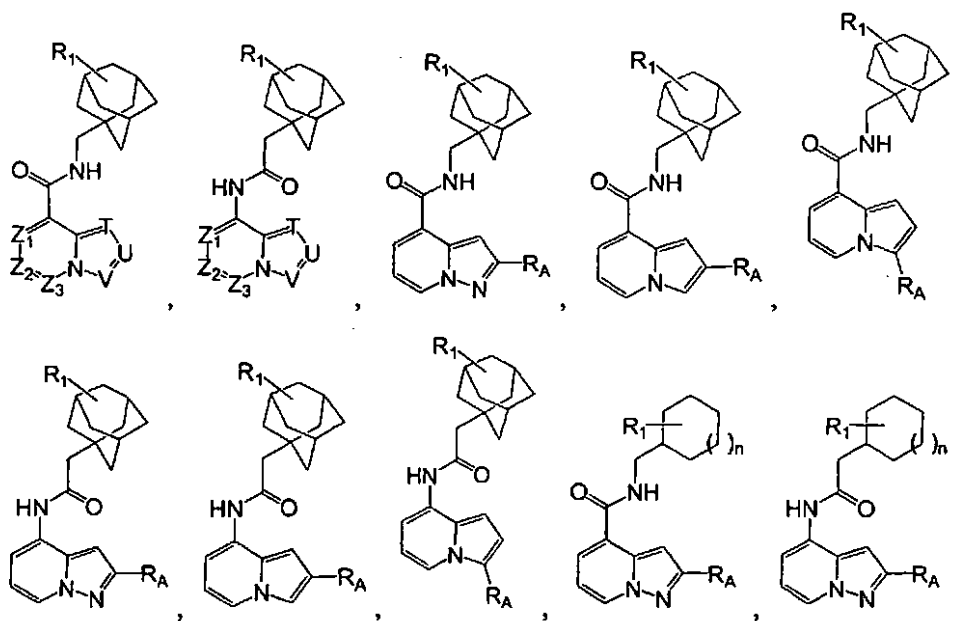
5 La variable "X" generalmente es como se describió anteriormente; en algunas modalidades X es alquilenos C_1-C_4 (e.g., metileno o etileno), cada uno de los cuales es sustituido con de 0 a 4 sustituyentes independientemente elegidos entre alquilo C_1-C_4 , (cicloalquil C_3-C_8)alquilo C_0-C_2 ,
 10 fenilo y sustituyentes que se toman conjuntamente para formar un anillo de 3 a 7 miembros de cicloalquilo o de heterocicloalquilo .

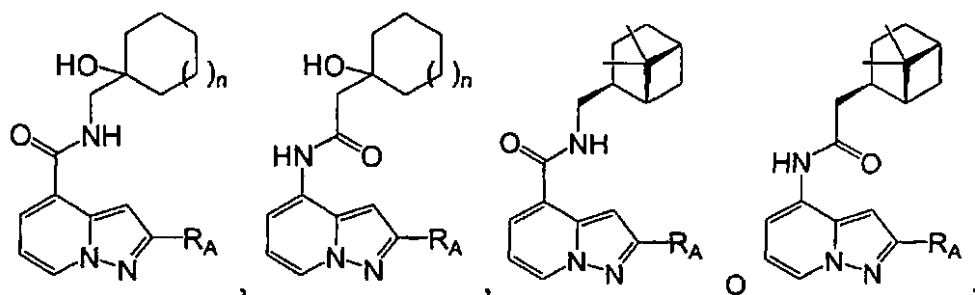
La variable "Y" generalmente es una parte cíclica, opcionalmente sustituida. En ciertos compuestos Y es un grupo
 15 cicloalquilo o un heterocicloalquilo, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, o adamantilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido como se describió anteriormente; en algunos de tales compuestos, cada parte de Y
 20 está sustituida con de 0 a 4 sustituyentes independientemente elegidos entre halógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , y mono o di (alquil C_1-C_6)amino.

25 Dentro de ciertos análogos de amidas heteroarílicas proporcionados en el presente documento, -W-X-Y es:

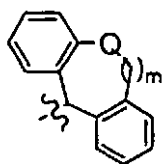


en donde: n es 0, 1 o 2; R_1 representa desde 0 hasta 2
 sustituyentes independientemente elegidos entre hidroxilo, ciano,
 amino, nitro, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilo C_1-C_6 ,
 5 alquenoilo C_2-C_6 , alquinoilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 ,
 hidroxialquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 ,
 (cicloalquil C_3-C_7)alquilo C_0-C_4 , y mono o di (alquil C_1-
 C_6)amino; o dos sustituyentes representados por R_1 son tomados
 conjuntamente para formar un puente alquilenilo C_1-C_3 o un anillo
 10 fusionado o espiro de 3 a 7 miembros carbocíclico o
 heterocíclico; y cada R_5 es independientemente hidrógeno,
 alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 o fenilo; o dos R_5 son tomados
 conjuntamente para formar un cicloalquilo C_3-C_8 . Algunos de
 tales compuestos satisfacen adicionalmente la Fórmula:





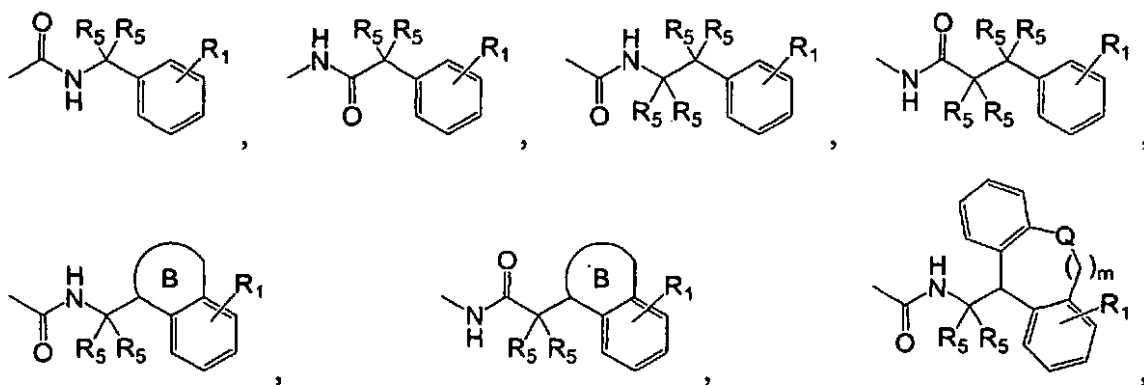
Dentro de otros compuestos Y es una parte aromática tal como: (i) fenilo o un heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está fusionado con un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 7 miembros;

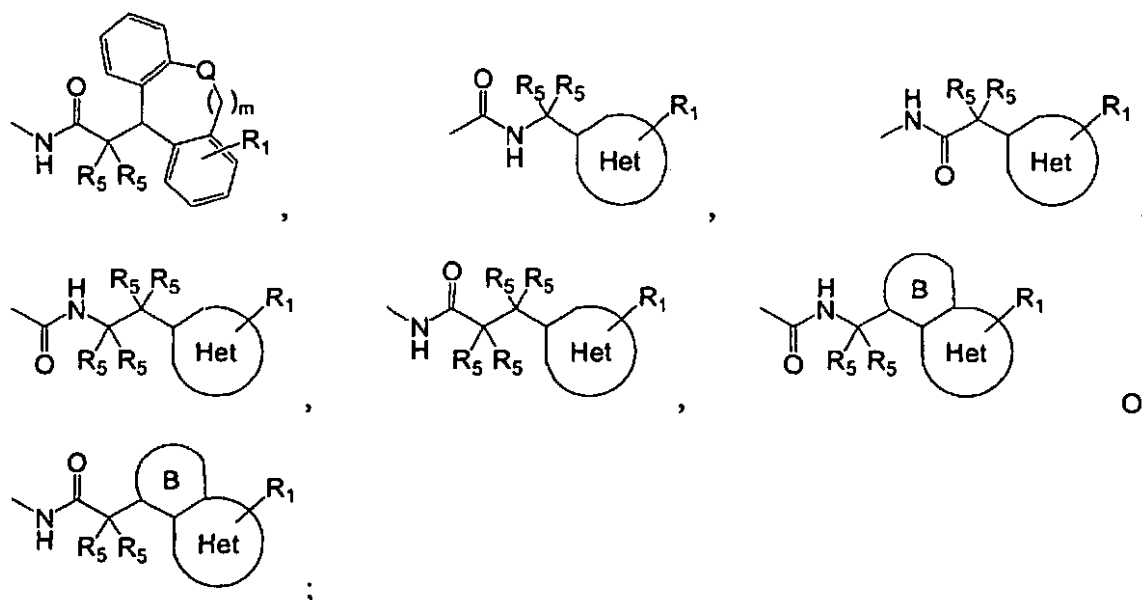


cada Y es sustituida con desde 0 hasta 4

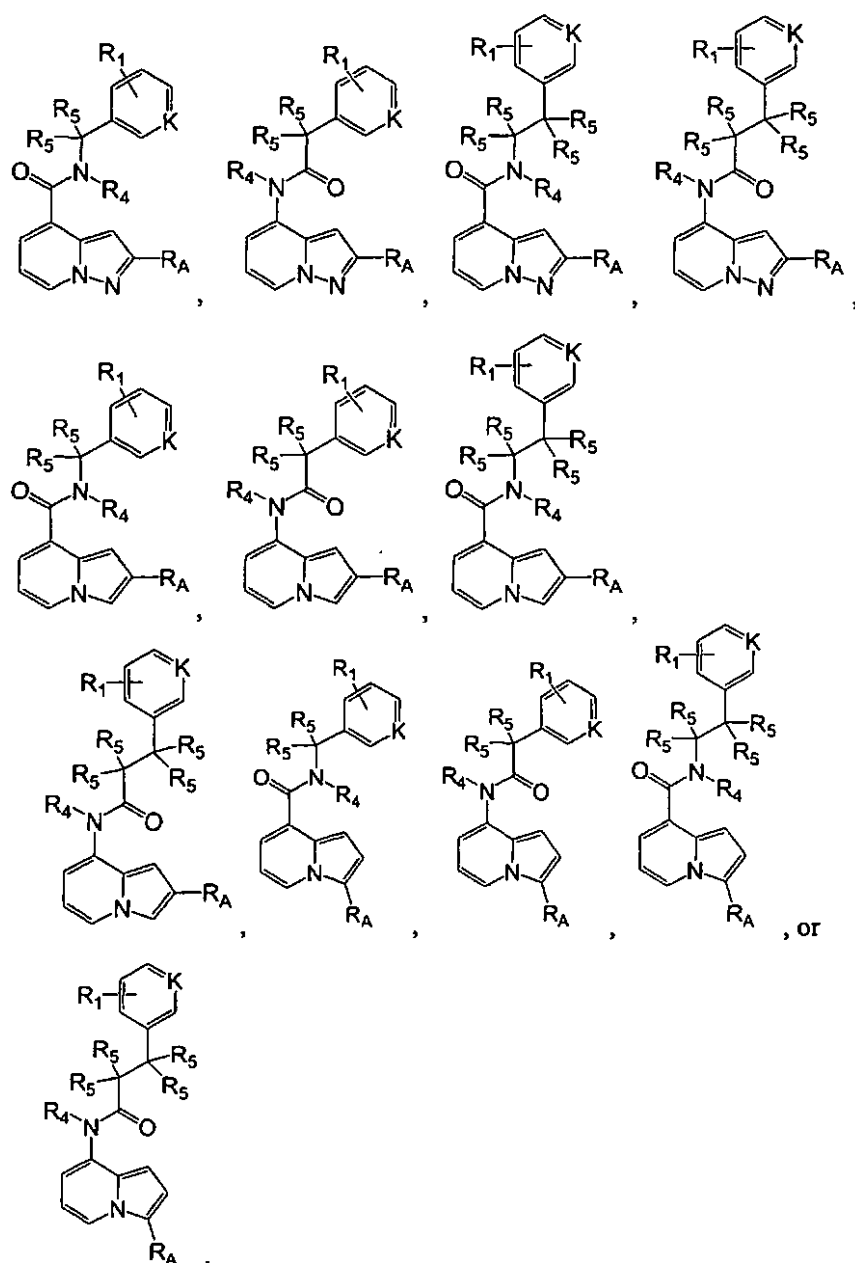
sustituyentes independientemente elegidos entre halógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo, C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y mono o di (alquil C₁-C₆)amino. Dentro de ciertos compuestos, -W-

X-Y es:





en donde  es un anillo carbocíclico o  heterocíclico de 5 a 7 miembros; es un heteroarilo de 5 o 6 miembros; R_1 representa de 0 a 2 sustituyentes escogidos independientemente entre halógeno, hidroxilo, ciano, amino, nitro, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , (cicloalquil C_3-C_7) alquilo C_0-C_4 , y mono o di-(alquil C_1-C_6) amino, o, dos sustituyentes representados por R_1 se toman conjuntamente para formar un anillo fusionado o espiro heterocíclico o carbocíclico de 3- a 7- miembros; cada R_5 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 o fenilo; o dos R_5 se toman conjuntamente para formar un cicloalquilo C_3-C_8 ; Q es CH_2 , CO, O, NH, S, SO o SO_2 ; y m es 0 o 1. Algunos de tales componentes satisfacen además la fórmula:



en donde K es CH o N. Será claro que cuando K es CH, el átomo de carbono en la posición K puede, pero no necesita, ser
 5 sustituido con un sustituyente representado por R_1 .

Los análogos representativos de amidas heteroarílicas proporcionados en el presente documento incluyen, pero no están limitados a, aquellas específicamente descritas en los Ejemplos 1-3. Será claro que los componentes específicos enumerados aquí
 10 son sólo representativos, y no pretenden limitar el campo de aplicación de la presente invención. Además, como se anotó anteriormente, todos los componentes de la presente invención

pueden estar presentes como ácido o base libres, o como una sal aceptable farmacéuticamente. También, otras formas tales como hidratos y profármacos de tales componentes son contemplados específicamente por la presente invención.

5 Dentro de ciertos aspectos de la presente invención, los análogos de amida heteroarílica proporcionados en el presente documento, alteran (modulan) la actividad del P2X₇, en forma detectable, como se determinó utilizando un ensayo tal como el ensayo citado en el ejemplo 4, en el presente
10 documento. Ensayos adicionales que pueden ser usados con este propósito incluyen ensayos que miden la liberación de IL-1 β ; ensayos que miden la captación de un colorante fluorescente que no permea la membrana tal como YO-PRO1; ensayos que miden la captación del amarillo iluminador; ensayos que miden la
15 captación de bromuro de etidio; y ensayos que usan imágenes de calcio para detectar la actividad del P2X₇; todos esos ensayos son bien conocidos en la técnica. Ciertos moduladores proporcionados en el presente documento modulan de manera detectable la actividad del P2X₇ a concentraciones
20 micromolares, a concentraciones nanomolares, o a concentraciones subnanomolares.

Como se nota por lo anterior, los compuestos que son antagonistas del P2X₇ son preferidos dentro de ciertas modalidades. Los valores de IC₅₀ para tales componentes pueden
25 ser determinados usando un ensayo estándar para movilización de calcio *in vitro* mediada por P2X₇, como se establece en el ejemplo 4. Brevemente, las células que expresan el P2X₇ son contactadas con un compuesto de interés y con un indicador de

concentración de calcio intracelular (e.g., un tinte sensible al calcio y que permea la membrana tal como Fluo-3, Fluo-4 o Fura-2 (Invitrogen, Carlsbad, CA), cada uno de los cuales produce una señal fluorescente cuando se fija al Ca^{++}). Tal

5 contacto es preferiblemente llevado a cabo por una o más incubaciones de las células en búfer o en medio de cultivo que contiene uno o ambos, compuesto e indicador, en solución. El contacto es mantenido por una cantidad suficiente de tiempo para permitir que el tinte entre en las células (e.g., 1-2

10 horas). Las células son lavadas o filtradas para remover el tinte en exceso y son luego puestas en contacto con un agonista del P2X_7 (e.g., ATP o 2'(3')-O-(4-benzoil-benzoil)adenosin 5'-trifosfato en, por ejemplo, una concentración igual al EC_{50} del agonista), y se mide la respuesta de la fluorescencia. Cuando

15 las células contactadas por el agonista son puestas en contacto con un compuesto que es antagonista del P2X_7 , la respuesta de fluorescencia es generalmente reducida en al menos 20%, preferiblemente al menos el 50% y más preferiblemente en al menos 80%, cuando se compara con células que son puestas en

20 contacto con el agonista en ausencia del compuesto de prueba. IC_{50} significa Concentración Inhibitoria al 50%, i.e., la concentración del compuesto que inhibe la actividad del receptor (e.g., P2X_7) en 50% en un ensayo. Nótese que un valor más bajo del IC_{50} para un compuesto en un receptor particular

25 corresponde al compuesto que exhibe más potencia en ese receptor, y los valores más altos del IC_{50} corresponden a menos potencia en ese receptor. En ciertas modalidades, los antagonistas del P2X_7 proporcionados en el presente documento

exhiben una actividad agonista no detectable en un ensayo *in vitro* de agonismo del P2X₇ a una concentración de compuesto igual al IC₅₀. Algunos de tales antagonistas exhiben una actividad agonista no detectable en un ensayo *in vitro* para agonismo del P2X₇ a una concentración de compuesto que es 100 veces más alta que el IC₅₀.

La actividad moduladora del P2X₇ puede también, o alternativamente, evaluarse usando un ensayo de alivio del dolor *in vivo* como se determina en el ejemplo 5. Los moduladores proporcionados en el presente documento tienen preferiblemente un efecto específico estadísticamente significativo sobre la actividad del P2X₇ dentro de tal ensayo funcional.

En ciertas modalidades, los moduladores preferidos son no sedantes. En otras palabras, una dosis de modulador que es el doble de la dosis mínima suficiente para lograr analgesia en un modelo animal para determinar el alivio del dolor (tal como el modelo mencionado en el ejemplo 5, en el presente documento) causa sólo sedación temporal (i.e., duradera por no más de la ½ del tiempo de lo que dura el alivio del dolor) o preferiblemente sedación no estadísticamente significativa en un modelo de ensayo de sedación en animales (usando el método descrito por Fitzgerald et al. (1988) Toxicology 49(2-3):433-9). Preferiblemente, una dosis que es cinco veces la dosis mínima suficiente para producir analgesia no produce una sedación estadísticamente significativa. Más preferiblemente, un modulador proporcionado en el presente documento no produce sedación en dosis intravenosas de menos de 25 mg/kg

(preferiblemente menos de 10 mg/kg) o en dosis orales de menos de 140 mg/kg (preferiblemente menos de 50 mg/kg, más preferiblemente menos de 30 mg/kg).

Si se desea, los compuestos mencionados aquí mismo pueden ser evaluados para ciertas propiedades farmacológicas incluyendo, pero no limitadas a: biodisponibilidad oral (los compuestos preferidos son biodisponibles oralmente en la medida que permitan las concentraciones terapéuticamente efectivas del compuesto a dosis orales de menos de 140 mg/kg, preferiblemente menos de 50 mg/kg, más preferiblemente menos de 30 mg/kg, aún más preferiblemente de menos de 10 mg/kg, todavía más preferiblemente de menos de 1 mg/kg y mucho más preferiblemente de menos de 0,1 mg/kg), toxicidad (un compuesto preferido es no tóxico cuando una cantidad terapéuticamente efectiva es administrada a un sujeto), efectos colaterales (un compuesto preferido produce efectos colaterales comparables a los de un placebo cuando se administra una cantidad terapéuticamente efectiva a un sujeto), fijación en seroproteína y vida media *in vitro* e *in vivo* (un compuesto preferido exhibe una vida-media *in vivo* que permite una dosificación de no más que Q.I.D., preferiblemente una dosificación de T.I.D., más una preferiblemente dosificación de B.I.D. y lo más preferiblemente dosificación de una-vez-al-día). Además, puede ser deseable seleccionar componentes con penetración diferencial de la barrera hematoencefálica. Para los moduladores usados para tratar el dolor o enfermedad neurodegenerativa mediante la modulación de la actividad del P2X₇ en el CNS, se prefiere penetración alta de la barrera hematoencefálica, tal que las

dosis orales diarias totales, como se describió anteriormente, proporcionen tal modulación en el CNS hasta un punto terapéuticamente efectivo, mientras que los compuestos que exhiben penetración baja de la barrera hematoencefálica que resultan en niveles cerebrales bajos de los moduladores pueden preferirse para tratar el dolor mediado por nervios periféricos o ciertas enfermedades inflamatorias periféricas (e.g., artritis reumatoide). Preferiblemente tales componentes de baja penetración de la barrera hematoencefálica a tales dosis, no proporcionan niveles cerebrales (e.g., CSF) de compuesto suficientes para modular la actividad del P2X₇ en un grado terapéuticamente o clínicamente efectivo. Los ensayos de rutina que son bien conocidos en la técnica pueden ser usados para evaluar estas propiedades e identificar los compuestos superiores para un uso particular. Por ejemplo, los ensayos usados para predecir la biodisponibilidad incluyen el transporte a través de las células intestinales humanas de capa monomolecular, incluyendo las células de capa monomolecular Caco-2. La penetración de la barrera hematoencefálica de un compuesto en humanos puede ser predicha a partir de los niveles cerebrales del compuesto en animales de laboratorio a los que se les ha dado el compuesto (e.g., intravenoso). La fijación de seroproteína puede predecirse a partir de los ensayos de fijación en albúmina. La vida-media del compuesto es inversamente proporcional a la frecuencia de dosificación de un compuesto. Las vidas-medias *in vitro* de los compuestos pueden ser predichas a partir de los ensayos de vida-media microsómica como se describe, por ejemplo, dentro del Ejemplo 7 de la

Publicación de la Solicitud de Patente de los EE. UU. No. 2005/0070547.

Como se anotó anteriormente, los compuestos preferidos proporcionados en el presente documento no son tóxicos. En general, el término "no tóxico" debe ser entendido en un sentido relativo y se pretende que se refiera a cualquier sustancia que ha sido aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. ("FDA") para administrarla a mamíferos (preferiblemente humanos) o, en consonancia con el criterio establecido, es susceptible de aprobación por la FDA para administrarla a mamíferos (preferiblemente humanos). Además, un compuesto no tóxico altamente preferido generalmente satisface uno o más de los siguientes criterios: (1) no inhibe sustancialmente la producción celular del ATP; (2) no prolonga significativamente los intervalos QT cardíacos; (3) no causa agrandamiento sustancial del hígado, o (4) no causa liberación sustancial de enzimas hepáticas.

Como se usa en el presente documento, un compuesto que no inhibe sustancialmente la producción del ATP celular es un compuesto que satisface el criterio definido en el ejemplo 8 de la Publicación de Solicitud de Patente de los EE. UU. No. 2005/0070547. En otras palabras, las células tratadas como se describe aquí mismo con 100 μ M de tal componente exhiben niveles ATP que son por lo menos el 50% de los niveles de ATP detectados en células no tratadas. En modalidades mucho más preferidas, tales células exhiben niveles de ATP que son por lo menos el 80% de los niveles detectados en células no tratadas.

Un compuesto que no prolonga significativamente los intervalos QT cardíacos es un compuesto que no tiene como resultado una prolongación estadísticamente significativa de los intervalos QT cardíacos (según se determina por electrocardiografía) en cobayas, minicobayas o perros que están bajo administración de una dosis que produce una concentración en suero igual a la del EC_{50} o IC_{50} para el compuesto. En ciertas modalidades preferidas, dosis de 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1, 5, 10, 40 o 50 mg/kg administradas parentalmente u oralmente tiene como resultado una prolongación estadísticamente significativa de los intervalos QT cardíacos.

Un compuesto no causa agrandamiento sustancial del hígado si el tratamiento diario de roedores de laboratorio (e.g., ratones o ratas) por 5-10 días con una dosis que produce una concentración en suero igual a la del EC_{50} e IC_{50} para el compuesto tiene como resultado un incremento de la relación de peso entre el hígado y el cuerpo que no sea más del 100% por encima de las pruebas de control. En modalidades de mayor preferencia, tales dosis no causan agrandamiento del hígado de más del 75% o 50% por encima de las prueba de control. Si se usan mamíferos no roedores (e.g., perros), tales dosis no deberían tener como resultado un incremento de la relación de peso entre el hígado y el cuerpo de más (sic) del 50%, preferiblemente no más del 25% y más preferiblemente no más del 10% por encima de las pruebas de control sin tratamiento. Las dosis preferidas dentro de tales ensayos incluyen 0,01, 0,05, 0,1, 1, 5, 10, 40, o 50 mg/kg administradas parental u oralmente.

Similarmente, un compuesto no promueve una liberación sustancial de la encimas hepáticas si la administración del doble de la dosis mínima que produce una concentración de suero igual a la del EC_{50} o IC_{50} del P2X₇, para el compuesto no eleva los niveles en el suero del ALT, LDH o AST en animales de laboratorio (e.g., roedores) por más del 100% por encima de las pruebas de control con tratamiento simulado. En modalidades mucho más preferidas, tales dosis no elevan tales niveles en suero en más de 75% o 50% por encima de las pruebas de control.

Alternativamente, un compuesto no promueve una liberación sustancial de enzimas hepáticas si, en un ensayo para hepatocitos *in vitro*, las concentraciones (en medios de cultivo u otras tales soluciones que se ponen en contacto y se incuban con hepatocitos *in vitro*) que son iguales a EC_{50} o IC_{50} para el compuesto, no causan una liberación detectable de cualquiera de tales enzimas del hígado en medios de cultivo por encima de los niveles básicos observados en el medio en pruebas de control para células con tratamiento simulado. En modalidades mucho más preferidas, no hay liberación detectable de ninguna de tales enzimas hepáticas en el medio de cultivo por encima de los niveles básicos cuando tales concentraciones del componente quintuplican, y preferiblemente decuplican el EC_{50} o el IC_{50} para el compuesto.

En otras modalidades, algunos compuestos preferidos no inhiben o inducen las actividades de la enzima microsómica P450 en el citocroma, tal como la actividad CYP1A2, actividad CYP2A6, actividad CYP2C9, actividad CYP2C19, actividad CYP2D6, actividad CYP2E1 o actividad CYP3A4 a una concentración igual a

la EC₅₀ o IC₅₀ para el compuesto en P2X₇.

Algunos compuestos preferidos no son clastogénicos (e.g., como se determinó usando un ensayo con micronúcleos de células precursoras de eritrocitos en ratones, un ensayo con micronúcleos Ames, un ensayo con micronúcleos en espiral o similares) a una concentración igual a la EC₅₀ o IC₅₀ para el componente. En otras modalidades, ciertos compuestos preferidos no inducen un intercambio de cromátidas idénticas (e.g., en células de ovario de hámster Chino) a tales concentraciones.

10 Para propósitos de detección, como se discute en detalle más adelante, los moduladores proporcionados en el presente documento pueden ser marcados con isótopos o con radio. La sustitución con isótopos pesados tales como el deuterio (i.e., ²H) puede permitir ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo incremento de vida-media in vivo o requerimientos de dosis reducidas y, por tanto, puede ser preferida en algunas circunstancias.

PREPARACIÓN DE ANÁLOGOS DE AMIDA HETEROARÍLICA

Los análogos de amidas heteroarílicas pueden generalmente ser preparados usando métodos para síntesis estándar. Las materias primas están comercialmente disponibles de proveedores tales como Sigma-Aldrich Corp. (St. Louis, MO), o pueden ser sintetizadas a partir de precursores disponibles comercialmente usando protocolos establecidos. A manera de ejemplo, se puede usar una ruta para síntesis similar a aquella mostrada en cualquiera de los siguientes Esquemas, junto con métodos para síntesis conocidos en la técnica de química orgánica de

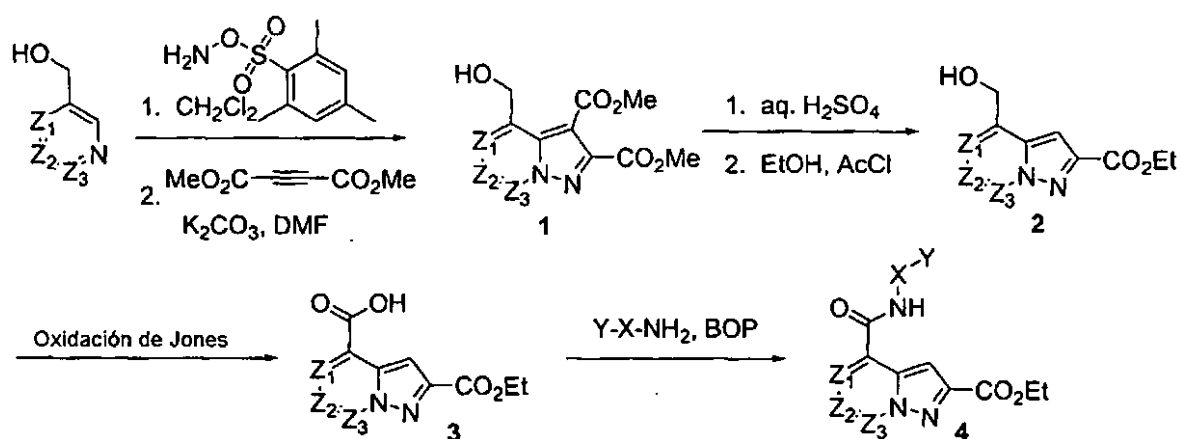
síntesis. En algunos casos, pueden ser requeridos grupos protectores durante la preparación. Tales grupos protectores pueden ser removidos por métodos bien conocidos para aquellos con experiencia corriente en la técnica, tales como los métodos descritos en Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (2nd Edition, John Wiley & Sons, 1991). En algunos casos, se pueden efectuar transformaciones orgánicas adicionales empleando métodos bien conocidos para aquellos con experiencia corriente en la técnica, tales como los métodos descritos en Richard C. Larock, "Comprehensive Organic Transformation," (VCH Publisher, Inc. 1989). Cada variable en los siguientes Esquemas se refiere a cualquier grupo consistente con la descripción de los componentes proporcionados en el presente documento. Las condiciones de reacción representativas para uso dentro de los siguientes esquemas son proporcionadas en los Ejemplos.

Algunas abreviaciones usadas en los siguientes Esquemas y en otras partes del presente documento incluyen:

Ac	acetil
20 ac.	acuoso(a)
ACN	acetonitrilo
BOP	benzoatrizol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
	hexafluorofosfato
Bu	butil
25 δ	cambio químico
DCM	diclorometano

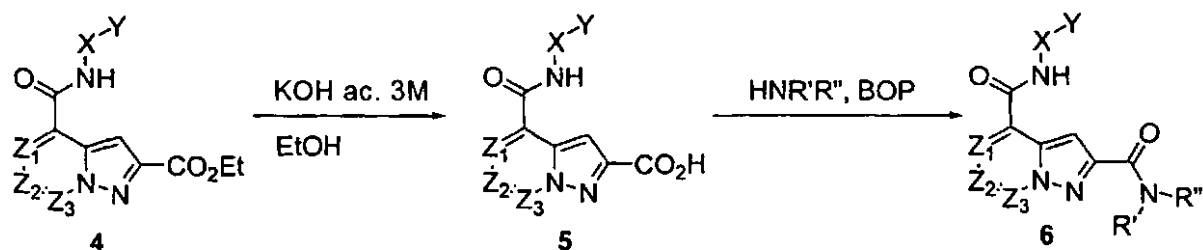
	DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	Et	etil
5	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	h	hora(s)
	^1H NMR	resonancia magnética nuclear de protones
	Hz	hertz
10	iPr	isopropilo
	MeOH	metanol
	min	minutos(s)
	Ms	metansulfonilo
	(M+1)	masa+1
15	Ph_3P	trifenilfosfina
	PTLC	cromatografía de capa delgada preparativa
	t.a.	temperatura ambiente
	TEA	triethylamina
	TFA	ácido trifluoroacético
20	THF	tetrahidrofurano

Esquema I

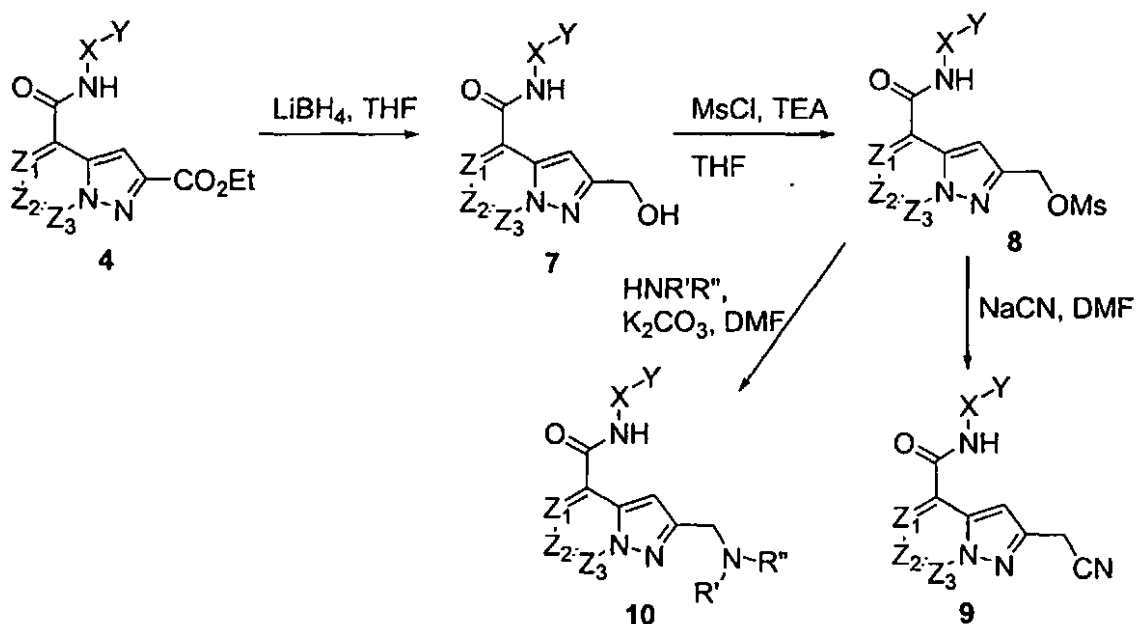


En el Esquema I, el éster dimetílico 1 de ácido dicarboxílico es preparado por la reacción del análogo de 3-piridilcarbonilo con *O*-mesitilensulfonilhidroxilamina en presencia de éster dimetílico del ácido acetileno dicarboxílico. La reacción de 1 con H_2SO_4 acuoso produce el análogo del ácido 4-hidroximetilpirazol[1,5-*a*]piridin-2-carboxílico, el cual es convertido al éster etílico 2 por reacción con cloruro de acetilo en etanol absoluto. La oxidación de 2 con el reactivo de Jones produce ácido carboxílico 3, el cual es convertido a la amida 4 por reacción con una amina apropiada en presencia de BOP.

