

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 023 558**

51 Int. Cl.:

A61P 11/00 (2006.01)
C07D 237/30 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/502 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.11.2021** **PCT/EP2021/083146**
87 Fecha y número de publicación internacional: **02.06.2022** **WO22112493**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.11.2021** **E 21811398 (3)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2025** **EP 4251273**

54 Título: **Derivados de la ftalazina como inhibidores de P2X3**

30 Prioridad:

27.11.2020 EP 20210200

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.06.2025

73 Titular/es:

CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (100.00%)
Via Palermo, 26/A
43122 Parma, IT

72 Inventor/es:

FIORELLI, CLAUDIO;
BRUNO, PAOLO;
BIAGETTI, MATTEO;
BAKER-GLENN, CHARLES y
VAN DE POËL, HERVÉ

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 3 023 558 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de la ftalazina como inhibidores de P2X3

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos inhibidores del purinoceptor 3 P2X (en lo sucesivo, inhibidores de P2X₃); en particular, la invención se refiere a compuestos que son derivados de ftalazina, a procedimientos de preparación de dichos compuestos, a composiciones farmacéuticas que los contienen y al uso terapéutico de los mismos.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de muchos trastornos asociados con mecanismos de receptores P2X₃, tales como enfermedades respiratorias, incluidas tos, asma, fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Antecedentes de la invención

Los receptores P2X son canales iónicos de la superficie celular activados por adenosina 5-trifosfato (ATP) extracelular. La familia de receptores P2X son ensamblajes triméricos compuestos por siete subtipos de subunidades distintas (P2X₁-7) que se ensamblan en forma de canales homoméricos y heteroméricos. Todas las subunidades comparten una topología común que contiene terminaciones intracelulares, dos hélices transmembrana que forman los canales iónicos y un gran dominio extracelular que contiene el sitio de unión al ATP. Los canales homoméricos P2X₁, P2X₂, P2X₃, P2X₄, P2X₅ y P2X₇ y los canales heteroméricos P2X_{2/3} y P2X_{1/5} se han caracterizado completamente tras su expresión heteróloga. Los receptores P2X están abundantemente distribuidos y se observan respuestas funcionales en neuronas, glía, epitelios, endotelios, hueso, músculo y tejidos hemopoyéticos. En los músculos lisos, los receptores P2X responden al ATP liberado por los nervios motores simpáticos (por ejemplo, en la eyaculación). En los nervios sensoriales, participan en el inicio de señales aferentes en varias vísceras (por ejemplo, vejiga, intestino) y desempeñan un papel clave en la detección de estímulos inflamatorios y dañinos para los tejidos. Es probable que la transducción de señales del ATP a través de los receptores P2X desempeñe funciones paracrinas en la neurohipófisis, las glándulas con conductos, los epitelios de las vías respiratorias, los riñones, los huesos y los tejidos hemopoyéticos (R.A. North, Molecular Physiology of P2X Receptors, Physiol. Rev., vol. 82, octubre de 2002). Todos los receptores P2X son canales catiónicos no selectivos permeables a los iones Na⁺ y Ca⁺ y son activados por el ATP; sin embargo, la farmacología de los subtipos de receptores varía con respecto a la sensibilidad al ATP y a los antagonistas de molécula pequeña (K. Kaczmarek-Hajek *et al.*, Molecular and functional properties of P2X receptors - recent progress and persisting challenges, Purinergic Signalling, 8:375-417, 2012).

En los seres humanos, se ha descrito el receptor P2X₃ en el corazón y la médula espinal a nivel de ARNm y en DRG, intestino (neuronas del plexo mientérico), vejiga urinaria (urotelio y suburotelio) y pulpa dental a nivel proteico (García-Guzmán M. *et al.*, Molecular characterization and pharmacological properties of the human P2X₃ purinoceptor, Brain Res. Mol. Brain Res., 1997, 47(1-2):59-66).

El papel neurofisiológico de los receptores P2X₃ en la función nerviosa sensorial de las vías respiratorias es similar al que media en la nocicepción somática (Undem B.J. y Nassenstein C., Airway nerves and dyspnea associated with inflammatory airway disease, Respir. Physiol. Neurobiol., 167: 36-44, 2009). Esta similitud ha impulsado hipótesis relativas a la implicación de los receptores P2X₃ en los síntomas de la disfunción de las vías respiratorias, incluidas la tos y la hiperreactividad bronquial (Ford A.P., In pursuit of P2X₃ antagonists: novel therapeutics for chronic pain and pain afferent sensitization, Purinergic signal, 8 (supl. 1):3-26, 2012; North R.A., Jarvis M.F., P2X Receptors as Drug Targets, Mol. Pharmacol., 83:759-769, 2013). Las subunidades de P2X₃ también están colocadas en muchas neuronas, en concreto dentro de DRG, ganglios nodosos, núcleo del tracto solitario y papilas gustativas (Cheung K.K., Burnstock G., Localization of P2X₃ receptors and coexpression with P2X₂ receptors during rat embryonic neurogenesis, J. Comp. Neurol., 443(4):368-382, 2002).

Se han propuesto antagonistas de P2X₃ para el tratamiento del dolor neuropático diabético (Guo J. *et al.*, Contributions of purinergic P2X₃ receptors within the midbrain periaqueductal gray to diabetes-induced neuropathic pain, J. Physiol. Sci., enero, 65(1):99-104, 2015).

Los canales de P2X₃ y P2X_{2/3} desempeñan un papel importante en el desarrollo de la hiperalgesia articular de las articulaciones artríticas (Teixeira J.M. *et al.*, P2X₃ and P2X_{2/3} Receptors Play a Crucial Role in Articular Hyperalgesia Development Through Inflammatory Mechanisms in the Knee Joint Experimental Synovitis, Mol. Neurobiol., octubre, 54(8):6174-6186, 2017).

Los P2X₃ son también una diana potencial para el tratamiento terapéutico del dolor vesical. También se han propuesto como dianas analgésicas para tratar el dolor cólico ureteral y para facilitar el paso de cálculos ureterales (Canda A.E. *et al.*, Physiology and pharmacology of the human ureter: basis for current and future treatments, Urol. Int., 78(4):289-298, 2007).

La sobreexpresión de P2X₃ está implicada en una deficiente supervivencia sin recurrencia en pacientes con carcinoma hepatocelular e identifica al P2X₃ como una potencial diana terapéutica (Maynard J.P. *et al.*, P2X₃ purinergic receptor

overexpression is associated with poor recurrence-free survival in hepatocellular carcinoma patients, *Oncotarget*, 1 de diciembre, 6(38):41162-41179, 2015).

Se ha sugerido que los antagonistas P2X₃ pueden mejorar la recuperación de la función eréctil (Li C.L. *et al.*, Effects of intracavernous injection of P2X₃ and NK1 receptor antagonist on erectile dysfunction induced by spinal cord transection in rats, *Andrologia*, febrero, 47(1):25-29, 2015).

El ATP potencia la tos provocada por ácido cítrico e histamina en modelos preclínicos, efectos que pueden atenuarse con antagonistas selectivos de P2X₃ (Kamei J. y Takahashi Y. Involvement of ionotropic purinergic receptors in the histamine-induced enhancement of the cough reflex sensitivity in guinea pigs, 10 de octubre, 547(1-3):160-164, 2006). En los seres humanos, la administración local de ATP inicia la tos y el broncoespasmo (Basoglu O.K. *et al.*, Effects of aerosolized adenosine 5'-triphosphate vs adenosine 5'-monophosphate on dyspnea and airway caliber in healthy nonsmokers and patients with asthma, *Chest*, octubre, 128(4): 1905-1909, 2005).

La promesa terapéutica de los antagonistas P2X₃ para el tratamiento de la tos crónica fue reconocida por primera vez por Ford y Undem (Ford A.P., Undem B.J., The therapeutic promise of ATP antagonism at P2X₃ receptors in respiratory and urological disorders, *Front Cell. Neurosci.*, 19 de diciembre, 7:267, 2013). Los P2X₃ se expresan en los nervios aferentes de las vías respiratorias y median en la hipersensibilidad del reflejo de la tos, que se reduce drásticamente con el antagonista oral de P2X₃, AF-219 (Abdulqawi *et al.*, P2X₃ receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study, *Lancet*, 385, 1198-1205, 2015).

El ATP es un neurotransmisor clave en el sistema gustativo, que actúa en gran medida a través de receptores heteromultiméricos P2X_{2/3}. En consecuencia, la alteración de la función gustativa puede ser una consecuencia no intencionada de los ensayos terapéuticos del dolor, la tos crónica y otras afecciones que utilizan antagonistas purinérgicos de P2X₃ (Vandenbeuch A. *et al.*, Role of the ectonucleotidase NTPDase2 in taste bud function, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 3 de septiembre, 110(36):14789-14794, 2013; Bo X. *et al.*, Localization of ATP-gated P2X₂ and P2X₃ receptor immunoreactive nerves in rat taste buds, *Neuroreport*, 10(5):1107-1111, 1999).

En la bibliografía se han descrito diversos compuestos como inhibidores de P2X₃ y/o P2X_{2/3}.

El documento WO2017058645 (Afferent Pharmaceuticals INC) divulga el uso de antagonistas de diaminopirimidina de P2X₃/P2X_{2/3} para el tratamiento de trastornos que incluyen tos, tos crónica y ganas de toser, incluida la tos asociada a una enfermedad o trastorno respiratorio, administrando una cantidad eficaz del compuesto divulgado. Sin embargo, los derivados de la fltalazina no se divulgan.

El documento WO2017011729 (Patara Pharma LLC) divulga el uso de cromolina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y P2X₃ y/o un antagonista del receptor P2X_{2/3} como agente antitusivo, para el tratamiento de enfermedades y afecciones pulmonares.

El documento WO2016091776, (Evotec AG) divulga compuestos de 1,3-tiazol-2-il-benzamida sustituida que inhiben el receptor P2X₃ y composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos, y el uso de compuestos para el tratamiento de varios trastornos, incluidas las enfermedades respiratorias.

El documento WO2016088838 (Shionogi) divulga compuestos derivados de purina que tienen un novedoso efecto antagonista del receptor P2X₃ y/o P2X_{2/3}.

El documento WO2016084922 (Shionogi) divulga compuestos derivados de triazina que tienen un novedoso efecto antagonista de los receptores P2X₃ y/o P2X_{2/3}.

El documento WO2008123963 (Renovis) se refiere a compuestos heterocíclicos fusionados de la clase de las tetrahidropirido[4,3-d]pirimidinas y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos. También se proporcionan procedimientos para prevenir y/o tratar varios trastornos, tales como trastornos neurodegenerativos, dolor, asma, trastornos autoinmunitarios, administrando los compuestos divulgados.

El documento WO2008130481 (Renovis) divulga compuestos heterocíclicos fusionados con 2-cianofenilo de la clase de las tetrahidropirido[4,3-d]pirimidinas y composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos.

El documento WO2010033168 (Renovis) divulga una serie de benzamidas sustituidas con fenilo o piridilo que se afirma que son útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas con receptores purinérgicos P2X, y, más concretamente, antagonistas de los receptores P2X₃ y/o receptores P2X_{2/3}. Sin embargo, los derivados de la fltalazina no se divulgan.

El documento WO2009110985 (Renovis) se refiere a compuestos de benzamida sustituidos con fenilo y piridilo y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, pero no benzamidas sustituidas por tiazol, lo que hace que dichos compuestos sean diferentes de los compuestos de la presente invención.

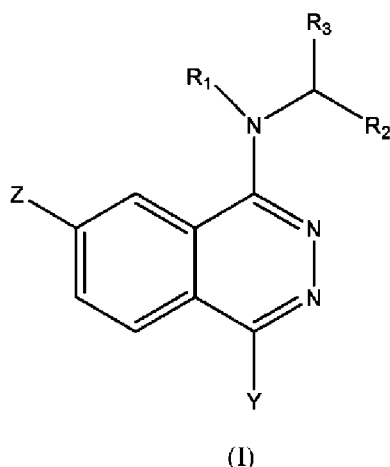
El compuesto WO2008000645 (Roche) divulga compuestos de arilamidas sustituidas con tetrazol antagonistas de los receptores P2X₃ y/o P2X_{2/3}, útiles para el tratamiento de enfermedades, afecciones y trastornos genitourinarios, del dolor, gastrointestinales y respiratorios.