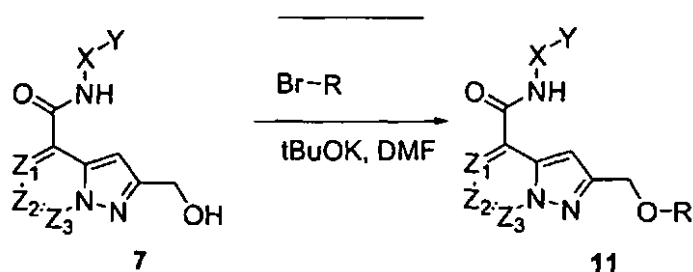
Esquema II



En el Esquema II, el éster 4 es hidrolizado para dar el ácido carboxílico 5. La amida 6 se prepara por reacción con una amina apropiada en presencia de BOP.

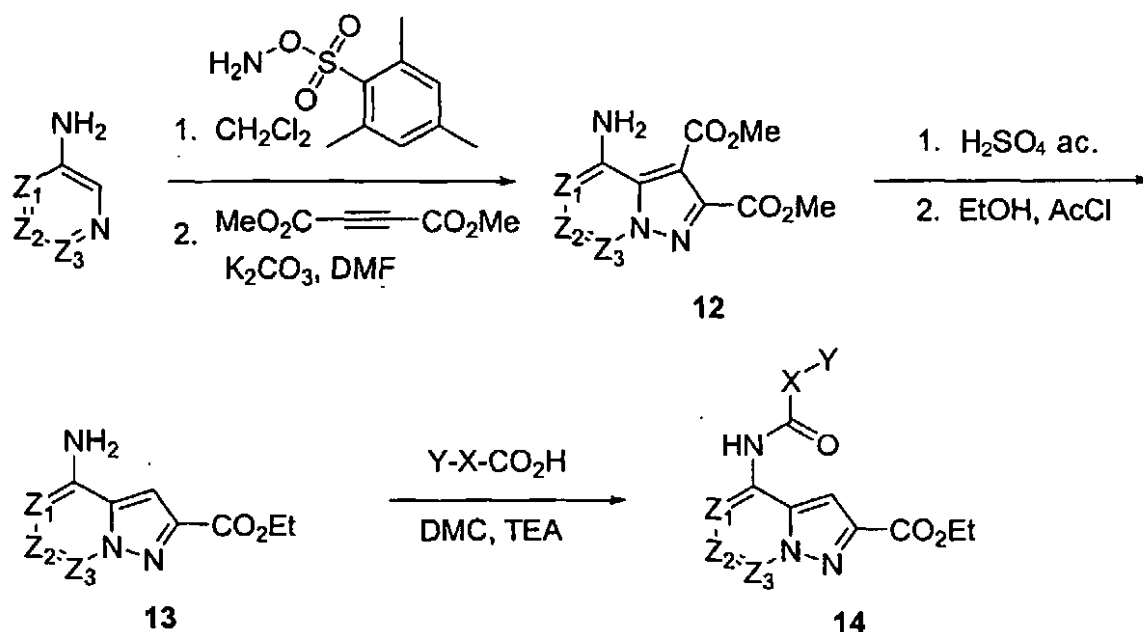
Esquema III

En el Esquema III, el éster **4** es reducido al alcohol **7**, el cual se convierte a mesilato **8**. El mesilato **8** se usa luego para generar la amina **10** por reacción con una amina apropiada en presencia de carbonato de potasio, o el derivado cianometilo **9** por reacción con cianuro de sodio.

Esquema IV

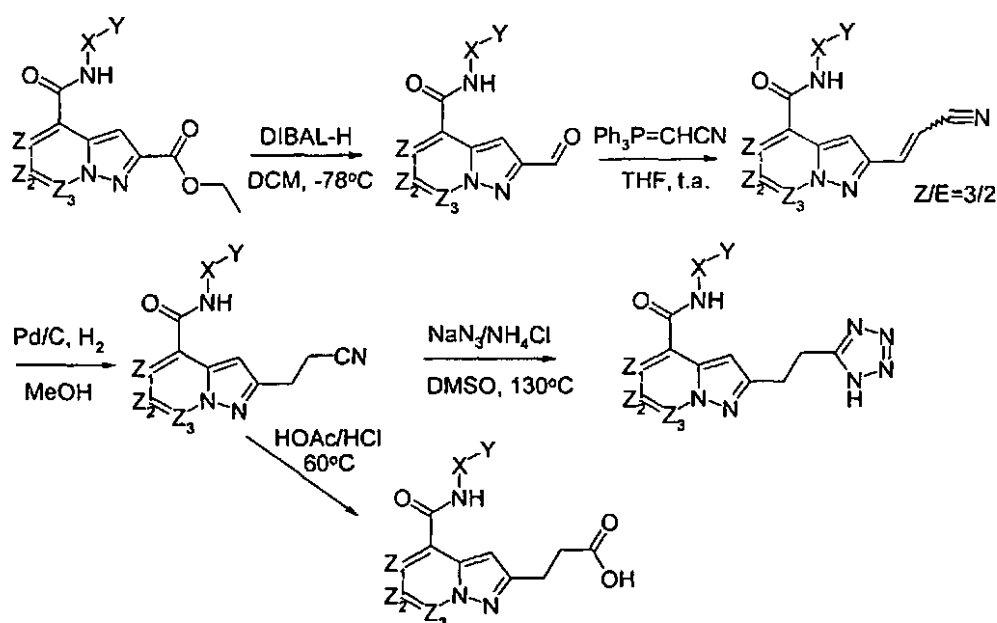
El Esquema IV ilustra la conversión del alcohol **7** a cualquiera de las variedades de partes de éter, vía reacción con el reactivo bromado apropiado.

Esquema V



En el esquema V, el éster dimetílico 12 del ácido dicarboxílico es preparado por reacción del análogo de 3-aminopiridina con *O*-mesitilensulfonilhidroxilamina. La reacción de 12 con H_2SO_4 acuoso produce análogo del ácido 4-aminopirazol[1,5-*a*]piridin-2-carboxílico 13, el cual se convierte a la amina 14 por reacción con un ácido carboxílico apropiado.

Esquema VI

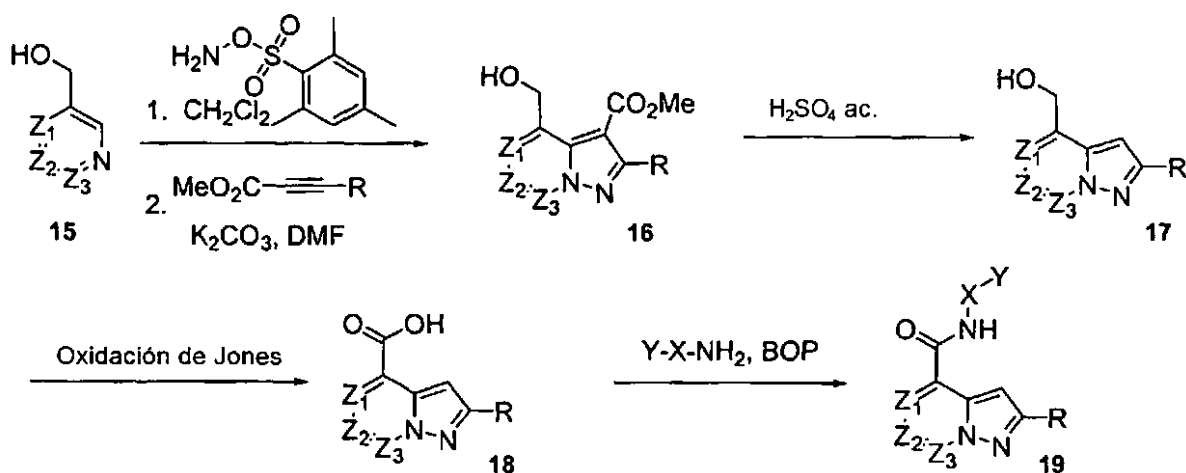


El esquema VI ilustra la síntesis de algunos compuestos

representativos de Fórmula I a partir del éster 4, discutido anteriormente. El derivado de formilo se genera por reacción con DIBAL, y es convertido al derivado cianovinilo (una mezcla de los isómeros Z y E) usando $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCN}$. Los isómeros pueden separarse usando técnicas estándar. La reducción del compuesto de cianovinilo (e.g., con Pd/C y 1 atm H_2) produce el derivado de cianoetilo, el cual puede convertirse a una variedad de compuestos, incluyendo el ácido carboxílico y los compuestos de tetrazoliletilo ilustrados.

10

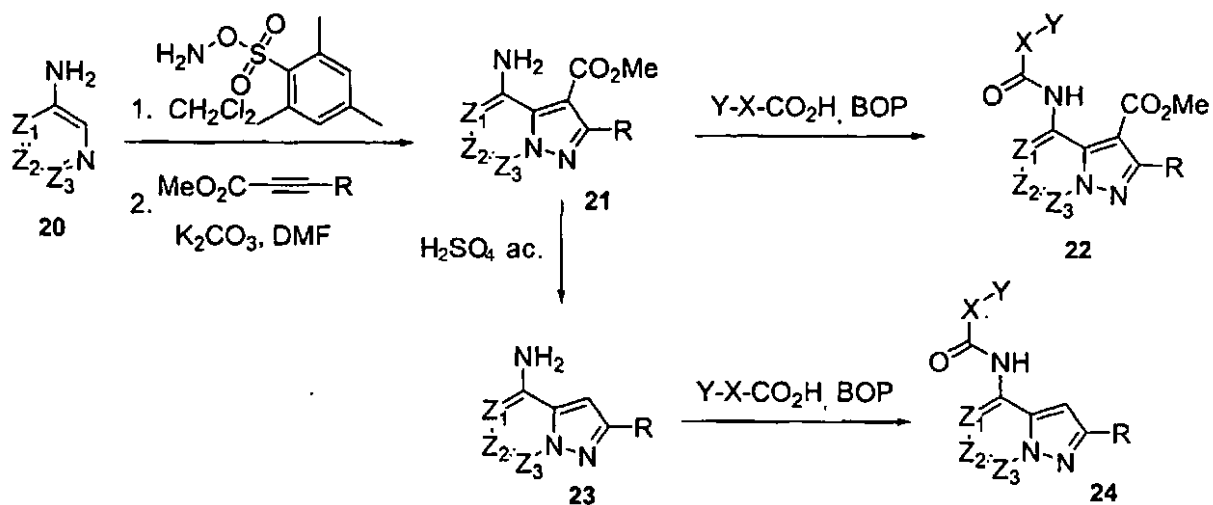
Esquema VII



En el Esquema VII, el éster metílico de ácido carboxílico 16 es preparado por reacción del análogo de 3-piridilcarbonilo 15 con *O*-mesitilenosulfonilhidroxilamina en presencia de un derivado de éster propargílico, en donde R es hidrógeno o cualquier grupo apropiado tal como alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente. La reacción de 16 con H_2SO_4 acuoso produce la 4-hidroximetilpirazol[1,5-a]piridina 17. La oxidación de 17 con el reactivo de Jones produce el ácido carboxílico 18, el cual es convertido a amida 19 por reacción

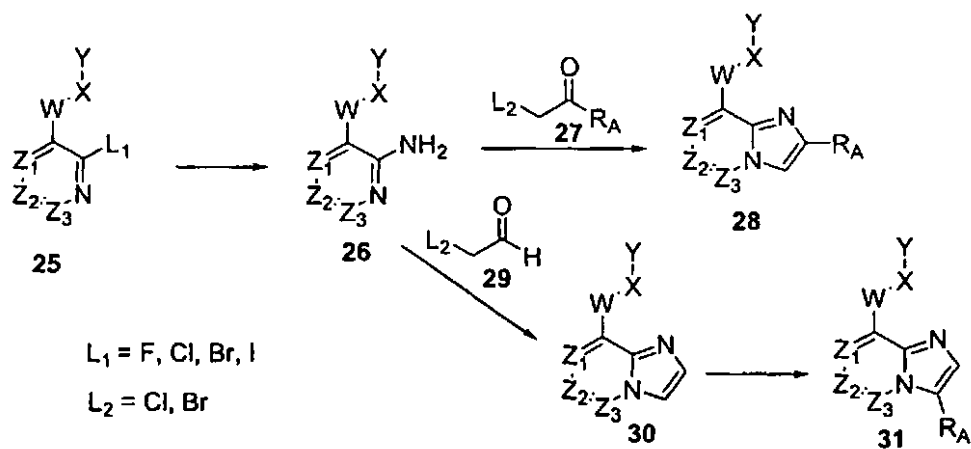
con una amina apropiada en presencia de BOP.

Esquema VIII



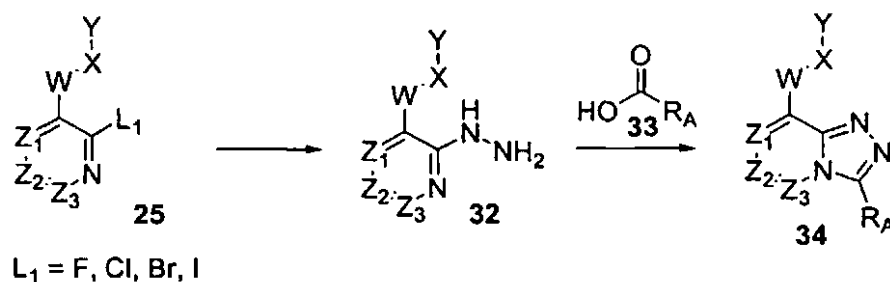
En el Esquema VIII, el éster metílico de ácido carboxílico
 5 21 es preparado por reacción del análogo de 3-aminopiridina 20
 con O-mesitilenosulfonilhidroxilamina en presencia de un
 derivado de propargilato de metilo. La reacción de 21 con H_2SO_4
 acuoso produce el análogo 23 del ácido 4-aminopirazol[1,5-a
]piridin-2-carboxílico, el cual es convertido a la amida 24 por
 10 reacción con un ácido carboxílico apropiado. Alternativamente
 se puede hacer reaccionar el 21 directamente con un ácido
 carboxílico apropiado para dar la amida 22.

Esquema IX



En el Esquema IX, un haluro heterocíclico que contiene nitrógeno 25 es convertido al aminoheterociclo 26 usando cualquier método apropiado, tal como amoníaco en EtOH a t.a. o a temperatura elevada. El amino heterociclo 26 se hace reaccionar con un compuesto halocarbonilo alfa para dar el imidazoheterociclo sustituido 28. El haloaldehído alfa 29 se hace reaccionar con el aminoheterociclo 26 para dar el heterociclo imidazo no sustituido 30, que puede ser convertido subsecuentemente a imidazoheterociclo sustituido 31 por sustitución electrofílica de la funcionalidad del imidazo (e.g., vía bromación para dar el bromuro), el cual puede ser convertido al imidazoheterociclo 31 deseado.

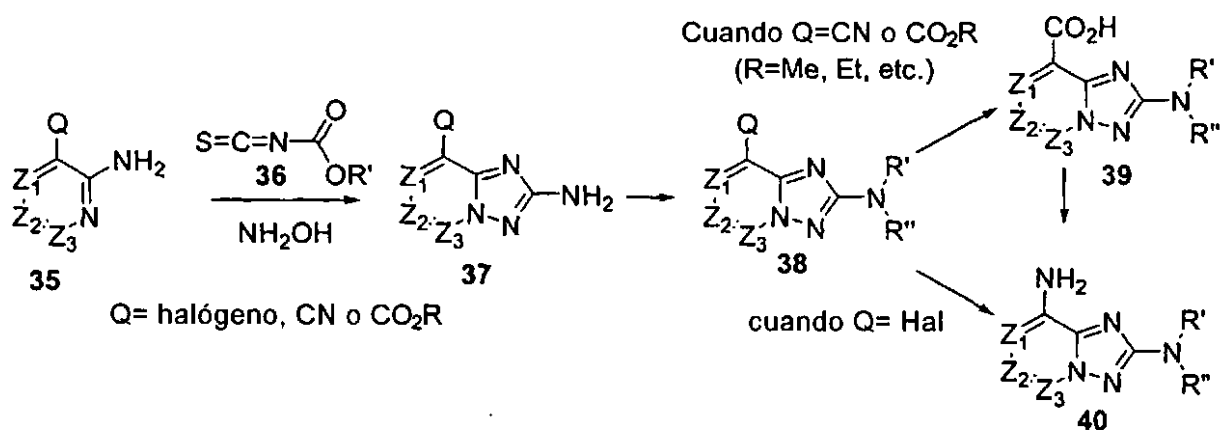
Esquema X



15

En el Esquema X, un haluro heterocíclico que contiene nitrógeno 25 es convertido a hidrazinoheterociclo 32 usando un método apropiado, tal como, por ejemplo, reaccionando hidrazina en EtOH a t.a. o a temperatura elevada. El intermedio 32 es convertido a triazolheterociclo 34 por reacción con el ácido 33 sin solvente o con solvente a t.a. o a temperatura elevada.

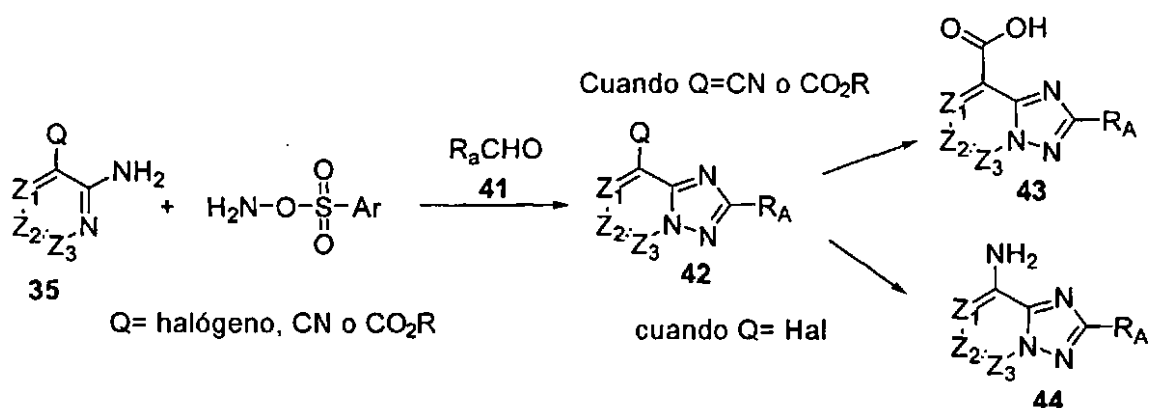
Esquema XI



En el Esquema XI, el 35 se hace reaccionar con el isotiocianato 36 para formar el 37. La amina primaria en el compuesto 37 puede ser de mono o di alilo o acilo para dar el componente 38. La hidrólisis de 38 (cuando Q es CN o éster) bajo condiciones ácidas da 39. Alternativamente, si Q es un halógeno, el tratamiento de 38 con amoníaco da el 40. El 39 y el 40 se convierten fácilmente en compuestos de Fórmula I como se ilustró anteriormente.

10

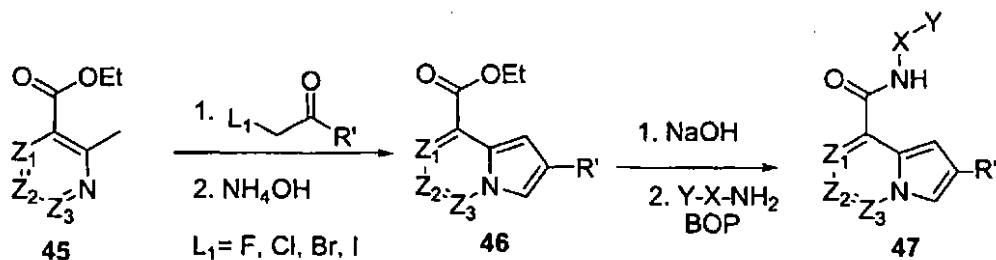
Esquema XII



En el Esquema XII, se hace reaccionar el 35 con, por ejemplo, O-mesitilensulfonilhidroxilamina a t.a. El aldehído 41 y KOH acuoso se adicionan luego para dar el intermedio 42. La hidrólisis de 42 (cuando Q es CN o un éster) bajo condiciones ácidas da 43. Alternativamente, si Q es halógeno, el

tratamiento de 42 con amoníaco da 44. El 43 y el 44 son fácilmente convertidos en compuestos de Fórmula I según se ilustra arriba.

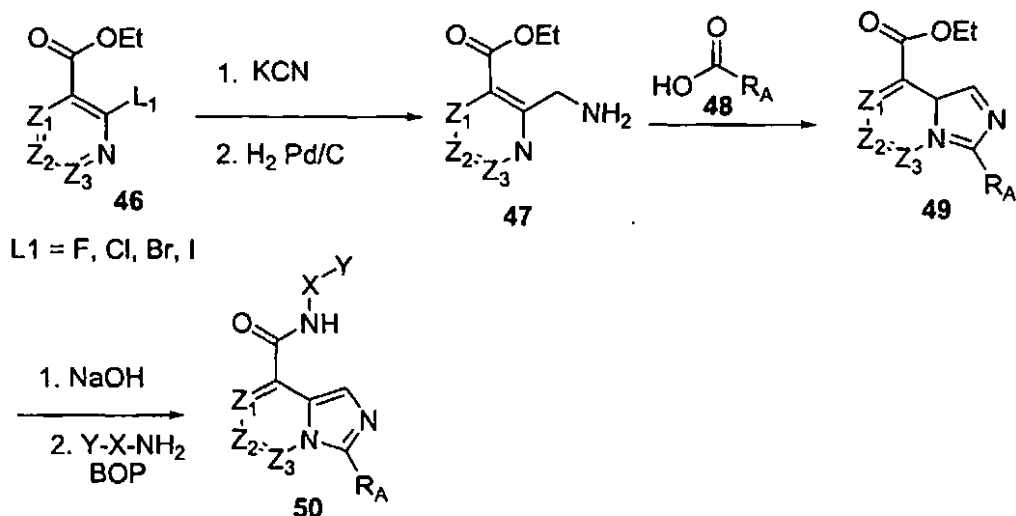
Esquema XIII



5

En el Esquema XIII, el éster del ácido carboxílico de un heterociclo con nitrógeno sustituido por metilo se hace reaccionar con un compuesto alfa-halocarbonilo y la porción intermedia es tratada con hidróxido de amonio para dar el éster 46. Este es convertido a compuesto objetivo 47 a través de condiciones estándar.

Esquema XIV



En el Esquema XIV, el haluro de un heterociclo que contiene un nitrógeno halogenado 46 se hace reaccionar con cianuro de potasio y el nitrilo resultante se somete a

15

hidrogenación para dar el 47. El 47 es condensado con el ácido 48 para dar el heterociclo 49, el cual es convertido a 50 por los métodos descritos en el presente documento.

En ciertas modalidades, un compuesto proporcionado en el presente documento puede contener uno o más átomos de carbono asimétricos, de tal manera que el compuesto puede existir en diferentes formas estereoisoméricas. Tales formas pueden ser, por ejemplo, racematos o formas ópticamente activas. Como se mencionó anteriormente, todos los estereoisómeros están abarcados por la presente invención. Aun así, puede ser deseable obtener enantiómeros sencillos (i.e., formas activas ópticamente). Los métodos estándar para preparar enantiómeros sencillos incluyen síntesis asimétricas y resolución de los racematos. La resolución de los racematos puede ser llevada a cabo, por ejemplo, por métodos convencionales tales como la cristalización en presencia de un agente para la resolución, o usando cromatografía, por ejemplo, una columna quiral HPLC.

Los compuestos pueden ser marcados con radio efectuando sus síntesis con el empleo de precursores que contienen por lo menos un átomo que es un radioisótopo. Cada radioisótopo es preferiblemente carbono (e.g., ^{14}C), hidrógeno (e.g., ^3H), azufre (e.g., ^{35}S) o yodo (e.g., ^{125}I). Los compuestos marcados con tritio pueden también ser preparados catalíticamente vía intercambio catalizado por platino en ácido acético con tritio; intercambio catalizado por ácido en ácido trifluoroacético con tritio; o, intercambio con catalizador heterogéneo con tritio gaseoso usando el compuesto como sustrato. Además, algunos precursores pueden ser sometidos al intercambio halógeno -

tritio con tritio gaseoso; reducción de enlaces no saturados con tritio gaseoso; o, reducción usando borotrituro de sodio, según sea apropiado. La preparación de compuestos marcados con radio puede ser llevada a cabo convenientemente mediante un proveedor de radioisótopos especializado en síntesis según especificaciones de los compuestos sonda marcados con radio.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

La presente invención también provee composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos proporcionados en el presente documento, junto con por lo menos un portador aceptable fisiológicamente o excipiente. Las composiciones farmacéuticas puede contener, por ejemplo, uno o más entre agua, búferes (e.g., bicarbonato de sodio, salina neutra regulada, o salina regulada con fosfato), etanol, aceite mineral, aceite vegetal, dimetilsulfóxido, carbohidratos (e.g., glucosa, manosa, sacarosa, almidón, manitol o dextranos), proteínas, adyuvantes, polipéptidos, o amino ácidos tales como la glicina, antioxidantes, agentes quelantes tales como el EDTA o glutatión y/o preservativos. Además, otros ingredientes activos pueden (pero no necesitan) ser incluidos en las composiciones farmacéuticas provistas en el presente documento.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser formuladas para cualquiera forma adecuada de administración, incluyendo, por ejemplo, administración tópica, oral, nasal, rectal, vaginal o parental. El término parental como se usa en la presente incluye inyección subcutánea, intradérmica, intravascular

(e.g., intravenosa), intramuscular, espinal, intracraneal, intratecal e intraperitoneal, así como también cualquier técnica similar de inyección o infusión. En algunas modalidades, las composiciones pueden ser preparadas como supositorios. En otras modalidades, se prefieren las composiciones adecuadas para uso oral. Tales composiciones incluyen, por ejemplo, tabletas, comprimidos, grageas, suspensiones en agua o en aceite, polvos dispersables o gránulos, emulsión, cápsulas duras o suaves, o jarabes o elíxires. Dentro de otras modalidades, las composiciones farmacéuticas pueden ser formuladas como un liofilizado. La formulación para administración tópica puede ser preferida bajo ciertas condiciones (e.g., en el tratamiento de trastornos de la piel tales como quemaduras o prurito). La formulación para administración directa en la vejiga (administración intravesicular) puede ser preferida para el tratamiento de la incontinencia urinaria y una vejiga hiperactiva.

Las composiciones propuestas para uso oral pueden además contener uno o más componentes tales como agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y/o agentes preservantes con el objeto de proveer preparaciones de buena presentación y buen sabor. Las tabletas contienen el ingrediente activo en combinación con excipientes aceptables fisiológicamente que son adecuados para la fabricación de las tabletas. Tales excipientes incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes (e.g., carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio), granuladores y agentes desintegrantes (e.g., almidón de maíz o ácido

algínico), agentes aglutinantes (e.g., almidón, gelatina o acacia) y agentes lubricantes (e.g. estearato de magnesio, ácido esteárico o talco). A las tabletas se les puede dar forma usando técnicas estándar, incluyendo granulación en seco, 5 compresión directa y granulación en humedad. Las tabletas pueden ser no recubiertas o pueden ser recubiertas mediante técnicas conocidas.

Las formulaciones para uso oral pueden ser presentadas también como cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente 10 activo es mezclado con un diluyente sólido inerte (e.g., carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín), o como cápsulas de gelatina suave en donde el ingrediente activo es mezclado con agua o en un medio oleoso (e.g., aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva).

15 Las suspensiones acuosas contienen el(los) material(es) activo(s) en combinación con excipientes apropiados, tales como agentes para suspensión (e.g., carboximetilcelulosa de sodio. Metilcelulosa, hidropropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia); y agentes 20 dispersantes o humectantes (e.g., fosfátidos de ocurrencia natural tales como la lecitina, productos de la condensación de un óxido alquileo con ácidos grasos tales como el estearato de polioxietileno, productos de la condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga tales como 25 heptadecaetilenoxicetanol, productos de la condensación del óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tales como polioxietilen sorbitan

monooleato, o productos de la condensación del óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol tales como polietilen sorbitan monooleato). Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más
5 preservativos, tales como etil o n-propil p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes, y/o uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones en aceite pueden ser formuladas mediante
10 la suspensión del (de los) ingrediente(s) activo(s) en un aceite vegetal (e.g., aceite de arachis, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco) o en un aceite mineral tal como la parafina líquida. Las suspensiones en aceite también pueden contener un agente espesante tal como la cera de abejas,
15 parafina sólida o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes tales como aquellos definidos anteriormente, y/o los agentes saborizantes pueden ser adicionados para proveer preparados orales agradables al paladar. Tales suspensiones pueden ser preservadas mediante la adición de un antioxidante como el
20 ácido ascórbico.

Los polvos que se pueden dispersar y los gránulos adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por adición de agua proveen el ingrediente activo en combinación con un agente dispersante o un agente humectante, un agente
25 para la suspensión y uno o más preservativos. Los agentes para la dispersión o los agentes humectantes y los agentes para la suspensión se ejemplifican por aquellos ya mencionados anteriormente. Excipientes adicionales, tales como

edulcorantes, saborizantes y agentes colorantes, pueden también estar presentes.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser formuladas también como emulsiones de aceite-en-agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal (e.g., aceite de oliva o aceite de arachis), un aceite mineral (e.g., parafina líquida) o una combinación de los mismos. Los agentes emulsificantes adecuados incluyen gomas de ocurrencia natural (e.g., goma de acacia o goma tragacanto), fosfátidos de ocurrencia natural (e.g., lecitina de grano de soya y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol), anhídridos (e.g., sorbitan monooleato) y productos de condensación de ésteres parciales derivados a partir de ácidos grasos y hexitol con óxido de etileno (e.g., polioxietilen sorbitan monooleato). Una emulsión puede también contener uno o más agentes edulcorantes y/o saborizantes.

Los jarabes y elíxires pueden ser formulados con agentes edulcorantes, tales como glicerol, glicol propileno, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones pueden también comprender uno o más emolientes, preservativos, agentes saborizantes y/o agentes colorantes.

Las formulaciones para administración tópica comprenden típicamente un vehículo tópico combinado con agente(s) activo(S), con o sin componentes adicionales. Vehículos tópicos apropiados y componentes adicionales son bien conocidos en la técnica, y será aparente que la elección de un vehículo dependerá en la forma física en particular y el modo de

liberación. Los vehículos tópicos incluyen agua; solventes orgánicos tales como alcoholes (e.g., etanol, alcohol isopropílico) o glicerina; glicoles (e.g., butileno, isopreno o propilen glicol); alcoholes alifáticos (e.g., lanolina);
5 mezclas de agua y solventes orgánicos y mezclas de solventes orgánicos tales como alcohol y glicerina; materiales basados en lípidos tales como aceites grasos, acilgliceroles (incluyendo aceites, tal como el aceite mineral, y grasas de origen natural o sintético), fosfoglicéridos, esfingolípidos y ceras;
10 materiales basados en proteínas tales como el colágeno y la gelatina; materiales basados en silicona (tanto no volátiles como volátiles); y materiales basados en hidrocarburos tales como las micro esponjas y las matrices poliméricas. Una composición puede además incluir uno o más componentes
15 adaptados para mejorar la estabilidad o efectividad de la formulación aplicada, tales como los agentes estabilizadores, agentes para suspensión, agentes emulsificantes, ajustadores de viscosidad, agentes gelificantes, preservativos, antioxidantes, potenciadores para penetración en la piel, humectantes y
20 materiales de liberación sostenida. Ejemplos de tales componentes son descritos en Martindale-The Extra Pharmacopoeia (Pharmaceutical Press, London 1993) y *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA (2005). Las formulaciones pueden
25 comprender microcápsulas, tales como microcápsulas de hidroximetilcelulosa o microcápsulas de gelatina, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas o nanocápsulas.

Una formulación tópica puede ser preparada en cualquiera de una variedad de formas físicas incluyendo, por ejemplo, sólidos, pastas, pomadas, cremas, espumas, lociones, geles, polvos, líquidos acuosos y emulsiones. La apariencia física y viscosidad de tales formas aceptables farmacéuticamente puede ser gobernada por la presencia y cantidad de emulsificante(es) y ajustador(es) de viscosidad presentes en la formulación. Los sólidos son generalmente firmes y no vertibles y comúnmente son formulados en barras o en etiquetas adhesivas, o en forma particulada; los sólidos pueden ser opacos o transparentes, y opcionalmente pueden contener solventes, emulsificantes, humectantes, emolientes, fragancias, tinturas/colorantes, preservativos y otros ingredientes activos que aumentan o potencian la eficacia del producto final. Las cremas y lociones son a menudo similares entre ellas, y difieren principalmente en su viscosidad; tanto las cremas como las lociones pueden ser opacas o transparentes, y a menudo contienen emulsificantes, solventes, y agentes para ajustar la viscosidad, así como también humectantes, emolientes, fragancias, tinturas/colorantes, preservativos y otros ingredientes activos que aumentan o potencian la eficacia del producto final. Los geles pueden ser preparados con un rango de viscosidades, desde espesos o de viscosidad alta hasta delgados o de viscosidad baja. Estas formulaciones, como aquellas de las lociones y cremas, pueden contener también solventes, emulsificantes, humectantes, emolientes, fragancias, tinturas/colorantes, preservativos y otros ingredientes activos que aumentan o potencian la eficacia del producto final. Los líquidos son más

delgados que las cremas, lociones o geles y a menudo no contienen emulsificantes. Los productos de uso tópico líquidos a menudo contienen solventes, emulsificantes, humectantes, emolientes, fragancias, tinturas/colorantes, preservativos y otros ingredientes activos que aumentan o potencian la eficacia del producto final.

Los emulsificantes apropiados para el uso en formulaciones para uso tópico incluyen, pero no están limitados a, emulsificantes iónicos, alcohol cetearílico, emulsificantes no iónicos como el polioxietilen oleil éter, estearato PEG-40, ceteareth-12, ceteareth-20, ceteareth-30, alcohol cetilestearílico, estearato PEG-100 y estearato de glicerilo. Agentes ajustadores de viscosidad apropiados incluyen, pero no están limitados a, coloides protectores o gomas no iónicas tales como hidroxietilcelulosa, goma xantan, silicato de aluminio y magnesio, sílice, cera microcristalina, cera de abejas, parafina y palmitato de cetilo. Una composición en gel puede ser formada por la adición de un agente gelificante tal como chitosan, metil celulosa, etil celulosa, alcohol polivinílico, policuaternarios, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carbómero o glicrizinato amoniacoal. Los tensoactivos apropiados incluyen, pero no están limitados a, tenso activos no iónicos, anfotéricos, iónicos y aniónicos. Por ejemplo, uno o más entre copoliol de dimeticona, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, lauramida DEA, cocamida DEA, y cocamida MEA, oleil betaina, cloruro de cocamidopropil fosfatidil PG-dimonio, y laureth sulfato de amonio pueden ser

usados dentro de formulaciones para uso tópico. Los preservativos apropiados incluyen, pero no están limitados a, antimicrobiales, tales como metilparabeno, propilparabeno, ácido sórbico, ácido benzóico, y formaldehído, así como

5 estabilizadores físicos y antioxidantes tales como la vitamina E, ácido ascórbico/ascorbato de sodio y galato de propilo. Los humectantes apropiados incluyen, pero no están limitados a, ácido láctico y otros ácidos hidroxí y sus sales, glicerina, propilén glicol, y butilén glicol. Los emolientes apropiados

10 incluyen alcohol lanolínico, lanolina, derivados de lanolina, colesterol, petrolato, neopentanoato isoestearílico y aceites minerales. Las fragancias y los colores apropiados incluyen, pero no están limitados a, rojo No. 40 FD&C y amarillo No. 5 FD&C. Otros ingredientes adicionales apropiados que pueden ser

15 incluidos en una formulación para uso tópico incluyen, pero no están limitados a, abrasivos, absorbentes, agentes anti compactantes, agentes antiespumantes, agentes anti-estática, astringentes (e.g., agua de hamamelis, alcohol y extractos

herbales tales como el extracto de manzanilla),

20 aglutinantes/excipientes, agentes reguladores, agentes quelantes, agentes formadores de película, agentes acondicionadores, propulsores, agentes opacificantes, de ajustadores y protectores de pH.

Un ejemplo de vehículo para uso tópico adecuado para la

25 formulación de un gel es: hidroxipropilcelulosa (2,1%); alcohol isopropílico/agua 70/30 (90,9%); propilén glicol (5,1%); y Polisorbato 80 (1,9%). Un ejemplo de un vehículo para uso tópico adecuado para formulación como espuma es: alcohol

cetílico (1,1%); alcohol estearílico (0,5%; Quaternium 52 (1,0%); propilen glicol (2,0%); Etanol 95 PGF3 (61,05%); agua deionizada (30,05%); propulsor de hidrocarburo P75 (4,30%). Todos los porcentajes son en peso.

5 Los modos típicos de entrega para las composiciones de uso tópico incluyen la aplicación con los dedos; la aplicación usando un aplicador físico tal como algodón, pañuelo de papel, estropajo, escobilla o palillo; atomización (incluyendo rociado por vaporización, aerosol o espuma); aplicación con gotero; 10 aspersión; remojo; y enjuague.

Una composición farmacéutica puede ser preparada como una suspensión inyectable estéril acuosa u oleaginosa. El(Los) compuesto(s) proporcionado(s) en el presente documento, dependiendo del vehículo y la concentración usados, pueden o 15 ser suspendidos o ser disueltos en el vehículo. Tal composición puede ser formulada de acuerdo a la técnica conocida y usando agentes para dispersión, agentes hidratantes y/o agentes para suspensión tales como aquellos mencionados anteriormente. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden ser empleados 20 están el agua, 1,3-butanodiol, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se pueden emplear como medio solvente o de suspensión, los aceites estables, estériles. Para este propósito se puede usar cualquier aceite estable blando, incluyendo los sintéticos mono 25 o diglicéridos. En adición, los ácidos grasos tales como el ácido oléico encuentran uso en la preparación de composiciones inyectables y coadyuvantes tales como los anestésicos locales, los agentes preservativos y/o de amortiguación pueden ser

disueltos en el vehículo.

Las composiciones farmacéuticas también pueden formularse como supositorios (e.g., para administración rectal). Tales composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante apropiado que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y que por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Excipientes apropiados incluyen, por ejemplo, manteca de cacao y polietilen glicoles.

10 Las composiciones para inhalación característicamente pueden ser proporcionadas en forma de solución, suspensión o emulsión que puede ser administrada como un polvo seco o en forma de aerosol usando un propulsor convencional (e.g., diclorodifluorometano o triclorofluorometano).

15 Las composiciones farmacéuticas pueden ser formuladas para liberación a una tasa predeterminada. Se puede lograr la liberación instantánea, por ejemplo, administrándola vía sublingual (e.g., administración bucal de tal manera que el(los) ingrediente(s) activo(s) es(son) rápidamente absorbidos
20 vía los vasos sanguíneos bajo la lengua más bien que por el tracto digestivo). Las formulaciones de liberación controlada (e.g., formulaciones tales como una cápsula, tableta, tableta recubierta que hacen lenta y/o demorada la liberación del (de los) ingrediente(s) activo(s) después de la administración)
25 pueden ser administradas, por ejemplo, por vía oral, rectal o implantación subcutánea, o por implantación en un sitio específico. En general, una formulación de liberación

controlada comprende una matriz y/o un recubrimiento que demora la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal (o en el sitio de la implantación) y por ello provee una acción retardada o una acción sostenida durante un periodo más largo.

- 5 Un tipo de formulación de liberación controlada es una formulación de liberación sostenida, en la cual por lo menos un ingrediente activo es liberado continuamente durante un periodo de tiempo a una tasa constante. Preferiblemente, el agente terapéutico es liberado a una tasa tal que las concentraciones
- 10 en la sangre (e.g., plasma) se mantienen dentro del rango terapéutico, pero por debajo de los niveles tóxicos, durante un periodo de tiempo que es por lo menos de 4 horas, preferiblemente por lo menos de 8 horas y más preferiblemente por lo menos de 12 horas. Tales formulaciones pueden ser
- 15 preparadas generalmente usando tecnología bien conocida y ser administradas, por ejemplo, por vía oral, rectal o implantación subcutánea, o por implantación en el sitio específico deseado. Los portadores para uso dentro de tales formulaciones son
- biocompatibles y pueden también ser biodegradables;
- 20 preferiblemente la formulación provee un nivel de liberación moduladora relativamente constante. La cantidad de modulador contenido en la formulación de liberación sostenida depende de, por ejemplo, el sitio de implantación, la tasa y la duración esperada de la liberación y la naturaleza de la
- 25 condición a ser tratada o prevenida.

La liberación controlada puede ser lograda mediante la combinación del (de los) ingrediente(s) activo(s) con un material matriz que por sí mismo altera la tasa de liberación

y/o por el uso de un recubrimiento de liberación controlada. La tasa de liberación puede ser variada usando los métodos bien conocidos en la técnica, incluyendo (a) variación del espesor o la composición del recubrimiento, (b) alterando la cantidad o la forma de adición del plastificante en el recubrimiento, (c) incluyendo ingredientes adicionales, tales como agentes modificadores de la liberación, (d) alterando la composición, tamaño de partícula o forma de partícula de la matriz, y (e) proveyendo uno o más conductos a través del recubrimiento. La cantidad de modulador contenido dentro de una formulación de liberación sostenida depende de, por ejemplo, el método de administración (e.g., el sitio de implantación), la tasa y la duración esperada de la liberación y la naturaleza de la condición a ser tratada o prevenida.

El material de la matriz, el cual por sí mismo puede servir o no servir la función de liberación controlada, es generalmente cualquier material que soporte el(los) ingrediente(s) activo(s). Por ejemplo, se puede emplear un material retardador de tiempo tal como el monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. El(Los) ingrediente(s) puede(n) ser combinado(s) con material de la matriz antes de la formación de la forma de dosificación (e.g., una tableta, una cápsula, una pastilla o un grano). Alternativamente, o adicionalmente, el(los) ingrediente(s) activo(s) puede(n) ser cubierto(os) en la superficie de una partícula, gránulo, esfera, microesfera, glóbulo o comprimido que contiene el material matriz. Tal recubrimiento puede ser logrado por medios convencionales, tales como disolución del(de los)

ingrediente(s) activo(s) en agua u otro solvente adecuado y atomización. Opcionalmente, antes del recubrimiento se añaden ingredientes adicionales (e.g., para ayudar a la aglutinación del(de los) ingrediente(s) activo(s) con el material matriz o para dar color a la solución). La matriz puede entonces ser recubierta con un agente barrera antes de la aplicación del recubrimiento de liberación controlada. Si se desea, se pueden encapsular múltiples unidades de matriz recubiertas para generar la forma de la dosis final.

En ciertas modalidades, se logra la liberación controlada por medio de un recubrimiento para liberación controlada (e.g., un recubrimiento que permita la liberación del(los) ingrediente(s) activo(s) a una tasa controlada en medio acuoso). El recubrimiento de liberación controlada debería ser una película fuerte, continua que sea suave, capaz de soportar los pigmentos y otros aditivos, no tóxica, inerte y no pegajosa. Los recubrimientos que controlan la liberación del modulador incluyen recubrimientos independientes del pH, recubrimientos dependientes del pH (los cuales puede ser usados para liberar el modulador en el estómago) y recubrimientos entéricos (los cuales permiten que la formulación pase intacta a través del estómago y llegue al intestino delgado, donde el recubrimiento se disuelve y los contenidos son absorbidos por el cuerpo). Será claro que los recubrimientos múltiples pueden ser empleados (e.g., para permitir la liberación de una porción de la dosis en el estómago y una porción posteriormente a lo largo del tracto gastrointestinal). Por ejemplo, una porción del (de los) ingrediente(s) activo(s) puede(n) ser

recubierto(s) sobre un recubrimiento entérico, y en consecuencia liberada en el estómago, mientras que el resto de (de los) ingrediente(s) activo(s) en el núcleo matriz es protegido por el recubrimiento entérico y liberado posteriormente en el tracto GI. Los recubrimientos dependientes del pH incluyen, por ejemplo, shellac, ftalato de acetato celulosa, ftalato de acetato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros del éster de ácido metacrílico y zeina.

En ciertas modalidades, el recubrimiento es un material hidrofóbico, usado preferiblemente en una cantidad efectiva para retardar la hidratación del agente gelificante siguiente a la administración. Los materiales hidrofóbicos apropiados incluyen celulosas de alquilo (e.g., etilcelulosa o carboximetilcelulosa), éteres de celulosa, ésteres de celulosa, polímeros acrílicos (e.g., poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), ácido acrílico, y polímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etil etoxi, metacrilato de cianoetilo, copolímero de alcamida ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), poliacrilamida, copolímeros de metacrilato de amonio, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(anhídrido de ácido metacrílico) y copolímeros de metacrilato glicidilo) y mezclas de lo anterior. Las dispersiones acuosas de etilcelulosa representativas incluyen, por ejemplo, AQUACOAT® (FMC Corp., Philadelphia, PA) y SURELEASE® (Colorcon, Inc., West Point, PA), las cuales ambas pueden ser aplicadas al sustrato de acuerdo a las instrucciones del fabricante. Los polímeros acrílicos representativos

incluyen, por ejemplo, los varios polímeros EUDRAGIT® (Rohm America, Piscataway, NJ), los cuales pueden ser usados solos o en combinación dependiendo del perfil de liberación deseado, de acuerdo a las instrucciones del fabricante.

5 Las propiedades físicas de los recubrimientos que comprenden una dispersión acuosa de un material hidrofóbico puede ser mejorada por la adición de uno o más plastificantes. Los plastificantes adecuados para celulosas de alquilo incluyen, por ejemplo, sebacato de dibutilo, ftalato de
10 dietilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo y triacetina. Los plastificantes adecuados para los polímeros acrílicos incluyen, por ejemplo, ésteres de ácido cítrico tales como citrato de etilo y citrato de tributilo, ftalato de dibutilo, polietilen glicoles, propilen glicol, ftalato de
15 dietilo, aceite de castor y triacetina.

Los recubrimientos de liberación controlada son aplicados generalmente usando técnicas convencionales, tales como mediante la atomización en forma de dispersión acuosa. Si se desea, el recubrimiento puede comprender poros o canales para
20 facilitar la liberación del ingrediente activo.

Los poros y canales pueden ser generados por métodos bien conocidos, incluyendo la adición de material orgánico o inorgánico que es disuelto, extraído o percolado del recubrimiento en el ambiente en que se usa. Algunos de tales
25 materiales para la formación de poros incluyen polímeros hidrofílicos, tales como hidroxialquilcelulosas (e.g., hidroxipropilmetilcelulosa), éteres de celulosa, polímeros

sintéticos solubles en agua (e.g., polivinilpirrolidona, polivinilpirrolidona reticulada y óxido de polietileno), polidextrosa soluble en agua, sacáridos y polisacáridos y sales de metales alcalinos. Alternativamente, o adicionalmente, un
 5 recubrimiento de liberación controlada puede incluir uno o más orificios, los cuales pueden ser formados por métodos tales como los descritos en las patentes de los EE. UU. números 3,845,770; 4,034,758; 4,077,407; 4,088,864; 4,783,337 y 5,071,607. La liberación controlada también puede ser lograda
 10 por el uso de parches transdérmicos, usando tecnología convencional (ver, e.g., Patente de los EE. UU. No. 4,668,232).

Ejemplos adicionales de formulaciones de liberación controlada, y los componentes de las mismas se pueden
 15 encontrar, por ejemplo en las Patentes de los EE. UU. Nos. 4,572,833; 4,587,117; 4,606,909; 4,610,870; 4,684,516; 4,777,049; 4,994,276; 4,996,058; 5,128,143; 5,202,128; 5,376,384; 5,384,133; 5,445,829; 5,510,119; 5,618,560; 5,643,604; 5,891,474; 5,958,456; 6,039,980; 6,143,353;
 20 6,126,969; 6,156,342; 6,197,347; 6,387,394; 6,399,096; 6,437,000; 6,447,796; 6,475,493; 6,491,950; 6,524,615; 6,838,094; 6,905,709; 6,923,984; 6,923,988; y 6,911,217; cada una de las cuales es incorporada en el presente documento por referencia por su instrucción en la preparación de las formas
 25 de dosificación de liberación controlada.

En adición a o junto con los modos de administración anteriores, un compuesto proporcionado en el presente documento puede ser adicionado convenientemente a la comida o agua

potable (e.g., para la administración en animales no humanos incluyendo los animales de compañía (tales como perros y gatos) y ganadería). Las composiciones para alimentación animal y para agua potable pueden ser formuladas de manera que el animal tome una cantidad apropiada de la composición junto con su dieta. También puede ser conveniente presentar la composición como una premezcla para la adición a los alimentos o al agua potable.

Los compuestos son administrados generalmente en una cantidad terapéuticamente efectiva. Las dosis sistémicas preferidas son no mayores a 50 mg por kilogramo de peso corporal por día (e.g., en el rango de cerca de 0,001 mg a cerca de 50 mg por kilogramo de peso corporal por día), con dosis orales que generalmente son cerca de 5-20 veces más altas que las dosis intravenosas (e.g., en el rango de 0,01 a 40 mg por kilogramo de peso corporal por día).

La cantidad de ingrediente activo que puede ser combinado con los materiales portadores, para dar una unidad de dosificación sencilla variará dependiendo, por ejemplo, según sea el paciente que se está tratando, el modo particular de administración y cualquiera de los otros medicamentos que se estén administrando. Las unidades de dosificación generalmente contienen entre cerca de 10 µg a cerca de 500 mg de ingrediente activo. Las dosis óptimas se pueden establecer usando pruebas de rutina y procedimientos que son bien conocidos en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser empacadas para tratar condiciones que responden a la modulación del P2X₇.

(e.g., dolor, inflamación, neurodegeneración, u otra condición descrita en el presente documento). Las composiciones farmacéuticas empacadas generalmente incluyen (i) un contenedor que retiene una composición farmacéutica que comprende por lo menos un modulador como se describe en el presente documento y (ii) instrucciones (e.g., etiquetado, o un inserto dentro del paquete) indicando que la composición contenida se debe usar para el tratamiento de una condición que responda a la modulación del P2X₇ en el paciente.

10 MÉTODOS DE USO

Los moduladores del P2X₇ proporcionados en el presente documento pueden ser usados para alterar la actividad y/o la activación del P2X₇ en una variedad de contextos, tanto *in vitro* como *in vivo*. Dentro de ciertos aspectos, los antagonistas del P2X₇ pueden ser usados para inhibir la fijación del ligando agonista del P2X₇ *in vitro* o *in vivo*. En general, tales métodos comprenden el paso de hacer contactar un P2X₇ con uno o más moduladores del P2X₇ proporcionados en el presente documento, en presencia del ligando en solución acuosa y bajo distintas condiciones apropiadas para la fijación del ligando al P2X₇. El (Los) modulador(es) está(n) generalmente presentes en una concentración que es suficiente para alterar la transducción de la señal mediada por el P2X₇ (usando un ensayo proporcionado en el Ejemplo 4). El P2X₇ puede estar presente en solución o en suspensión (e.g., en una membrana aislada o preparación celular) o en una célula cultivada o aislada. Dentro de ciertas modalidades, el P2X₇ es expresado por una célula que está presente en un paciente, y la solución acuosa es un fluido

corporal. Preferiblemente, se administran uno o más moduladores a un animal en una cantidad tal que el modulador esté presente en por lo menos un fluido corporal del animal en una concentración terapéuticamente efectiva que es 20 micromolar o menos, 10 micromolar o menos, 5 micromolar o menos o 1 micromolar o menos. Por ejemplo, tales compuestos pueden administrarse en una dosis terapéuticamente efectiva que es menos de 20 mg/kg de peso corporal, preferiblemente menos de 5 mg/kg y, en algunas ocasiones, menos de 1 mg/kg.

10 También se proporcionan en el presente documento métodos de modulación, preferiblemente reduciendo, la activación y/o actividad celular del P2X₇, tal como la actividad de transducción de señal (e.g., la conductancia del calcio). Tal modulación puede lograrse por el contacto de un P2X₇ (ya sea in vitro o in vivo) con uno o más moduladores proporcionados en el presente documento bajo condiciones apropiadas para fijar el (los) modulador (es) con el P2X₇. El (Los) modulador (es) está (n) generalmente presente(s) en una concentración que es suficiente para alterar la transducción de la señal mediada por el P2X₇ como se describe en el presente documento. El P2X₇ puede estar presente en solución o suspensión, en una preparación celular cultivada o aislada, o, en una célula dentro de un paciente. Por ejemplo, la célula puede ser contactada in vivo en un animal. La modulación de la actividad de transducción de la señal puede ser evaluada detectando el efecto sobre la conductancia del ión calcio (a la que se hace también referencia como la movilización o el flujo del calcio). La modulación de la actividad de transducción de la señal puede

alternativamente ser evaluada detectando una alteración o síntoma (e.g., dolor o inflamación) de un paciente que está siendo tratado con uno o más de los moduladores proporcionados en el presente documento.

5 El (Los) modulador (es) del P2X₇, proporcionado (s) en el presente documento es (son) administrado (s) preferiblemente a un paciente (e.g., un humano) oralmente o tópicamente, y está (n) presente (s) dentro de por lo menos un fluido corporal del animal mientras que modula la actividad transducción de señal
10 del P2X₇.

La presente invención además provee métodos para tratar condiciones de que responden a la modulación del P2X₇. Dentro del contexto de la presente invención, el término "tratamiento" abarca tanto el tratamiento de modificación de la enfermedad
15 como el tratamiento sintomático, cualquiera de los cuales puede ser profiláctico (e.g., antes del comienzo de los síntomas, con el objeto de prevenir, retrasar o reducir la severidad de los síntomas) o terapéutico (e.g., después del comienzo de los síntomas, con el objeto de reducir la severidad y/o duración de
20 los síntomas). Una condición "responde a la modulación del P2X₇" si se caracteriza por actividad inapropiada del P2X₇, sin importar la cantidad de agonista del P2X₇, presente localmente, y/o si la modulación de la actividad del P2X₇ tiene como resultado el alivio de la condición o uno de sus síntomas.
25 Tales condiciones incluyen, por ejemplo, dolor, inflamación, trastornos cardiovasculares, trastornos oculares, trastornos neurodegenerativos y trastornos respiratorios (tales como tos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis

crónica, fibrosis quística y rinitis, incluyendo rinitis alérgica, tales como rinitis estacional y perenne, y rinitis no alérgica), fibrosis así como otras condiciones descritas en más detalle posteriormente. Tales condiciones pueden ser diagnosticadas y monitoreadas usando los criterios que han sido establecidos en la técnica. Los pacientes pueden incluir humanos, animales de compañía domesticados y ganado, con dosificaciones como se describió anteriormente.

Los regímenes de tratamiento pueden variar dependiendo del compuesto usado y la condición particular a ser tratada; sin embargo, para el tratamiento de la mayoría de trastornos, se prefiere una frecuencia de administración de 4 veces diarias o menos. En general, se prefiere más un régimen de dosificación de 2 veces diarias, con particular preferencia por una dosificación de una vez al día. Para el tratamiento del dolor agudo, es deseable una dosis única que alcance rápidamente las concentraciones efectivas. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de la dosis específica y el régimen del tratamiento para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud en general, el género, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración, y la tasa de excreción, la combinación de medicamentos y la severidad de la enfermedad particular sometida a terapia. En general, se prefiere el uso de la dosis mínima suficiente para proveer terapia efectiva. Generalmente los pacientes pueden ser monitoreados respecto a la efectividad terapéutica usando criterio médico o veterinario adecuado para

la condición que está siendo tratada o prevenida.

El dolor que puede ser tratado usando los moduladores proporcionados en el presente documento incluye, por ejemplo, dolor agudo, crónico, inflamatorio y neuropático. Las indicaciones para dolores específicos que pueden ser tratados como se describe en el presente documento incluyen, pero no están limitadas a, dolor asociado con osteoartritis o artritis reumatoidea; varios síndromes de dolor neuropático (tales como neuralgia pos-herpética, neuralgia del trigémino, distrofia simpática refleja, neuropatía diabética, síndrome Gillian Barre, fibromialgia, dolor neuropático oral, dolor de extremidad fantasma, dolor pos-mastectomía, neuropatía periférica, síndromes de dolor miofacial, neuropatía relacionada con MS, neuropatía relacionada con HIV o AIDS, neuropatía inducida por quimioterapia y otras neuropatías iatrogénicas); dolor visceral, (tal como aquel asociado con el trastorno de reflujo gastroesofágico (GERD), síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis, gases intestinales, trastornos ginecológicos (e.g., dolor menstrual, dismenorrea, dolor asociado con cistitis, dolor de alumbramiento, dolor pélvico crónico, endometriosis, dolor cardíaco y dolor abdominal), y prostatitis crónica y trastornos urológicos); dolor dental (e.g., dolor del diente, dolor de la dentadura, dolor de la raíz del nervio, dolor resultante de la enfermedad periodontal, y dolor debido a una cirugía dental incluyendo dolor operatorio y pos-operatorio); cefalea (e.g., cefaleas que involucran la actividad del nervio periférico, cefalea por sinusitis, cefalea

clúster (i.e., neuralgia migrañosa) cefalea tensional, migraña, dolor tempomandibular y dolor de senos maxilares); dolor de muñón; meralgia parestésica, síndrome de boca quemada; dolor asociado con daño del nervio y la raíz, incluyendo como dolor asociado con trastornos del nervio periférico (e.g., extirpación del plexo braquial y atrapamiento nervioso, amputación, neuropatías periféricas incluyendo la neuropatía periférica bilateral, tic doloroso, dolor facial atípico, daño de la raíz del nervio, y aracnoiditis), causalgia, neuritis (incluyendo por ejemplo, neuritis ciática, neuritis periférica, polineuritis, neuritis óptica, neuritis posfebril, neuritis migratoria, neuritis segmental y neuritis de Gombault), neuritis, neuralgias (e.g., aquellas mencionadas anteriormente, neuralgia cervicobraquial, neuralgia craneal, neuralgia geniculada, neuralgia glosofaríngea, neuralgia migrañosa, neuralgia idiopática, neuralgia intercostal, neuralgia mamaria, neuralgia de articulación mandibular, neuralgia de Morton, neuralgia nasociliar, neuralgia occipital, neuralgia roja, neuralgia de Sluder, neuralgia esfenopalatina, neuralgia supraorbital y neuralgia vidiana); dolor relacionado con cirugía; dolor musculoesquelético, dolor del sistema nervioso central (e.g., dolor debido a deterioro del tallo cerebral, ciática, y espondilitis anquilosante); y dolor espinal, incluyendo dolor relacionado con daño de la médula espinal.

Adicionalmente, los tipos de dolor que pueden ser tratados como se describe en el presente documento incluyen: Dolor de Charcot, dolor de oído, dolor muscular, dolor ocular, dolor orofacial (e.g., odontalgia), síndrome de túnel carpiano, dolor

intenso y crónico de espalda (e.g., dolor de la parte baja de la espalda), gota, dolor en cicatriz, dolor hemorroidal, dolores dispépticos, angina, dolor de raíz del nervio, neuropatías "no dolorosas", síndrome de dolor regional

5 complejo, dolor homotópico y dolor heterotópico incluyendo dolor asociado con carcinoma, a menudo referido como dolor asociado al cáncer (e.g., en pacientes con cáncer óseo), dolor (e inflamación) asociado con exposición a veneno (e.g., debido a mordedura de serpiente, mordedura de araña, o picadura de

10 insecto) y dolor asociado a trauma (e.g., dolor pos-quirúrgico, dolor por episiotomía, dolor por cortaduras, dolor musculoesquelético, magulladuras y huesos rotos, y dolor por quemaduras, especialmente hiperalgesia primaria asociada con esto). Condiciones adicionales de dolor que pueden ser tratadas

15 como se describe en el presente documento incluyen dolor asociado con enfermedades autoinmunes o trastornos de inmunodeficiencia, oleadas de calor, quemaduras, quemaduras de sol, y el dolor que resulta de exposición al calor, frío o estimulación química externa.

20 Condiciones asociadas con inflamación y/o trastornos del sistema inmune que pueden ser tratadas usando los moduladores proporcionados en el presente documento incluyen, pero no están limitados a, artritis (incluyendo osteoartritis, artritis reumatoidea, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, gota,

25 artritis traumática, artritis por rubéola, espondilitis reumatoidea, artritis gotosa y artritis juvenil); fibrosis quística; uveitis; lupus eritematoso sistémico (y glomerulonefritis asociada); espondiloartropatías; psoriasis;

esclerosis; condiciones alérgicas (incluyendo reacciones alérgicas, rinitis alérgica, hipersensibilidad alérgica de contacto, dermatitis alérgica, eccema y dermatitis por contacto), lesión de reperfusión (e.g., lesión de reperfusión renal y cardíaca), trastornos del sistema respiratorio (incluyendo hiper-reactividad de la vía respiratoria, tos, asma (e.g., para prevenir o reducir la severidad tanto del ataque de asma agudo inicial como de las reacciones de la última fase que siguen a dicho ataque de asma; incluyendo bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por el ejercicio, inducida por medicamentos (e.g., aspirina o inducida por NSAID) y asma inducida por el polvo), enfermedad reactiva de vías respiratorias, enfisema, síndrome de ansiedad respiratoria (adulto) aguda (ARDS), bronquitis (e.g., bronquitis infecciosa y eosinófilica), bronquiectasias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfermedad pulmonar inflamatoria crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, pulmón de agricultor, neumonitis por hipersensibilidad y fibrosis pulmonar), infección viral, infección por hongos, infección bacteriana, enfermedad de Crohn, glomerulonefritis, infección VIH y SIDA, síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, dermatomiositis, esclerosis múltiple, pénfigo, penfigoides, esclerodermia, miastenia gravis, estados hemolítico y trombocitopénico autoinmunes, síndrome de Goodpasture (y glomerulonefritis y hemorragia pulmonar asociadas), rechazo de injerto de tejido, rechazo hiperagudo de órganos transplantados, rechazo de homoinjerto, toxicidad por trasplante de órgano, neutropenia, sepsis, choque séptico,

choque endotóxico, choque conjuntivo, síndrome de choque tóxico, enfermedad de Alzheimer, inflamación asociada con quemaduras severas, lesión pulmonar, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS en inglés), enfermedad
5 inflamatoria multisistémica neonatal (NOMID), tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Grave, enfermedad de Addison, púrpura trombocitopénica idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome hiper-IgE (síndrome de Job-Buckley), síndrome antifosfolípido, lepra, síndrome de Sezary, síndromes paraneoplásicos, síndrome
10 Muckle-Wells, lichen planus, síndrome de resfriado autoinflamatorio doméstico (FCAS), colitis, ruptura de aneurisma aórtico abdominal y síndrome de disfunción orgánica múltiple (MODS). También están incluidas secuelas patológicas asociadas con diabetes mellitus insulino-dependientes (incluye
15 retinopatía diabética), nefropatía por lupus, nefritis de Heyman, nefritis membranosa y otras formas de glomerulonefritis, degeneración macular, respuesta sensitiva de contacto, e inflamación resultante del contacto de sangre con superficies sintéticas como ocurre, por ejemplo, durante
20 circulación extracorpórea (e.g., durante hemodiálisis o vía máquina corazón-pulmón, por ejemplo, en asociación con cirugía vascular tal como bypass coronario o reemplazo de válvula cardíaca) tal como síndrome post-diálisis extracorpórea o en relación con contacto con otros vasos sanguíneos artificiales o
25 superficies de contenedores (e.g., dispositivos de asistente ventricular, máquinas de corazón artificial, venoclisis para transfusión, bolsas para almacenamiento de sangre, plasmaféresis, plaquetoféresis, y similares).

Condiciones adicionales que aún pueden ser tratadas usando los moduladores proporcionados en el presente documento incluyen:

Trastornos cardiovasculares, tales como enfermedad cardiovascular, infarto, isquemia cerebral, infarto de miocardio, aterosclerosis, enfermedad isquémica cardíaca, lesión por isquemia-reperfusión, aneurisma aórtico, y falla cardíaca congestiva;

Desordenes oculares tales como glaucoma;

Desordenes neurológicos (e.g., neurodegeneración), tales como condiciones neurodegenerativas asociadas con trastornos progresivos del sistema nervioso central, CNS, incluyendo, pero no limitado a, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia con cuerpos de Lewy, lesión traumática cerebral, lesión de médula espinal, neurotrauma, angiopatía amiloidea cerebral, y encefalitis; epilepsia y trastornos convulsivos; esclerosis múltiple y otros síndromes de desmielinización; aterosclerosis cerebral; vasculitis; arteritis temporal; miastenia gravis; neurosarcoidosis; y complicaciones de los procesos malignos, autoinmunes o infecciosos del sistema nervioso periférico y central ; los moduladores proporcionados en el presente documento también pueden ser usados para propiciar neuroregeneración;

Trastornos neuropsiquiátricos de mediación central, tales como depresión, manía depresiva, enfermedad bipolar, ansiedad, esquizofrenia, trastornos alimenticios, trastornos de sueño y

trastornos cognitivos; y

Otros trastornos, tales como cirrosis, fibrosis intersticial, disfunción prostática, intestinal y vesical (e.g., incontinencia urinaria, dificultad urinaria, hipersensibilidad rectal, incontinencia fecal e hipertrofia prostática benigna);
 5 comezón/prurito; obesidad; trastornos lipídicos; cáncer, hipertensión, trastornos renales; cicatrización anormal; leucemia mioblástica; diabetes; meningitis; venas varicosas; degeneración muscular; caquexia; restenosis; trombosis; malaria
 10 cerebral; trastornos óseos y articulares (e.g., osteoporosis, enfermedad de resorción ósea, desprendimiento de implantes artificiales en articulaciones, y otros anotados anteriormente); epidermólisis bulosa; angiogénesis ocular; lesión corneal; cicatrización corneal; y ulceración de tejido.

15 Los moduladores proporcionados en el presente documento pueden también ser usados para neuroprotección del nervio óptico (e.g., para inhibir la muerte de las células del ganglio retinal en un paciente).

Entre otros aspectos, los moduladores proporcionados en el
 20 presente documento pueden ser usados entre la terapia combinada para el tratamiento de condiciones que responden a la modulación del P2X₇ (e.g., condiciones que implican dolor y/o componentes inflamatorios). Tales condiciones incluyen, por ejemplo, trastornos autoinmunes y respuesta autoinmune
 25 patológica conocida por incluir componente inflamatorio, pero no limitado a, artritis (especialmente artritis reumatoide), psoriasis, enfermedad de Crohn, lupus eritematoso, síndrome de

intestino irritable, rechazo a injerto de tejido, y rechazo hiperagudo de órganos transplantados. Otras condiciones por el estilo incluyen trauma (e.g., lesión a la cabeza o medula espinal), enfermedad cardio y cerebro-vascular y ciertas

5 enfermedades infecciosas.

Dentro de tal terapia combinada, un modulador es administrado a un paciente junto con un segundo agente terapéutico (e.g., un agente analgésico y/o anti-inflamatorio). El modulador y el segundo agente terapéutico pueden estar presentes en la misma

10 composición farmacéutica, o pueden ser administrados separadamente en cualquier orden. Agentes anti-inflamatorios incluyen, por ejemplo, drogas anti-inflamatorias no-esteroidales (NSAIDs), no-específicas e inhibidoras de enzima de ciclooxigenasa específica ciclooxigenasa-2 (COX-2),

15 compuestos de oro, corticosteroides, metotrexato, leflunomida, ciclosporina A, IM áureo, minociclina, azatioprina, antagonistas de receptores del factor de necrosis tumoral (TNF), receptor alfa TNF soluble (etanercept), anticuerpos alfa anti-TNF (e.g., infliximab y adalimumab), anticuerpos anti-C5,

20 antagonistas receptores de interleucina-1 (IL-1) (e.g., anakinra o colector IL-1), proteína fijadora IL-18, CTLA4-Ig (e.g., abatacept), anticuerpo monoclonal receptor del IL-6 anti-humano (e.g., tocilizumab), proteínas fusión LFA-3-Ig (e.g., alefacept), antagonistas LFA-1, monoanticuerpo anti-VLA4

25 (e.g., natalizumab), anticuerpo monoclonal anti-CD11a, anticuerpo monoclonal anti-CD20 (e.g., rituximab), anticuerpo monoclonal anti-IL-12, anticuerpo monoclonal anti-IL-15, CDP 484, CDP 870, antagonistas receptores de quimiocina,

inhibidores iNOS selectivos, inhibidores cinasa p38, antagonistas integrin, inhibidores de angiogénesis, e inhibidores dual TMI-1. Adicionalmente agentes anti-inflamatorios incluyen meloxicam, rofecoxib, celecoxib, etoricoxib, parecoxib, valdecoxib y tilicoxib.

Los NSAIDs incluyen, pero no están limitados a, ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno o naproxeno, diclofenaco sódico, combinaciones de diclofenaco sódico y misoprostol, sulindac, oxaprozina, diflunisal, piroxicam, indometacina, etodolac, fenoprofeno cálcico, quetoprofeno, nabumetona sódica, sulfasalazina, sodio tolmetina, e hidroxiclороquina. Una clase de NSAIDs consiste de compuestos que inhiben las encimas ciclooxigenasa (COX); tales compuestos incluyen celecoxib y rofecoxib. Adicionalmente los NSAIDs incluyen salicilatos tales como ácido acetilsalicílico o aspirina, salicilato de sodio, salicilatos de colina y magnesio, y salsalato, así como también corticosteroides tales como cortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, fosfato de sodio de prednisolona, y prednisona.