A pesar de la técnica anterior citada anteriormente, sigue existiendo la necesidad de compuestos derivados de ftalazina novedosos para el tratamiento de enfermedades asociadas con receptores $P2X_3$ en muchos ámbitos terapéuticos, tales como, en particular, las enfermedades respiratorias, preferentemente que tengan una acción selectiva sobre el receptor $P2X_3$ para evitar efectos secundarios sobre el gusto.

- 5 Cabe destacar que la técnica anterior no describe ni sugiere compuestos derivados de ftalazina de fórmula general (I) de la presente invención que representen una solución a la necesidad mencionada.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I):



- 10 en la que:

Z se selecciona del grupo que consiste en heteroarilo y arilo de 5 a 6 miembros, en los que cualquiera de dichos heteroarilo y arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo(C₁-C₃)- y halo;

R₁ es H o alquilo(C₁-C₄);

- 15 R₂ se selecciona del grupo que consiste en heteroarilo y cicloalquilo(C₃-C₈)-, en los que cualquiera de dichos heteroarilos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo(C₁-C₃), haloalquilo(C₁-C₆) y halo;

R₃ es H o alquilo(C₁-C₄);

- 20 Y se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₄)-, cicloalquilo(C₃-C₈)-, heterocicloalquilo(C₃-C₈), (heterocicloalquil(C₃-C₈))-alquilo(C₁-C₄)-.

En un segundo aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o junto con otro uno o más principios activos, en mezcla con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

En un tercer aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso como medicamento.

- 25 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento de cualquier enfermedad en la que estén implicados los receptores $P2X_3$.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para su uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades respiratorias, incluidas tos, tos subaguda o crónica, tos resistente al tratamiento, tos crónica idiopática, tos postviral, tos yatrogénica, asma, fibrosis pulmonar idiopática (FPI), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y tos asociada a enfermedades respiratorias, tales como EPOC, asma y broncoespasmo.

- 30

Descripción detallada de la invención

A menos que se indique lo contrario, la expresión compuesto de fórmula (I) comprende en su acepción los estereoisómeros, tautómeros o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

- 35 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a derivados de compuestos de fórmula (I) en los que el compuesto original se modifica adecuadamente convirtiendo cualquiera de los grupos ácidos o básicos libres, si están presentes, en la sal de adición correspondiente con cualquier base o ácido convencionalmente destinado a ser farmacéuticamente aceptable.

Algunos ejemplos adecuados de dichas sales pueden incluir, por tanto, sales de adición de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos, tales como grupos amino, así como sales de adición básicas minerales u orgánicas de residuos ácidos, tales como grupos carboxílicos.

5 El término "halógeno" o la expresión "átomos de halógeno", tal como se utiliza en el presente documento, incluye átomos de flúor, cloro, bromo y yodo, preferentemente cloro o flúor.

El término "alquilo(C_x-C_y)" en el que x e y son números enteros, se refiere a un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de x a y átomos de carbono. Así, cuando x es 1 e y es 6, por ejemplo, el término incluye metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

10 Como se usa en el presente documento, el término "alquileno(C_x-C_y)" en el que x e y son números enteros, se refiere a un radical alquilo C_x-C_y que tiene en total dos valencias insatisfechas, tal como un radical metileno divalente.

Los términos "haloalquilo(C_x-C_y)" en los que x e y son números enteros, se refieren a los grupos "alquilo C_x-C_y", definidos anteriormente, en los que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por uno o más átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes.

15 Algunos ejemplos de dichos grupos "haloalquilo(C_x-C_y)" pueden incluir, por tanto, grupos alquilo halogenados, polihalogenados y totalmente halogenados en los que todos los átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de halógeno, por ejemplo, grupos trifluorometilo o difluorometilo, trifluoroetilo.

20 Por analogía, los términos "hidroxialquilo(C₁-C₆)" o "aminoalquilo(C₁-C₆)" se refieren a los grupos "alquilo(C₁-C₆)" definidos anteriormente en los que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por uno o más grupos hidroxilo (OH) o amino, respectivamente. Algunos ejemplos incluyen, respectivamente, hidroximetilo, aminometilo, dimetilaminopropilo y similares.

En la presente descripción, a menos que se indique lo contrario, el aminoalquilo abarca grupos alquilo (es decir, grupos "alquilo(C₁-C₆)") sustituidos con uno o más grupos amino (-NR^AR^B). Por tanto, un ejemplo de aminoalquilo es un grupo monoaminoalquilo, tal como R^AR^BN-alquilo(C₁-C₆).

25 El término "cicloalquilo(C_x-C_y)" en el que x e y son números enteros, se refiere a grupos hidrocarburos cíclicos saturados que contienen el número indicado de átomos de carbono del anillo. Algunos ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo.

El término "arilo" se refiere a sistemas de anillos de carbono monocíclicos que tienen 6 átomos del anillo, en los que el anillo es aromático. Un ejemplo de sistemas de anillos monocíclicos de arilo adecuados es, por ejemplo, fenilo.

30 El término "heteroarilo" se refiere a un radical aromático mono- o bicíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre S, N y O, e incluye radicales que tienen dos de tales anillos monocíclicos, o uno de tales anillos monocíclicos y un anillo arilo monocíclico, que están fusionados a través de un enlace común. Algunos ejemplos de heteroarilos de 5 a 6 miembros adecuados son tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tetrazolilo y triazinilo.

35 Los términos "heterocíclico" o "heterocíclico" se refieren a un radical mono-, bi- o tricíclico saturado no aromático que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre S, N y O. En el caso de los sistemas heterocíclicos bicíclicos, se incluyen dentro del alcance del término los sistemas bicíclicos fusionados, espiro y con puente.

40 El término "heterocicloalquilo(C_x-C_y)" en el que x e y son números enteros, se refiere a grupos cicloalquilo(C_x-C_y) monocíclicos saturados o parcialmente insaturados, en los que al menos un átomo de carbono del anillo se reemplaza por al menos un heteroátomo (por ejemplo, N, S o O) o pueden portar un grupo sustituyente -oxo (=O). Dicho heterocicloalquilo (es decir, radical o grupo heterocíclico) puede además estar opcionalmente sustituido en las posiciones disponibles del anillo, es decir, en un átomo de carbono o en un heteroátomo disponible para la sustitución. La sustitución en un átomo de carbono incluye la disustitución espiro, así como la sustitución en dos átomos de carbono adyacentes, formando en ambos casos un anillo heterocíclico condensado de 5 a 6 miembros adicional. Algunos ejemplos de heterocicloalquilo(C_x-C_y) están representados por radicales pirrolidinilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidro- o tetrahidropiridinilo, tetrahidrotiofenilo, azetidino, oxetanilo, tetrahidropiranilo, piranilo, 2H- o 4H-piranilo, dihidro- o tetrahidrofuranilo, dihidroisoxazolilo, pirrolidin-2-onilo, dihidropirrolilo y similares.

50 Algunos ejemplos específicos de dichos radicales heterociclo son tetrahidrotiofeno 1,1-dióxido, 3,3-difluoropirrolidinilo, 1-pirrolidinilo, 1-metil-2-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 4-morfolinilo.

Los términos "ariloxilo" y "aril(alcoxilo(C₁-C₆))", al igual que "heteroariloxilo" y "heteroaril(alcoxilo(C₁-C₆))" se refieren a grupos arilo o heteroarilo unidos a través de un puente de oxígeno y grupos ariloalcoxilo o heteroarilalcoxilo encadenados. Algunos ejemplos de tales grupos son, respectivamente, feniloxi, benciloxi y piridiniloxi.

El término "aril(alquilo(C₁-C₆))" se refiere a un anillo arilo unido a un grupo alquilo ramificado o de cadena lineal en el que el número de átomos de carbono es de 1 a 6, por ejemplo, fenilmetilo (es decir, bencilo), feniletilo o fenilpropilo.

El término (heterocicloalquil(C₂-C_k))-alquilo(C_x-C_y) en el que z y k son números enteros, se refiere a un anillo heterocíclico unido a un grupo alquilo ramificado o de cadena lineal que tiene de x a y átomos de carbono.

- 5 De forma similar, el término "heteroaril(alquilo(C_x-C_y))" o "aril(alquilo(C_x-C_y))" se refiere a un anillo heteroarilo o arilo unido a un grupo alquilo ramificado o de cadena lineal que tiene de x a y átomos de carbono.

La expresión "sistema de anillos" se refiere a sistemas de anillos mono- o bicíclicos o policíclicos que pueden estar saturados, parcialmente insaturados o insaturados, tales como arilo, cicloalquilo(C₃-C₁₀), heterocicloalquilo(C₃-C₆) o heteroarilo.

- 10 Los términos "grupo", "radical" o "fragmento" o "sustituyente" son sinónimos y pretenden indicar grupos funcionales o fragmentos de moléculas acoplables a un enlace o a otros fragmentos o moléculas. Así, por ejemplo, un "radical heterocíclico" se refiere en el presente documento a un resto (grupo, radical) heterocíclico mono- o bicíclico saturado o parcialmente saturado, preferentemente un radical monocíclico de 4 a 11 miembros, en el que al menos otro átomo de carbono del anillo de dicho radical heterocíclico se reemplaza opcionalmente por al menos un heteroátomo más, seleccionado independientemente entre N S u O y/o puede portar un grupo sustituyente -oxo (=O), dicho radical heterocíclico incluye además opcionalmente una disustitución espiro, así como una sustitución en dos átomos adyacentes o vecinos que forman un anillo cíclico o heterocíclico de 5 a 6 miembros, saturado, parcialmente saturado o aromático adicional. Algunos ejemplos de dichos radicales heterocíclico son 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 4-morfolinilo y similares.

- 20 Un guion ("-") que no esté entre dos letras o símbolos se entiende que representa el punto de unión de un sustituyente. Cuando se representa gráficamente, el punto de unión en un grupo funcional cíclico se indica con un punto ("•") localizado en uno de los átomos de anillo disponibles donde el grupo funcional puede unirse a un enlace u otro fragmento de moléculas.

- 25 Un resto oxo se representa por (O) como alternativa a la otra representación habitual, por ejemplo, (=O). Así, en términos de fórmula general, el grupo carbonilo se representa en el presente documento como -C(O)-, en general, el grupo entre corchetes es un grupo lateral, no incluido en la cadena, y los corchetes se utilizan, cuando se consideran útiles, para ayudar a desambiguar las fórmulas químicas lineales; por ejemplo, el grupo sulfonilo -SO₂- puede representarse también como -S(O)₂- para desambiguar, por ejemplo, con respecto al grupo sulfínico -S(O)O-.

- 30 Siempre que estén presentes grupos amino básicos o de amonio cuaternario en los compuestos de fórmula I, pueden estar presentes aniones fisiológicamente aceptables, seleccionados entre cloruro, bromuro, yoduro, trifluoroacetato, formiato, sulfato, fosfato, metanosulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato, p-toluenosulfonato, pamoato y disulfonato de naftaleno. Asimismo, en presencia de grupos ácidos, tales como los grupos COOH, también pueden estar presentes las correspondientes sales de cationes fisiológicos, por ejemplo, incluidos iones metálicos alcalinos o alcalinotérreos.

- 35 Será evidente que los compuestos de fórmula (I), cuando contienen uno o más centros estereogénicos, pueden existir en forma de estereoisómeros ópticos.