Las dosificaciones apropiadas para el modulador del P2X₇ en la terapia combinada son generalmente como se describió anteriormente. Las dosificaciones y los métodos de administración de agentes anti-inflamatorios pueden ser encontrados, por ejemplo, en las instrucciones del fabricante en Physician's Desk Reference. En ciertas modalidades, la administración combinada de un modulador con un agente anti-inflamatorio resulta en una reducción de la dosificación del agente anti-inflamatorio requerido para producir un efecto

terapéutico (i.e., una disminución en la cantidad mínima terapéuticamente efectiva). De este modo, preferiblemente, la dosificación del agente anti-inflamatorio en una combinación o un método de tratamiento combinado es menor que la dosis máxima aconsejada por el fabricante para la administración del agente anti-inflamatorio sin la administración combinada de un modulador. Preferiblemente esta dosificación es menor que $\frac{1}{2}$ aún más preferiblemente menor de $\frac{1}{4}$, y altamente preferible menor que $\frac{1}{4}$ de la dosis máxima, mientras lo más preferible es que la dosis sea menor que el 10% de la dosis máxima aconsejada por el fabricante para la administración del(de los) agente(s) anti-inflamatorio(s) cuando es administrado sin la administración combinada de un modulador. Será claro que la cantidad de dosificación del componente modulador de la combinación necesitada para lograr el efecto deseado puede similarmente ser reducida por la co-administración del agente anti-inflamatorio.

En ciertas modalidades preferidas, la administración combinada de un modulador con un agente anti-inflamatorio es lograda empacando uno o más moduladores y uno o más agentes anti-inflamatorios en el mismo paquete, ya sea en contenedores separados entre el empaque o en el mismo contenido como una mezcla de uno o más moduladores y uno o más agentes anti-inflamatorios. Las mezclas preferidas son formuladas para administración oral (e.g., como pastillas, cápsulas, tabletas o similares). En ciertas modalidades, el empaque contiene una etiqueta con señales indicando que uno o más moduladores y uno o más agentes anti-inflamatorios están para ser tomados juntos

para el tratamiento de una condición de dolor de inflamación.

Dentro de aspectos adicionales, los moduladores proporcionados en el presente documento pueden ser usados en combinación con uno o más medicamentos adicionales para aliviar el dolor. Algunos de tales medicamentos también son agentes anti-inflamatorios, y están relacionados anteriormente. Otros medicamentos de ese tipo son agentes analgésicos, inclusive agentes narcóticos que típicamente actúan en uno o más subtipos receptores opioides (e.g., μ , κ y/o δ), preferiblemente como agonistas o agonistas parciales. Tales agentes incluyen opiáceos, opioide y derivados opiáceos, así como también sales aceptables farmacéuticamente e hidratos de éstas mismas. Ejemplos específicos de analgésicos narcóticos incluyen, entre modalidades preferidas, alfentanilo, alfaprodina, anileridina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, codeína, diacetildihidromorfina, diacetilmorfina, dihidrocodeína, difenoxilato, etilmorfina, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, isometadona, levometorfan, levorfana, levorfanol, meperidina, metazocina, metadona, metorfan, metopona, morfina, nalbufina, extractos de opio, extractos fluidos de opio, opio en polvo, opio granulado, opio al natural, tintura de opio, oxicodona, oximorfona, paregórico, pentazocina, petidina, fenazocina, piminodina, propoxifeno, racemeterfan, racemorfan, sulfentanil, tebaína y sales e hidratos, de los anteriores agentes, farmacéuticamente aceptables.

Otros ejemplos de agentes analgésicos narcóticos incluyen acetorfinina, acetildihidrocodeína, acetilmetadol, alilprodina,

alfacetilmetadol, alfameprodina, alfametadol, benzetidina, benzilmorfina, betacetilmetadol, betameprodina, betametadol, betaprodina, clonitazeno, metilbromida codeína, oxido-N-codeína, ciprenorfina, desomorfina, dextromoramida, 5 diampromida, dietiltiambuteno, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiamubuteno, butirato dioxafetilo, dipipanona, drotebanol, etanol, etilmetiltiambuteno, etonitazeno, etorfina, etoxeridina, furetidina, hidromorfinol, hidroxipetidina, cetobemidona, levomoramida, levofenacilmorfan, 10 metildesorfina, metildihidromorfina, morferidina, morfina, metilpromida, metilsulfonato de morfina, óxido-N-morfina, mirofina, naloxona, naltihexona, nicocodeína, nicomorfina, noracimetadol, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, pentazocaína, fenadoxona, fenampromida, 15 fenomorfan, fenoperidina, piritramida, folcodina, proheptazoina, properidina, propiran, racemoramida, tebacón, trimeperidina y las sales e hidratos, de las mismas, farmacéuticamente aceptables.

Adicionalmente agentes analgésicos representativos 20 específicos incluyen, por ejemplo acetaminofen (paracetamol); aspirina y otros NSAIDs descritos anteriormente; antagonistas NR2B; antagonistas de bradiquinina; agentes anti-migraña; anticonvulsionantes tales como oxcarbazepina y carbamazepina; antidepresivos (tales como TCAs, SSRIs, SNRIs, antagonistas de 25 la sustancia P, etc.); bloqueo medular; pentazocina/naloxona; meperidina; levorfanol; buprenorfina; hidromorfona; fentanilo; sufentanilo; oxicodona; oxicodona/acetaminofen, nalbufina, y oximorfona. No obstante los agentes analgésicos adicionales

incluyen agonistas del receptor-CB2, tales como AM1241, antagonistas del receptor capsaicina y compuestos que enlazan a la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio con control de voltaje, tales como gabapentina y pregabalina.

5 Agentes anti-migraña representativos para uso en combinación con un modulador proporcionado en el presente documento incluyen antagonistas CGRP, antagonistas del receptor capsaicina, ergotaminas y agonistas del 5-HT₁, tales como sumatriptan, naratriptan, zolmatriptan y rizatriptan.

10 Dentro de los aspectos adicionales, los moduladores proporcionados en el presente documento pueden ser usados, por ejemplo, en el tratamiento de trastornos pulmonares tales como asma, en combinación con uno o más agonistas del receptor beta(2)-adrenérgico o antagonistas del receptor leucotrieno
15 (e.g., agentes que inhiben al receptor CisLT₁ cisteinil leucotrieno). Los antagonistas del CisLT₁ incluyen montelukast, zafirlucast, y pranlucast.

Para neuroprotección retinal y tratamiento de trastornos oculares, moduladores del P2X₇ pueden ser administrados en el
20 ojo en combinación con, por ejemplo, uno o más de un agente que inhibe la liberación de ATP, un agente que incrementa la conversión de ATP a adenosina y/o un agente que inhibe la entrada de Ca⁺² entre las células ganglio retinales. Tales agentes incluyen, por ejemplo, agonistas del receptor de
25 adenosina A₃, agonistas del receptor de adenosina A₁, agonistas de la ectonucleotidasa, agentes queladores de Ca⁺² y antagonistas del receptor de NMDA.

Las dosificaciones adecuadas para el modulador del P2X₇, dentro de tal terapia combinada son generalmente como se describió anteriormente. Dosificaciones y métodos de administración de otros medicamentos para aliviar el dolor pueden ser encontrados, por ejemplo, en las instrucciones de los fabricantes en *Physician's Desk Reference*. En ciertas modalidades, la administración combinada de un modulador con uno o más medicamentos adicionales para el dolor tiene como resultado una reducción de la dosificación de cada agente terapéutico requerido para producir un efecto terapéutico (e.g., la dosificación de uno o ambos agentes puede ser menor que $\frac{1}{2}$, menor que $\frac{1}{3}$, menor que $\frac{1}{4}$, o menos que el 10% de la dosis máxima registrada anteriormente o sugerida por el fabricante).

Para el uso en terapia combinada, las composiciones farmacéuticas, como se describió anteriormente, pueden además comprender uno o más medicamentos adicionales, como se describió anteriormente. En algunas de tales composiciones, el medicamento adicional es un analgésico. También se proporcionan en el presente documento las preparaciones farmacéuticas empaquetadas que comprenden uno o más moduladores y uno o más medicamentos adicionales (e.g., analgésicos) en el mismo paquete. Tales preparaciones farmacéuticas empaquetadas generalmente incluyen (i) un recipiente que contiene una composición farmacéutica que consta al menos un modulador como está descrito en el presente documento; (ii) un recipiente que contiene una composición farmacéutica que incluye al menos un medicamento adicional (tal como un aliviador del dolor y/o medicamento anti-inflamatorio), como está descrito

anteriormente y (iii) instrucciones (e.g., en etiqueta o en inserto en el paquete) indicando que las composiciones deben ser usadas simultáneamente, separada o secuencialmente, para tratar o prevenir una condición que responde a la modulación del P2X₇ en el paciente (tal como una condición en que predomina el dolor y/o la inflamación).

Dentro de aspectos separados, la presente invención provee una variedad de usos no farmacéuticos *in vitro* e *in vivo* para el compuesto modulador proporcionado en el presente documento.

10 Por ejemplo, tales compuestos pueden ser marcados y usados como sondas para la detección y localización del P2X₇ (en muestras tales como preparados de células o secciones de tejido, preparados o fracciones de los mismos). Además, los moduladores proporcionados en el presente documento que incluyen un grupo

15 reactivo idóneo (tal como los grupos aril carbonilo, nitro o azida) pueden ser usados en estudios de identificación por fotoafinidad de sitios de fijación al receptor. Además, los moduladores proporcionados en el presente documento pueden ser

20 usados como controles positivos en ensayos para actividad de los receptores o como radiotrazadores (e.g., en procedimientos de mapeo del receptor). Por ejemplo, un compuesto modulador puede marcarse usando cualquiera de una variedad de técnicas bien conocidas (e.g., radioetiquetado con un radionúclido tal como tritio, como está descrito en el presente documento), y

25 usado como sonda para autoradiografía del receptor (mapeo del receptor) P2X₇ en células cultivadas o muestras de tejido, lo cual puede ejecutarse como lo describe Kuhar en las secciones 8.1.1 a 8.1.9 de Current Protocols in Pharmacology (1998) John

Wiley & Sons, New York, cuyas secciones están incorporadas en el presente documento por referencia. Tales procedimientos de mapeo de receptores también incluyen métodos que pueden ser usados para caracterizar el P2X₇ en sujetos vivientes, tales como imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de fotón único (uno por uno) (SPECT).

Los siguientes ejemplos son ofrecidos a propósito de ilustración y no a propósito de limitación. A menos que se especifique de otra manera, todos los reactivos y solventes descritos son de calidad comercial estándar y se usan sin purificación adicional. Usando modificaciones de rutina, las materias primas pueden ser cambiadas y emplearse medidas adicionales para producir otros compuestos proporcionados en el presente documento.

EJEMPLOS

Los datos de espectroscopia de masas (MS) proporcionados en el presente documento son de (MS) por Electroatomización, obtenidos en el modo ión positivo. A menos que se especifique lo contrario, tales datos se han obtenido usando un Micromass Time-of-flight LCT (Waters Corp.; Milford, MA), equipado con una bomba Waters 600 (Waters Corp.), un detector de conjunto de fotodiodos Waters 996 (Waters Corp.), y un automuestreador Gilson 215 (Gilson, Inc.; Middleton, WI). Software MassLynx™ (Waters Corp.) versión 4,0 con OpenLynx Global Server™; los procesadores OpenLyxs™ y AutoLynx™ se usan para recopilación y análisis de datos. Las condiciones para MS son como sigue:

voltaje del vaso capilar = 3,5 kV; voltaje de cono = 30 V, temperatura de desolvación y de la fuente = 350°C y 120°C, respectivamente; rango de masas = 181-750 con un tiempo de barrido de 0,22 segundos y un retraso entre barridos de 0,05 segundos.

Para los datos marcados con "\$", los datos de espectroscopia de masas se obtienen usando un Espectrómetro de Masas Waters ZMD II (Waters Corp.), equipado con una bomba Waters 600 (Waters Corp.), detector de conjunto de fotodiodo Waters 996 (Waters Corp.), y un automuestreador Gilson 215 (Gislon, Inc.; Middleton, WI). Software MassLynx™ (Waters Corp.) versión 4.0 con OpenLynx Global Server™, los procesadores OpenLyxs™ y ambiente AutoLynx™ se usan para la recopilación y análisis de los datos. Las condiciones para MS son como sigue: voltaje del vaso capilar = 3,5 kV; voltaje de cono = 30 V, temperatura de desolvación y de la fuente = 250°C y 100°C, respectivamente; rango de masa = 100-800 con un tiempo de barrido de 0,5 segundos y un retraso entre barridos de 0,1 segundos.

Para cualquier método, el volumen de muestra de un 1 microlitro se inyecta adentro de una columna de Chromolith SpeedROD RP-18e (Merck KGaA, Darmstadt, Germany), y se eluye usando un gradiente lineal de 2 fases a una tasa de flujo de 6 ml/min. La muestra se detecta usando un conteo de absorbancia total en el rango UV de 220-340nm. Las condiciones de elución son: Fase Móvil A - 95% de agua, 5% de MeOH con TFA al 0,05%; Fase Móvil B - 5% de agua, 95% de MeOH con TFA al 0,025%. Se usa el siguiente gradiente: 0-0,5 min 10-100%B, mantenido a

100%B en 1,2 min, retorno a 10%B en 1,21 min. El ciclo de inyección a inyección es 2,15 min.

Donde está indicado, los períodos de retención (R_T) son suministrados en minutos.

5

EJEMPLO 1

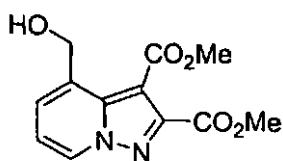
Preparación de Análogos Representativos de Amidas Heteroarílicas

Este ejemplo ilustra la preparación de análogos representativos de amidas heteroarílicas de Fórmula I, como también de ciertos
 10 intermedios útiles en la preparación de tales compuestos. La IC_{50} del P2X₇, determinada como se describe en el Ejemplo 4A, es 2 micromolar o menos para los Compuestos 1-15.

A. ÉSTER ETÍLICO DEL ÁCIDO 4-[(ADAMANTAN-1-ILMETIL)

15 CARBAMOIL]PIRAZOL[1,5-A]PIRIDIN-2-CARBOXÍLICO (COMPUESTO 1)

Paso 1. Éster dimetílico del ácido 4 Hidroximetilpirazol[1,5-a]piridin-2,3-dicarboxílico



Una solución de O-mesitilenesulfonilhidroxilamina, ~30-
 20 35%, en agua (14,5 g, 52 mmol) y CH₂Cl₂ (100 ml) se añade a una solución de 3-piridilcarbinol (5,0 ml, 52 mmol) y CH₂Cl₂ (100 ml) a 0°C gota a gota durante 40 min. Después de 30 min a 0°C, el baño de hielo se remueve y la solución se agita a temperatura ambiente por 20 min. Los volátiles se remueven bajo presión

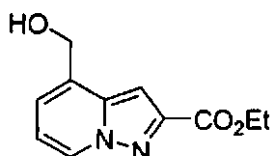
reducida para dar N-amino-3- hidroximetilpiridinio mesitil sulfonato como un aceite amarillo. Se adicionan DMF (100 ml) y K_2CO_3 (15 g, 110 mmol). La mezcla marrón oscuro se enfría en baño de agua. Se adicionan (6,9 ml, 56 mmol) de dimetil

5 acetilendicarboxilato gota a gota durante 10 min. Después de 15 min, el baño de agua es removido y la mezcla se deja en agitación vigorosa al aire por 18 h. Después de filtrar por medio de Celita (lavado con CH_2Cl_2), los volátiles se remueven bajo presión reducida. Se suspende el residuo en EtOAc y se

10 filtra la mezcla por medio de Celita (lavado con EtOAc). Los volátiles se remueven bajo presión reducida para dar un aceite marrón oscuro. La purificación por cromatografía de columna flash (hexanos:EtOAc 2:1 a hexanos:EtOAc 1:1) da el compuesto del título como un sólido amarillo claro. LC-MS m/z ($M + Na^+$):

15 287,08^s.

Paso 2. Éster etílico del ácido 4-Hidroximetilpirazol[1,5-a]piridin-2-carboxílico



H_2SO_4 (400 ml) en solución acuosa al 50% se adiciona a (11,6 g, 43,9 mmol) de éster dimetílico del ácido 4- hidroximetilpirazol

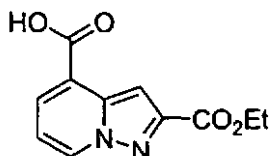
20 [1,5-a]piridin-2-3-dicarboxílico al aire. La mezcla se calienta a 80°C. Después de 3,5 h, la solución se transfiere a un matraz de 2 l y se enfría a 0°C. La solución se neutraliza con NaOH ac. 10 N. La suspensión resultante se acidifica a pH 3 con HCl

25 ac. 1 M. Se remueven los volátiles bajo presión reducida. Se

lava el residuo con EtOH al 30% en CH₂Cl₂. Se remueven los volátiles bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color canela. LC-MS m/z(M + H⁺): 193,07.

5 Se adiciona cloruro acetilo (9,5 ml, 130 mmol) a etanol absoluto (200 ml). Después de 30 min, la solución se vierte en un matraz que contiene ácido 4-hidroximetilpirazol[1,5-a]piridin-2-carboxílico. Se calienta la mezcla a 50°C por 3,5 h. Después de enfriarse a t.a., la mezcla se hace básica con la
10 adición de NaHCO₃ ac. sat. gota a gota. Se remueven los volátiles bajo presión reducida. Se extrae la solución acuosa con EtOAc. Se secan los orgánicos sobre Na₂SO₄, se filtran, y se concentran para dar el compuesto del título como un polvo de color canela. LC-MS m/z(M+Na⁺): 242,98^s.

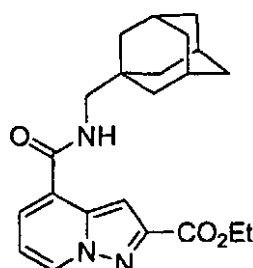
15 Paso 3. 2-etil éster del ácido pirazol[1,5-a]piridin-2-4-dicarboxílico



Una solución 2,65 M del reactivo de Jones (28 ml) se adiciona gota a gota durante 40 min a una solución de éster
20 etílico del ácido 4-hidroximetilpirazol[1,5-a]piridin-2-carboxílico (5,30 g, 24,1 mmol) y acetona (240 ml) en aire enfriado por un baño de agua. Después de 20 min, se adiciona isopropanol (3mL) gota a gota. Después de agitar por 30 min, la mezcla azul-verdosa se filtra (se lava con acetona). Los
25 orgánicos se concentran bajo presión reducida. El residuo se

disuelve en agua. Se adiciona Et₂O y la mezcla se agita por 15 min. El sólido resultante se recoge por filtración. El filtrado se seca para dar el compuesto del título como un sólido de color canela. LC-MS $m/z(M+Na^+)$: 257,02^s.

5 Paso4. Éster etílico del ácido 4-[(Adamantan-1-ilmetil) carbamoil]pirazol[1,5-a]piridin-2-carboxílico

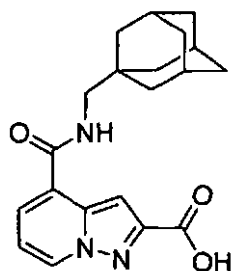


Compuesto 1

Se adiciona BOP (11 g, 24 mmol) a una suspensión de éster
 10 2-etílico del ácido pirazol[1,5-a]piridin-2,4-dicarboxílico (5,6g, 24mmol), adamantan-1-ilmetilamina (4,4g, 27mmol), iPr₂NEt (21 ml, 120 mmol), y DMF (240 ml) bajo N₂. El recipiente de la reacción se sella y la mezcla se deja en agitación por 15 h. Se
 15 adiciona EtOAc (200 ml). Se lava la solución con NH₄Cl ac. sat. Al 50% (2 x 500mL). Se extraen las fases acuosas con EtOAc (3 x 200mL). Los orgánicos combinados se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran. La purificación por cromatografía de columna flash (hexanos:EtOAc 2:1 a hexanos:EtOAc 1:1) da el
 20 compuesto del título como un sólido color canela. ¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δ: 8,62(d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,00 (t, 1H), 6,23 (bs, 1H), 4,48 (q, 2H), 3,23 (d, 2H), 1,98-2,07 (m, 3H), 1,57-1,78(m, 12H), 1,45(t, 3H). LC-MS $m/z(M+N^+)$: 382,2; R_T=1,09 min.

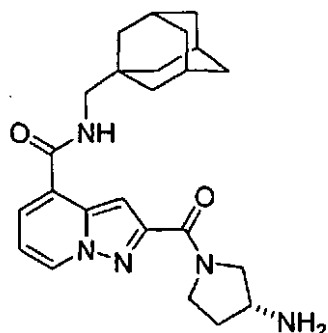
B. N-(ADAMANTAN-1-ILMETIL)-2-{[(3R)-3-AMINOPIRROLIDIN-1-IL]CARBONIL}PIRAZOL[1,5-a]PIRIDIN-4-CARBOXAMIDA (COMPUESTO 2)

Paso 1. Ácido 4-[(adamantan-1-ilmetil)carbamoil]pirazol[1,5-a]piridin-2-carboxílico



Se adiciona KOH acuoso 3M (2,6 ml) a una mezcla de éster
 etílico del ácido 4-[(adamantan-1-ilmetil)carbamoil]-pirazol
 10 [1,5-a]piridin-2-carboxílico (503 mg, 1,32 mmol) y EtOH (6,6
 ml). Después de 4 h, los volátiles se remueven bajo presión
 reducida. Se diluye el residuo acuoso con agua (2mL) y luego se
 acidula con HCl ac. 1 M a ~pH2. Se recogen los sólidos por
 filtración y luego se secan para dar el compuesto del título
 15 como un polvo amarillo claro. ^1H NMR(400MHz, $((\text{CD}_3)_2\text{SO})$
 δ : 8,86(d, 1H), 8,50 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,12
 (t, 1H), 3,00 (d, 2H), 1,88-1,98(m, 3H), 1,48-1,69(m, 12H). LC-
 MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$): 354,09.

Paso 2. N-(adamantan-1-ilmetil)-2-{[(3R)-3-aminopirrolidin-1-
 20 il]carbonil}pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida

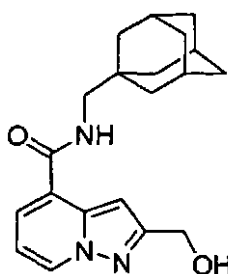


Compuesto 2

Se adiciona BOP (680 mg, 1,5 mmol) a una mezcla de ácido 4-[(adamantan-1-ilmetil)carbamoil]-pirazol[1,5-a]piridin-2-carboxílico (417 mg, 1,18 mmol), *tert*-butil (R)-pirrolidin-3-ilcarbamato (242 mg, 1,30 mmol), *i*Pr₂Net (620 µL, 3,6 mmol) y DMF (12 ml) bajo N₂. El recipiente de la reacción se sella y la solución se agita por 20 h. Se adiciona EtOAc (50 ml). La solución se lava con H₂O (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). Se secan los orgánicos sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran. La purificación por cromatografía de columna flash (MeOH al 2% en CH₂Cl₂) da éster *tert*-butílico del ácido (R)-(1-{4-[(adamantan-1-ilmetil)carbamoil]pirazol[1,5-a]-piridin-2-carbonil}pirrolidin-3-il)carbámico como un sólido color canela. Se adicionan MeOH (6,8 ml) y HCl 4 M en dioxano (1,7 ml). Después de 20 h, los volátiles se remueven bajo presión reducida para dar un sólido color canela claro. Se añade K₂CO₃ acuoso al 15% (50 ml). Se extrae la solución con EtOAc (5 x 50 ml). Se secan los orgánicos combinados sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran. La purificación por cromatografía de columna flash (NH₄OH al 1% en CH₂Cl₂:MeOH 9:1) da el compuesto del título como una espuma de color canela. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,48 (ddd, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,50

(bt, 1H), 3,42-4,20(m, 5H), 3,20 (d, 2H), 2,14 (septet, 1H), 1,96-2,04(m, 3H), 1,55-1,88(m, 12H). LC-MS $m/z(M+N^+)$: 422,3; $R_T=1,2$ min.

5 C. N-(ADAMANTAN-1-ILMETIL)-2-(HIDROXIMETIL)PIRAZOL[1,5-a]PIRIDIN-4-CARBOXAMIDA (COMPUESTO 3)

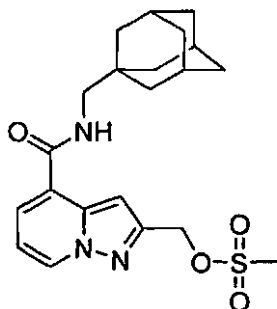


Compuesto 3

Una solución 2,0 M de $LiBH_4$ en THF (5,8 ml) se adiciona gota a gota a una solución de éster etílico de ácido 4-
 10 [(adamantan-1-ilmetil)carbamoil]pirazol[1,5-a]piridin-2-carboxílico (2,01 g, 5,27 mmol) y THF(50 ml) a 0°C bajo N_2 . Después de 10 minutos se remueve el baño de hielo. Después de 3 h, se agrega solución 2,0 M de $LiBH_4$ en THF adicional, (2,0 ml). Después de 4 h, se agrega NH_4Cl ac. sat. gota a gota. Se
 15 remueven los volátiles bajo presión reducida. Se adiciona H_2O (20 ml) y los sólidos se recogen por filtración. Se suspenden los sólidos en MeOH (75mL) y se calientan a 50°C por 4 h. Se remueven los volátiles bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido color canela claro. ^1H NMR
 20 (300MHz, $CDCl_3$) δ : 8,58 (ddd, 1H), 7,56 (dd, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,12 (s, 2H), 1,96-2,04(m, 3H), 1,62-1,84(m, 12H). LC-MS $m/z(M+H^+)$: 340,3 $R_T= 1,27$ min

D. N-(ADAMANTAN-1-ILMETIL)-2-{[(3R)-3-AMINOPIRROLIDIN-1-IL]METIL}PIRAZOL [1,5-a]PIRIDIN-4-CARBOXAMIDA (COMPUESTO 4)

Paso 1. Ácido metansulfónico 4-[(adamantan-1-ilmetil)carbamoil]pirazol[1,5-a]piridin-2-ilmetil éster

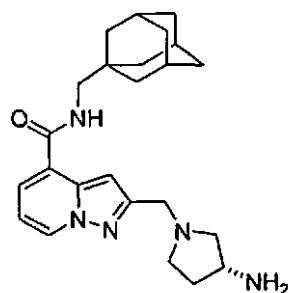


5

Se adiciona cloruro de metansulfonilo (140 μ L, 1,2 mmol) a una suspensión de 2-hidroximetil-pirazol[1,5-a]piridin-4-ácido carboxílico (adamantan-1-ilmetil)amida (510 mg, 1,5 mmol) en THF (15 ml) y trietilamina (310 μ L, 2,3 mmol) bajo N_2 . Después de 1 h, se filtra la mezcla (se lava con THF). Se remueven los volátiles bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. LC-MS m/z ($M+Na^+$): 440,04

10

Paso 2. N-(adamantan-1-ilmetil)-2-{[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]metil}pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida



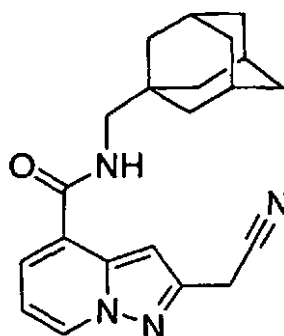
Compuesto 4

15

Se adiciona *tert*-Butil (*R*)-pirrolidin-3-ilcarbamato (420 mg, 2,3 mmol) a una mezcla de ácido metansulfónico 4-[(adamantan-1-ilmetil)carbamoil]pirazol[1,5-a]piridina-2-ilmetil éster (630 mg, 1,5 mmol), K_2CO_3 (530 mg, 3,8 mmol) y DMF (15 ml) bajo N_2 .

Después de 3 h, se añade H₂O (50 ml). Se extrae la solución con EtOAc (50 ml). Los orgánicos son lavados con H₂O (50 ml) y salmuera (50 ml) y luego se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran. La purificación por cromatografía de columna flash (NH₄OH al 1% en CH₂Cl₂:MeOH 95:5) da éster *tert*-butílico del ácido (R)-(1-{4-[(adamantan-1-ilmetil)carbamoil]pirazol[1,5-a]piridin-2-ilmetil}pirrolidin-3-il)carbámico como una espuma color canela. Se disuelve la espuma en MeOH (12 ml) y HCl 4 M en dioxano (3,0 ml). Después de 6 h, se remueven los volátiles bajo presión reducida para dar una espuma color canela. Se adiciona K₂CO₃ ac. Sat. Al 15% (50 ml) y la mezcla se extrae con EtOAc (5x25 ml). Se secan los orgánicos combinados sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran. La purificación por cromatografía de columna flash (NH₄OH al 1% en CH₂Cl₂:MeOH 9:1 a NH₄OH al 2% en CH₂Cl₂:MeOH 4:1) da el compuesto del título como una espuma color canela. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,49 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,30 (bt, 1H), 4,85 (dd, 2H), 3,48-3,58 (m, 1H), 3,20 (d, 2H), 2,77-2,88 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,43 (dd, 1H), 2,14-2,28 (m, 1H), 1,45-2,05 (m, 18H). LC-MS *m/z* (M+H⁺): 408,3; R_T=1,15 min.

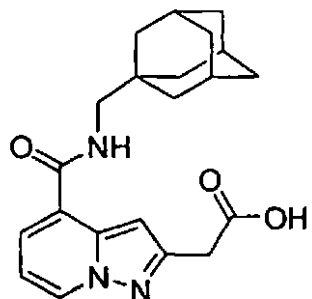
E. N-(ADAMANTAN-1-ILMETIL)-2-(CIANOMETIL)PIRAZOL[1,5-A]PIRIDIN-4-CARBOXAMIDA (COMPUESTO 5)



Compuesto 5

A una solución de 4-[(adamantan-1-ylmethyl)carbamoyl]pirazol[1,5-a]piridin-2-ylmethyl éster del ácido metansulfónico (720 mg, 2,1 mmol) y DMF (20 ml) se añade cianuro de sodio (520 mg, 11 mmol) bajo N_2 . Se calienta la mezcla a $60^\circ C$ por una hora. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se diluye con EtOAc (50 ml) y luego se lava con $NaHCO_3$ al 50% ac. sat. (2x50 ml) y salmuera (50 ml). Las sustancias orgánicas se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran. La purificación por cromatografía de columna flash (EtOAc: hexanos 2:1) da el compuesto del título como una espuma color canela. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,48 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,83 (t, 1H), 6,26 (bs, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,20 (d, 2H), 1,97 - 2,05 (m, 3H), 1,55 - 1,79 (m, 12H). LC-MS m/z ($M + H^+$): 349,3; R_T = 1,28 min.

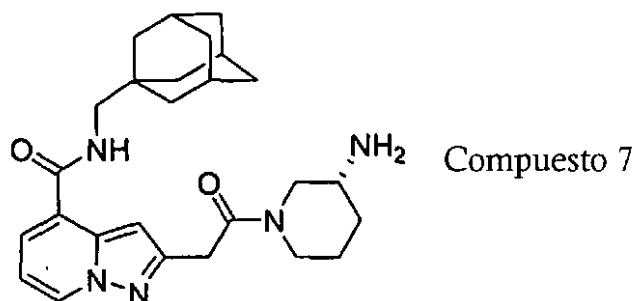
F. ÁCIDO {4-[(ADAMANTAN-1-ILMETIL) CARBAMOIL] PIRAZOL[1,5-A]PIRIDIN-2-IL} ACÉTICO (COMPUESTO 6)



Compuesto 6

A (adamantan-1-ilmetil)amida del ácido 2-cianometilpirazol[1,5-a]piridin-4-carboxílico se le añade una solución de HCl concentrado (2,3 ml) y AcOH (4,6 ml). La solución se calienta a 60°C por 20 h. Se remueven los volátiles
 5 bajo presión reducida y el residuo se disuelve en NaOH ac. 1 M (10 ml). La solución se lava con Et₂O. La capa acuosa se acidifica hasta pH ~3 con HCl ac. 1 M. Se filtra la mezcla y el filtrado se seca para dar el compuesto del título como un sólido color canela claro. ¹H NMR (400 MHz, ((CD₃)₂SO) δ: 8,71
 10 (d, 1H), 8,40 (bt, 1H), 7,60 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 2,99 (d, 2H), 1,88 - 1,96 (m, 3H), 1,46 - 1,70 (m, 12H). LC-MS m/z (M + H⁺): 368,3; R_T = 1,27 min.

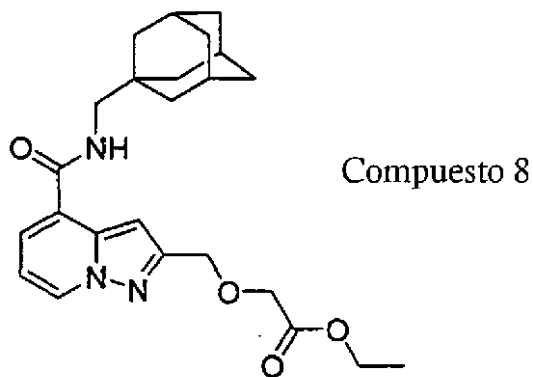
G. N-(ADAMANTAN-1-ILMETIL)-2-{2-[(3R)-3-AMINOPIPERIDIN-1-IL]-2-
 15 OXOETIL}PIRAZOL[1,5-A]PIRIDIN-4-CARBOXAMIDA (COMPUESTO 7)



Se añade BOP (250 ml, 570 mmol) a una mezcla de ácido {4-[(adamantan-1-ilmetil)carbamoil]-pirazol[1,5-a]piridin-2-il} acético (160 mg, 435 μmol), tert-butil (R)-piperidin-3-ilcarbamato (96 mg, 480 μmol), iPr₂NEt (230 μl, 1,3 mmol), y
 20 DMF (2,2 ml) bajo N₂. Se sella el recipiente de reacción y la solución se deja por 15 h en agitación. Se añade EtOAc (25 ml). Se lava la solución con H₂O (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml). Las

sustancias orgánicas se secan sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra. La purificación por cromatografía de columna flash da *tert*-butil éster del ácido (R)-(1-{4-[(adamantan-1-ilmetil)carbamoil]pirazol[1,5-a]piridin-2-1} acetil)piperidin-3-il]carbámico como una espuma naranja. Después de 16 h, se remueven los volátiles bajo presión reducida para dar un sólido color canela claro. Se añade K_2CO_3 acuoso al 15% (30 ml). Se extrae la solución con EtOAc (2x 30 ml). Las materias orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 se filtran y se concentran. La purificación por cromatografía de columna flash (1% NH_4OH in 9:1 CH_2Cl_2 :MeOH) da el compuesto del título como espuma color canela. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,46 - 8,64 (m, 1H), 7,44 (bs, 1H), 6,68 - 6,80 (m, 2H), 3,86 - 4,17 (m, 3H), 3,38 - 3,61 (m, 3H), 3,12 - 3,25 (m, 3H), 1,40 - 2,04 (m, 19H). LC-MS m/z (M + H^+): 450,3; R_T = 1,17.