- 40 Cuando los compuestos según la invención tienen al menos un centro estereogénico, pueden existir en consecuencia como enantiómeros. Cuando los compuestos según la invención poseen dos o más centros estereogénicos, pueden existir además como diastereoisómeros. Todos estos enantiómeros individuales, diastereoisómeros y mezclas de los mismos en cualquier proporción se incluyen en el ámbito de la presente invención. La configuración absoluta (R) o (S) para el carbono que porta un centro estereogénico se asigna en base a las reglas de nomenclatura de Cahn-Ingold-Prelog basadas en las prioridades de los grupos.

La invención se refiere además a los correspondientes derivados deuterados de compuestos de fórmula (I).

- 45 Todos los grupos o realizaciones preferidos descritos anteriormente y a continuación para compuestos de fórmula I pueden combinarse entre sí y aplicarse también *mutatis mutandis*.

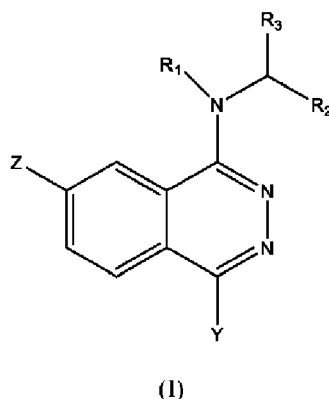
Como se ha indicado anteriormente, la presente invención se refiere a una serie de compuestos representados por la fórmula general (I) como se describe a continuación en detalle, que están dotados de una propiedad antagonista del receptor P2X₃.

- 50 A diferencia de compuestos similares de la técnica anterior, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención son capaces de actuar como antagonistas de P2X₃ de una manera sustancial y eficaz, especialmente apreciada por el experto cuando busque compuestos adecuados y eficaces útiles para el tratamiento de enfermedades respiratorias, en particular la tos crónica.

- 55 Como se indica en la parte experimental, los compuestos de fórmula (I) tienen una actividad como se muestra en la tabla 2, en la que para cada compuesto se notifica la potencia expresada como concentración inhibitoria semimáxima (pCI₅₀) en los receptores.

Como ventaja adicional, se ha descubierto sorprendentemente que el compuesto de fórmula (I) inhibe de modo eficaz y selectivo principalmente el receptor P2X₃ y dichos compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades respiratorias evitando efectos adversos, tal como la pérdida de respuesta gustativa. De hecho, como puede apreciarse en la tabla 3, los compuestos de fórmula (I) muestran una mayor actividad frente al receptor P2X₃ en comparación con el receptor P2X_{2/3}.

Por tanto, en un aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmulas general (I) como antagonista de P2X₃:



en la que:

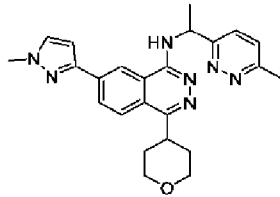
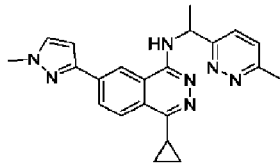
- 10 Z se selecciona del grupo que consiste en heteroarilo y arilo de 5 a 6 miembros, en los que cualquiera de dichos heteroarilo y arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo(C₁-C₃)- y halo;
- R₁ es H o alquilo(C₁-C₄);
- 15 R₂ se selecciona del grupo que consiste en heteroarilo y cicloalquilo(C₃-C₈)-, en los que cualquiera de dichos heteroarilos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo(C₁-C₃), haloalquilo(C₁-C₆)y halo;
- R₃ es H o alquilo(C₁-C₄);
- Y se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₄)-, cicloalquilo(C₃-C₈)-, heterocicloalquilo(C₃-C₈), (heterocicloalquil(C₃-C₈)-alquilo(C₁-C₄)-.
- 20 En una realización preferida, Z es arilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, en el que el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en tiazol, piridina, pirimidina y pirazol.
- En una realización preferida, R₂ es heteroarilo o cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridazina, pirimidina y oxadiazol, y el cicloalquilo(C₃-C₈)- es ciclopropilo.
- 25 En una realización preferida, la invención se refiere al menos a uno de los compuestos enumerados en la tabla 1 a continuación y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Tabla 1: Lista de compuestos preferidos de fórmula (I)

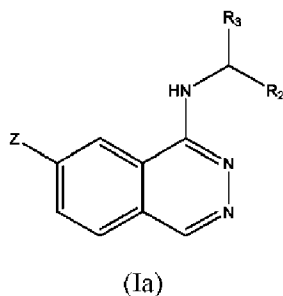
Ej. n.º	Estructura	Nombre químico
Ejemplo 1		N-((6-Metilpiridazin-3-il)metil)-7-(5-metilpirimidin-2-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ftalazin-1-amina
Ejemplo 2		N-(Ciclopropilmetil)-7-(4-fluorofenil)ftalazin-1-amina

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico
Ejemplo 3		7-(4-Fluorofenil)-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)ftalazin-1-amina
Ejemplo 4		(R)-4-Ciclopropil-7-(4-fluorofenil)-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)ftalazin-1-amina
Ejemplo 5		(R)-4-Ciclopropil-7-(4-fluorofenil)-N-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etil)ftalazin-1-amina
Ejemplo 6		(R)-7-(4-Fluorofenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)ftalazin-1-amina
Ejemplo 7		(R)-7-(4-Fluorofenil)-N-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ftalazin-1-amina
Ejemplo 9		7-(5-Fluoropiridin-2-il)-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ftalazin-1-amina

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico
Ejemplo 10		7-(5-Fluoropiridin-2-il)-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)ftalazin-1-amina
Ejemplo 11		Enantiómero individual 1 de 7-(5-fluoropiridin-2-il)-N-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ftalazin-1-amina
Ejemplo 13		N-[(6-Metilpiridazin-3-il)metil]-7-(5-metiltiazol-2-il)ftalazin-1-amina
Ejemplo 14		7-(5-Metiltiazol-2-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N-((3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)ftalazin-1-amina
Ejemplo 15		N-((6-Metilpiridazin-3-il)metil)-7-(5-metiltiazol-2-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)ftalazin-1-amina
Ejemplo 16		Mezcla racémica de 4-ciclopropil-7-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-N-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etil)ftalazin-1-amina
Ejemplo 17		7-(1-Metilpirazol-3-il)-N-[1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-4-tetrahidropiran-4-il-ftalazin-1-amina

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico
		
Ejemplo 19		Enantiómero individual 2 de 4-ciclopropil-7-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)- <i>N</i> -(1-(6-metilpiridazin-3-il)etil)ftalazin-1-amina

En una realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en el que Y y R₁ son H, representado por la fórmula Ia:



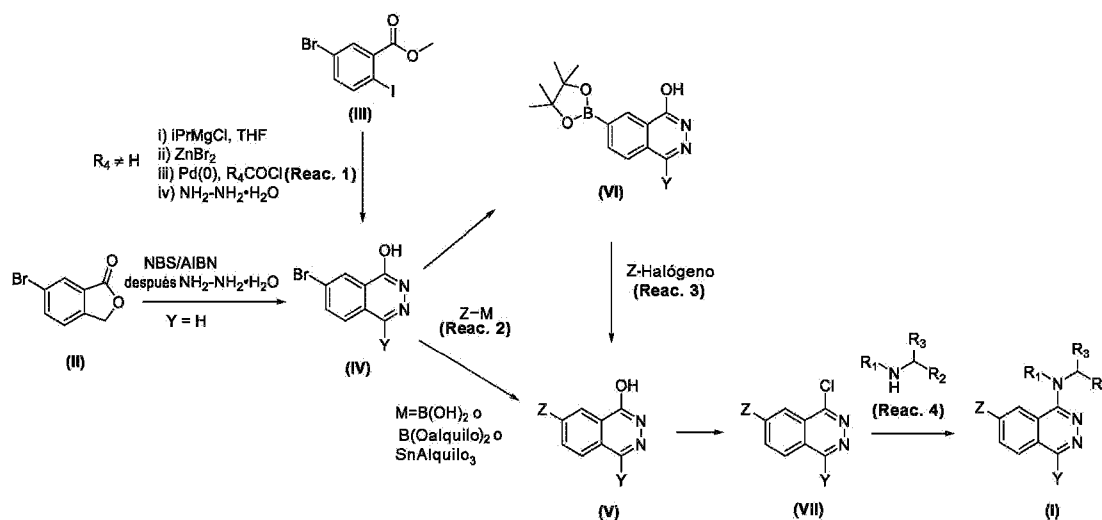
5 en la que:

Z se selecciona del grupo que consiste en heteroarilo y arilo de 5 a 6 miembros, en los que cualquiera de dichos heteroarilo y arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo(C₁-C₃)- y halo;

10 R₂ se selecciona del grupo que consiste en heteroarilo y cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que cualquiera de dichos heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más alquilo(C₁-C₃)-;

R₃ es H o alquilo(C₁-C₄).

Los compuestos de fórmula (I), incluidos todos los compuestos o al menos uno de los enumerados anteriormente, pueden prepararse generalmente según el procedimiento descrito en detalle en los esquemas mostrados a continuación usando procedimientos generalmente conocidos.



Esquema 1

En una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) puede prepararse según el esquema 1 a partir del compuesto (II).

- 5 El compuesto (IV) puede prepararse a partir del compuesto (II) mediante una reacción de cierre de anillo en dos etapas mediada por el sistema de NBS/hidrazina.

Como alternativa, el compuesto (IV) puede prepararse a partir del compuesto (III) mediante una reacción de cierre de anillo en secuencia de cuatro etapas como se describe brevemente en el esquema 1.

- 10 El compuesto (VI) puede prepararse a partir del compuesto (IV) mediante reacción de borilación de Miyaura catalizada por metales.

El compuesto (V) puede prepararse a partir del compuesto (IV) mediante una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metales, tal como Stille o Suzuki o similares, como se describe en "Transition Metals for Organic Synthesis", 2ª ed., 1, 2004, con un reactivo adecuado como (Reac. 2).

- 15 Como alternativa, el compuesto (V) puede prepararse a partir del compuesto (VI) mediante una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metales, tal como Stille o Suzuki o similares, como se describe en "Transition Metals for Organic Synthesis", 2ª ed., 1, 2004, con un reactivo adecuado como (Reac. 3).

El compuesto (VII) puede prepararse a partir del compuesto (V) mediante una reacción de desoxihalogenación mediada por reactivos como, por ejemplo, oxiclورو de fósforo.

- 20 El compuesto de fórmula (I) puede prepararse a partir del compuesto (VII) mediante una reacción con una amina adecuada (Reac.4) en presencia de una base como, por ejemplo, TEA o DIPEA.

Algunos compuestos de fórmula (I) pueden contener un grupo hidroxilo o amino protegido que se elimina a continuación mediante procedimientos bien conocidos.

Sorprendentemente, se ha descubierto que los compuestos de la presente invención inhiben eficazmente el receptor P2X_3 y dichos compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades respiratorias.

- 25 En una realización, sorprendentemente se ha descubierto que compuestos representativos de fórmula (I) de la presente invención inhiben eficaz y selectivamente el receptor P2X_3 y dichos compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades respiratorias evitando efectos adversos, tal como la pérdida de respuesta gustativa.

- 30 En una realización preferida, el compuesto de fórmula (I) es un antagonista selectivo de P2X_3 , en el que el antagonista selectivo de P2X_3 es al menos 10 veces selectivo para el antagonismo del receptor homomérico P2X_3 frente al antagonismo del receptor heteromérico $\text{P2X}_{2/3}$.

En otra realización preferida, el antagonista selectivo de P2X_3 es al menos 30 veces selectivo para el antagonismo del receptor homomérico P2X_3 frente al antagonismo del receptor heteromérico $\text{P2X}_{2/3}$.

En otra realización preferida, el antagonista selectivo de P2X_3 es al menos 50 veces selectivo para el antagonismo del receptor homomérico P2X_3 frente al antagonismo del receptor heteromérico $\text{P2X}_{2/3}$.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en mezcla con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, solos o junto con uno o más principios activos adicionales.

5 En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) según la invención para su uso como medicamento.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos asociados con el mecanismo de los receptores P2X₃, preferentemente para el tratamiento de enfermedades respiratorias.

10 Preferentemente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para su uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades respiratorias, preferentemente tos, tos subaguda o crónica, tos resistente al tratamiento, tos crónica idiopática, tos postviral, tos yatrogénica, asma, fibrosis pulmonar idiopática (FPI), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y tos asociada a enfermedades respiratorias, tales como EPOC, asma y broncoespasmo.

15 Más preferentemente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la tos crónica y la tos asociada a enfermedades respiratorias, tales como EPOC, asma y broncoespasmo.

En otra realización preferida, el trastorno es tos crónica.

20 Los procedimientos de tratamiento comprenden administrar una cantidad segura y eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesite. Tal como se utiliza en el presente documento, una "cantidad segura y eficaz" en referencia a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo u otro agente farmacéuticamente activo significa una cantidad del compuesto suficiente para tratar la afección del paciente, pero lo suficientemente baja como para evitar efectos secundarios graves y que, no obstante, puede ser determinada de la forma habitual por el experto. Los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse una vez o según una pauta posológica en la que se administran varias dosis a intervalos variables durante un periodo de tiempo determinado. Las dosis diarias típicas pueden variar en función de la vía de administración elegida.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas de compuestos de fórmula (I) en mezcla con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, los descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII ed., Mack Pub., N.Y., U.S.A.

30 La administración de los compuestos de la invención y sus composiciones farmacéuticas puede realizarse según las necesidades del paciente, por ejemplo, por vía oral, nasal, parenteral (subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal y por infusión) y por inhalación.

Preferentemente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral o por inhalación. Más preferentemente, los compuestos de la presente invención se administran por vía oral.

35 Pueden usarse diversas formas farmacéuticas orales sólidas para administrar compuestos de la invención, incluidas formas sólidas tales como comprimidos, cápsulas de gel, cápsulas, comprimidos oblongos, gránulos, pastillas para chupar y polvos a granel. Los compuestos de la invención pueden administrarse solos o junto con diversos vehículos farmacéuticamente aceptables, diluyentes (tales como sacarosa, manitol, lactosa, almidones) y excipientes conocidos, incluidos agentes de suspensión, solubilizantes, agentes tamponantes, aglutinantes, disgregantes, conservantes, colorantes, aromatizantes, lubricantes y similares. Las cápsulas, comprimidos y geles de liberación prolongada también son ventajosos para administrar los compuestos de la invención.

Preferentemente, los compuestos de la invención se administran en forma de comprimidos.

45 También pueden usarse diversas formas farmacéuticas orales líquidas para administrar compuestos de la invención, incluidas soluciones acuosas y no acuosas, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires. Dichas formas farmacéuticas también pueden contener diluyentes inertes adecuados conocidos, tales como agua, y excipientes adecuados conocidos, tales como conservantes, agentes humectantes, edulcorantes, aromatizantes, así como agentes emulgentes para emulsionar y/o suspender los compuestos de la invención. Los compuestos de la invención pueden inyectarse, por ejemplo, por vía intravenosa, en forma de solución estéril isotónica.

50 Para el tratamiento de las enfermedades de las vías respiratorias, los compuestos según la invención se administran preferentemente por inhalación.

Las preparaciones inhalables incluyen polvos inhalables, aerosoles dosificadores que contienen propulsores o formulaciones inhalables sin propulsores.

Para la administración en forma de polvo seco, pueden utilizarse inhaladores monodosis o multidosis conocidos en la técnica anterior. En ese caso, el polvo puede introducirse en cápsulas de gelatina, plástico u otros materiales, cartuchos o blísteres, o en un depósito.

- 5 A los compuestos en polvo de la invención puede añadirse un diluyente o vehículo químicamente inerte para los compuestos de la invención, por ejemplo, lactosa o cualquier otro aditivo adecuado para mejorar la fracción respirable.

Los aerosoles para inhalación que contienen gases propulsores, tales como hidrofluoroalcanos, pueden contener los compuestos de la invención en solución o en forma dispersa. Las formulaciones con propulsores también pueden contener otros ingredientes, tales como codisolventes, estabilizantes y opcionalmente otros excipientes.

- 10 Las formulaciones inhalables sin propulsores que comprenden los compuestos de la invención pueden estar en forma de soluciones o suspensiones en un medio acuoso, alcohólico o hidroalcohólico y pueden administrarse mediante nebulizadores de chorro o ultrasónicos conocidos de la técnica anterior o mediante nebulizadores de niebla fina.

Preferentemente, el compuesto de la presente invención se administra por vía oral.

Los compuestos de la invención pueden administrarse como agente activo único o junto con otros principios activos farmacéuticos.

- 15 Preferentemente, el compuesto de la presente invención puede combinarse con agentes terapéuticos o principios activos útiles para el tratamiento de enfermedades que están relacionadas con el receptor P2X₃ o mediadas por el mismo.

Las dosis de los compuestos de la invención dependen de una diversidad de factores, incluidos, entre otros, la enfermedad concreta a tratar, la gravedad de los síntomas, la vía de administración y similares.

- 20 La invención también está dirigida a un dispositivo que comprende una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según la invención, en forma de un inhalador de polvo seco monodosis o multidosis o un inhalador dosificador.

Los diversos aspectos de la invención descritos en la presente solicitud se ilustran con los siguientes ejemplos, que no pretenden limitar la invención de ninguna manera. Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

- 25 Los ejemplos de experimentos de ensayo descritos en el presente documento sirven para ilustrar la presente invención y la invención no se limita a los ejemplos dados.

Preparaciones de productos intermedios y ejemplos

- 30 Los nombres químicos se generaron utilizando el programa informático Dotmatics. En algunos casos se utilizaron nombres generalmente aceptados de reactivos disponibles en el mercado en lugar de los nombres generados por el programa informático Dotmatics.

Todos los reactivos, cuya síntesis no se describe en la parte experimental, están disponibles en el mercado o son compuestos conocidos o pueden formarse a partir de compuestos conocidos mediante procedimientos conocidos por un experto en la materia.

- 35 El clorhidrato de (R)-1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanamina y el clorhidrato de (R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etan-1-amina se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO2016/091776.

Abreviatura - significado

- Et₂O: éter dietílico;
- Et₃N: trietilamina;
- TEA: trietilamina;
- 40 DCC: N,N'-diciclohexilcarbodiimida;
- PyBOP: hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio;
- DMF: dimetilformamida;
- EtOAc: acetato de etilo;
- TA: temperatura ambiente;
- 45 THF: tetrahidrofurano;
- DCM: diclorometano;

MeOH: alcohol metílico;

EtOH: alcohol etílico;

TFA: ácido trifluoroacético;

LC-MS: cromatografía líquida/espectrometría de masas;

5 HPLC: cromatografía líquida de alta presión;

MPLC: cromatografía líquida de presión intermedia;

SFC: cromatografía de fluidos supercríticos;

dppf: 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno;

MgSO₄: sulfato de magnesio

10 DIEA o DIPEA: N,N-diisopropiletilamina;

MeCN: acetonitrilo;

MTBE: terc-butil metil éter;

TBDMSCl: terc-butil(cloro)dimetilsilano;

DMSO: dimetilsulfóxido;

15 Boc₂O: dicarbonato de di-terc-butilo;

UPLC: cromatografía líquida de resolución ultraalta.

Detalles experimentales generales y procedimientos

Procedimientos analíticos

Cromatografía líquida-espectrometría de masas

20 Procedimiento 1

La UPLC-MS se realizó en un Waters DAD + Waters SQD2, espectrómetro UPLC-MS de cuadrupolo único usando un Acquity UPLC BEH Shield RP18 1,7 µm 100 × 2,1 mm (cartucho de precolumna Plus), mantenido a temperatura y la columna se mantuvo inicialmente a acetonitrilo al 5 %/agua (con bicarbonato de amonio 10 mM en cada fase móvil) durante 0,4 minutos, seguido de un gradiente lineal del 5-95 % en 6,4 minutos y luego se mantuvo al 95 % durante 1,2 minutos (F = 0,4 ml/min).

25

Procedimiento 2

La UPLC-MS se realizó en un Waters DAD + Waters SQD2, espectrómetro UPLC-MS de cuadrupolo único usando un Acquity UPLC BEH Shield RP18 1,7 µm 100 × 2,1 mm (cartucho de precolumna Plus), mantenido a temperatura y la columna se mantuvo inicialmente a acetonitrilo al 5 % (calidad Far UV) con ácido fórmico al 0,1 % (v/v)/agua (alta pureza mediante la unidad PureLab Option) con ácido fórmico al 0,1 % durante 0,4 minutos, seguido de un gradiente lineal del 5-95 % en 6,4 minutos y luego un mantenimiento al 95 % durante 1,2 minutos (F = 0,4 ml/min).

30

RMN

La espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹H se llevó a cabo usando un instrumento Bruker o Varian que funcionaba a 400 MHz usando el disolvente indicado alrededor de la temperatura ambiente a menos que se indique lo contrario. En todos los casos, los datos de RMN concordaban con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se indican en partes por millón, utilizando abreviaturas convencionales para designar los picos principales: por ejemplo, s, singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuádruplete; dd, doblete de dobletes; dt, doblete de tripletes; m, multiplete; a, ancho.

35

Condiciones de HPLC preparativa de fase inversa

La purificación por HPLC preparativa se realizó por HPLC de fase inversa usando un sistema de HPLC preparativa Fractionlynx de Waters (bomba 2525, detector UV/VIS 2996/2998, manipulador de líquidos 2767) o un sistema de HPLC equivalente, tal como un sistema dirigido por UV Trilution de Gilson. El manipulador de líquidos Waters 2767 actuó como automuestreador y recolector de fracciones. Las columnas utilizadas para la purificación preparativa de los compuestos fueron una columna Waters Sunfire OBD Phenomenex Luna Phenyl Hexyl o Waters Xbridge Phenyl a 10 µm 19 × 150 mm o Waters CSH Phenyl Hexyl, 19 × 150, 5 µm. Se seleccionaron gradientes enfocados adecuados basados en los sistemas de disolventes de acetonitrilo y MeOH en condiciones ácidas o básicas. Los modificadores

40

45

utilizados en condiciones ácidas/básicas fueron ácido fórmico o ácido trifluoroacético (al 0,1 % v/v) y bicarbonato de amonio (10 mM), respectivamente. La purificación se controló mediante el programa informático Fractionlynx de Waters a través del seguimiento a 210-400 nm, y se activó un valor umbral de recogida a 260 nm, y, cuando se utilizó el Fractionlynx, la presencia del ion molecular diano observado en condiciones API. Las fracciones recogidas se analizaron por LCMS (sistemas Waters Acquity con Waters SQD).

Protocolo de separación por cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) quiral

La separación diastereomérica de los compuestos se consiguió mediante cromatografía de fluidos supercríticos ("Supercritical Fluid Chromatography", SFC) utilizando un sistema SFC preparativa Thar Prep 100 de Waters (bomba de CO₂ P200, bomba modificadora 2545, detector UV/VIS 2998, manipulador de líquidos 2767 con módulo de inyección apilada). El manipulador de líquidos Waters 2767 actuó como automuestreador y recolector de fracciones. Se seleccionaron procedimientos isocráticos apropiados basados en sistemas de disolventes de MeOH, EtOH o isopropanol en condiciones no modificadas o básicas. El procedimiento SFC convencional utilizado fue modificador, CO₂, 100 ml/min, 120 bares de contrapresión, 40 °C de temperatura de la columna. El modificador utilizado en condiciones básicas fue la dietilamina (al 0,1 % v/v). El modificador utilizado en condiciones ácidas fue ácido fórmico (al 0,1 % v/v) o ácido trifluoroacético (al 0,1 % v/v). La purificación por SFC se controló mediante el programa informático Fractionlynx de Waters a través del seguimiento a 210-400 nm y se activó a un valor umbral de recogida, normalmente 260 nm. Las fracciones recogidas se analizaron por SFC (sistemas Waters/Thar SFC con Waters SQD). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron mediante centrifugación al vacío.