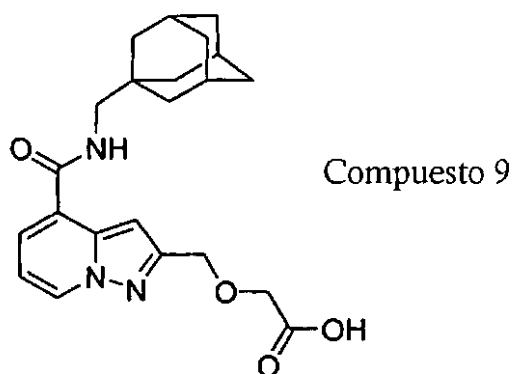
H. ÉSTER ETÍLICO DEL ÁCIDO {4-[(ADAMANTAN-1-ILMETIL) CARBAMOIL] PIRAZOL[1,5-a]PIRIDIN-2-ILMETOXI} ACÉTICO (COMPUESTO 8)



A una mezcla de (adamantan-1-ilmetil)amida del ácido 2-hidroximetil-pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxílico (73 mg, 210 (1 mol) y DMF (1 ml) se añade una solución de *t*BuOK en THF (0,3 ml) 1,0 M a 0 °C bajo N_2 . Después de 5 minutos se añade etil

bromoacetato (30 μ l, 280 μ mol). Se elimina el baño frío y se deja en agitación por 23 h. Se añade NaHCO_3 ac. Sat. al 50% y se extrae la solución con EtOAc (20 ml). Las materias orgánicas se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran. La
 5 purificación por PTLC (EtOAc:hexanes 2:1) da el compuesto del título como una película amarillo pálido. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,50 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,81 (dt, 1H), 6,27 (bs, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,22 (q, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,21 (d, 2H), 1,94 - 2,04 (m, 3H), 1,56 - 1,78 (m, 12H), 1,28
 10 (t, 3H). LC-MS m/z ($M + \text{H}^+$): 426,3; R_T = 1,31.

I. ÁCIDO {4-[(ADAMANTAN-1-ILMETIL)CARBAMOIL]PIRAZOL[1,5-A]PIRIDIN-2-ILMETOXI} ACÉTICO (COMPUESTO 9)



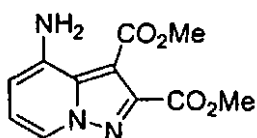
15 A una solución de etil éster del ácido {4-[(adamantan-1-ilmetil)carbamoil]-pirazol[1,5-a]piridin-2-ilmetoxi}acético (11 mg, 25 μ mol) y EtOH (250 μ l) se añade KOH ac. 3 M (50 μ l). Después de 18 h se remueven los volátiles bajo presión reducida. El residuo se diluye con H_2O (0,3 ml) y luego se
 20 acidifica con HCl ac. 1 M. El compuesto del título se recolecta por filtración. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ : 8,74 (d, 1H), 8,42 (bs, 1H), 7,62 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,70 (s,

2H), 4,08 (s, 2H), 2,99 (d, 2H), 1,86 - 2,00 (m, 3H), 1,48 - 1,73 (m, 12H). LC-MS m/z ($M + H^+$): 398,3; R_T = 1,26.

J. ÉSTER ETÍLICO DEL ÁCIDO 4-(2-ADAMANTAN-1-ILACETILAMINO)

5 PIRAZOL[1,5-a]PIRIDIN-2-CARBOXÍLICO (COMPUESTO 10)

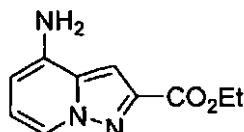
Etapas 1. Dimetil Ester del ácido 4-aminopirazol[1,5-a]piridin-2,3-dicarboxílico



A una solución de 3-aminopiridina (4,9 g, 52 mmol) y CH_2Cl_2 (100
10 ml) se añade gota a gota una solución de *O*-mesitilenesulfonilhidroxilamina aproximadamente al 30~35% en agua (14,5 g, 52 mmol) y CH_2Cl_2 (100 ml) a 0 °C durante 30 min. Después de 30 min a 0°C el baño de hielo se remueve y la solución se agita por 30 min a temperatura ambiente. Se
15 remueven los volátiles bajo presión reducida para dar un aceite amarillo: *N*-amino-3-aminopiridinio mesitil sulfonato. Se añaden DMF (100 ml) y K_2CO_3 (15 g, 110 mmol). La mezcla marrón oscura se enfría en baño de agua. Se añade gota a gota durante 10 min dimetil acetilendicarboxilato (6,9 ml, 56 mmol). El baño de
20 agua se remueve después de 15 min y la mezclas se deja en agitación vigorosa por 66 h al aire. Se remueven los volátiles bajo presión reducida. El residuo se suspende en MeOH y la mezcla se filtra por medio de Celite (enjuague de MeOH). Se remueven los volátiles bajo presión reducida para dar un aceite
25 marrón oscuro. Se añade $NaHCO_3$ acuoso Sat. al 33% y la solución se extrae con EtOAc (6x 200 ml). Los orgánicos combinados se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran. La purificación

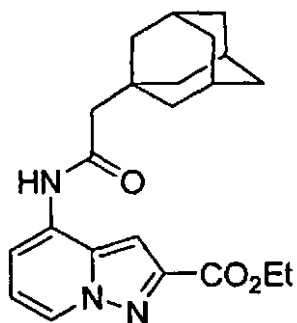
por cromatografía de columna flash (CH_2Cl_2) da el compuesto del título como un aceite amarillo rojizo. LC-MS m/z ($M + \text{Na}^+$): 272,01.

Etapa 2. Éster etílico de ácido 4-aminopirazol[1,5-a]piridin-2-
5 carboxílico



Se añade H_2SO_4 acuoso al 50% (60 ml) a dimetil Ester del ácido 4-aminopirazol[1,5-a]piridin-2,3-dicarboxílico (1,47 g, 5,90 mmol) al aire. Se calienta la mezcla a 80°C . Después de 6,5 h
10 se enfría la mezcla a 0°C y luego se neutraliza con NaOH ac. 10 N. La suspensión resultante se acidifica a pH 3 con HCl ac. 1 M. Se remueven los volátiles bajo presión reducida. Se lavan con EtOH al 30% en CH_2Cl_2 . Se remueven los volátiles bajo presión reducida para dar ácido 4-aminopirazol[1,5-a]piridin-2-
15 carboxílico en Na_2SO_4 . LC-MS m/z ($M + \text{H}^+$): 178,01. Al ácido 4-aminopirazol[1,5-a]piridin-2-carboxílico crudo se le añade una solución de H_2SO_4 concentrado (60 ml) y etanol (120 ml). Se calienta la mezcla a 75°C por 3,5 h. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla se hace básica con la adición
20 gota a gota de NaHCO_3 ac. sat. Se remueven los volátiles bajo presión reducida. La mezcla acuosa se filtra (enjuague con EtOAc). La solución acuosa se extrae con EtOAc (3 x 250 ml). Los orgánicos combinados se secan sobre Na_2SO_4 , se filtra y concentra para dar el compuesto del título como un sólido
25 marrón oscuro. LC-MS m/z ($M + \text{Na}^+$): 228,03.

Etapa 3. Éster etílico del ácido 4-(2-adamantan-1-ilacetilamino)pirazol[1,5-a]piridin-2-carboxílico



Compuesto 10

A una solución de ácido 1-adamantanacético (14 mg, 80 μmol) y
 5 etil éster del ácido 4-aminopirazol[1,5-a]piridin-2-carboxílico
 (12 mg, 60 μmol) en DMF (0,3 ml), se añade una solución de
 trietilamina 1.0 M en tolueno (0,3 ml) bajo N_2 . Se añade una
 solución de cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (20 mg,
 120 μmol) en ACN (0,3 ml). Se sella el recipiente de reacción y
 10 la mezcla se calienta a 50°C por 2h. Se enfría la mezcla a
 temperatura ambiente y se añade NaHCO_3 ac. Sat. al 50%. Se
 extrae la solución con EtOAc (2 x 1 ml). Se concentran los
 orgánicos combinados. La purificación por cromatografía de capa
 delgada preparativa (hexanes:EtOAc 2:1) da el compuesto del
 15 título como un sólido color canela claro. ^1H NMR (400 MHz,
 CDCl_3) δ : 8,32 (d, 1H), 8,5 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,05 (s, 1H),
 6,91 (t, 1H), 4,59 (q, 2H), 2,21 (s, 2H), 1,98 - 2,5 (m, 3H),
 1,56 - 1,78 (m, 12H), 1,46 (t, 3H). LC-MS m/z ($M + \text{H}^+$): 382,10.

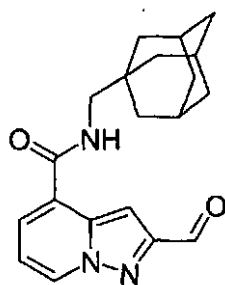
EJEMPLO 2

20 Síntesis de Análogos Adicionales Representativos de Amidas
Heteroarílicas

Este ejemplo ilustra la síntesis de análogos representativos de amidas heteroarílicas de la Fórmula I, así como también algunos intermedios útiles en la preparación de tales compuestos

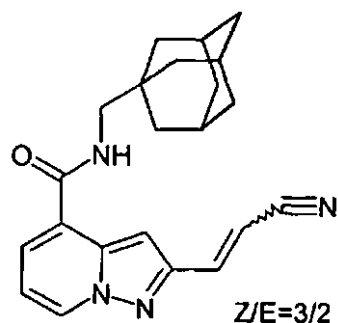
5 **A. (ADAMANTAN-1-ILMETIL)-AMIDA DEL ÁCIDO 2-(2-CIANO-VINIL) - PIRAZOL [1,5-A]PIRIDIN-4-CARBOXÍLICO (COMPUESTO 11)**

Paso 1. (adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 2-formil-pirazol [1,5-a]piridin-4-carboxílico



10 Una solución de éster etílico del ácido 4-[(adamantan-1-ilmetil)-carbamoil]-pirazol[1,5-a]piridin-2-carboxílico (1,2 g, 3,1 mmol) en THF (25 ml) se enfría a -78°C. Se añade, gota a gota, una solución de DIBAL-H (1M en hexano, 25 ml). Se agita la mezcla por 2h a -78°C. Se añade una solución de sal de
 15 Rochelle saturada, y la mezcla se agita por 4 h a t.a. La mezcla se extrae con DCM (4 x 70 ml) y la capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄. La purificación por columna flash (se eluye con MeOH 2-3% en DCM) da el compuesto del título.

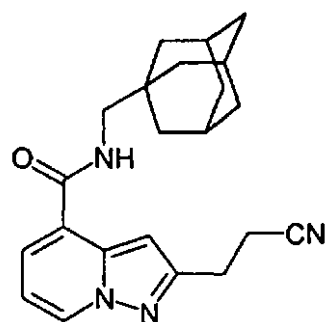
Paso 2. (adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 2-(2-Ciano-vinil)
 20 -pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxílico



Compuesto 11

Se añade $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCN}$ (735 mg, 2,5 mmol) a una solución de adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 2-formil-pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxílico (700 mg, 2,1 mmol) en THF at t.a. La
 5 mezcla se agita por 2 h. Se remueve el solvente y la mezcla resultante de isómeros Z y E se separa por columna flash (se eluye con EtOAc 20 a 30% en hexano) en isómero puro Z, isómero puro E y una mezcla (Z/E).

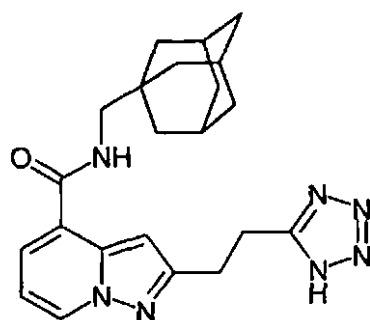
- 10 B. N-(ADAMANTAN-1-ILMETIL)-2-(CIANOETIL)PIRAZOL[1,5-A]PIRIDIN-4-CARBOXAMIDA (COMPUESTO 12)



Compuesto 12

Se añade Pd/C (50 mg) a una solución de (adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 2-(2-ciano-vinil)-pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxílico en MeOH. La mezcla se agita en balón de hidrógeno
 15 por 6 h. La mezcla se filtra por Celita y la Celita y el solvente se retiran para dar el compuesto del título. LC-MS m/z ($M + H^+$) 363.

C. (ADAMANTAN-1-ILMETIL)-AMIDA DEL ÁCIDO 2-2[(1H-TETRAZOL-5IL)-ETIL]-PIRAZOL[1,5 A]PIRIDIN-4-CARBOXÍLICO (COMPUESTO 13)

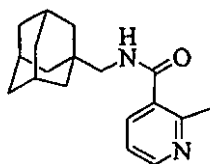


Compuesto 13

Se añaden NaN_3 (65 mg, 0,48 mmol) y NH_4Cl (26 mg, 0,48 mmol) a una solución de (adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 2-(2-ciano-etil)-pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxílico (58 mg, 0.16 mmol) en DMSO a t.a. La mezcla se calienta a 130°C por 6 h. se añade NaN_3 adicional (65 mg, 0.48 mmol), y la mezcla se calienta por 14 h. La mezcla se enfría a t.a. Se añade H_2O y el pH se ajusta a cerca de 7. Se extrae la capa acuosa con EtOAc (3x15 ml), se seca sobre Na_2SO_4 y el solvente se remueve hasta sequedad. El producto crudo se purifica por PTLC (se eluye con MeOH al 2% en DCM) para dar el compuesto del título. ^1H NMR (CDCl_3): 8,49-8,47 (d, 1H), 7,52-7,50 (d, 1H), 6,79-6,69 (t, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,40 (b, 1H), 3,44-3,41 (m, 2H), 3,31-3,29 (m, 2H), 3,20-3,19 (m, 2H), 2,00 (b, 3H), 1,74-1,60 (m, 12H), LC-MS m/z ($\text{M} + \text{H}^+$): 406,07.

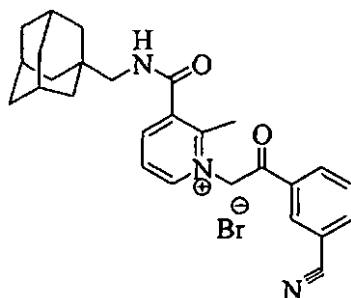
D. N-(ADAMANTAN-1-ILMETIL)-3-(3-CIANOBENZOIL)INDOLIZIN-8-CARBOXAMIDA (COMPUESTO 14)

Paso 1. N-(Adamantan-1-ilmetil)-2-metilnicotinamida



A una mezcla de ácido 2-metilnicotínico (2,06 g, 15 mmol) en 40 ml de DMF se añaden secuencialmente diisopropiletilamina (5,2 ml, 30 mmol), 1-adamantan-1-ilmetanamina (2,5 g, 15 mmol), y
 5 benzotriazol-1-iloxitris-(dimetilamino)-fosfonio hexafluorofosfato (reactivo BOP, 8 g, 18 mmol). La mezcla resultante se agita a t.a. por 17 h. Se vierte luego la mezcla en agua helada (150 ml), y el sólido precipitado se recolecta por filtración al vacío y se seca *in vacuo* para dar el compuesto del título como
 10 un sólido color hueso. Espectrometría de masas. (285.19, M+H).

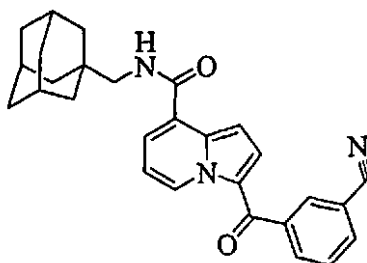
Paso 2. Bromuro de 3-[(adamantan-1-ilmetil)carbamoil] -1-[2-(3-cianofenil)-2-oxoetil]-2-metilpiridinio



15 Una mezcla de N-(adamantan-1-ilmetil)-2-metilnicotinamida (300 mg, 1,05 mmol) y 3-(bromoacetil)benzonitrilo (235 mg, 1,05 mmol) en 10 ml de acetona se agita en reflujo por 2,5 días. Después de enfriar a t.a., se evapora la mayor parte de la acetona y la mezcla restante se filtra. El sólido recolectado
 20 se seca *in vacuo* para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,93 (1H, m), 8,86

(1H, bs), 8,62 (1H, d), 8,58 (1H, s), 8,33 (1H, d), 8,26 (1H, d), 8,14 (1H, t), 7,87 (1H, t), 6,60 (2H, s), 3,01 (2H, d), 2,67 (3H, s), 1,94 (3H, s), 1,63 (6H, m), 1,51 (6H, s).

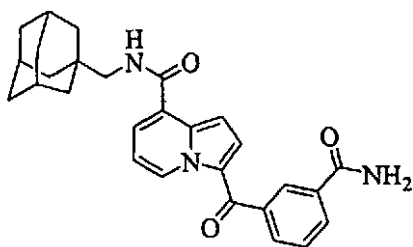
Paso 3. N-(Adamantan-1-ilmetil)-3-(3-cianobenzoil)indolizín-8-carboxamida



Una mezcla de bromuro de 3-[(adamantan-1-ilmetil)carbamoil]-1-[2-(3-cianofenil)-2-oxoetil]-2-metilpiridinio (400 mg, 0,81 mmol) y N,N-dimetilformamida dimetil acetal (0,22 ml, 1,62 mmol) en DMF (2,0 ml) se agita a 110°C por 3 h. La mezcla se concentra *in vacuo* y se purifica por cromatografía de columna (gradiente de CH₂Cl₂ a EtOAc/CH₂Cl₂ al 10%) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,91 (1H, d), 8,53 (1H, t), 8,15 (1H, m), 8,05 (2H, m), 7,74 (1H, t), 7,66 (1H, dd), 7,44 (1H, d), 7,22 (1H, t), 6,95 (1H, d), 3,01 (2H, d), 1,93 (3H, s), 1,63 (6H, m), 1,52 (6H, s), espectrometría de masas (438,19, M+H).

20

E. N-(ADAMANTAN-1-ILMETIL)-3-(3-CARBAMOILBENZOIL)INDOLIZIN-8-CARBOXAMIDA (COMPUESTO 15)



A H_2SO_4 enfriado con hielo (0,5 ml) se añade en una porción N-(adamantan-1-ilmetil)-3-(3-ciano-benzoil)indolizina-8-

5 carboxamida (50 mg, 0,11 mmol). La mezcla se agita a 0°C hasta que llegue a estar homogénea, momento en el cual se retira el baño de hielo y la (mezcla de) reacción se calienta hasta t.a. Después de agitar por 12 h, se enfría de nuevo a 0°C y se sumerge en hielo. La solución resultante se neutraliza a pH =
10 7-8 con NaOH 5N y se extrae con EtOAc (20 ml). El extracto en EtOAc se seca (Na_2SO_4), se filtra, y se evapora para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,92 (1H, d), 8,50 (1H, t), 8,22 (1H, s), 8,09 (2H, m), 7,88 (1H, d), 7,62 (2H, m), 7,48 (1H, s), 7,40 (1H, d),
15 7,19 (1H, t), 6,94 (1H, d), 3,00 (2H, s), 1,93 (3H, s), 1,62 (6H, m), 1,52 (6H, s). Espectrometría de masas (456,21, M+H).

EJEMPLO 3

20 Síntesis De Análogos Adicionales Representativos De Amidas Heteroarílicas

Usando modificaciones de rutina, pueden variarse las materias primas y los pasos adicionales empleados para producir otros compuestos provistos aquí. Los compuestos de la lista de

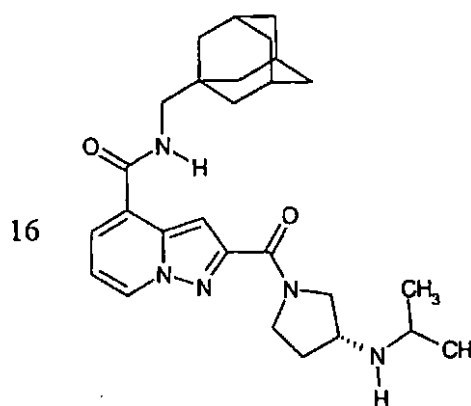
las tablas I y II se preparan usando tales métodos. En la columna de la tabla I titulada "IC₅₀" un "*" indica que el IC₅₀ determinado como se describe en el ejemplo 4A es 2 micromolar o menos (i.e. la concentración de tales compuestos que se requiere para proporcionar una disminución del 50% en la respuesta de fluorescencia de las células expuestas a 80µM de (2' (3') (4-benzoil-benzoil)adenosina5'-trifosfato) es 2 micromolar o menos).

Los datos de la Espectroscopia de Masas se proporcionan en la tabla I como (M+1) en la columna encabezada "MS". El tiempo de retención, en minutos, se proporciona en la columna encabezada R_T.

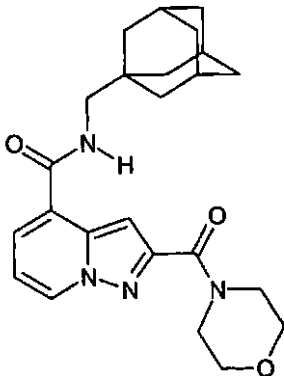
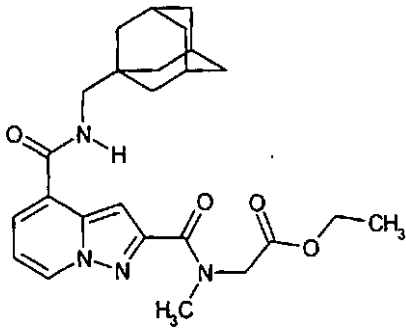
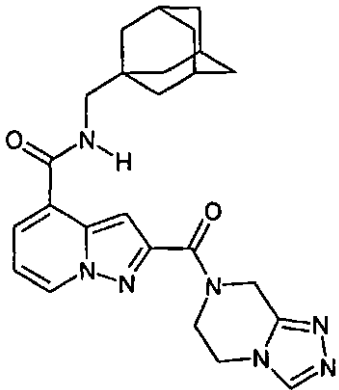
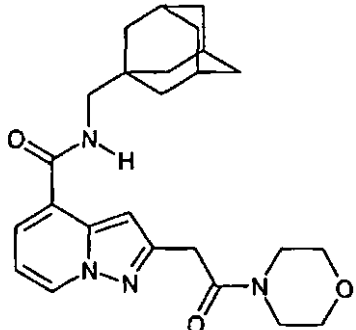
15

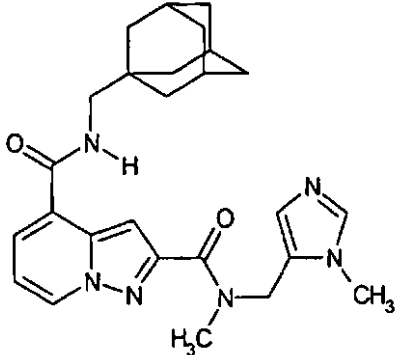
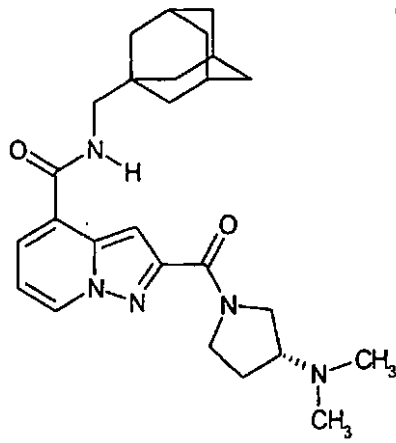
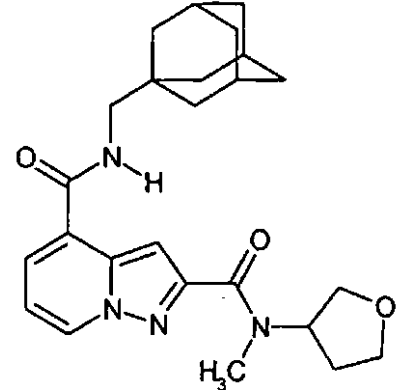
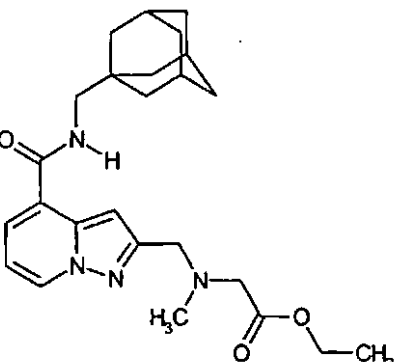
Tabla I

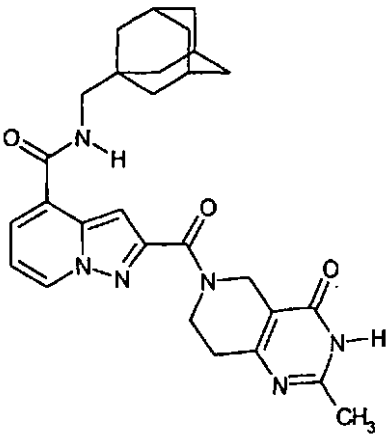
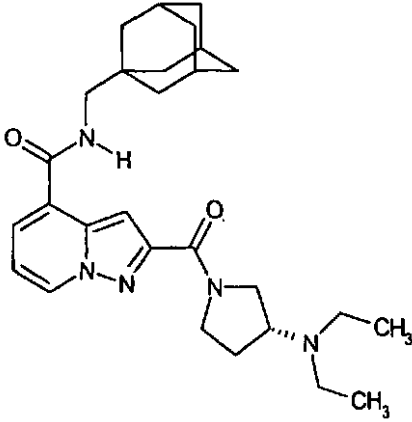
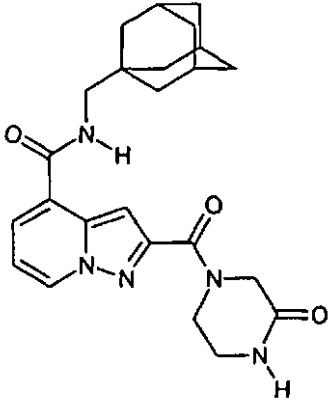
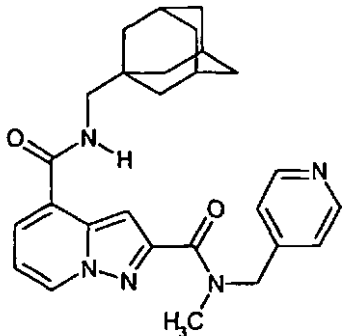
Análogos Representativos de Amidas Heteroarílicas

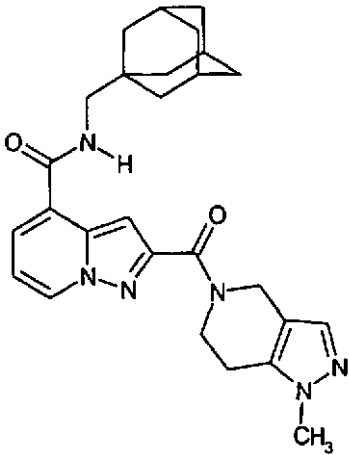
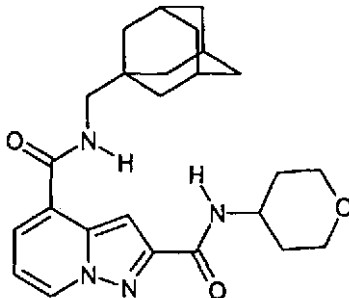
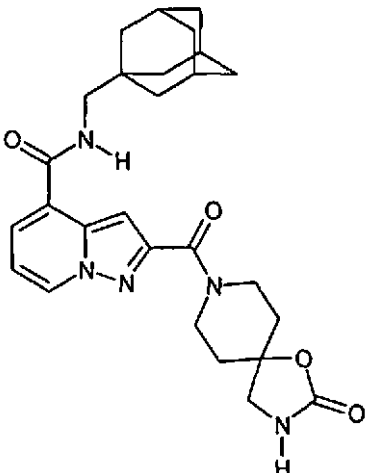
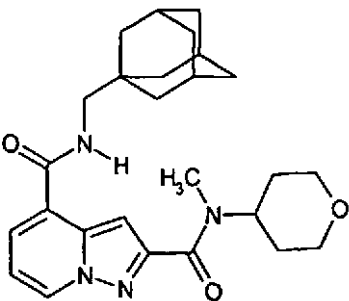
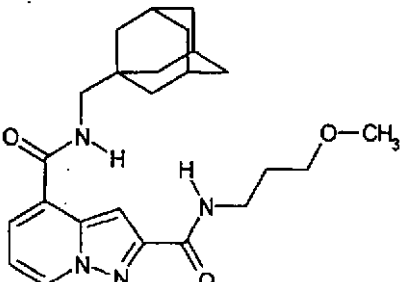
COMPUESTO	NOMBRE	MS	R _T	IC ₅₀
	Quiral N-(adamantan-1-ilmetil)-2-{[(3R)-3-(isopropilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}pirazol[1,5]-piridin-4-carboxamida	464,3	1,21	*

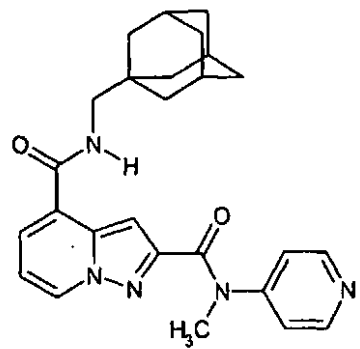
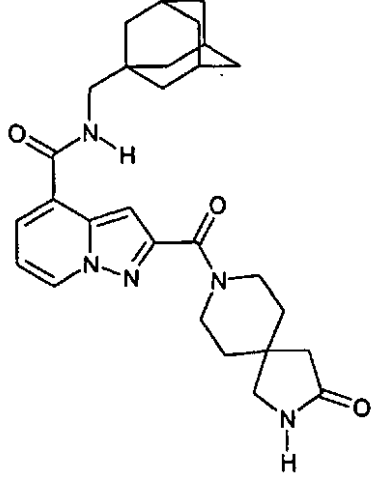
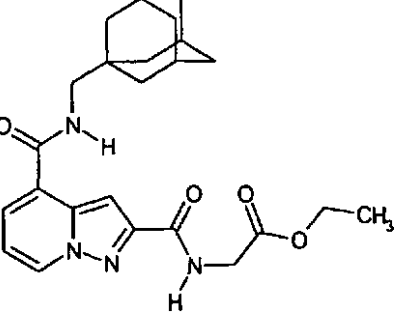
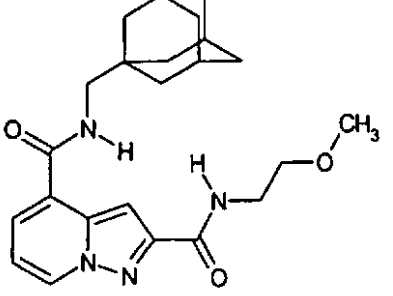
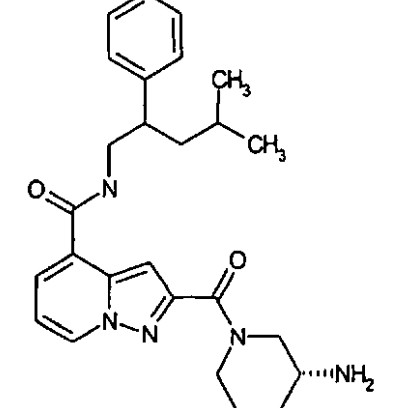
COMPUESTO	NOMBRE	MS	R _T	IC ₅₀
17	Quiral N-(adamantan-1-ilmetil)-2-{[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]carbonil}pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida	436,3	1,18	*
18	Quiral 4-N-(adamantan-1-ilmetil)-2-N-(2-metoxietil)-2-N-metilpirazol[1,5-a]piridin-2,4-dicarboxamida	425,3	1,3	*
19	4-N-(adamantan-1-ilmetil)-2-N-metil-2-N-piridin-2-ilpirazol[1,5-a]piridin-2,4-dicarboxamida	444,3	1,28	*
20	N-(adamantan-1-ilmetil)-2-(5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-7(8H))-ilcarbonilpirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida	459,3	1,2	*
21	4-N-(adamantan-1-ilmetil)-2-N-metil-2-N-(piridin-3-ilmetil)pirazol[1,5-a]piridin-2,4-dicarboxamida	458,2	1,37	*

	COMPUESTO	NOMBRE	MS	R _T	IC ₅₀
22		N-(adamantan-1-ilmetil)-2-(morfolin-4-ilcarbonil)pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida	423,2	1,44	*
23		etil N-({4-[(adamantan-1-ilmetil)carbamoil]pirazol[1,5-a]piridin-2-il}carbonil)-N-metilglicinato	453,3	1,3	*
24		N-(adamantan-1-ilmetil)-2-(5,6-dihidro[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin7(8H)-ilcarbonil)pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida	460,3	1,24	*
25		N-(adamantan-1-ilmetil)-2-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)pirazol[1,5-a]pyridine-4-carboxamida	437,2	1,39	*

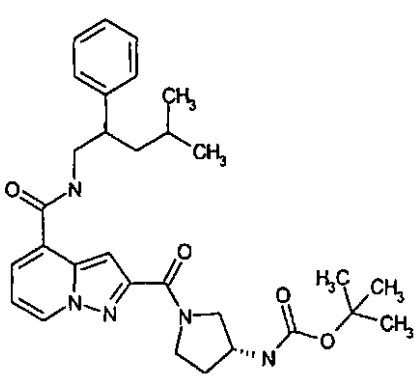
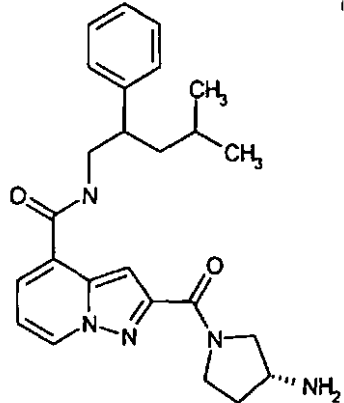
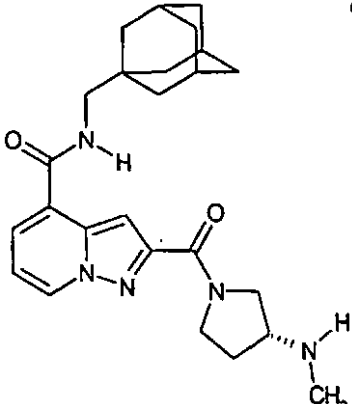
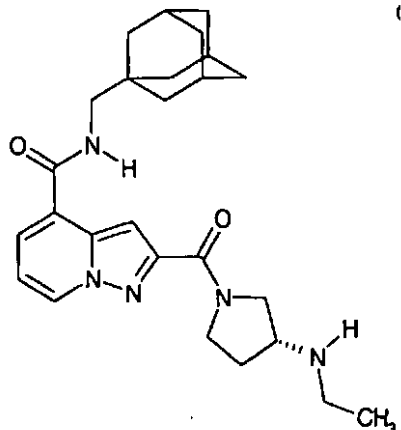
COMPUESTO	NOMBRE	MS	R _T	IC ₅₀
26 	4-N-(adamantan-1-il metil)-2-N-metil-2-N- [(1-metil-1H-imidazol- 5-il)metil]pirazol [1,5-a]piridin-2,4- dicarboxamida	461,3	1,2	*
(Quiral)				
27 	N-(adamantan-1- ilmetil)-2-{[(3R)-3- (dimetilamino) pirrolidin-1-il] carbonil}pirazol [1,5-a]piridin-4- carboxamida	450,3	1,17	*
28 	4-N-(adamantan-1 - ilmetil)-2-N-metil- 2-N-(tetrahidrofuran- 3-il)pirazol[1,5- a]piridin-2,4- dicarboxamida	437,3	1,28	*
29 	etil N-({4-[adamantan- 1- ilmetil]carbamoil] pirazol[1,5-a]piridin- 2-il}metil)-N- metilglicinato	439,3	1,22	*