Condiciones analíticas de la cromatografía de fluidos supercríticos-espectrometría de masas

Procedimiento 3

La SFC-MS se realizó en un sistema SFC de Waters/Thar con Waters SQD usando una columna YMC Amylose-C con alcohol metílico al 20 %/CO₂ (con dietilamina al 0,1 %) de ejecución isocrática a 5 ml/min, 120 bares de contrapresión, 40 °C de temperatura de la columna.

Procedimiento 4

La SFC-MS se realizó en un sistema SFC de Waters/Thar con Waters SQD usando una columna YMC Amylose-C con alcohol metílico al 20 %/CO₂ (con dietilamina al 0,1 %) de ejecución isocrática a 5 ml/min, 120 bares de contrapresión, 40 °C de temperatura de la columna.

Procedimiento 5

La SFC-MS se realizó en un sistema de SFC de Waters/Thar con SQD de Waters usando una columna de celulosa-C de YMC con alcohol metílico al 15 %/CO₂ (con dietilamina al 0,1 %) de ejecución isocrática a 5 ml/min, 120 bares de contrapresión, 40 °C de temperatura de columna.

Procedimiento 6

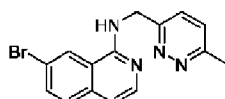
La SFC-MS se realizó en un sistema de SFC de Waters/Thar con SQD de Waters usando una columna de celulosa Lux Cellulose-4 con alcohol isopropílico al 30 %/CO₂ (con dietilamina al 0,1 %) de ejecución isocrática a 5 ml/min, 120 bares de contrapresión, 40 °C de temperatura de columna.

Procedimiento 7

La SFC-MS se realizó en un sistema SFC de Waters/Thar con SQD de Waters usando una columna de celulosa-C de YMC con *iso*-alcohol propílico al 40 %/CO₂ (con dietilamina al 0,1 %) de ejecución isocrática a 5 ml/min, 120 bares de contrapresión, 40 °C de temperatura de columna.

Intermedio 1

7-Bromo-*N*-((6-metilpiridazin-3-il)metil)isoquinolin-1-amina

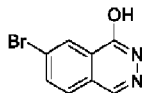


Se disolvieron 7-bromo-1-cloroisoquinolina (100 mg, 0,412 mmol), carbonato de potasio (171 mg, 1,24 mmol) y clorhidrato de 6-metilpiridazin-3-il)metanamina (121 mg, 0,619 mmol) en NMP (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 145 °C durante 60 minutos en un reactor de microondas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (10 ml) y el producto bruto se extrajo con una mezcla de cloroformo/2-propanol (60:40) (3 × 20 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con MeOH al 0-20 % en DCM para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (70 mg, 50 %).

LCMS (Procedimiento 2): $[MH^+] = 329,0$ a 2,56 min.

Intermedio 2

7-Bromoftalazin-1-ol

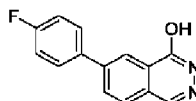


- 5 Una mezcla de 6-bromoisobenzofurano-1(3H)-ona (1 g, 4,69 mmol), N-bromosuccinimida (919 mg, 5,16 mmol) y AIBN (81 mg, 0,491 mmol) en 1,2-dicloroetano (25 ml) se calentó a reflujo durante dos horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se lavó con agua (5 ml) y la goma amarilla resultante se calentó en agua (24 ml) a reflujo durante tres horas y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al aire. El sólido se disolvió en 2-propanol (25 ml) y se añadió hidrato de hidracina al 65 % (1,9 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2,5 h. La mezcla se enfrió, se filtró, el sólido se lavó con agua (5 ml) y se secó para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (637 mg, 60%).

RMN de 1H (400 MHz, DMSO): δ 12,90-12,80 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,38-8,35 (m, 1H), 8,20-8,15 (m, 1H), 7,99-7,94 (m, 1H).

Intermedio 3

- 15 7-(4-Fluorofenil)ftalazin-1-ol

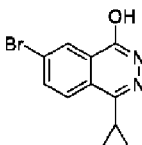


- 20 Se burbujeó gas nitrógeno durante 5 minutos a través de una mezcla de 7-bromoftalazin-1-ol (intermedio 2) (250 mg, 1,11 mmol), ácido 4-fluorobencenborónico (187 mg, 1,33 mmol), carbonato de potasio (461 mg, 3,33 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml)/agua (1 ml) y $Pd(dppf)Cl_2$ (41 mg, 0,056 mmol). La mezcla se calentó a 115 °C durante 1,5 h. La mezcla se enfrió y se diluyó con EtOAc (30 ml). La fase orgánica se separó, se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con un gradiente de MeOH al 0-10 % en DCM para obtener el compuesto del título en forma de un sólido rosa pálido (241 mg, 90 %).

RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,22 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,21-8,19 (m, 1H), 8,06-8,02 (m, 1H), 7,82-7,79 (m, 1H), 7,73-7,66 (m, 2H), 7,24-7,16 (m, 2H).

- 25 Intermedio 4

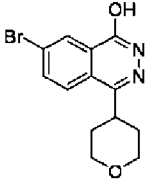
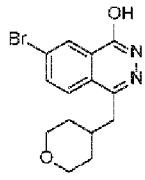
7-Bromo-4-ciclopropilftalazin-1-ol



- 30 Se añadió gota a gota cloruro de isopropilo y magnesio (3,2 ml, 6,45 mmol, 2 M en THF) a una solución agitada de 5-bromo-2-yodobenzoato de metilo (2,00g, 5,87 mmol) en THF (40 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno y después se añadió bromuro de cinc anhidro (1,45 g, 6,45 mmol) y el precipitado resultante se agitó durante 15 minutos a 0 °C. Se añadieron cloruro de ciclopropancarbonilo (0,64 ml, 7,04 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,34 g, 0,29 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se inactivó añadiendo una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml). La solución resultante se extrajo con Et₂O (2 × 75 ml). Las capas orgánicas se reunieron y se lavaron con agua, se hicieron pasar a través de vidrio poroso hidrófobo y el disolvente se eliminó al vacío para obtener una goma amarilla. A una solución del residuo en EtOH (40 ml) se le añadió hidrato de hidrazina (0,20 ml, 6,45 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó al vacío, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 5-100 % en isohexano para obtener el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (614 mg, 39 %).

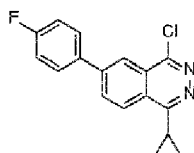
- 40 RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,80 (s a, 1H), 8,59 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,02-7,95 (m, 2H), 2,24-2,15 (m, 1H), 1,04-0,99 (m, 4H). LCMS (Procedimiento 2): $[MH^+] = 265$ a 1,54 min.

Los siguientes intermedios indicados en la tabla siguiente se prepararon según el procedimiento descrito para la preparación de 7-bromo-4-ciclopropilftalazin-1-ol.

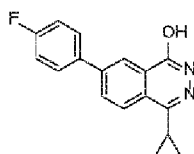
Intermedio n.º	Nombre químico/Estructura	Datos analíticos RMN de ^1H LC-MS
Intermedio 5	7-Bromo-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)ftalazin-1-ol	RMN de ^1H (400 MHz, MeOD): δ 8,53 (s, 1H), 8,11 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 2,1, 8,7 Hz, 1H), 4,10-4,06 (m, 2H), 3,74-3,67 (m, 2H), 3,50-3,55 (m, 1H), 2,09-1,88 (m, 4H).
		
Intermedio 6	7-Bromo-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)ftalazin-1-ol	RMN de ^1H (400 MHz, CHCl_3): δ 8,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 2,1, 8,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 4,0, 10,7 Hz, 2H), 3,41-3,33 (m, 2H), 2,84 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,09-2,03 (m, 1H), 1,68-1,60 (m, 2H), 1,51-1,40 (m, 2H).
		

Intermedio 7

4-Cloro-1-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)ftalazina



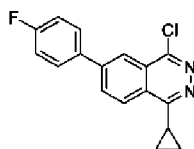
5 Etapa 1) Preparación de 4-ciclopropil-7-(4-fluorofenil)ftalazin-1-ol



- 10 Se burbujeó nitrógeno durante 10 minutos a través de una suspensión de 7-bromo-4-ciclopropilftalazin-1-ol (intermedio 4) (250 mg, 0,943 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (158 mg, 1,13 mmol), carbonato de potasio (391 mg, 2,83 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (34 mg, 0,047 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml). La mezcla resultante se agitó a 110 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua (10 ml) y la reacción se extrajo con EtOAc (2 × 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se hicieron pasar a través de vidrio poroso hidrófobo y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-10 % en DCM para obtener el compuesto del título en forma de un sólido beis (231 mg, 87 %).

LCMS (Procedimiento 2): [MH⁺] = 281 a 4,64 min

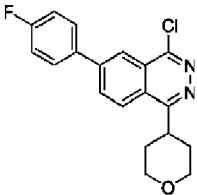
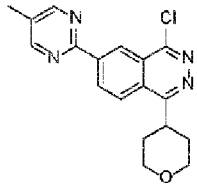
15 Etapa 2: Preparación de 4-cloro-1-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)ftalazina



Una mezcla de 4-ciclopropil-7-(4-fluorofenil)ftalazin-1-ol (110 mg, 0,392 mmol), oxícloruro de fósforo(V) (1,8 ml, 18,95 mmol) y 1,2-dicloroetano (5 ml) se calentó a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre agua y DCM. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se hicieron pasar a través de vidrio poroso hidrófobo y el disolvente se eliminó al vacío para obtener el compuesto del título en forma de sólido marrón (116 mg, 99 %).

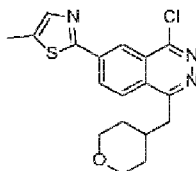
LCMS (Procedimiento 2): [MH⁺] = 299 a 5,59 min.

Los siguientes intermedios indicados en la tabla siguiente se prepararon según el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 4-cloro-1-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)ftalazina.

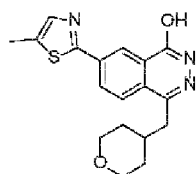
Intermedio n.º	Nombre químico/Estructura	Datos analíticos RMN de ¹ H LC-MS
Intermedio 8	4-Cloro-6-(4-fluorofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)ftalazina	LCMS (Procedimiento 1): [MH ⁺] = 343 a 5,08 min.
		
Intermedio 9	4-Cloro-6-(5-metilpirimidin-2-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)ftalazina	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,41 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 9,02 (dd, J = 1,7, 8,7 Hz, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,24 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,22-4,18 (m, 2H), 3,81-3,68 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,42-2,30 (m, 2H), 1,97 (dd, J = 1,4, 13,6 Hz, 2H).
		

Intermedio 10

2-(4-Cloro-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)ftalazin-6-il)-5-metiltiazol



Etapla 1: Preparación de 7-(5-metiltiazol-2-il)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)ftalazin-1-ol

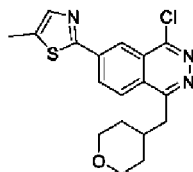


Se burbujeó gas nitrógeno a través de una mezcla de 7-bromo-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)ftalazin-1-ol (intermedio 6) (300 mg, 0,93 mmol), bis(neopentilglicolato) de diboro (283 mg, 1,11 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (38 mg, 0,046

mmol) y acetato de potasio (182 mg, 1,86 mmol) en dioxano (7,5 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se utilizó en la siguiente etapa en forma de una disolución en dioxano sin más purificación. Se añadió una solución acuosa de carbonato de cesio (605 mg, 1,86 mmol) en agua (1,5 ml) y 2-bromo-5-metiltiazol (174 mg, 0,98 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 18 horas más. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de Celite® y la torta de filtración se lavó con EtOAc (2 × 10 ml). Las fases orgánicas reunidas se hicieron pasar a través de vidrio poroso hidrófobo y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/EtOH 9:1 al 0-100 % en ciclohexano para obtener el compuesto del título en forma de un sólido beis (231 mg, 72 % en 2 etapas).

LCMS (Procedimiento 2): $[MH^+]$ = 342 a 3,74 min.

10 Etapa 2: Preparación de 2-(4-cloro-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)ftalazin-6-il)-5-metiltiazol

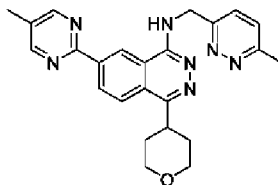


Una mezcla de 7-(5-metiltiazol-2-il)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)ftalazin-1-ol (231 mg, 0,68 mmol), oxocloruro de fósforo(V) (3,0 ml, 32,5 mmol) y 1,2-dicloroetano (4 ml) se calentó a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo resultante se repartió entre agua y DCM. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se hicieron pasar a través de vidrio poroso hidrófobo y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido (216 mg, 88 %).

RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,73 (s, 1H), 8,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,69-7,63 (m, 1H), 3,96 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,42-3,26 (m, 4H), 2,60 (s, 3H), 2,28 (s, 1H), 1,70-1,54 (m, 3H), 1,28-1,19 (m, 1H).

20 Ejemplo 1

N-((6-Metilpiridazin-3-il)metil)-7-(5-metilpirimidin-2-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)ftalazin-1-amina

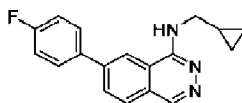


Una mezcla de 4-cloro-6-(5-metilpirimidin-2-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)ftalazina (intermedio 9) (50 mg, 0,13 mmol) y clorhidrato de (6-metilpiridazin-3-il)metanamina (49 mg, 0,40 mmol) en cloroformo (0,5 ml) se calentó en un tubo sellado en una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas a 80 °C. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (15 ml) y se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se hizo pasar por vidrio poroso hidrófobo y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (20,7 mg, 36 %).

RMN de 1H (400 MHz, DMSO): δ 9,36 (s, 1H), 8,89 (s, 2H), 8,84 (dd, J = 1,4, 8,7 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 5,8, 5,8 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,99 (dd, J = 2,6, 11,2 Hz, 2H), 3,71-3,59 (m, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,00-1,88 (m, 2H), 1,81 (d, J = 12,4 Hz, 2H). LCMS (Procedimiento 2): $[MH^+]$ = 428 a 2,70 min.

Ejemplo 2

N-(Ciclopropilmetil)-7-(4-fluorofenil)ftalazin-1-amina



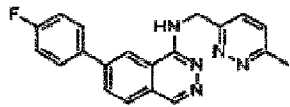
Una mezcla de 7-(4-fluorofenil)ftalazin-1-ol (intermedio 3) (149 mg, 0,62 mmol) y oxocloruro de fósforo (2,8 ml, 29,95 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se calentó a 90 °C durante 1,5 h. La mezcla enfriada se diluyó con DCM (20 ml), se enfrió en hielo y se trató con $NaHCO_3$ saturado (15 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 × 10 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó al vacío. El sólido marrón resultante se trituró con Et_2O (2 × 20 ml) y se secó para obtener un sólido de color amarillo (160 mg). Se trataron 63 mg de este sólido con ciclopropilmetilamina (1 ml, 11,67 mmol) y se calentaron a 80 °C en un vial de microondas

tapado durante 5 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar *N*-(ciclopropilmetil)-7-(4-fluorofenil)ftalazin-1-amina en forma de un sólido blanquecino (34,7 mg, 49 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO): δ 8,78-8,77 (m, 1H), 8,50-8,48 (m, 1H), 8,06 (dd, $J = 1,7, 8,3$ Hz, 1H), 7,87-7,80 (m, 3H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,31-7,26 (m, 2H), 3,35-3,31 (m, 2H), 1,22-1,11 (m, 1H), 0,40-0,34 (m, 2H), 0,21-0,16 (m, 2H). LCMS (Procedimiento 1): $[\text{MH}^+] = 294$ a 4,70 min.

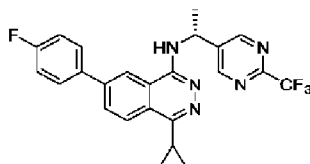
5

El siguiente compuesto se obtuvo usando el mismo procedimiento usado para la preparación de *N*-(ciclopropilmetil)-7-(4-fluorofenil)ftalazin-1-amina.

Ejemplo n.º	Nombre químico/Estructura	Datos analíticos RMN de ^1H
		LC-MS
Ejemplo 3	7-(4-Fluorofenil)- <i>N</i> -((6-metilpiridazin-3-il)metil)ftalazin-1-amina 	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO): δ 8,97 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,40 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,25 (dd, $J = 1,7, 8,3$ Hz, 1H), 8,06-7,95 (m, 3H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,50-7,40 (m, 3H), 5,08-5,05 (m, 2H), 2,60 (s, 3H). LCMS (Procedimiento 1): $[\text{MH}^+] = 346$ a 3,77 min.

Ejemplo 4

10 (*R*)-4-Ciclopropil-7-(4-fluorofenil)-*N*-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)ftalazin-1-amina



Una mezcla de 4-cloro-1-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)ftalazina (intermedio 7) (55 mg, 0,18 mmol) y (*R*)-1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etan-1-amina (105 mg, 0,55 mmol) se calentó en un tubo sellado en una atmósfera de nitrógeno durante 6 horas a 80 °C. La reacción resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (15 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se recogió, se hizo pasar a través de vidrio poroso hidrófobo y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (23,7 mg, 28 %).

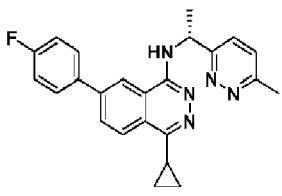
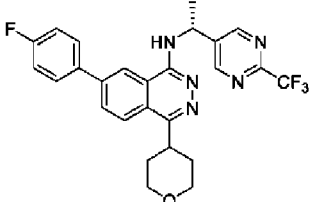
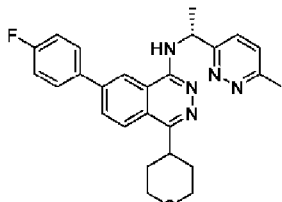
15

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO): δ 9,15 (s, 2H), 8,72 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,26 (dd, $J = 1,7, 8,6$ Hz, 1H), 8,02-7,98 (m, 2H), 7,85 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 8,8, 8,8$ Hz, 2H), 5,58-5,52 (m, 1H), 2,63-2,55 (m, 1H), 1,74 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,03-0,96 (m, 4H). LCMS (Procedimiento 1): $[\text{MH}^+] = 454$ a 5,51 min.

20

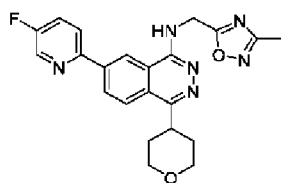
El siguiente compuesto indicado en la tabla siguiente se preparó según el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de (*R*)-4-ciclopropil-7-(4-fluorofenil)-*N*-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)ftalazin-1-amina.

Ejemplo n.º	Nombre químico/Estructura	Datos analíticos RMN de ^1H
		LC-MS
Ejemplo 5	(<i>R</i>)-4-Ciclopropil-7-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -(1-(6-metilpiridazin-3-il)etil)ftalazin-1-amina	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO): δ 8,80 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,26 (dd, $J = 1,8, 8,7$ Hz, 1H), 8,04-8,00 (m, 2H), 7,85 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,47-7,42 (m, 3H), 5,70-5,61 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,56-2,55 (m, 1H), 1,71 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,00-0,95 (m, 4H). LCMS (Procedimiento 1): $[\text{MH}^+] = 400$ a 4,62 min.

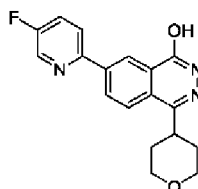
Ejemplo n.º	Nombre químico/Estructura	Datos analíticos RMN de ¹ H
		LC-MS
		
Ejemplo 6	(R)-7-(4-Fluorofenil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)ftalazin-1-amina	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO): δ 9,18 (s, 2H), 8,74 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,24-8,20 (m, 1H), 8,01-7,96 (m, 2H), 7,90 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2H), 5,63-5,58 (m, 1H), 3,97 (dd, J = 2,1, 9,2 Hz, 2H), 3,69-3,57 (m, 3H), 1,98-1,85 (m, 2H), 1,82-1,77 (m, 2H), 1,75 (d, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS (Procedimiento 1): [MH ⁺] = 498 a 5,26 min. Análisis quiral (procedimiento 3) a 2,52 min.
		
Ejemplo 7	(R)-7-(4-Fluorofenil)-N-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)ftalazin-1-amina	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO): δ 8,82 (s, 1H), 8,27-8,20 (m, 2H), 8,03-7,99 (m, 2H), 7,90 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,49-7,41 (m, 3H), 5,75-5,66 (m, 1H), 3,97 (dd, J = 2,0, 9,2 Hz, 2H), 3,68-3,57 (m, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,98-1,86 (m, 2H), 1,79-1,75 (m, 2H), 1,72 (d, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS (Procedimiento 1): [MH ⁺] = 444 a 4,57 min. Análisis quiral (procedimiento 6) a 3,62 min.
		

Intermedio 11

7-(5-Fluoro-2-piridil)-N-[(3-metilil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-4-tetrahidropiran-4-il-ftalazin-1-amina



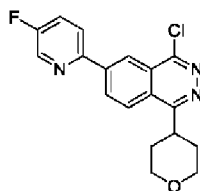
5 Etapa 1: Preparación de 7-(5-fluoropiridin-2-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)ftalazin-1-ol



Se burbujeó gas nitrógeno durante 10 minutos a través de una mezcla de 7-bromo-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)ftalazin-1-ol (intermedio 5) (500 mg, 1,62 mmol), bis(neopentilglicolato) de diboro (493 mg, 1,94 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (66 mg, 0,081 mmol) y acetato de potasio (317 mg, 3,23 mmol) en dioxano (12,5 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se utilizó en la siguiente etapa en forma de una disolución en dioxano sin más purificación. A esta solución se le añadió carbonato de cesio acuoso (1054 mg, 3,23 mmol, 2,5mL) y 2-bromo-5-fluoropiridina (299 mg, 1,70 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió, se filtró a través de Celite® y la torta de filtración se lavó con EtOAc (2 × 10 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se hicieron pasar a través de vidrio poroso hidrófobo y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/EtOH 3:1 al 3-70 % en ciclohexano para obtener el compuesto del título en forma de un sólido naranja pálido (380 mg, 72 % en 2 etapas).

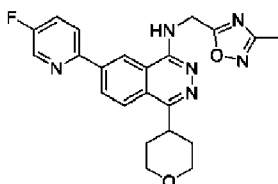
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,96 (s, 1H), 8,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,63-8,60 (m, 2H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,59-7,52 (m, 1H), 4,17-4,10 (m, 2H), 3,70-3,62 (m, 2H), 3,45-3,36 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 2H), 1,90 (dd, J = 1,6, 13,5 Hz, 2H).

Etapas 2: Preparación de 4-cloro-6-(5-fluoropiridin-2-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)ftalazina



Una mezcla de 7-(5-fluoropiridin-2-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)ftalazin-1-ol (380 mg, 1,18 mmol), oxocloruro de fósforo(V) (5,3 ml, 56,7 mmol) y 1,2-dicloroetano (10 ml) se calentó a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se repartió entre agua y DCM. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 × 20 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se lavaron con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se hicieron pasar a través de vidrio poroso hidrófobo. El disolvente se eliminó al vacío para obtener el compuesto del título (370 mg, 91 %) en forma de un sólido marrón pálido, que se utilizó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapas 3: Preparación de 7-(5-fluoro-2-piridil)-N-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-4-tetrahidropiran-4-il-ftalazin-1-amina



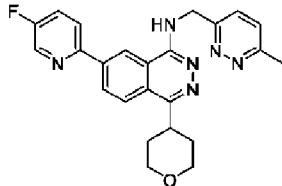
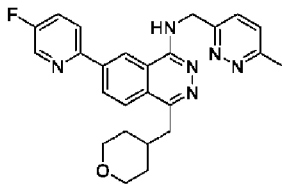
Una mezcla de 4-cloro-6-(5-fluoropiridin-2-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)ftalazina (50 mg, 0,13 mmol), clorhidrato de 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanamina (59 mg, 0,40 mmol) en cloroformo (0,5 ml) y Et₃N (0,07 ml, 0,52 mmol) se calentó en un tubo sellado en una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas a 80 °C.