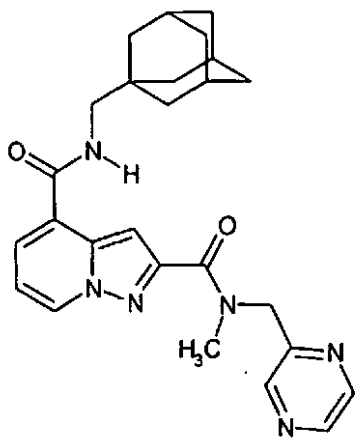
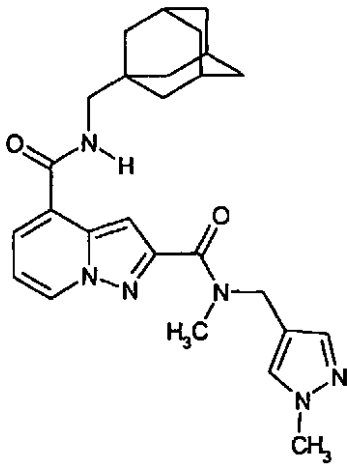
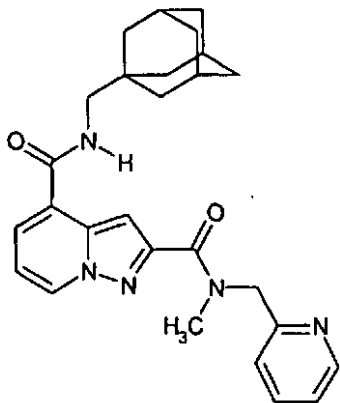
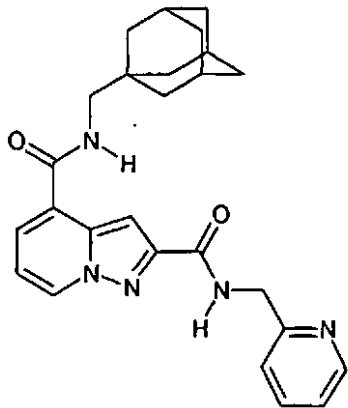
COMPUESTO	NOMBRE	MS	R _T	IC ₅₀
30 	N-(adamantan-1-ilmetil)-2-[(2-metil-4-oxo-3,5,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-6(4H)-il)carbonil]pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida	501,3	1,26	*
31  Quiral	N-(adamantan-1-ilmetil)-2-[(3R)-3-(dietilamino)pirrolidin-1-il]carbonil]pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida			*
32 	N-(adamantan-1-ilmetil)-2-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida	436,2	1,26	*
33 	4-N-(adamantan-1-ilmetil)-2-N-metil-2-N-(piridin-4-ilmetil)pirazol[1,5-a]piridin-2,4-dicarboxamida	458,2	1,31	*

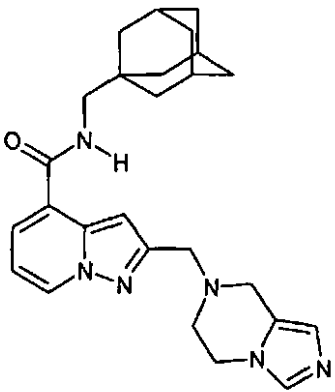
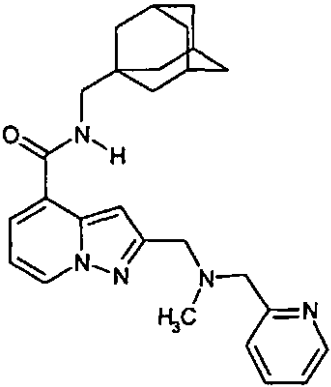
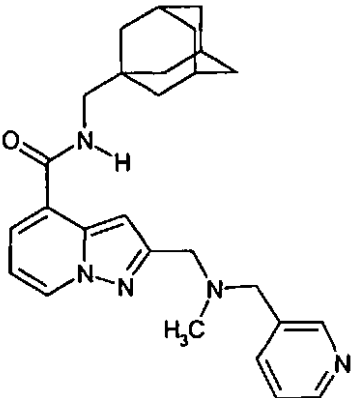
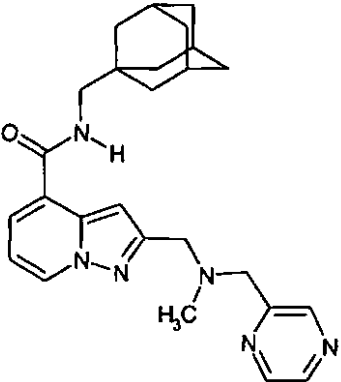
COMPUESTO	NOMBRE	MS	R _T	IC ₅₀	
34		N-(adamantan-1-ilmetil)-2-[(1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazol[4,3-c]piridin-5-il)carbonil]pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida	473,3	1,29	*
35		4-N-(adamantan-1-ilmetil)-2-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazol[1,5-a]piridin-2,4-dicarboxamida	437,3	1,29	*
36		N-(adamantan-1-ilmetil)-2-[(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-8-il)carbonil]pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida	492,3	1,26	*
37		4-N-(adamantan-1-ilmetil)-2-N-metil-2-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazol[1,5-a]piridin-2,4-dicarboxamida	451,3	1,3	*
38		4-N-(adamantan-1-ilmetil)-2-N-(3-metoxipropil)pirazol[1,5-a]piridin-2,4-dicarboxamida	425,3	1,3	*

COMPUESTO	NOMBRE	MS	R _T	IC ₅₀
39 	4-N-(adamantan-1-ilmetil)-2-N-metil-ilpirazol[1,5-a]piridin-2,4-dicarboxamida	444,3	1,21	*
40 	N-(adamantan-1-ilmetil)-2-[(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-il)carbonil]pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida	490,4	1,25	*
41 	etil N-({4-[(adamantan-1-ilmetil)carbamoil]pirazol[1,5-a]piridin-2-il}carbonil)glicinato	439,3	1,3	*
42 	4-N-(adamantan-1-ilmetil)-2-N-(2-metoxetil)pirazol[1,5-a]piridin-2,4-dicarboxamida	411,3	1,28	*
43 	2-{[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]carbonil}-N-(4-metil-2-fenilpentil)pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida	448,4	1,2	*

I Quiral

COMPUESTO	NOMBRE	MS	R _T	IC ₅₀
	tert-butil [1-({4-[(4-metil-2-fenilpentil) carbamoil] pirazol [1,5-a] piridin-2-il}carbonil) pirrolidin-3-il] carbamato	478,3	1,33	
44	(Quiral			
	2-{{[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]carbonil}-N-(4-metil-2-fenilpentil)pirazol [1,5-a]piridin-4-carboxamida	434,4	1,21	*
45	(Quiral			
	N-(adamantan-1-ilmetil)-2-{{[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]carbonil} pirazol [1,5-a]piridin-4-carboxamida	436,4	1,2	*
46	(Quiral			
	N-(adamantan-1-ilmetil)-2-{{[(3R)-3-(etilamino)pirrolidin-1-il]carbonil} pirazol [1,5-a]piridin-4-carboxamida	450,4	1,22	*
47				

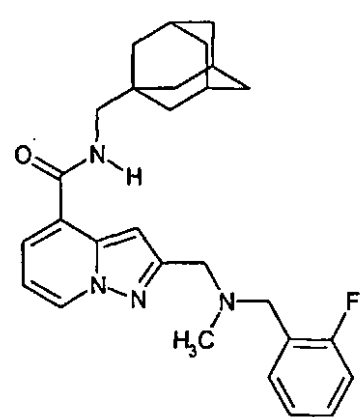
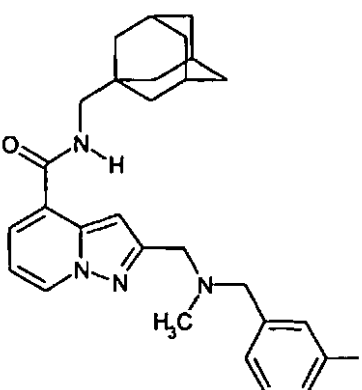
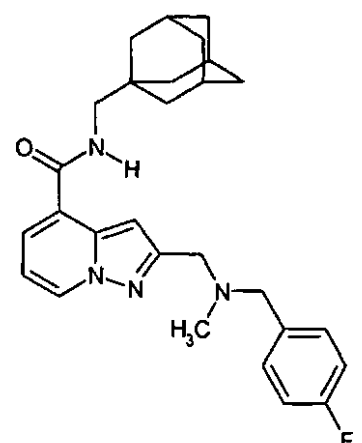
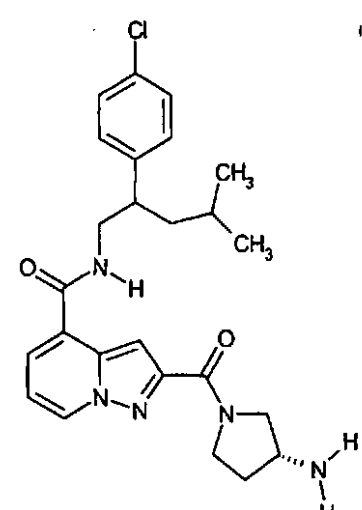
COMPUESTO	NOMBRE	MS	R _T	IC ₅₀
48		459,3	1,28	*
49		461,3	1,28	*
50		458,3	1,26	*
51		444,3	1,24	*

COMPUESTO	NOMBRE	MS	R _T	IC ₅₀
52		445,4	1,21,	*
53		444,4	1,23	*
54		444,4	1,21	*
55		445,4	1,21	*

COMPUESTO	NOMBRE	MS	R _T	IC ₅₀
56	(Quiral 2- { [(3R)-3-aminopirrolidin-1-il] carbonil } -N-(4-metil-2-piridin-3-ilpentil)pirazol [1,5-a]piridin-4-carboxamida	435,4	1	*
57	(Quiral 2- { [(3R)-3-aminopirrolidin-1-il] carbonil } -N- [(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]pirazol [1,5-a]piridin-4-carboxamida	447,4	0,96	*
58	(Quiral 2- { [(3R)-3-aminopirrolidin-1-il] carbonil } -N-(2-ciclohexil-4-metilpentil)pirazol [1,5-a]piridin-4-carboxamida	440,4	1,28	
59	N-(adamantan-1-ilmetil)-2-{2-[(2-fluoroetil)amino]-2-oxoetil}pirazol [1,5-a]piridin-4-carboxamida	413,3	1,26	*

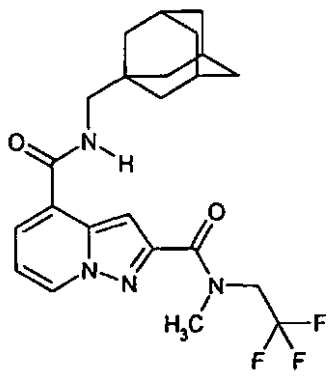
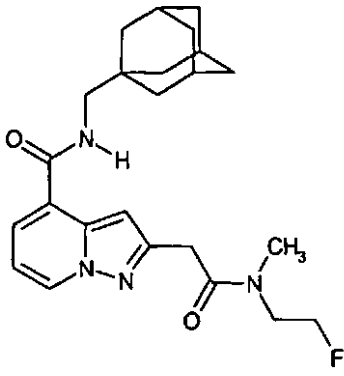
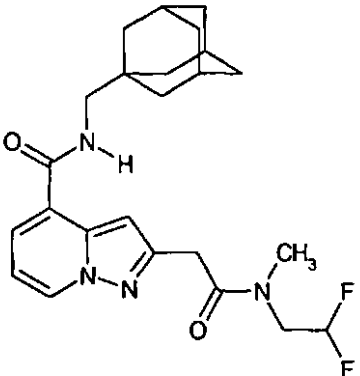
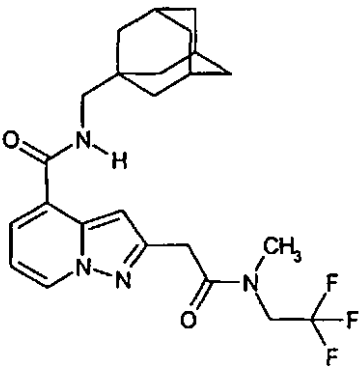
COMPUESTO	NOMBRE	MS	R _T	IC ₅₀
60	N-(adamantan-1-ilmetil)-2-{2-[(2,2-difluoroetil)amino]-2-oxoetil}pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida	431,3	1,28	*
61	N-(adamantan-1-ilmetil)-2-{2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil}pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida	449,3	1,29	*
62	4-N-(adamantan-1-ilmetil)-2-N-(2-fluoroetil)pirazol[1,5-a]piridin-2,4-dicarboxamida	399,3	1,28	*
63	4-N-(adamantan-1-ilmetil)-2-N-(2,2-difluoroetil)pirazol[1,5-a]piridin-2,4-dicarboxamida	417,3	1,29	*

COMPUESTO	NOMBRE	MS	R _T	IC ₅₀
64	4-N-(adamantan-1-ilmetil)-2-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol [1,5-a]piridin-2,4-dicarboxamida	435,3	1,31	*
65	4-N-(adamantan-1-ilmetil)-2-N-(2-fluorobencil)-2-N-metilpirazol [1,5-a]piridin-2,4-dicarboxamida	475,3	1,36	*
66	4-N-(adamantan-1-ilmetil)-2-N-(3-fluorobencil)-2-N-metilpirazol [1,5-a]piridin-2,4-dicarboxamida	475,3	1,35	*
67	4-N-(adamantan-1-ilmetil)-2-N-(4-fluorobencil)-2-N-metilpirazol [1,5-a]piridin-2,4-dicarboxamida	475,3	1,35	*

COMPUESTO	NOMBRE	MS	R _T	IC ₅₀	
68		N-(adamantan-1-ilmetil)-2-{{(2-fluorobencil)(metil)amino}metil}pirazol [1,5-a]piridin-4-carboxamida	461,4	1,24	*
69		N-(adamantan-1-ilmetil)-2-{{(3-fluorobencil)(metil)amino}metil}pirazol [1,5-a]piridin-4-carboxamida	461,4	1,24	*
70		N-(adamantan-1-ilmetil)-2-{{(4-fluorobencil)(metil)amino}metil}pirazol [1,5-a]piridin-4-carboxamida	461,4	1,25	*
71		2-{{(3R)-3-aminopirrolidin-1-il}carbonil}-N-[2-(4-clorofenil)-4-metilpentil]pirazol [1,5-a]piridin-4-carboxamida	468,3	1,23	*

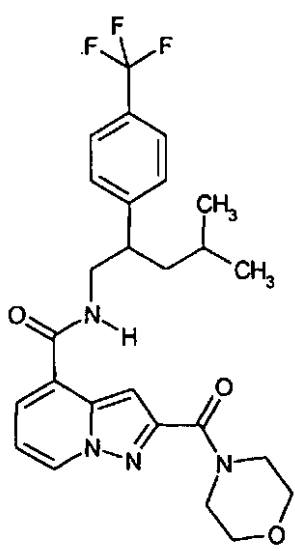
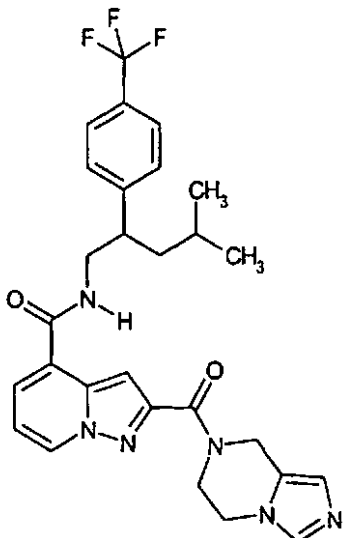
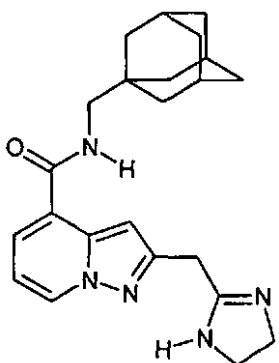
Quiral

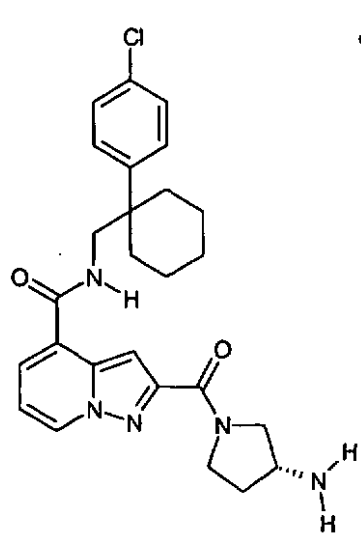
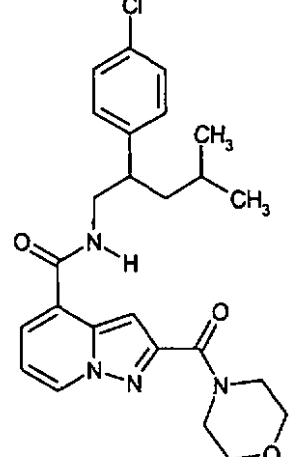
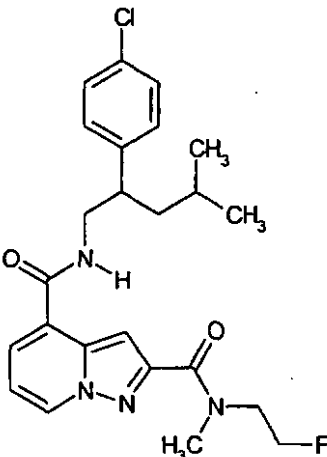
COMPUESTO	NOMBRE	MS	R _T	IC ₅₀
72	(Quiral			
	2-{ [(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]carbonil}-N-(3-ciclohexil-2-fenilpropil)pirazol [1,5-a]piridin-4-carboxamida	474,4	1,27	*
73	(Quiral			
	2-{ [(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]carbonil}-N-[4-metil-2-(4-metilfenil)pentil]pirazol [1,5-a]piridin-4-carboxamida	461,5	1,41	*
74				
	4-N-(adamantan-1-ilmetil)-2-N-(2-fluoroetil)-2-N-metilpirazol [1,5-a]piridin-2,4-dicarboxamida	413,3	1,3	*
75				
	4-N-(adamantan-1-ilmetil)-2-N-(2,2-difluoroetil)-2-N-metilpirazol [1,5-a]piridin-2,4-dicarboxamida	431,3	1,31	*

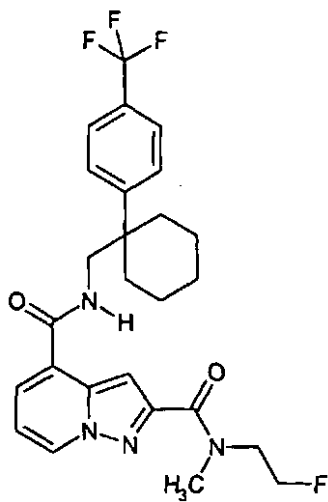
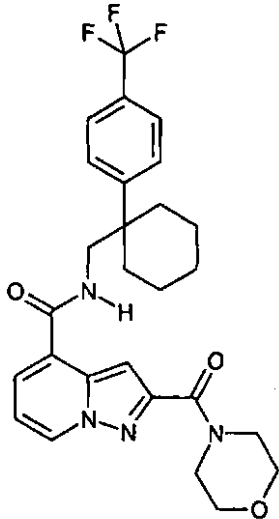
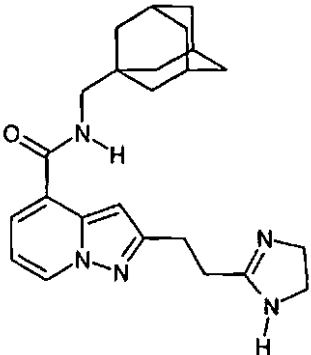
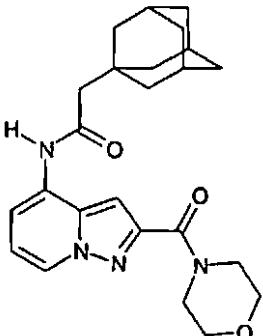
COMPUESTO	NOMBRE	MS	R _T	IC ₅₀
76		449,3	1,33	*
77		427,3	1,29	*
78		445,3	1,3	*
79		463,3	1,32	*

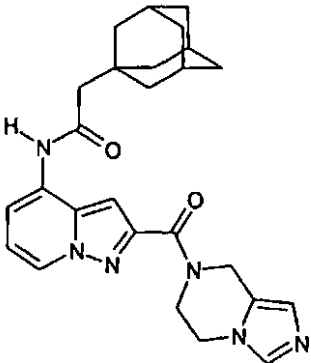
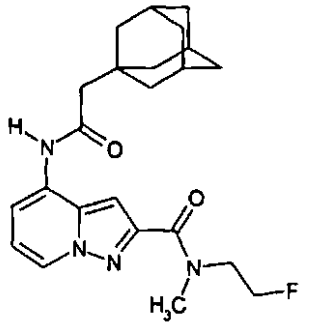
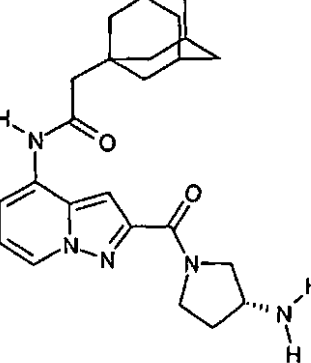
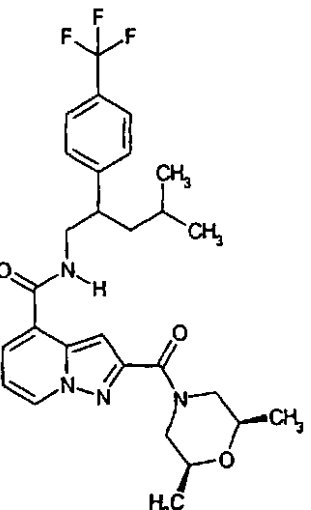
COMPUESTO	NOMBRE	MS	R _T	IC ₅₀
80	2-{[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]carbonil}-N-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]pentil}pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida	502,3	1,25	*
81	4-N-(adamantan-1-ilmetil)-2-N-metil-2-N-[2-(metilsulfonil)etil]pirazol[1,5-a]piridin-2,4-dicarboxamida	473,3	1,26	
82	4-N-(adamantan-1-ilmetil)-2-N-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)pirazol[1,5-a]piridin-2,4-dicarboxamida	471,3	1,28	*
83	N-{[1-(4-clorofenil)ciclohexil]metil}-2-(5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-ilcarbonil)pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida	517,3	1,25	*

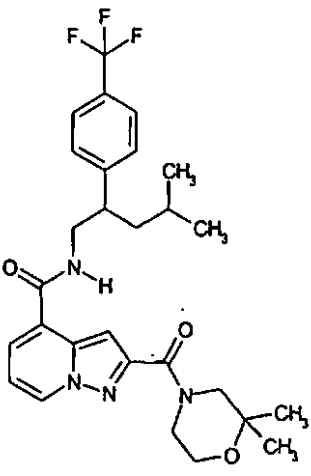
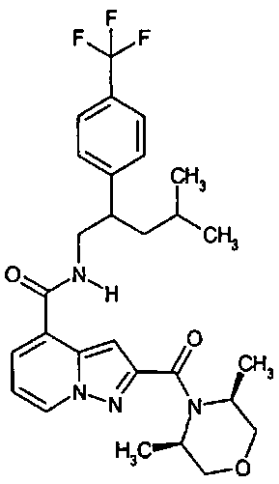
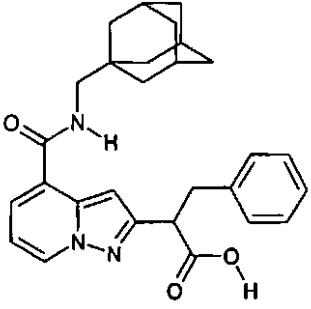
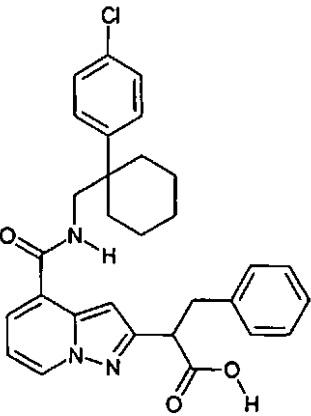
COMPUESTO	NOMBRE	MS	R _T	IC ₅₀
84	N-{[1-(4-clorofenil)ciclohexilmetil]-2-(morfolin-4-ilcarbonil)pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida	481,3	1,33	*
85	4-N-{[1-(4-clorofenil)ciclohexilmetil]-2-N-(2-fluoroetil)-2-N-metilpirazol[1,5-a]piridin-2,4-dicarboxamida	471,3	1,33	*
86	2-N-(2-fluoroetil)-2-N-metil-4-N-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]pentil}pirazol[1,5-a]piridin-2,4-dicarboxamida	493,3	1,34	*

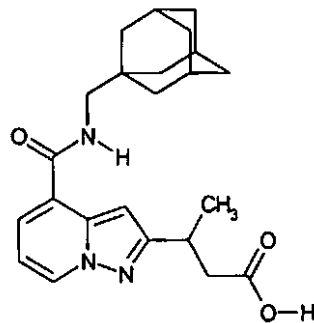
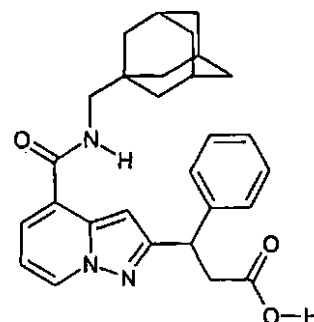
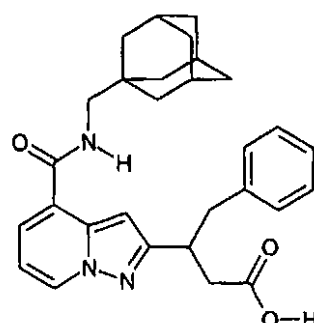
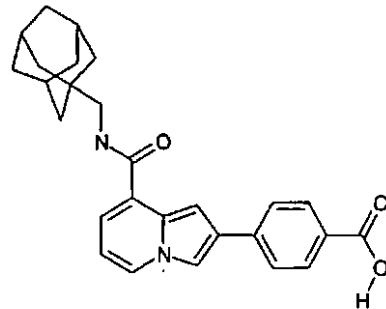
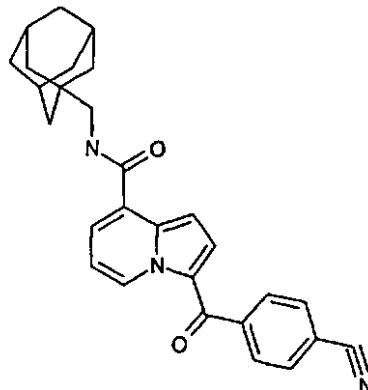
COMPUESTO	NOMBRE	MS	R _T	IC ₅₀
87 	N-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]pentil}-2-(morfolin-4-ilcarbonil)pirazol [1,5-a]piridin-4-carboxamida	503,3	1,33	*
88 	2-(5,6-dihidroimidazo [1,5-a]pirazin-7(8H)-ilcarbonil)-N-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]pentil}pirazol [1,5-a]piridin-4-carboxamida	539,3	1,25	*
89 	N-(adamantan-1-ilmetil)-2-(4,5-dihidro-1 H-imidazol-2-ilmetil)pirazol [1,5-a]piridin-4-carboxamida	405,5	1,31	*

COMPUESTO	NOMBRE	MS	R _T	IC ₅₀
90	 Quiral 2-[[(3R) -3-aminopirrolidin-1-il] carbonil] -N-[[1-(4-clorofenil) ciclohexil] metil] pirazol [1,5-a] piridin-4-carboxamida	480,3	1,25	*
91	 N-[2-(4-clorofenil)-4-metilpentil]-2-(morfolin-4-il carbonil) pirazol [1,5-a] piridin-4-carboxamida	468,98	1,32	*
92	 4-[[2-(4-cloro-fenil)-4-metil-pentil] amida] 2-[(2-fluoro-etil)-metil-amida] del ácido pirazol [1,5-a] piridin -2,4-dicarboxílico	458,96	1,33	*

COMPUESTO	NOMBRE	MS	R _T	IC ₅₀
93		504,52	1,33	*
94		514,54	1,33	*
95		405,54	1,21	*
96		422,52	1,33	*

COMPUESTO	NOMBRE	MS	R _T	IC ₅₀
97 	2-adamantan-1 -il-N-[2-(5,6-dihidroimidazo [1,5-a]pirazin-7(8H)-ilcarbonil)pirazol[1,5-a]piridin-4-il]acetamida	458,56	1,23	*
98 	4-[(adamantan-1-ilacetil)amino]-N-(2-fluoroetil)-N-metilpirazol[1,5-a]piridin-2-carboxamida	412,50	1,33	*
99 	2-adamantan-1 -il-N-(2-{[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]carbonil}pirazol[1,5-a]piridin-4-il)acetamida	421,54	1,22	*
100 	rel-2-{[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]carbonil}-N-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]pentil}pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida	530,58	1,36	*

COMPUESTO	NOMBRE	MS	R _T	IC ₅₀
101 	2-[(2,2-dimetilmorfolin-4-il)carbonil]-N-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]pentil}pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida	530,58	1,36	*
102 	rel-2-{[(3R,5S)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]carbonil}-N-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]pentil}pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida	530,58	1,36	*
103 	ácido 2-{4-[(adamantan-1-il)metil]carbamoil}pirazol[1,5-a]piridin-2-il}-3-fenilpropanoico	457,56	1,30	*
104 	ácido 2-[4-{[1-(4-clorofenil)ciclohexil]metil}carbamoil]pirazol[1,5a]piridin-2-il]-3fenilpropanoico	516,03	1,38	*

COMPUESTO	NOMBRE	MS	R _T	IC ₅₀
105 	ácido 3-{4- [(adamantan-1 - ilmetil)carbamoil] pirazol[1,5-a] piridin-2-il}butanoico	395,49	1,32	*
106 	ácido 3-{4- [(adamantan-1- ilmetil)carbamoil] pirazol[1,5-a] piridin-2-il}-3- fenilpropanoico	457,56	1,36	*
107 	ácido 3-{4- [(adamantan-1 - ilmetil)carbamoil] pirazol[1,5-a] piridin-2-il}-4- fenilbutanoico	471,59	1,38	*
108 	ácido 4-{8- [(adamantan-1- ilmetil)carbamoil] indolizin-2-il} benzoico	428,11	1,58	*
109 	N-(adamantan-1- ilmetil)-3-(4- cianobenzoil)indolizin -8-carboxamida	438,23	1,39	*

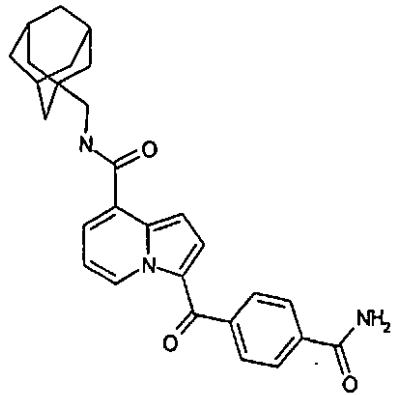
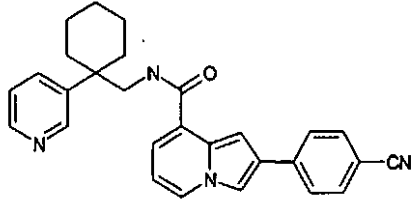
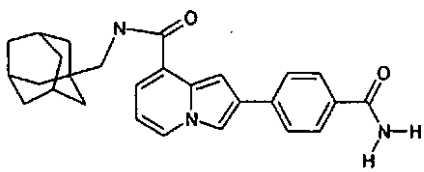
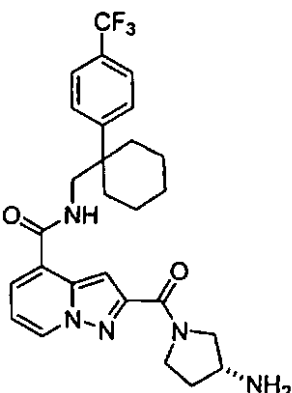
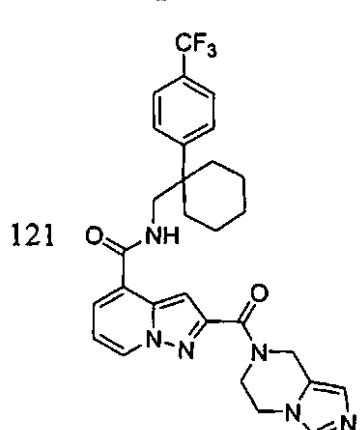
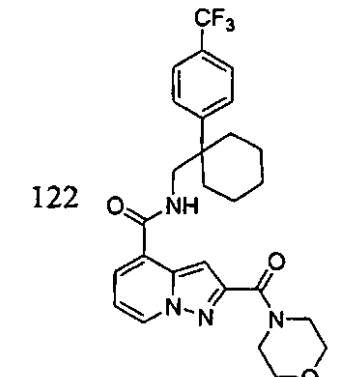
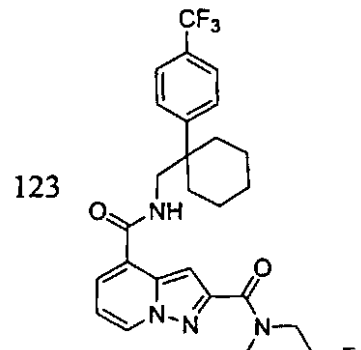
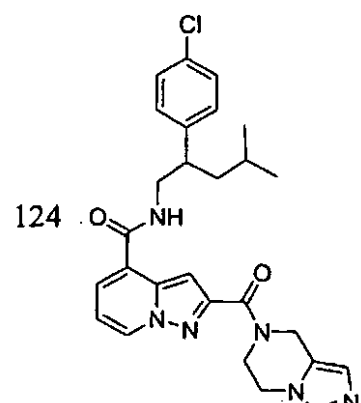
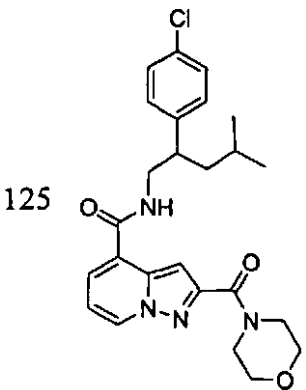
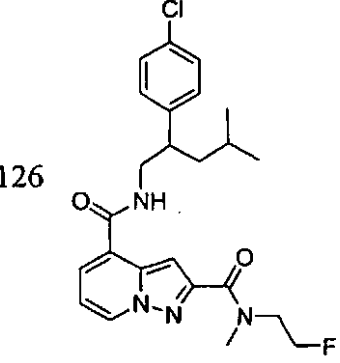
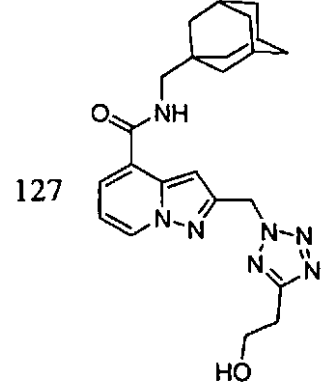
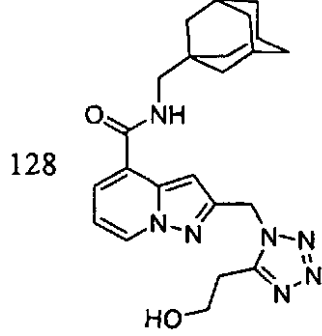
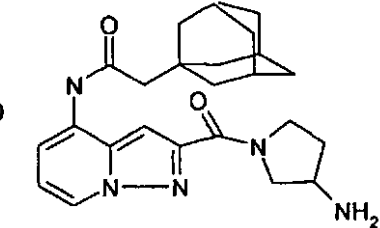
COMPUESTO	NOMBRE	MS	R _T	IC ₅₀
110		456,21	1,33	*
111		435,20	1,17	
112		428,22	1,31	*