La mezcla resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (15 ml) y se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado. Las fases orgánicas se hicieron pasar a través de vidrio poroso hidrófobo y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (22,0 mg, 22 %).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO): δ 9,03 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,64 (dd, J = 1,6, 8,7 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 5,6, 5,6 Hz, 1H), 8,37-8,32 (m, 2H), 8,06-8,00 (m, 1H), 5,01 (dd, J = 5,6 Hz, 2H), 3,99 (dd, J = 2,7, 11,4 Hz, 2H), 3,73-3,58 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,01-1,89 (m, 2H), 1,80 (d, J = 14,1 Hz, 2H). LCMS (Procedimiento 2): [MH⁺] = 421 a 3,00 min.

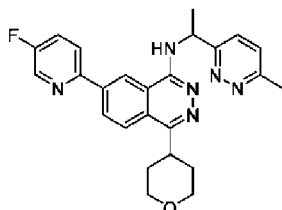
Los siguientes compuestos recogidos en la tabla siguiente se prepararon según el procedimiento descrito para la preparación de 7-(5-fluoro-2-piridil)-N-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-4-tetrahidropiran-4-il-ftalazin-1-amina:

Ejemplo n.º	Nombre químico/Estructura	Datos analíticos RMN de ¹ H LC-MS
Ejemplo 9	7-(5-Fluoropiridin-2-il)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)ftalazin-1-amina	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO): δ 9,04 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,62 (dd, J = 1,6, 8,7 Hz, 1H), 8,38-8,29 (m, 3H), 8,04-7,98 (m, 1H), 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,02-3,96 (m, 2H), 3,71-3,58

Ejemplo n.º	Nombre químico/Estructura	Datos analíticos RMN de ¹ H LC-MS
		(m, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,01-1,89 (m, 2H), 1,82-1,77 (m, 2H). LCMS (Procedimiento 2): [MH ⁺] = 431 a 2,81 min.
Ejemplo 10	7-(5-Fluoropiridin-2-il)-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)ftalazin-1-amina	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO): δ 9,03 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,61 (dd, J = 1,6, 8,7 Hz, 1H), 8,36-8,30 (m, 2H), 8,22 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,04-7,98 (m, 1H), 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,82 (dd, J = 2,5, 11,4 Hz, 2H), 3,27-3,20 (m, 2H), 3,04 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,11-2,01 (m, 1H), 1,55 (dd, J = 1,7, 12,9 Hz, 2H), 1,40-1,27 (m, 2H). LCMS (Procedimiento 2): [MH ⁺] = 445 a 2,80 min.
		

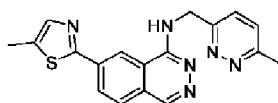
Los siguientes compuestos indicados en la tabla a continuación se prepararon según el procedimiento descrito para la preparación de 7-(5-Fluoro-2-piridil)-N-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-4-tetrahidropiran-4-il-ftalazin-1-amina. Los isómeros individuales se obtuvieron mediante purificación por SFC preparativa quiral de la mezcla racémica correspondiente.

5

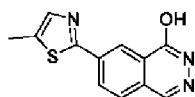
Ejemplo n.º	Nombre químico/Estructura	Datos analíticos RMN de ¹ H LC-MS
Ejemplo 11	Enantiómero individual 1 de 7-(5-fluoropiridin-2-il)-N-[(1-(6-metilpiridazin-3-il)etil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ftalazin-1-amina	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO): δ 9,13 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,62 (dd, J = 1,6, 8,7 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 4,4, 8,9 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,05-7,96 (m, 2H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,74-5,69 (m, 1H), 3,99-3,96 (m, 2H), 3,68-3,57 (m, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,98-1,85 (m, 2H), 1,80-1,76 (m, 2H), 1,74 (d, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS (Procedimiento 2): [MH ⁺] = 445 a 3,02 min. Análisis quiral (procedimiento 4) a 1,32 min.
		

Ejemplo 13

N-[(6-Metilpiridazin-3-il)metil]-7-(5-metiltiazol-2-il)ftalazin-1-amina



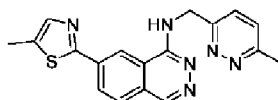
10 Etapa 1: Preparación de 7-(5-metiltiazol-2-il)ftalazin-1-ol



Se burbujeó gas nitrógeno durante 5 minutos a través de una mezcla de 7-bromo-ftalazin-1-ol (113 mg, 0,502 mmol) (intermedio 2) y 5-metil-2-(tributilestañil)tiazol (195 mg, 0,502 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (2 ml) y tolueno anhidro (2 ml). Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0 (29 mg, 0,0251 mmol). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 150 °C durante 3 horas, se enfrió, se diluyó con DCM y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-20 % en DCM para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (110 mg, 90 %).

LCMS (Procedimiento 1): [MH⁺] = 244 a 3,28 min.

Etapas 2: Preparación de N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-7-(5-metiltiazol-2-il)ftalazin-1-amina

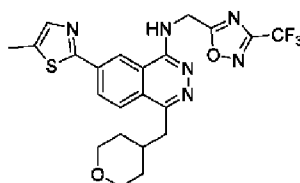


Una mezcla de 7-(5-metiltiazol-2-il)ftalazin-1-ol (110 mg, 0,452 mmol) y oxidocloruro de fósforo(V) (2 ml) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se calentó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió, se diluyó con DCM (30 ml) y se lavó con hidrogenocarbonato de sodio saturado frío (10 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo la capa acuosa con DCM (10 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se añadió a (6-metilpiridazin-3-il)metanamina y la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 horas y se dejó enfriar. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón pálido (4,1 mg, 2,6 %).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO): δ 8,97-8,96 (m, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,60 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,42-8,35 (m, 1H), 8,06-8,03 (m, 1H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 5,04 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,58 (d, J = 1,1 Hz, 3H). LCMS (Procedimiento 1): [MH⁺] = 349 a 3,33 min.

Ejemplo 14

7-(5-Metiltiazol-2-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N-((3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)ftalazin-1-amina

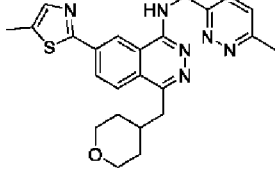


Se calentaron 2-(4-cloro-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)ftalazin-6-il)-5-metiltiazol (52 mg, 0,13 mmol) (intermedio 10) y clorhidrato de (3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanamina (32 mg, 0,16 mmol) en DIPEA (0,06 ml, 0,33 mmol) y 1,4-dioxano (0,5 ml) en un reactor de microondas a 100 °C durante 1,5 horas. La mezcla resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (15 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Las fases orgánicas se hicieron pasar a través de vidrio poroso hidrófobo y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (3,91 mg, 6 %).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO): δ 8,85 (dd, J = 1,6 Hz, 1H), 8,72 (dd, J = 5,6, 5,6 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 1,8, 8,7 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,81 (dd, J = 2,8, 11,3 Hz, 2H), 3,23 (dd, J = 9,9, 11,5 Hz, 2H), 3,04 (dd, J = 7,2 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,53-1,48 (m, 2H), 1,38-1,27 (m, 2H). LCMS (Procedimiento 1): [MH⁺] = 491 a 4,71 min.

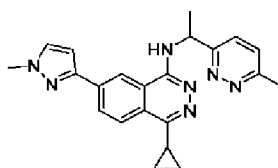
El siguiente compuesto recogido en la tabla siguiente se preparó según el procedimiento descrito para la preparación de 7-(5-metiltiazol-2-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N-((3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)ftalazin-1-amina.

Ejemplo n.º	Nombre químico/Estructura	Datos analíticos RMN de ¹ H LC-MS
Ejemplo 15	N-((6-Metilpiridazin-3-il)metil)-7-(5-metiltiazol-2-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)ftalazin-1-amina	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO): δ 8,85 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 5,8, 5,8 Hz, 1H), 8,41-8,38 (m, 1H), 8,20 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,81 (dd, J = 2,6, 11,4 Hz, 2H),

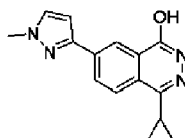
Ejemplo n.º	Nombre químico/Estructura	Datos analíticos RMN de ¹ H LC-MS
		3,26-3,19 (m, 2H), 3,02 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,54 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 1,38-1,26 (m, 2H). LCMS (Procedimiento 2): [MH ⁺] = 447 a 2,81 min.

Ejemplo 16

4-Ciclopropil-7-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-N-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etil)ftalazin-1-amina



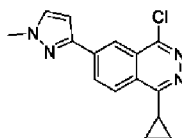
5 Etapa 1: Preparación de 4-ciclopropil-7-(1-metil-1H-pirazol-3-il)ftalazin-1-ol



Se burbujeó nitrógeno durante 10 minutos a través de una suspensión de 7-bromo-4-ciclopropilftalazin-1-ol (intermedio 4) (120 mg, 0,45 mmol), 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (122 mg, 0,59 mmol), carbonato de cesio (295 mg, 0,91 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (33 mg, 0,045 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1 ml). La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. La reacción se repartió entre agua (10 ml) y EtOAc (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 30 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se hicieron pasar a través de vidrio poroso hidrófobo y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-6 % en DCM para obtener el compuesto del título en forma de un sólido beis (117 mg, 96 %).

15 LCMS (Procedimiento 2): [MH⁺] = 267 a 3,62 min

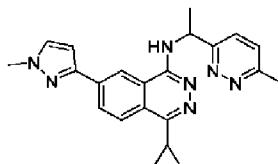
Etapa 2: Preparación de 4-cloro-1-ciclopropil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)ftalazina



Una mezcla de 4-ciclopropil-7-(1-metil-1H-pirazol-3-il)ftalazin-1-ol (110 mg, 0,41 mmol), oxiclورو de fósforo(V) (1,9 ml, 20,0 mmol) y 1,2-dicloroetano (5 ml) se calentó a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. A continuación, el residuo se repartió entre agua y DCM. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 × 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se hicieron pasar a través de vidrio poroso hidrófobo y el disolvente se eliminó al vacío para obtener el compuesto del título en forma de un sólido marrón (116 mg, 99 %).

LCMS (Procedimiento 2): [MH⁺] = 285 a 4,33 min.

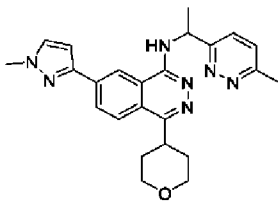
25 Etapa 3: Preparación de 4-ciclopropil-7-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-N-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etil)ftalazin-1-amina



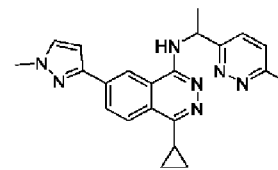
Una mezcla de 4-cloro-1-ciclopropil-6-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)ftalazina (113 mg, 0,36 mmol) y clorhidrato de 1-(6-metilpiridazin-3-il)etan-1-amina puro (147 mg, 1,07 mmol) se calentó en un tubo sellado en una atmósfera de nitrógeno durante 4 días a 80 °C. El residuo resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (15 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se hizo pasar por vidrio poroso hidrófobo y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (25,1 mg, 28 %).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO): δ 8,82 (s, 1H), 8,37-8,31 (m, 2H), 7,80 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,65-5,62 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,54-2,51 (m, 1H), 1,7 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,96-0,92 (m, 4H). LCMS (Procedimiento 2): [MH⁺] = 386 a 2,78 min.