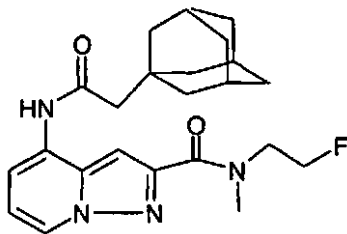
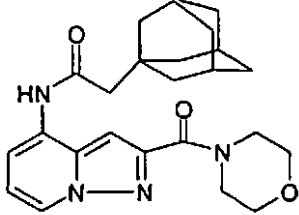
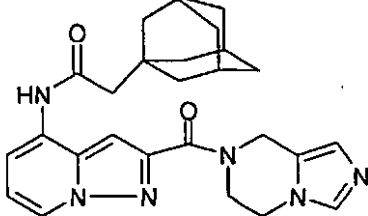
Tabla II

Representantes Adicionales De Análogos de Amidas Heteroarílicas

Compuesto	Nombre
	(R)-2-(3-aminopirrolidin-1-carbonil)- N-((1-(4-(trifluorometil) fenil)ciclohexil)metil)H-pirazol [1,5- a]piridin-4-carboxamida

Compuesto	Nombre
	2-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pirazin-7-carbonil)-N-((1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclohexil)metil)H-pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida
	2-(morfolin-4-carbonil)-N-((1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclohexil)metil)H-pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida
	2-[(2-fluoro-etil)-metil-amida]4-{[1-(4-trifluorometil-fenil)-ciclohexilmetil]-amida}del ácido pirazol[1,5-a]piridin-2,4-dicarboxílico
	N-(2-(4-clorofenil)-4-metilpentil)-2-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pirazin-7-carbonil)H-pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida

Compuesto	Nombre
125 	N-(2-(4-clorofenil)-4-metilpentil)-2-(morfolin-4-carbonil)H-pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida
126 	2-[(2-fluoro-etil)-metil-amida] 4-{[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil) -pentil]-amida}del ácido pirazol [1,5-a]piridin-2,4-dicarboxílico
127 	N-(adamantan-1 -ilmetil)-2-{[5-(2-hidroxi-etil)-2H-tetrazol-2-il]metil}pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida
128 	N-(adamantan-1 -ilmetil)-2-{[5-(2-hidroxi-etil)-1 H-tetrazol-1-il]metil}pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida
129 	N-[2-(3-Amino-pirrolidin-1 -carbonil)-pirazol [1,5-a] piridin-4-il]-2-(3-etil-biciclo[3.3.1]non-1-il)-acetamida

Compuesto	Nombre
130 	(2-fluoro-etil)-metil-amida del ácido 4-[2-(3-etilbiciclo[3.3.1]non- 1-il)-acetilamino]-pirazol[1,5-a] piridin-2-carboxílico
131 	2-(3-Etil-biciclo[3.3.1]non-1-il)- N-[2-(morfolin-4-carbonil)- pirazol[1,5-a]piridin-4-il]-acetamida
132 	N-[2-(5,6-Dihidro-8H-imidazo[1,5-a] pirazin-7-carbonil)-pirazol[1,5-a] piridin-4-il]-2-(3-etil-biciclo [3.3.1]non-1-il)-acetamida

EJEMPLO 4

Ensayos con P2X₇

Este ejemplo ilustra los ensayos representativos para emplear
5 en la evaluación de compuestos de prueba para actividad
agonista y antagonista.

A. ENSAYO DE ALTO RENDIMIENTO PARA MOVILIZACIÓN DEL CALCIO POR EL P2X₇

10 Se cultivan células SH-SY5Y, ATCC número CRL-2266 (American
Type Culture Collection, Manassas, Va) en medio DMEM/Alto
suplementado con FBS al 10% y HEPES 10 mM (Invitrogen Corp.,
Carlsbad, CA) en CO₂, 5%, y a 37°C. El día previo al
experimento, las células se colocan en la placa a una densidad
15 de 100000 células/celda en una placa TC de 96 celdas
negras/transparentes (Corning® Costar®, Sigma-Aldrich Co., St.
Louis, MO). Al comienzo del experimento se retira el medio de

cultivo y se incuban las células con 50 μ l de colorante Fluo-4 AM 2.3 μ M (Invitrogen Corp.) en la solución del ensayo (KCl 5 mM, $\text{NaH}_2\text{PO}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ 9,6 mM, HEPES 25 mM, Sacarosa 280 mM, Glucosa 5 mM, y CaCl_2 0,5 mM; el pH se ajusta a 7,4 con NaOH) durante una hora a 37°C. Después de una hora de incubación con el colorante, las celdas se enjuagan una vez con 50 μ l de la solución de ensayo y luego se incuban por una hora a temperatura ambiente con 100 μ l de la solución de ensayo que contiene el compuesto de prueba. La concentración final del compuesto de prueba generalmente está en el rango de 1 a 2500 nM; para las células del control positivo, no se añade compuesto de prueba. Después de una hora de incubación, las placas se transfieren a un instrumento FLIPR^{TETRA} (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) para el análisis de movilización del calcio.

Para determinar la actividad antagonista se transfieren 50 μ l de agonista del P2X_7 , (2'(3')-O-(4-benzoil-benzoil)adenosin 5'-trifosfato (BzATP; Sigma-Aldrich) a la solución de ensayo usando el FLIPR en la placa, de modo tal que la concentración final de agonista es de 80 μ M (alrededor de EC_{50}). Para las células del control negativo, se añaden, en esta etapa, 50 μ l de la solución sin agonista. Se mide entonces la señal fluorescente pico durante un periodo de 2 minutos.

Los datos se analizan como sigue. Primero, el promedio de la respuesta unitaria fluorescente (RFU) relativa máxima de las celdas de control negativas (sin agonista) se resta de la respuesta máxima detectada para cada una de las otras celdas

del experimento. Segundo, se calcula el promedio de la respuesta RFU máxima para las celdas de control positivo (celdas con agonista). Luego se calcula el porcentaje de inhibición para cada compuesto probado usando la ecuación:

$$5 \quad \text{Porcentaje de inhibición} = 100 - 100 \times (\text{Señal Pico en las Células de Prueba} / \text{Señal Pico en las Células de Control})$$

Los datos de % de inhibición se grafican en función de la concentración de compuesto de prueba y la IC_{50} del compuesto de prueba se determina usando, por ejemplo, el programa de

10 computador KALEEDAGRAPH (Synergy Software, Reading, PA) para el mejor ajuste de los datos a la ecuación:

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

donde y es el porcentaje de inhibición, m_0 es la concentración del agonista, m_1 es la máxima RFU, m_2 corresponde a la IC_{50} del

15 compuesto de prueba (la concentración requerida para proporcionar una disminución del 50%, relativa a la respuesta observada en presencia de agonista y sin antagonista) y m_3 es

el coeficiente Hill. Alternativamente la IC_{50} del compuesto de prueba se determina usando una regresión lineal en la cual x es

20 $\ln(\text{concentración del compuesto de prueba})$ y y es $\ln(\text{inhibición por ciento} / (100 - \text{inhibición por ciento}))$. Los datos con porcentaje de inhibición mayor que el 90% o menor que el 15% se rechazan y no se usan en la regresión. La IC_{50} calculada de esta manera es $e^{(-\text{intersección/pendiente})}$. Para antagonistas del $P2X_7$, la

25 IC_{50} calculada está preferiblemente por debajo de 20 micromolar, más preferiblemente por debajo de 10 micromolar, aún más

preferiblemente por debajo de 5 micromolar y con preferencia máxima por debajo de 1 micromolar.

Se realizan ensayos similares en ausencia de agonista añadido para determinar la actividad agonista de los compuestos de prueba. Dentro de tales ensayos la habilidad del compuesto de prueba para actuar como un agonista del P2X₇ se determina midiendo la respuesta fluorescente producida por el compuesto de prueba en función de la concentración del compuesto. Los antagonistas del P2X₇ que exhiben actividad agonista no detectable no producen una respuesta fluorescente detectable a una concentración de 2500 nM

B. ENSAYOS ELECTROFISIOLÓGICOS CON P2X₇

Se cultivan células SH-SY5Y, en medio DMEM/Alto suplementado con FBS al 10% y HEPES 10 mM (Invitrogen Corp., Carlsbad, CA) en CO₂ AL 5% y a 37°C y el día anterior al experimento se dividen (y colocan) sobre cubreobjetos circulares de 12 mm recubiertos con Poli-D-Lisina (PDL) (BD Biosciences, San Jose, CA) (que están) en cápsulas de 35 mm a una densidad de 130K células/cápsula. La totalidad de los registros de las pinzas del voltaje de las células son hechos con el amplificador Axopatch-200B (Axon Instruments, Foster City, CA). Los electrodos de registro se sacan de pipetas de borosilicato (World Precision Instruments, Sarasota, FL) sobre un halador horizontal (Sutter Instrument Modelo P-87) y tienen resistencias en el rango de 2 a 3 MΩ cuando se rellenan con la solución interna. Todos los protocolos para el voltaje se generan usando el programa para computador pClamp8 (Axon

Instruments). Los datos se digitalizan a 1 o 5 KHz y se registran en un PC para su análisis posterior. Los datos se analizan usando Clamfit (Axon Instruments), y los programas para computador Excel (Microsoft, Redmond, WA), y Origin (MicroCal, LLC; Northampton, MA). Todos los registros de la célula completa se llevan a cabo a temperatura ambiente. La solución interna contiene (en mM): 100 de KF, 40 de KCl, 5 de NaCl, 10 de EGTA y 10 de HEPES (pH = 7,4, ajustado con KOH). La solución externa contiene 70 mM de NaCl, 0,3 mM de CaCl_2 , 5 mM de KCl, 20 mM de HEPES, 10 mM de glucosa, y 134 mM de sacarosa (pH = 7,4, ajustado con NaOH). Todos los productos químicos son de Sigma, a menos que se declare lo contrario.

El P2X_7 es activado por 200 μM de BzATP, agonista del P2X_7 . Con un potencial mantenido a -80 mV, la corriente interna activada se registra en presencia y ausencia del compuesto de prueba. Luego el porcentaje de inhibición para cada compuesto de prueba se calcula usando la ecuación:

$$\% \text{ de inhibición} = 100 - 100 \times (\text{Amplitud de la Corriente en el Compuesto} / \text{Amplitud de la Corriente en el Control}).$$

Para determinar en forma electrofisiológica la IC_{50} de los compuestos de prueba para el P2X_7 , se prueban varias concentraciones del compuesto, y sus inhibiciones sobre las corrientes del P2X_7 , se calculan como se hizo anteriormente. La curva de Dosis-Respuesta se ajusta en forma óptima usando el programa para computador Origin (Microcal, MA) con la siguiente ecuación:

$$\text{Porcentaje de Inhibición} = 100 / (1 + (\text{IC}_{50} / \text{C})^N)$$

Donde C es la concentración del antagonista, N es el coeficiente de Hill, e IC_{50} representa el valor de la IC_{50} del compuesto contra el $P2X_7$.

EJEMPLO 5

5 Ensayo de Hiperalgnesia Mecánica (presión de pata) Inducida por Carragenina para Determinar el Alivio del Dolor

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

- 10 Machos adultos de ratas Sprague Dawley (200-300 g; obtenidos de Harlan Sprague Dawley, Inc., Indianapolis, IN) fueron alojados en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h, con acceso al alimento y al agua *ad libitum*. Para el ensayo, todos los animales se habitúan una vez, se referencian dos veces y se ensayan una
- 15 vez, con cada procedimiento desarrollándose en un día separado. Previamente a cada día de procedimiento, se permite a los animales aclimatarse por lo menos 1 hora en el salón de prueba antes de iniciar el procedimiento. Para que se habitúen, cada animal se restringe poco a poco con cada pata trasera extendida
- 20 consecutivamente en frente del animal como es necesario para la prueba. Este procedimiento se ejecuta alternando las patas traseras y repitiendo tres veces para cada pata trasera. Luego los animales se someten a una primera prueba basal, a una segunda prueba basal y al ensayo en días consecutivos. Para
- 25 cada prueba basal el animal se restringe como en la sesión de habituación y la pata se prueba usando el aparato para prueba

por tensión de la pata (Digital Randall Selitto, IITC Inc., Woodland Hills, Ca).

A los animales se les hacen las pruebas basales y los ensayos en grupos de diez, a cada animal se le hace el ensayo una vez
5 en las patas traseras izquierda y derecha, seguido del siguiente animal consecutivo. Este procedimiento se repite tres veces para un total de tres mediciones en cada pata trasera. Si cualquier lectura individual es drásticamente diferente (variación por más de 100 g) de las otras dos en una pata
10 trasera dada, la pata trasera se ensaya de nuevo por 4ª vez, y se usa el promedio de los tres resultados más consistentes. En el día de la prueba todos los animales son inyectados intraplantarmente con 0,1 ml de carragenina al 0,5% - 1,5% (en disolución salina) tres horas antes de la prueba. Los
15 compuestos o el vehículo de prueba pueden ser administrado por varias vías en varios horarios antes de la prueba, pero para cualquier ensayo en particular, las vías y los horarios son iguales para los animales de cada grupo de tratamiento al que se administra el compuesto de prueba (una dosis diferente del
20 compuesto de prueba puede ser administrada para cada tal grupo) y aquellos en el grupo de tratamiento a los que se les administra el vehículo de control. Si un compuesto se administra oralmente los animales son privados de alimento en la tarde anterior a la prueba. Como en las pruebas basales,
25 cada pata trasera se ensaya tres veces y los resultados se registrados para análisis.

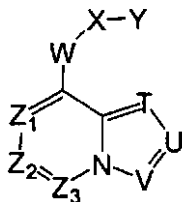
La hipersensibilidad de los valores de nocicepción se calcula para cada grupo en tratamiento como la media de los resultados de los gramos de fuerza para la pata izquierda en el día de la prueba (resultados solo de la pata izquierda o LFO). La
5 significación estadística entre los grupos en tratamiento se determina haciendo un ANOVA sobre los resultados LFO seguido con una diferencia significativa mínima (LSD) de la prueba post hoc. Un $p < 0,05$ se considera que es una diferencia estadísticamente significativa.

- 10 Se dice que los compuestos alivian el dolor en este modelo si resultan en una reducción en los valores de la hipersensibilidad de la nocicepción estadísticamente significativa comparados con los del vehículo de control, determinados como se describió anteriormente, cuando se
15 administra (0,01 - 50 mg/kg, oralmente, parenteralmente o tópicamente) inmediatamente antes de la prueba como un bolo sencillo, o para varios días: una o dos o tres veces diariamente antes de la prueba.

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Un compuesto de la fórmula:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

U y V se seleccionan independientemente entre CR_3 , CR_A y N,

T se escoge de CR_3 y CR_A tal que

(i) exactamente uno de T, U y V es CR_A ; y

10 (ii) si X es CH_2 , Y es fenilo, y U y V son ambos carbonos sustituidos, entonces T no es N;

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

X es alquilenos C_1-C_6 que es sustituido con de 0 a 4 sustituyentes elegidos independientemente entre:

15 i) alquilo C_1-C_4 , (cicloalquilo C_1-C_8)alquilo C_0-C_2 y fenilalquilo C_0-C_2 ;

ii) sustituyentes que se toman conjuntamente para formar un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros; y

20 iii) sustituyentes que se toman conjuntamente con R_4 para formar un heterocicloalquilo de 4- a 7- miembros;

Y es cicloalquilo C_3-C_{16} , heterocicloalquilo de 4- a 16- miembros, arilo de 6- a 16- miembros o heteroarilo de 5- a 16-

miembros, cada uno de los cuales se sustituye con de 0 a 6
sustituyentes elegidos independientemente entre hidroxilo,
halógeno, ciano, amino, nitro, oxo, aminocarbonilo,
aminosulfonilo, COOH, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 ,
5 C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-
 C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , éter de alquilo C_2-C_6 ,
alcanoilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , (cicloalquilo C_3-C_7)
alquilo C_0-C_4 , mono- o di-(alquil C_1-C_6)amino, alcanoilamino C_1-
 C_6 , mono- o di-(alquil C_1-C_6)aminocarbonilo, mono o di (alquil C_1-
10 C_6)aminosulfonilo y (alquil C_1-C_6)sulfonilamino;

Z_1 , Z_2 y Z_3 son independientemente CH;

Cada R_3 se elige independientemente entre hidrógeno, halógeno,
ciano, amino, nitro, aminocarbonilo, aminosulfonilo, COOH,
alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquilo C_1-
15 C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 ,
haloalcoxi C_1-C_6 , alcanoilo C_1-C_6 , alquil C_2-C_6 éter,
(cicloalquil C_3-C_7)alquilo C_0-C_4 , mono- o di-(alquil C_1-C_6)amino,
alquilsulfonilo C_1-C_6 , alcanoilamino C_1-C_6 , mono- o di-(alquil C_1-
 C_6)aminocarbonilo, mono- o di-(alquil C_1-C_6)aminosulfonilo y
20 (alquil C_1-C_6)sulfonilamino;

Cada R_4 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 ,
(Cicloalquil C_3-C_8)alquilo C_0-C_2 o se toman conjuntamente con un
sustituyente de X para formar un heterocicloalquilo de 4- a 7-
miembros;

25 R_A es un grupo de la fórmula -L-A-M, en donde:

L está ausente o es alquilenos C_1-C_6 que es opcionalmente
modificado por el reemplazo de un enlace sencillo carbono-

carbono con un doble o triple enlace carbono-carbono, cuyo alquileo está opcionalmente sustituido con oxo, -COOH, -SO₃H, -SO₂NH₂, -PO₃ H₂, tetrazol u oxadiazolona;

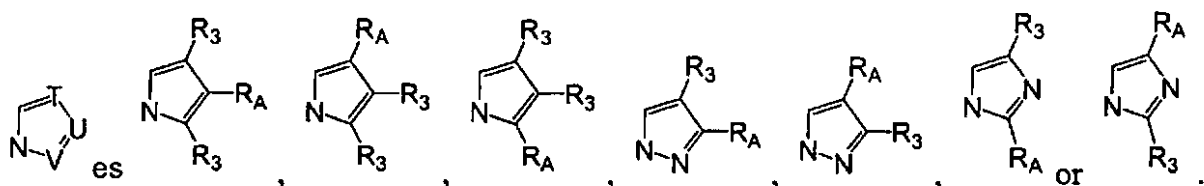
A está ausente o es CO, O, NR₆, S, SO, SO₂, CONR₆, NR₆CO, (cicloalquilC₄-C₇)alquileo C₀-C₄ o (heterocicloalquil de 4- a 7-miembros)alquileo C₀-C₄; en donde R₆ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

y M es:

(i) hidroxí, ciano, amino, aminocarbonilo, aminosulfonilo o COOH; o

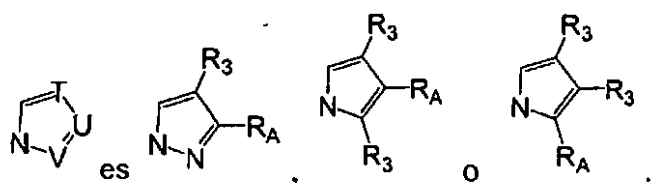
(ii) halo alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, carbociclo de 5- a 10-miembros, heterociclo de 4- a 10-miembros, alcanoiloxi C₁-C₆, alcanoilamino C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfonilamino C₁-C₆, alquilsulfoniloxi C₁-C₆, mono- o di-alquilamino C₁-C₆, mono- o di-(alquilC₁-C₆)aminosulfonilo, o mono- o di-(alquilC₁-C₆)aminocarbonilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido y cada uno de los cuales es preferiblemente sustituido con de 0 a 4 sustituyentes independientemente elegidos entre oxo, amino, halógeno, hidroxí, ciano, aminocarbonilo, aminosulfonilo, COOH, alquilo C₁-C₆, hidroxí alquilo C₁-C₆, halo alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil C₂-C₆ éter, alcanoilamino C₁-C₆, mono- o di-(alquilC₁-C₆)amino, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfonilamino C₁-C₆, mono- o di-(alquilC₁-C₆)aminosulfonilo, mono- o di-(alquilaminoC₁-C₆)carbonilo, y heterociclo de 4- a 7- miembros.

2. El compuesto o su sal de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:



3. Un compuesto o su sal de acuerdo con la reivindicación 2 en donde

5



4. El compuesto o su sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde cada R_3 es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_4 .

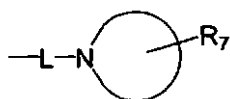
10 5. El compuesto o su sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R_A es hidroxialquilo C_1-C_6 , cianoalquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquil C_2-C_6 éter, fenil alquilo C_0-C_4 , (heterociclo de 4- a 10- miembros) alquilo C_0-C_4 , (alquilsulfonilamino C_1-C_6) alquilo C_0-C_4 , (alcanoiloxi C_1-C_6)
 15 alquilo C_0-C_4 , (alquilsulfoniloxi C_1-C_6) alquilo C_0-C_4 , (mono- o di- alquilamino C_1-C_6) alquilo C_0-C_4 , y (mono- o di- alquilaminocarbonil) alquilo C_0-C_4 ; cada uno de los cuales es sustituido con de 0 a 4 sustituyentes elegidos independientemente entre:

20 (i) oxo, halógeno, amino, ciano, hidroxil, aminocarbonilo, aminosulfonilo y $COOH$; y

(ii) alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₂-C₆ éter, alcanoilamino C₁-C₆, mono- o di-(alquilC₁-C₆)amino, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfonilamino C₁-C₆, mono- o di-alquilaminocarbonilo C₁-C₆, mono- o di-alquilaminosulfonilo C₁-C₆, fenilo y heterociclo de 4- a 7-miembros ; cada uno de los cuales es sustituido con de 0 a 4 sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, hidroxialquilo, amino, oxo, aminocarbonilo, aminosulfonilo, COOH, alquilo C₁-C₄ y haloalquilo C₁-C₄.

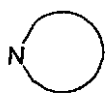
6. El compuesto o su sal de acuerdo con reivindicación 5, en donde R_A es hidroxialquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, cianoalqueno C₂-C₆, alquil C₂-C₆ éter, (mono- o di-alquilaminoC₁-C₆) alquilo C₀-C₄, (mono- o di-alquilaminocarboniloC₁-C₆) alquilo C₀-C₄, o (heterociclo de 4- a 7- miembros) alquilo C₁-C₄; cada uno de los cuales es sustituido con de 0 a 4 sustituyentes elegido independientemente entre amino, hidroxialquilo, oxo, halógeno, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₂-C₆ éter, mono- o di-(alquilC₁-C₆)amino, mono- o di-alquilaminocarbonilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfonilamino C₁-C₆, heterocicloalquilo de 4- a 7-miembros, y heteroarilo de 5- o 6-miembros.

7. El compuesto o su sal de acuerdo con reivindicación 1, en donde R_A es un grupo de la fórmula:



en donde:

L está ausente o es alquileo C_1-C_6 que es opcionalmente sustituido con oxo;



representa un heterocicloalquilo de 4- a 7-miembros que es opcionalmente fusionado al a fenilo o a un heteroarilo de 5- o 6-miembros; y

R_7 representa de 0 a 4 sustituyentes elegidos independientemente entre:

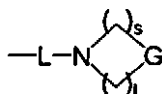
(i) hidroxilo, amino, oxo, aminocarbonilo, aminosulfonilo y $COOH$;

(ii) alquilo C_1-C_6 , mono- o di-(alquil C_1-C_6)aminoalquilo C_0-C_4 , alquilsulfonil C_1-C_6 alquilo C_0-C_4 , alquilsulfonilamino C_1-C_6 alquilo C_0-C_4 , y heterociclo de 4- a 7-miembros; cada uno de los cuales es sustituido con de 0 a 4 sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, oxo, aminocarbonilo, aminosulfonilo, $COOH$, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , mono- o di-(alquil C_1-C_6)amino, y alquilsulfonilamino C_1-C_6 ;

(iii) sustituyentes que se toman conjuntamente para formar un puente de la Fórmula $-(CH_2)_q-P-(CH_2)_r-$, en donde q y r son independientemente 0 o 1 y P es CH_2 , O , NH o S ; y

(iv) sustituyentes que se toman conjuntamente para formar un anillo heterocicloalquilo espiro de 4- a 7-miembros que es sustituido con de 0 a 2 sustituyentes elegidos independientemente entre oxo y alquilo C_1-C_4 .

8. El compuesto o su sal de acuerdo con la reivindicación 7, en donde R_A es un grupo de la formula:



en donde:

L es alquileo C₁-C₂ que es opcionalmente sustituido con oxo;

5 Ges CHR_8 , NH u O;

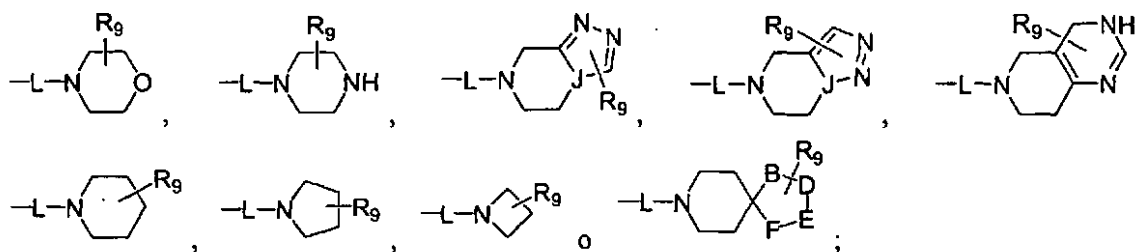
s y t son independientemente 0, 1, 2, 3 o 4, tal que la suma de s y t está en el rango de 2 a 5; y R_8 es:

(i) hidrógeno, amino, aminocarbonilo, aminosulfonilo o COOH ; o

(ii) alquilo C₁-C₆, mono- o di-(alquilo C₁-C₆)amino alquilo C₀-C₄, alquilsulfoniloC₁-C₆alquiloC₀-C₄, alquilsulfonilamino C₁-C₆ alquilo C₀-C₄, o heterociclo de 4- a 7-miembros; cada uno de los cuales es sustituido con de 0 a 4 sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, oxo, aminocarbonilo, aminosulfonilo, COOH, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, mono- o di-(alquil C₁-C₆)amino, y alquilsulfonilamino C₁-C₆.

9. El compuesto o su sal de acuerdo con reivindicación 7, en donde

es:



20 en donde:

J es CH o N;

B, D, E y F se eligen independientemente entre CH₂, NH y O; y R₉ representa de 0 a 2 sustituyentes elegidos independientemente entre:

(i) amino, aminocarbonilo y COOH; y

5 (ii) alquilo C₁-C₆, mono- o di-(alquilC₁-C₆)aminoalquilo C₀-C₂, alquilsulfonilo C₁-C₆ y alquilsulfonilamino C₁-C₆; cada uno de los cuales es sustituido con de 0 a 3 sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, hidroxilo, oxo y COOH.

10 10. El compuesto o su sal de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R_A es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquil C₂-C₆ éter, o mono- o di-(alquilC₁-C₆)aminoalquilo C₀-C₄, cada uno de los cuales está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, hidroxilo, ciano, amino, oxo, aminocarbonilo, aminosulfonilo, COOH, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, mono- o di-(alquilC₁-C₆)amino, alcanoilamino C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfoniloxi C₁-C₆, alquilsulfonilamino C₁-C₆, fenilo que está opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C₁-C₄, y heterociclo de 4- a 7-miembros que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄.

20 11. El compuesto o su sal de acuerdo con la reivindicación 10, en donde R_A es mono-(alquil C₁-C₆)aminoalquilo C₀-C₂ o alquil C₂-C₆ éter, cada uno de los cuales está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes elegidos independientemente entre hidroxilo, halógeno, oxo, COOH, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄.

25 12. El compuesto o su sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde:

L no está ausente;

A está ausente; y

M es fenilo o un heteroarilo de 5- o 6-miembros, cada uno de los cuales está sustituido con de 0 a 4 sustituyentes elegidos
 5 independientemente entre oxo, amino, halógeno, hidroxilo, ciano, aminocarbonilo, aminosulfonilo, COOH, alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquilC₂-C₆ éter, alcanoilamino C₁-C₆, mono- o di-(alquilC₁-C₆)amino, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfonilamino C₁-C₆, mono-
 10 o di-(alquilC₁-C₆)aminosulfonilo, mono- o di-(alquilaminoC₁-C₆)carbonilo, y heterociclo de 4- a 7-miembros.

13. El compuesto o su sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde:

L es alquilenos C₀-C₃ que está opcionalmente sustituido con
 15 oxo o COOH;

A está ausente; y

M es fenilo que está sustituido con amino, ciano, aminocarbonilo, aminosulfonilo, COOH o alquilo C₁-C₆.

14. El compuesto o su sal de acuerdo cualquiera de las
 20 reivindicaciones 1-4, en donde:

L es alquilenos C₁-C₂ que está opcionalmente sustituido con oxo;

A está ausente; y

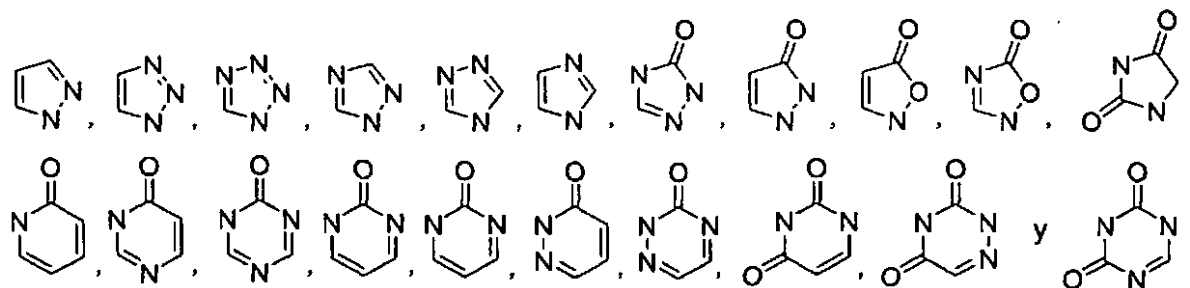
M es mono- o di-(alquilC₁-C₆)amino que está sustituido con un heteroarilo de 5- o 6- miembros, cada uno de los cuales, en
 25 heteroarilo, está sustituido con de 0 a 4 sustituyentes elegidos independientemente entre oxo, amino, halógeno,

hidroxi, ciano, aminocarbonilo, aminosulfonilo, COOH, alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil C₂-C₆ éter, alcanoilamino C₁-C₆, mono- o di-(alquilC₁-C₆)amino, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfonilamino C₁-C₆, mono- o di-(alquilC₁-C₆)aminosulfonilo, mono- o di-(alquilaminoC₁-C₆)carbonilo, y heterociclo de 4- a 7-miembros.

15. El compuesto o su sal de acuerdo con la reivindicación 12 o la reivindicación 14, en donde el heteroarilo de 5- o 6-miembros es:

10 (i) piridilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales está sustituido con de 0 a 4 sustituyentes elegidos independientemente entre oxo, amino, halógeno, hidroxi, ciano, aminocarbonilo, aminosulfonilo, COOH, alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₂-C₆ éter, alcanoilamino C₁-C₆, mono- o di-(alquilC₁-C₆)amino, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfonilamino C₁-C₆, mono- o di-(alquilC₁-C₆)aminosulfonilo, mono- o di-(alquilaminoC₁-C₆)carbonilo, y heterociclo de 4- a 7-miembros: o

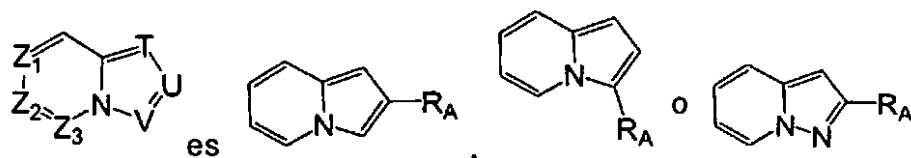
(ii) un heteroarilo elegido entre:



cada uno de los cuales está sustituido con de 0 a 2 sustituyentes elegidos independientemente entre amino, halógeno, hidroxi, ciano, aminocarbonilo, aminosulfonilo, COOH,

alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil éter C₂-C₆, alcanoilamino C₁-C₆, mono- o di-(alquilC₁-C₆)amino, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfonilamino C₁-C₆, mono- o di-(alquilC₁-C₆)aminosulfonilo, mono- o di-(alquilaminoC₁-C₆)carbonilo, y heterociclo de 4- a 7-miembros.