El siguiente compuesto indicado en la tabla a continuación se preparó según el procedimiento descrito para la preparación de 4-ciclopropil-7-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-N-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etil)ftalazin-1-amina.

Ejemplo n.º	Nombre químico/Estructura	Datos analíticos RMN de ¹ H LC-MS
Ejemplo 17	7-(1-Metilpirazol-3-il)-N-[1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-4-tetrahidropiran-4-il-ftalazin-1-amina	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO): δ 8,84 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,35-8,33 (m, 1H), 8,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,88-7,84 (m, 2H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,70-5,67 (m, 1H), 3,97-3,63 (m, 4H), 3,62-3,59 (m, 4H), 2,58 (s, 3H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,86-1,85 (m, 2H), 1,75-1,71 (m, 3H). LCMS (Procedimiento 2): [MH ⁺] = 430 a 2,67 min.
		

El siguiente compuesto indicado en la tabla a continuación se obtuvo en forma de isómeros individuales mediante purificación por SFC preparativa quiral de la mezcla racémica descrita anteriormente.

Ejemplo n.º	Nombre químico/Estructura	Datos analíticos RMN de ¹ H LC-MS
Ejemplo 19	Enantiómero individual 2 de 4-ciclopropil-7-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-N-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etil)ftalazin-1-amina	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO): δ 8,78 (s, 1H), 8,39-8,34 (m, 2H), 7,82 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,56 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 3,94 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,50-2,45 (m, 1H), 1,67 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,98-0,90 (m, 4H). LCMS (Procedimiento 2): [MH ⁺] = 386 a 2,74 min. Análisis quiral (procedimiento 7) a 3,55 min.
		

Actividad farmacológica de los compuestos de la invención.

Ensayo de electrofisiología *in vitro* para P2X₃

Las células que expresan receptores P2X₃ se cultivaron de acuerdo con la práctica convencional y se mantuvieron a 37 °C en una atmósfera humidificada de CO₂ al 5 %. Las células se sembraron en matraces T175 2 días antes del día del ensayo y se disociaron de los matraces utilizando TrypLE cuando crecieron hasta una confluencia del 80-90 %. Las células disociadas se resuspendieron en medio sin suero a una densidad celular de 3 × 10⁶ células/ml y se cargaron en el sistema automatizado de pinzamiento zonal de membrana Sophion Qube. El tampón de ensayo extracelular contenía NaCl 145 mM, KCl 4 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 1 mM, HEPES 10 mM y glucosa 10 mM a pH 7,4. La solución de ensayo intracelular contenía CsF 140 mM, NaCl 10 mM, EGTA 10 mM, HEPES 10 mM a pH 7,2. Las soluciones madre de agonistas se prepararon en H₂O y se diluyeron en solución de baño antes de su uso. Todos los antagonistas se prepararon en forma de soluciones madre de 10 mM en DMSO y se diluyeron en solución de baño

- antes de su uso. Todos los experimentos se realizaron en la configuración de pinzamiento zonal de membrana de células completas a temperatura ambiente, con 384 células individuales sometidas simultáneamente a pinzamientos de voltaje a -60 mV en el instrumento Sophion Qube. Se establecieron dos respuestas de referencia con la aplicación de α,β -MeATP (800 nM), lavándose las aplicaciones posteriores de agonista con tampón de ensayo extracelular que contenía apirasa 0,5 U/ml. Tras la segunda aplicación del agonista, se incubó el antagonista en ausencia de α,β -MeATP durante 10 minutos. Tras la preincubación con el antagonista, se coadministró α,β -MeATP 800 nM y antagonista para determinar el efecto inhibitor del antagonista. Se evaluó una concentración de un antagonista frente a una sola célula, y se aplicaron diferentes concentraciones del antagonista a otras células en el sustrato de registro 384. La amplitud de la corriente de $P2X_3$ de control se tomó de la amplitud de corriente pico de la segunda respuesta agonista antes de la preincubación con el antagonista. El pico de amplitud de la corriente de $P2X_3$ en presencia del antagonista se utilizó para calcular el efecto inhibitor en cada concentración del antagonista según la siguiente ecuación:

Porcentaje de inhibición de $P2X_3$ = (amplitud del pico de control de $P2X_3$ - amplitud del pico del antagonista de $P2X_3$) / amplitud del pico de control de $P2X_3$ * 100

- 15 Se construyeron curvas de concentración-respuesta a partir de diez concentraciones diferentes con cada concentración de antagonista ensayada en al menos dos células individuales. La concentración del antagonista para inhibir la corriente de $P2X_3$ en un 50 % (CI_{50}) se determinó ajustando los datos con la siguiente ecuación:

$$Y = a + [(b-a) / (1 + 10^{-(\log c - x) d})]$$

en la que "a" es la respuesta mínima, "b" es la respuesta máxima, "c" es CI_{50} y "d" es la pendiente de Hill.

- 20 Los resultados para los compuestos individuales se proporcionan a continuación en la tabla 2 y se expresan como intervalo de actividad.

Tabla 2

Ejemplo n.º	h $P2X_3$
1	++
2	++
3	+++
4	++
5	+++
6	++
7	+++
9	++
10	++
11	++
13	+++
14	++
15	++
16	++
17	++
19	++

en la que los compuestos se clasifican con relación a la potencia con respecto a su actividad inhibidora sobre P2X₃ de acuerdo con el siguiente criterio de clasificación:

+++ : pCl₅₀ h P2X₃ > 6,5

++ : 6,5 > pCl₅₀ h P2X₃ > 5,5

5 Ensayo de electrofisiología *in vitro* para P2X_{2/3}

También se ensayaron compuestos representativos de la presente invención para el receptor P2X_{2/3}.

Para el ensayo de P2X_{2/3} se utilizó el mismo protocolo de ensayo que para el ensayo de P2X₃ con dos modificaciones: 1) se utilizó ATP 10 µM como agonista; y 2) se midió la amplitud media de la corriente siete segundos después de la aplicación del agonista.

10 Los resultados de la tabla 3 indican que los compuestos representativos de la presente invención son antagonistas selectivos de P2X₃.

Tabla 3

Ejemplo n.º	h P2X ₃	h P2X _{2/3}
5	+++	++
1	++	+

15 en la que los compuestos se clasifican en relación con la potencia con respecto a su actividad inhibidora sobre las isoformas P2X₃ o P2X_{2/3} de acuerdo con el siguiente criterio de clasificación:

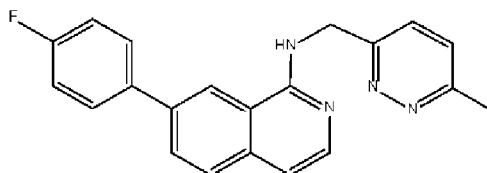
+++ : pCl₅₀ h P2X₃ o h P2X_{2/3} > 6,5

++ : 6,5 > pCl₅₀ h P2X₃ o h P2X_{2/3} > 5,5

+: 5,5 > pCl₅₀ h P2X₃ o h P2X_{2/3} > 4,5

Ejemplo comparativo A

20 (7-(4-Fluorofenil)-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)isoquinolin-1-amina



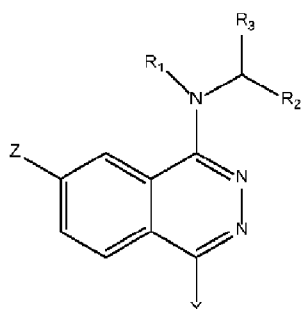
La actividad del ejemplo comparativo A se ensayó con el ensayo *in vitro* para la determinación de la actividad sobre el receptor P2X₃ como se ha descrito anteriormente.

25 A diferencia de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, el ejemplo comparativo A no muestra una actividad inhibidora adecuada sobre P2X₃, y, de hecho, la actividad sobre el receptor P2X₃ expresada como pCl₅₀ es < 5,5.

Los resultados anteriores demuestran que una posición adecuada de los átomos de nitrógeno en el armazón conduce inesperadamente a una serie de compuestos que es activa frente al receptor P2X₃.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):

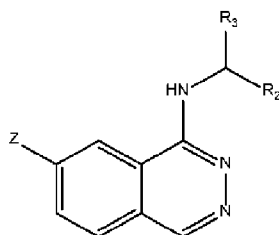


(I)

en la que:

- 5 Z se selecciona del grupo que consiste en heteroarilo y arilo de 5 a 6 miembros, en los que cualquiera de dichos heteroarilo y arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo(C₁-C₃)- y halo;
- R₁ es H o alquilo(C₁-C₄);
- 10 R₂ se selecciona del grupo que consiste en heteroarilo y cicloalquilo(C₃-C₈)-, en los que cualquiera de dichos heteroarilos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo(C₁-C₃), haloalquilo(C₁-C₆)y halo;
- R₃ es H o alquilo(C₁-C₄);
- Y se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₄)-, cicloalquilo(C₃-C₈)-, heterocicloalquilo(C₃-C₈), (heterocicloalquil(C₃-C₈)-alquilo(C₁-C₄)-.
- 15 2. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:
- N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-7-(5-metilpirimidin-2-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)ftalazin-1-amina,
- N-(ciclopropilmetil)-7-(4-fluorofenil)ftalazin-1-amina,
- 7-(4-fluorofenil)-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)ftalazin-1-amina,
- (R)-4-ciclopropil-7-(4-fluorofenil)-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)ftalazin-1-amina,
- 20 (R)-4-ciclopropil-7-(4-fluorofenil)-N-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etil)ftalazin-1-amina,
- (R)-7-(4-fluorofenil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)ftalazin-1-amina,
- (R)-7-(4-fluorofenil)-N-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)ftalazin-1-amina,
- 7-(5-fluoropiridin-2-il)-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)ftalazin-1-amina,
- 7-(5-fluoropiridin-2-il)-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)ftalazin-1-amina,
- 25 enantiómero individual 1 de 7-(5-fluoropiridin-2-il)-N-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)ftalazin-1-amina,
- N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-7-(5-metiltiazol-2-il)ftalazin-1-amina,
- 7-(5-metiltiazol-2-il)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-N-((3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)ftalazin-1-amina,
- 30 N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-7-(5-metiltiazol-2-il)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)ftalazin-1-amina,
- mezcla racémica de 4-ciclopropil-7-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-N-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etil)ftalazin-1-amina,
- 7-(1-metilpirazol-3-il)-N-[1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-4-tetrahidropiran-4-il-ftalazin-1-amina,
- enantiómero individual 2 de 4-ciclopropil-7-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-N-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etil)ftalazin-1-amina.

3. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que Y y R₁ son H, representado por la fórmula Ia:



(Ia)

en la que:

- 5 Z se selecciona del grupo que consiste en heteroarilo y arilo de 5 a 6 miembros, en los que cualquiera de dichos heteroarilo y arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo(C₁-C₃)- y halo;
- R₂ se selecciona del grupo que consiste en heteroarilo y cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que cualquiera de dichos heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más alquilo(C₁-C₃)-;
- R₃ es H o alquilo(C₁-C₄).
- 10 4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o junto con otro uno o más ingredientes activos, en mezcla con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.
5. La composición farmacéutica según la reivindicación 4 para la administración oral.
- 15 6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una composición farmacéutica según las reivindicaciones 4 y 5 para su uso como medicamento.
7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una composición farmacéutica según las reivindicaciones 4 y 5 para su uso en el tratamiento de cualquier enfermedad en la que estén implicados los receptores P2X₃.
- 20 8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una composición farmacéutica según las reivindicaciones 4 y 5 para su uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades respiratorias, incluidas tos, tos subaguda o crónica, tos resistente al tratamiento, tos crónica idiopática, tos postviral, tos yatrogénica, asma, fibrosis pulmonar idiopática (FPI), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y tos asociada a enfermedades respiratorias, tales como EPOC, asma y broncoespasmo.
- 25 9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una composición farmacéutica según las reivindicaciones 4 y 5 para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la tos crónica.