16. El compuesto o la sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde:

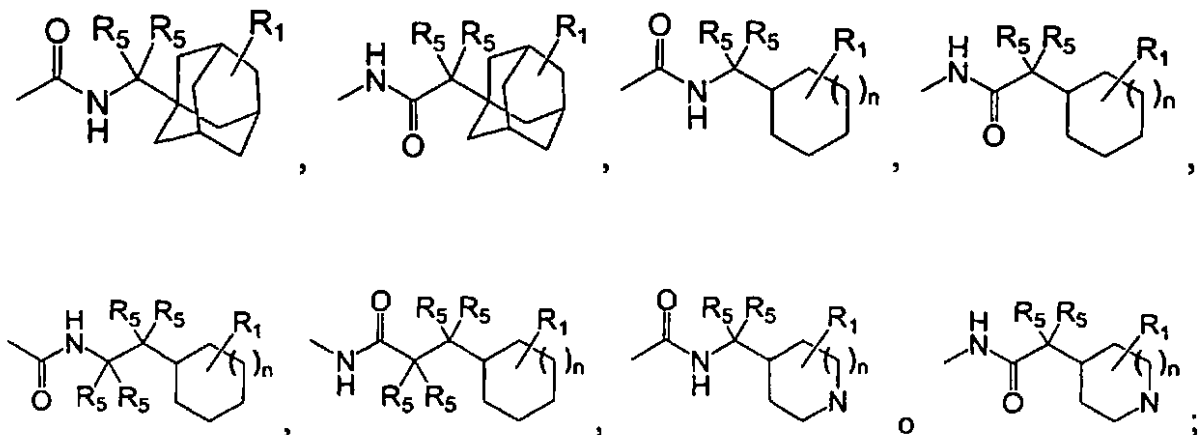


17. El compuesto o su sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde X es metileno o etileno, cada uno de los cuales está sustituido con de 0 a 4 sustituyentes elegidos independientemente entre alquilo C₁-C₄, (cicloalquilC₃-C₈) alquilo C₀-C₂, fenilo y sustituyentes que se toman conjuntamente para formar un anillo de 3- a 7-miembros de cicloalquilo o heterocicloalquilo.

18. El compuesto o su sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde Y es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, o adamantilo, cada uno de los cuales está sustituido con de 0 a 4 sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, y mono- o di-(alquilC₁-C₆)amino.

19. El compuesto o su sal de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 1-17, en donde -W-X-Y es:

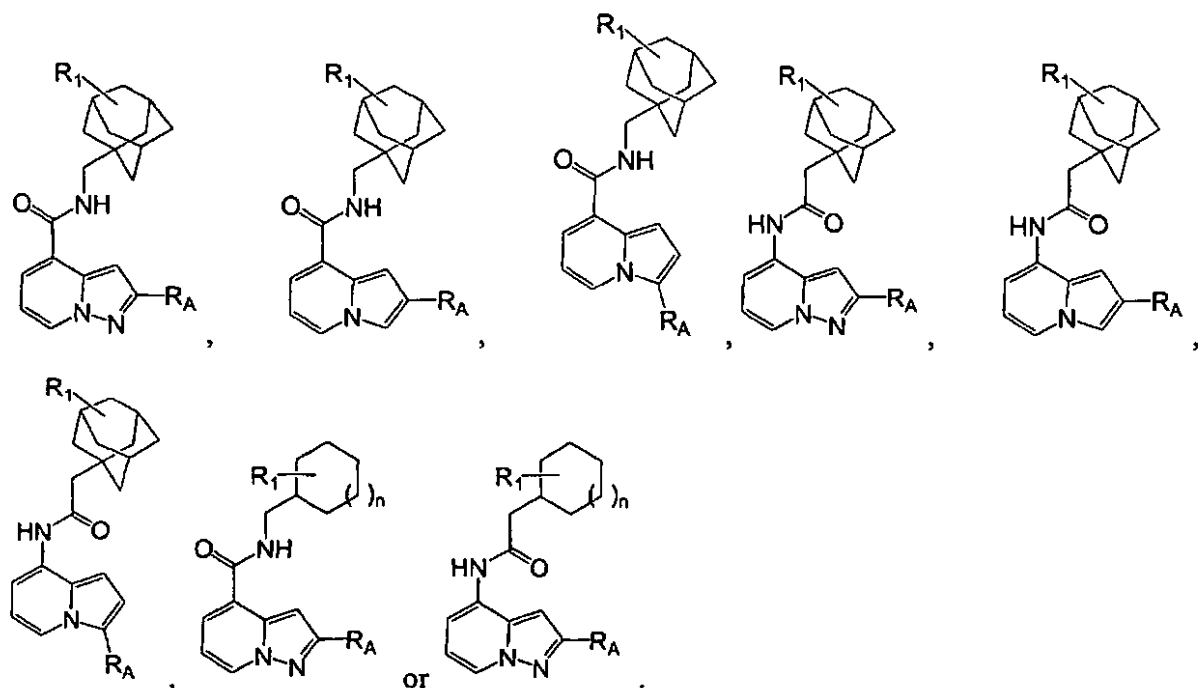


en donde:

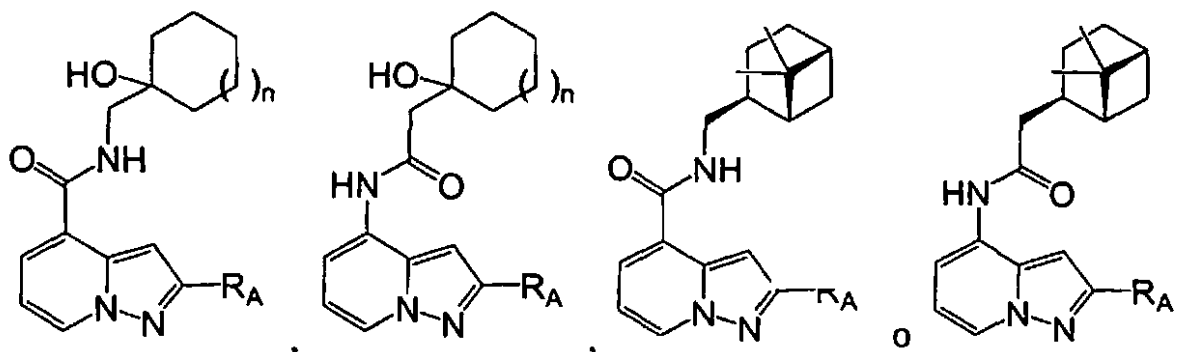
5 n es 0, 1 o 2;

R₁ representa de 0 a 2 sustituyentes elegidos independientemente entre
 halógeno, hidroxilo, ciano, amino, nitro, aminocarbonilo, aminosulfonilo,
 alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆,
 hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, (cicloalquilo C₃-
 10 C₇) alquilo C₀-C₄, y mono- o di-(alquilC₁-C₆)amino; o dos
 sustituyentes representados por R₁ se toman conjuntamente para formar
 un puente alquileno C₁-C₃ o un anillo heterocíclico a carbocíclico de
 3- a 7-miembros fusionado o espiro; y cada R₅ es independientemente
 hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ o fenilo; o dos R₅ se
 15 toman conjuntamente para formar un cicloalquilo C₃-C₈.

20. El compuesto o su sal de acuerdo con la reivindicación 19, en
 donde el compuesto tiene la fórmula:



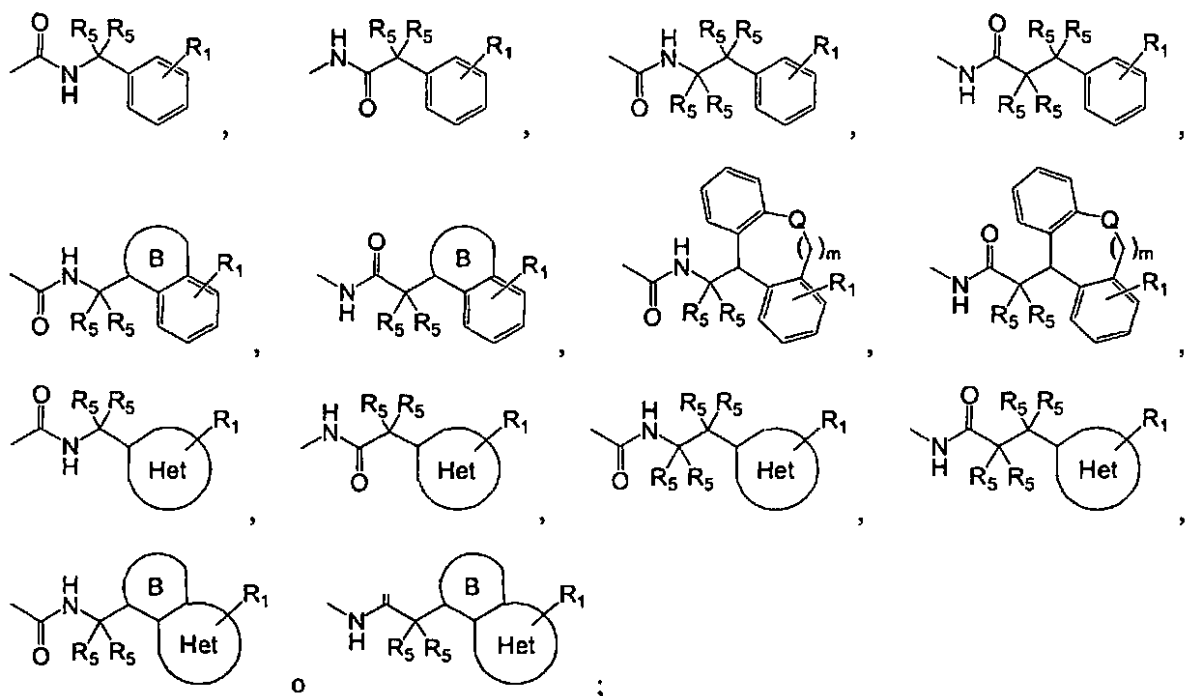
21. El compuesto o su sal de acuerdo con la reivindicación 19, en donde el compuesto tiene la fórmula:



22. El compuesto o su sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde Y es fenilo o un heteroarilo de 5- o 6-miembros; cada uno de los cuales está opcionalmente fusionado con un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5- a 7-miembros; cada una de tales Y está sustituida con de 0 a 4 sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, y mono- o di-(alquilC₁-C₆)amino.

23. El compuesto o su sal de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 1-17, en donde -W-X-Y es:



En donde:



es un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5- a 7-miembros;



es un heteroarilo de 5- o 6- miembros;

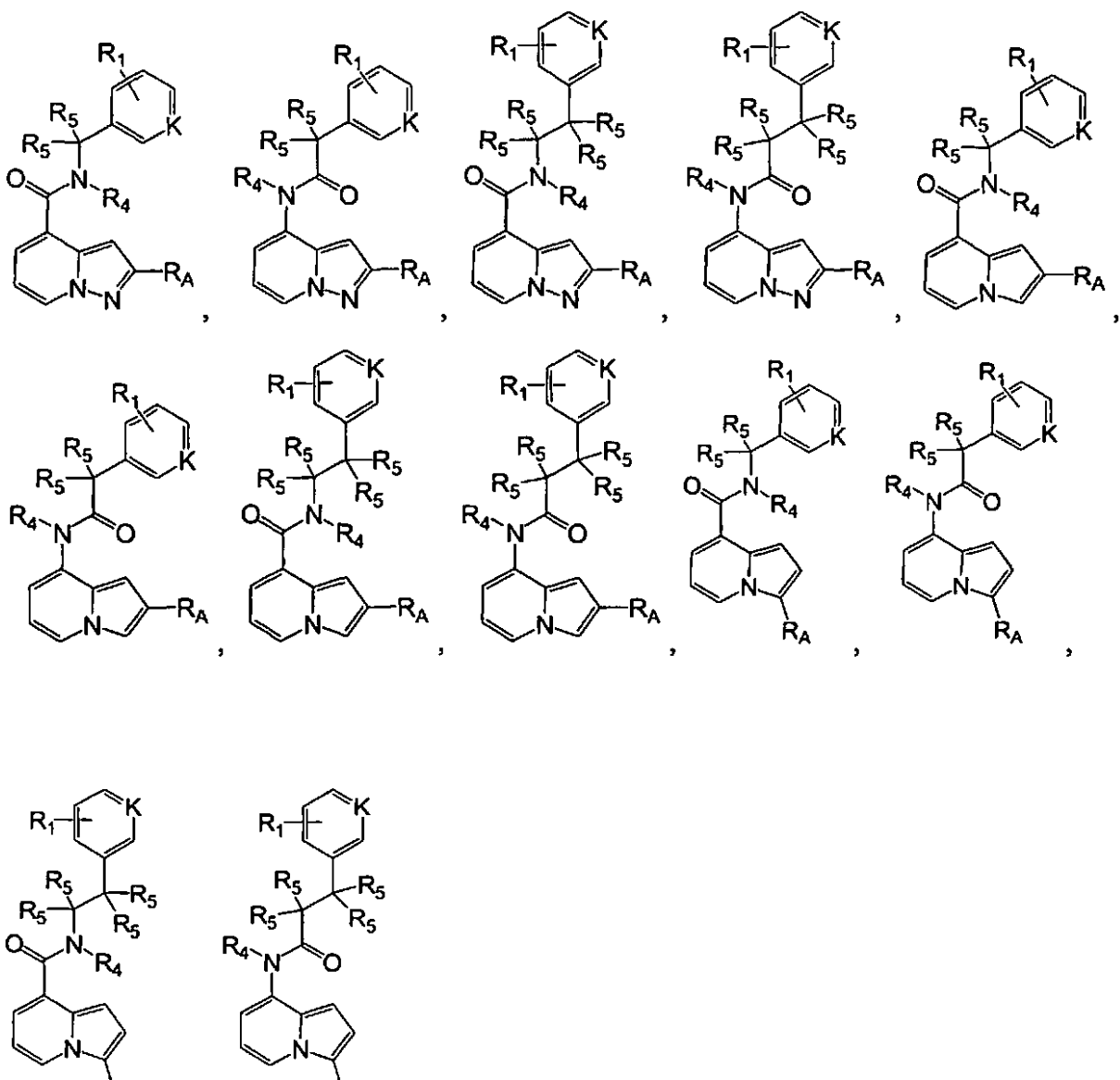
R₁ representa de 0 a 2 sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, hidroxilo, ciano, amino, nitro, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, (cicloalquilC₃-C₇)alquilo C₀-C₄, y mono- o di-(alquilC₁-C₆)amino; o dos sustituyentes representados por R₁ se toman conjuntamente para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3- a 7-miembros, fusionado o espiro;

Cada R_5 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 o fenilo; o dos R_5 se toman conjuntamente para formar un cicloalquilo C_3-C_8 ;

Q es CH_2 , CO, O, NH, S, SO o SO_2 ; y

5 m es 0 o 1.

24. El compuesto o su sal de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la fórmula:



en donde K es CH o N,

R_1 representa de 0 a 2 sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, hidroxilo, ciano, amino, nitro, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 ,
 5 alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , (cicloalquil C_3-C_7)alquilo C_0-C_4 , y mono- o di-(alquil C_1-C_6)amino; o dos sustituyentes representados por R_1 se toman conjuntamente para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros fusionado o espiro;

R_4 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , (cicloalquil C_3-C_8)alquilo C_0-C_2 o
 10 se toma conjuntamente con cualquier R_5 para formar heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros;

Cada R_5 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 o fenilo; o está unido con R_4 para formar un heterocicloalquilo de 4- a 6- miembros; o dos R_5 se toman
 15 conjuntamente para formar un cicloalquilo C_3-C_7 ; y R_A es un grupo de la fórmula -L-A-M, en donde:

L está ausente o es alquilenos C_1-C_6 que está opcionalmente modificado por el reemplazo de un enlace sencillo carbono-carbono con un enlace carbono-carbono doble, alquilenos el cual
 20 está opcionalmente sustituido con oxo, -COOH, -SO₃H, -SO₂NH₂, -PO₃H₂, tetrazol u oxadizaolona;

A está ausente o es CO, O, NR₆, S, SO, SO₂, CONR₆, NR₆CO, (cicloalquil C_4-C_7)alquilenos C_0-C_4 o (heterocicloalquil de 4 a 7 miembros)alquilenos C_0-C_4 ; en donde R_6 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; y
 25

M es:

(i) hidroxí, ciano, amino, aminocarbonilo, aminosulfonilo o COOH; o (ii) haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, carbociclo de 5 a 10 miembros, heterociclo de 4 a 10 miembros, alcanoiloxi C₁-C₆, alcanoilamino C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfonilamino C₁-C₆, alquilsulfoniloxi C₁-C₆, mono- o di-alquilamino C₁-C₆, mono- o di-(alquilC₁-C₆)aminosulfonilo, o mono- o di-(alquilC₁-C₆)aminocarbonilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido y cada uno de los cuales está preferiblemente sustituido con de 0 a 4 sustituyentes elegidos independientemente entre oxo, amino, halógeno, hidroxí, ciano, aminocarbonilo, aminosulfonilo, COOH, alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil C₂-C₆ éter, alcanoilamino C₁-C₆, mono- o di-(alquilC₁-C₆)amino, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfonilamino C₁-C₆, mono- o di-(alquilC₁-C₆)aminosulfonilo, mono- o di-(alquilaminoC₁-C₆)carbonilo, y heterociclo de 4- a 7-miembros.

25. El compuesto o su sal de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es:

Éster etílico del ácido 4-[(adamantan-1-ilmetil)carbamoil]pirazol[1,5-a]piridin-2-carboxílico;

N-(adamantan-1-ilmetil)-2-{[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]carbonil}pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida;

N-(adamantan-1-ilmetil)-2-(hidroximetil)pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida;

N-(adamantan-1-ilmetil)-2-{[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]metil}pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida;

N-(adamantan-1-ilmetil)-2-(cianometil)pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida;

ácido{4-[(adamantan-1-ilmetil)carbamoil]pirazol[1,5-a]piridin-2-il}acético;

5 N-(adamantan-1-ilmetil)-2-{2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-2-oxoetil}pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida;

éster etílico del ácido {4-[(adamantan-1-ilmetil)carbamoil]pirazol[1,5-a]piridin-2-ilmetoxi} acético;

● 10 Ácido {4-[(adamantan-1-ilmetil)carbamoil]pirazol[1,5-a]piridin-2-ilmetoxi} acético;

éster etílico del ácido 4-(2-adamantan-1-ilacetilamino)pirazol[1,5-a]piridin-2-carboxílico;

(adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 2-(2-ciano-vinil)-pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxílico;

15 N-(adamantan-1-ilmetil)-2-(2-cianoetil)pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida;

● (adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 2-[2-(1H-tetrazol-5il)-etil]-pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxílico;

N-(adamantan-1-ilmetil)-2-{[(3R)-3-(isopropilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida;

N-(adamantan-1-ilmetil)-2-{[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]carbonil}pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida;

4-N-(adamantan-1-ilmetil)-2-N-(2-metoxietil)-2-N-metilpirazol[1,5-a]piridin-2,4-dicarboxamida;

4-N-(adamantan-1-ilmetil)-2-N-metil-2-N-piridin-2-ilpirazol[
1,5-a]piridin-2,4-dicarboxamida;

N-(adamantan-1-ilmetil)-2-(5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-
7(8H)-ilcarbonil)pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida;

5 4-N-(adamantan-1-ilmetil)-2-N-metil-2-N-(piridin-3-
ilmetil)pirazol[1,5-a]piridin-2,4-dicarboxamida;

N-(adamantan-1-ilmetil)-2-(morfolin-4-ilcarbonil)pirazol[1,5-a]
piridin-4-carboxamida;

etil N-({4-[(adamantan-1-ilmetil)carbamoil]pirazol[1,5-
10 a]piridin-2-il}carbonil)-N-metilglicinato;

N-(adamantan-1-ilmetil)-2-(5,6-dihidro[1,2,4]triazol[4,3-
a]pirazin-7(8H)-ilcarbonil)pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida;

N-(adamantan-1-ilmetil)-2-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)pirazol[
1,5-a]piridin-4-carboxamida;

15 4-N-(adamantan-1-ilmetil)-2-N-metil-2-N-[(1-metil-1H-imidazol-5-
il)metil]pirazol[1,5-a]piridin-2,4-dicarboxamida;

N-(adamantan-1-ilmetil)-2-{[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]
carbonil}pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida;

4-N-(adamantan-1-ilmetil)-2-N-metil-2-N-(tetrahidrofuran-3-
20 il)pirazol[1,5-a]piridin-2,4-dicarboxamida;

etil N-({4-[(adamantan-1-ilmetil)carbamoil]pirazol[1,5-
a]piridin-2-il}metil)-N-metilglicinato;

N-(adamantan-1-ilmetil)-2-[(2-metil-4-oxo-3,5,7,8-
tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-6(4H)-il)carbonil]pirazol[
25 1,5-a]piridin-4-carboxamida;

N-(adamantan-1-ilmetil)-2-{[(3R)-3-(dietilamino)pirrolidin-1-il] carbonil}pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida;

N-(adamantan-1-ilmetil)-2-[(3-oxopiperazin-1-il) carbonil]pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida;

5 4-N-(adamantan-1-ilmetil)-2-N-metil-2-N-(piridin-4-ilmetil)pirazol[1,5-a]piridin-2,4-dicarboxamida;

N-(adamantan-1-ilmetil)-2-[(1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazol[4,3-c]piridin-5-il) carbonil]pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida;

10 4-N-(adamantan-1-ilmetil)-2-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazol[1,5-a]piridin-2,4-dicarboxamida;

N-(adamantan-1-ilmetil)-2-[(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-8-il) carbonil]pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida;

15 4-N-(adamantan-1-ilmetil)-2-N-metil-2-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazol[1,5-a]piridin-2,4-dicarboxamida;

4-N-(adamantan-1-ilmetil)-2-N-(3-metoxipropil)pirazol[1,5-a]piridin-2,4-dicarboxamida;

20 4-N-(adamantan-1-ilmetil)-2-N-metil-2-N-piridin-4-ilpirazol[1,5-a]piridin-2,4-dicarboxamida;

N-(adamantan-1-ilmetil)-2-[(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-il) carbonil]pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida;

etil N-({4-[(adamantan-1-ilmetil) carbamoil]pirazol[1,5-a]piridin-2-il} carbonil)glicinato;

25 4-N-(adamantan-1-ilmetil)-2-N-(2-metoxietil)pirazol[1,5-a]piridin-2,4-dicarboxamida;

2- { [(3R)-3-aminopiperidin-1-il] carbonil } -N- (4-metil-2-fenilpentil)pirazol [1,5-a]piridin-4-carboxamida;

N- (adamantan-1-ilmetil) -2- [2- (1H-tetrazol-5-il)etil]pirazol [1,5-a]piridin-4-carboxamida;

5 tert-butil [1- ({4- [(4-metil-2-fenilpentil) carbamoil]pirazol [1,5-a]piridin-2-il} carbonil)pirrolidin-3-il] carbamato;

2- { [(3R)-3-aminopirrolidin-1-il] carbonil } -N- (4-metil-2-fenilpentil)pirazol [1,5-a]piridin-4-carboxamida;

10 N- (adamantan-1-ilmetil) -2- { [(3R)-3- (metilamino)pirrolidin-1-il] carbonil }pirazol [1,5-a]piridin-4-carboxamida;

N- (adamantan-1-ilmetil) -2- { [(3R)-3- (etilamino)pirrolidin-1-il] carbonil }pirazol [1,5-a]piridin-4-carboxamida;

4-N- (adamantan-1-ilmetil) -2-N-metil-2-N- (pirazin-2-ilmetil)pirazol [1,5-a]piridin-2,4-dicarboxamida;

15 4-N- (adamantan-1-ilmetil) -2-N-metil-2-N- [(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]pirazol [1,5-a]piridin-2,4-dicarboxamida;

4-N- (adamantan-1-ilmetil) -2-N-metil-2-N- (piridin-2-ilmetil)pirazol [1,5-a]piridin-2,4-dicarboxamida;

20 4-N- (adamantan-1-ilmetil) -2-N- (piridin-2-ilmetil)pirazol [1,5-a]piridin-2,4-dicarboxamida;

N- (adamantan-1-ilmetil) -2- (5,6-dihidroimidazo [1,5-a]pirazin-7(8H)-ilmetil)pirazol [1,5-a]piridin-4-carboxamida;

N- (adamantan-1-ilmetil) -2- { [metil (piridin-2-ilmetil) amino]metil }pirazol [1,5-a]piridin-4-carboxamida;

N-(adamantan-1-ilmetil)-2-{[metil(piridin-3-ilmetil)amino]metil}
pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida;

N-(adamantan-1-ilmetil)-2-{[metil(pirazin-2-ilmetil)amino]metil}
pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida;

5 2-{[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]carbonil}-N-(4-metil-2-
piridin-3-ilpentil)pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida;

2-{[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]carbonil}-N-[(1-piridin-3-
ilciclohexil)metil]pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida;

10 2-{[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]carbonil}-N-(2-ciclohexil-4-
metilpentil)pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida;

N-(adamantan-1-ilmetil)-2-{2-[(2-fluoroetil)amino]-2-
oxoetil}pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida;

N-(adamantan-1-ilmetil)-2-{2-[(2,2-difluoroetil)amino]-2-
oxoetil}pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida;

15 N-(adamantan-1-ilmetil)-2-{2-oxo-2-[(2,2,2-
trifluoroetil)amino]etil}pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida;

4-N-(adamantan-1-ilmetil)-2-N-(2-fluoroetil)pirazol[1,5-a]
piridin-2,4-dicarboxamida;

4-N-(adamantan-1-ilmetil)-2-N-(2,2-difluoroetil)pirazol[1,5-
20 a]piridin-2,4-dicarboxamida;

4-N-(adamantan-1-ilmetil)-2-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol[
1,5-a]piridin-2,4-dicarboxamida;

4-N-(adamantan-1-ilmetil)-2-N-(2-fluorobenzil)-2-N-metilpirazol
[1,5-a]piridin-2,4-dicarboxamida;

4-N-(adamantan-1-ilmetil)-2-N-(3-fluorobenzil)-2-N-metilpirazol[1,5-a]piridin-2,4-dicarboxamida;

4-N-(adamantan-1-ilmetil)-2-N-(4-fluorobenzil)-2-N-metilpirazol[1,5-a]piridin-2,4-dicarboxamida;

5 N-(adamantan-1-ilmetil)-2-{[(2-fluorobenzil)(metil)amino]metil}pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida;

N-(adamantan-1-ilmetil)-2-{[(3-fluorobenzil)(metil)amino]metil}pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida;

10 N-(adamantan-1-ilmetil)-2-{[(4-fluorobenzil)(metil)amino]metil}pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida;

2-{[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]carbonil}-N-[2-(4-clorofenil)-4-metilpentil]pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida;

2-{[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]carbonil}-N-(3-ciclohexil-2-fenilpropil)pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida;

15 2-{[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]carbonil}-N-[4-metil-2-(4-metilfenil)pentil]pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida;

4-N-(adamantan-1-ilmetil)-2-N-(2-fluoroetil)-2-N-metilpirazol[1,5-a]piridin-2,4-dicarboxamida;

20 4-N-(adamantan-1-ilmetil)-2-N-(2,2-difluoroetil)-2-N-metilpirazol[1,5-a]piridin-2,4-dicarboxamida;

4-N-(adamantan-1-ilmetil)-2-N-metil-2-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol[1,5-a]piridin-2,4-dicarboxamida;

N-(adamantan-1-ilmetil)-2-{2-[(2-fluoroetil)(metil)amino]-2-oxoetil}pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida;

N-(adamantan-1-ilmetil)-2-{2-[(2,2-difluoroetil)(metil)amino]-2-oxoetil}pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida;

N-(adamantan-1-ilmetil)-2-{2-[metil(2,2,2-trifluoroetil)amino]-2-oxoetil}pirazol[1,5-a]piridin-4-

5 carboxamida;

2-{[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]carbonil}-N-4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]pentil}pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida;

4-N-(adamantan-1-ilmetil)-2-N-metil-2-N-[2-

● 10 (metilsulfonil)etil]pirazol[1,5-a]piridin-2,4-dicarboxamida;

4-N-(adamantan-1-ilmetil)-2-N-(1,1-dioxidotetrahidrotiophen-3-il)pirazol[1,5-a]piridin-2,4-dicarboxamida;

N-{[1-(4-clorofenil)ciclohexil]metil}-2-(5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-ilcarbonil)pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida;

15 N-{[1-(4-clorofenil)ciclohexil]metil}-2-(morfolin-4-ilcarbonil)pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida;

● 4-N-{[1-(4-clorofenil)ciclohexil]metil}-2-N-(2-fluoroetil)-2-N-metilpirazol[1,5-a]piridin-2,4-dicarboxamida;

2-N-(2-fluoroetil)-2-N-metil-4-N-{4-metil-2-[4-

20 (trifluorometil) fenil]pentil}pirazol[1,5-a]piridin-2,4-dicarboxamida;

N-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]pentil}-2-(morfolin-4-ilcarbonil)pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida;

2-(5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-ilcarbonil)-N-{4-

25 metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]pentil}pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida;

N-(adamantan-1-ilmetil)-2-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)
pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida;

2-{[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]carbonil}-N-{[1-(4-clorofenil)
ciclohexil]metil}pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida;

5 N-[2-(4-clorofenil)-4-metilpentil]-2-(morfolin-4-ilcarbonil)
pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida;

4-{[2-(4-cloro-fenil)-4-metil-pentil]-amido}2-[(2-fluoro-etil)-
metil-amida] del ácido pirazol[1,5-a]piridin-2,4-dicarboxílico;

10 2-[(2-fluoro-etil)-metil-amido]-4-{[1-(4-trifluorometil-
fenil)-ciclohexilmetil]-amida} del ácido pirazol[1,5-a]piridin-
2,4-dicarboxílico;

2-(morfolin-4-ilcarbonil)-N-({1-[4-(trifluorometil)fenil]
ciclohexil}metil)pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida;

N-(adamantan-1-ilmetil)-2-[2-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)etil]
15 pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida;

2-adamantan-1-il-N-[2-(morfolin-4-ilcarbonil)pirazol[1,5-a]
piridin-4-il]acetamida;

2-adamantan-1-il-N-[2-(5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-
ilcarbonil)pirazol[1,5-a]piridin-4-il]acetamida;

20 4-[(adamantan-1-ilacetil)amino]-N-(2-fluoroetil)-N-
metilpirazol[1,5-a]piridin-2-carboxamida;

2-adamantan-1-il-N-(2-{[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]carbonil}
pirazol[1,5-a]piridin-4-il)acetamida;

rel-2-{[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]carbonil}-N-{4-metil-
25 2-[4-(trifluorometil)fenil]pentil}pirazol[1,5-a]piridin-4-
carboxamida;

2-[(2,2-dimetilmorfolin-4-il)carbonil]-N-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]pentil}pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida;

rel-2-{[(3R,5S)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]carbonil}-N-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]pentil}pirazol[1,5-a]piridin-4-carboxamida;

ácido 2-{4-[(adamantan-1-ilmetil)carbamoil]pirazol[1,5-a]piridin-2-il}-3-fenilpropanoico;

ácido 2-[4-({[1-(4-clorofenil)ciclohexil]metil}carbamoil)pirazol[1,5-a]piridin-2-il]-3-fenilpropanoico;

ácido 3-{4-[(adamantan-1-ilmetil)carbamoil]pirazol[1,5-a]piridin-2-il}butanoico;

ácido 3-{4-[(adamantan-1-ilmetil)carbamoil]pirazol[1,5-a]piridin-2-il}-3-fenilpropanoico;

ácido 3-{4-[(adamantan-1-ilmetil)carbamoil]pirazol[1,5-a]piridin-2-il}-4-fenilbutanoico;

ácido 4-{8-[(adamantan-1-ilmetil)carbamoil]indolizin-2-il}benzoico;

N-(adamantan-1-ilmetil)-3-(4-cianobenzoil)indolizin-8-carboxamida;

N-(adamantan-1-ilmetil)-3-(4-carbamoilbenzoil)indolizin-8-carboxamida;

2-(4-cianofenil)-N-[(1-piridin-3-ilciclohexil)metil]indolizin-8-carboxamida;

N-(adamantan-1-ilmetil)-3-(3-cianobenzoil)indolizina-8-carboxamida;

N-(adamantan-1-ilmetil)-3-(3-carbamoylbenzoil)indolizina-8-carboxamida; o

5 N-(adamantan-1-ilmetil)-2-(4-carbamoylfenil)indolizina-8-carboxamida.

26. El compuesto o su sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-25, en donde el compuesto no presenta
 10 actividad agonista detectable en un ensayo *in vitro* para agonismo del receptor P2X₇.

27. El compuesto o su sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en donde, en un ensayo para antagonismo del receptor P2X₇, el compuesto presenta un valor IC₅₀ de 20
 15 micromolar o menos.

28. Una composición farmacéutica, que contiene por lo menos un compuesto o su sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-27 en combinación con un portador o excipiente fisiológicamente aceptable.

20 29. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 28, en donde la composición se formula como un fluido inyectable, un aerosol, una crema, un ungüento, un líquido oral, una tableta, una pastilla masticable, una pastilla, un rociador, un polvo, un polvo dispersable,
 25 gránulos, una píldora, una cápsula, un gel, una pasta, una espuma, una loción, un líquido acuoso, una emulsión, un jarabe, un supositorio o un parche transdérmico.

30. Un método para modular la actividad de un receptor P2X₇ *in vitro*, comprendiendo el método el contacto del receptor P2X₇ con por lo menos un compuesto o su sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-27, bajo condiciones y en cantidad
5 suficiente para alterar de manera detectable la actividad del receptor P2X₇.

31. Un compuesto o su sal de acuerdo con reivindicación 1, en donde el compuesto está marcado con radio.

32. Un preparado farmacéutico empacado que comprende:

10 (a) una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 28 en un empaque; y

(b) instrucciones del uso de la composición para tratar el dolor.

33. Un preparado farmacéutico empacado que comprende:

15 (a) una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 28 en un empaque; y

(b) instrucciones para el uso de la composición para tratar inflamación, un trastorno neurológico o neurodegenerativo, un trastorno neurosiquiátrico mediado centralmente, un trastorno
20 cardiovascular, un trastorno ocular o un trastorno del sistema inmune.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0064436

Bogotá D.C., Julio 01 de 2011 - 16:17:52

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	182169960	01/07/2011	26.530.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA		118.000.00	118.000.00
				\$118.000.00

SON: **CIENTO DIECIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-127786-00002-0000
Fecha: 2011-07-13 11:29:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 191

Cow: 03003-841-095-4

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 8513240

Julio 1 de 2011 - 16:48:51