

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 005 209**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01)
A61K 31/542 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 11/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.06.2021** **PCT/EP2021/067467**
87 Fecha y número de publicación internacional: **06.01.2022** **WO22002780**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.06.2021** **E 21735302 (8)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2024** **EP 4171571**

54 Título: **Derivados de tetrazol como inhibidores de TRPA1**

30 Prioridad:

29.06.2020 EP 20182987

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
14.03.2025

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.00%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**FLECK, MARTIN, THOMAS;
BINDER, FLORIAN, PAUL, CHRISTIAN y
WILLWACHER, JENS**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 3 005 209 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 tetrazol como inhibidores de TRPA1

Campo de la invención

La presente exposición proporciona determinados derivados tetrazol que son inhibidores del receptor de potencial transitorio de anquirina-1 (TRPA1, por sus siglas en inglés) y, por lo tanto, resultan útiles para el tratamiento de enfermedades tratables mediante la inhibición de TRPA1. Se proporcionan, además, composiciones farmacéuticas que contienen los mismos, y procedimientos para preparar dichos compuestos.

Información de antecedentes

Los canales receptores de potencial transitorio (canales TRP, por sus siglas en inglés) son un grupo de canales iónicos activados por voltaje situados principalmente sobre la membrana plasmática de numerosos tipos celulares de mamífero. Existen aproximadamente 30 canales TRP estructuralmente relacionados clasificados en grupos: TRPA, TRPC, TRPM, TRPML, TRPN, TRPP y TRPV. El canal catiónico de receptor de potencial transitorio, subfamilia A, miembro 1 (TRPA1), también conocido como receptor de potencial transitorio de anquirina-1, es el único miembro de la subfamilia génica TRPA. Estructuralmente, los canales TRPA se caracterizan por múltiples repeticiones de anquirina N-terminales (~14 en el extremo N-terminal de TRPA1 humano), dando lugar a la "A" en la denominación de anquirina (Montell, 2005).

TRPA1 se expresa a nivel elevado en la membrana plasmática de las neuronas sensoriales en la raíz dorsal y ganglios nodosos que sirven tanto a la piel como a los pulmones, así como en el intestino delgado, colon, páncreas, músculo esquelético, corazón, cerebro, vejiga y linfocitos (<https://www.proteinatlas.org/>), así como en fibroblastos pulmonares humanos.

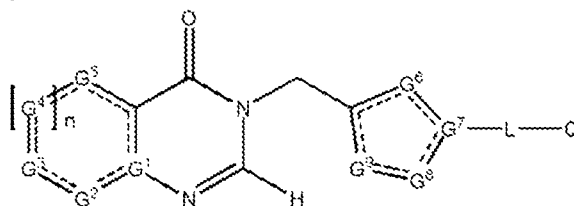
TRPA1 es mejor conocido como sensor de irritantes medioambientales, dando lugar a realizaciones somatosensoriales, tales como dolor, frío y prurito. TRPA1 resulta activado por varios estímulos electrofílicos reactivos (p. ej., isotiocianato de alilo, especies de oxígeno reactivo), así como compuestos no reactivos (p. ej., icilina), implicados en la tos asociada al asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar idiopática (FPI) o tos postviral, o para la tos idiopática crónica, así como la tos en pacientes sensibles (Song y Chang, 2015; Grace y Belvisi, 2011). Los inhibidores de TRPA resultan útiles en el tratamiento de la FPI, en la que la tos es altamente prevalente debido a la asociación entre la tos y el daño pulmonar, basado en estudios que muestran una elevación inducida por la tos de TGF- β (Xie et al., 2009; Froese et al., 2016; Tschumperlin et al., 2003; Yamamoto et al., 2002; Ahamed et al., 2008). Los antagonistas de TRPA1 inhiben la señalización del calcio inducida por inductores de la tos, tales como extracto de humo del cigarro (CSE, por sus siglas en inglés), estrés oxidativo, liberación de mediadores inflamatorios y expresión génica de antioxidantes regulada negativamente (Lin et al., 2015; Wang et al., 2019). Los antagonistas de TRPA1 resultan eficaces en estudios de la dermatitis atópica (Oh et al., 2013; Wilson et al., 2013), la dermatitis por contacto (Liu et al., 2013), el prurito asociado a soriasis (Wilson et al., 2013) y el prurito dependiente de IL-31 (Cevikbas et al., 2014). Se ha asociado una ganancia de función de TRPA1 humano a síndrome de dolor episódico familiar (Kremeyer et al., 2010). Un antagonista de TRPA1 ha resultado eficaz en un modelo conductual de alodinia asociada a migraña (Edelmayer et al., 2012). TRPA1 está selectivamente incrementado en los ganglios trigéminos que inervan los dientes dañados, en comparación con la expresión de TRPA1 en ganglios trigéminos que inervan los dientes sanos (Haas et al., 2011). Es conocido que varios anestésicos son agonistas de TRPA1, incluyendo el isoflurano (Matta et al., 2008) justificando que los inhibidores de TRPA1 proporcionen alivio al dolor postquirúrgico. Los ratones con inactivación de TRPA1 y los ratones de tipo salvaje tratados con un antagonista de TRPA1 mostraron fenotipos de tipo ansiolítico y antidepresivo (de Moura et al., 2014). Se espera que los inhibidores de TRPA1 resulten beneficiosos en el tratamiento de la neuropatía diabética, basándose en estudios que muestran una asociación de mecanismo en la regulación inversa entre AMPK y TRPA1 (Hiyama et al., 2018; Koivisto y Pertovaara, 2013; Wang et al., 2018). Los ratones con inactivación de TRPA1 muestran tamaños de infarto miocárdico más pequeños que los ratones de tipo salvaje (Conklin et al., 2019). La inactivación de TRPA1 y la intervención farmacológica inhibió la colitis inducida por TNBS en ratones (Engel et al., 2011). En un modelo de isquemia cerebral en el ratón, la inactivación de TRPA1 y los antagonistas de TRPA1 reducen el daño a la mielina (Hamilton et al., 2016). Los cristales de urato y la inflamación articular presentan niveles reducidos en ratones con inactivación de TRPA1 en un modelo de ratón de urato monosódico de gota (Moilanen et al., 2015). La delección de TRPA1 en ratas mejoró la inflamación articular e hiperalgesia en un modelo de ratón de brotes agudos de gota (Trevisan et al., 2014). La activación de TRPA1 induce una respuesta inflamatoria en condrocitos osteoartrotróficos (Nummenmaa et al., 2016). La inhibición de TRPA1 y la delección genética reducen los mediadores inflamatorios en condrocitos de ratón osteoartrotrófico y en el cartílago murino (Nummenmaa et al., 2016). Finalmente, los ratones con inactivación de TRPA1 mostraron una mejora en la carga de peso sobre la articulación osteoartrotrófica en un modelo de hinchazón de la rodilla evocado por MIA (Horvath et al., 2016). TRPA1 se expresa diferencialmente en el epitelio de la vejiga de ratas (Du et al., 2007) y de pacientes con obstrucción de la salida de la vejiga (Du et al., 2008). La modulación del receptor de TRPA1 atenúa la hiperactividad de la vejiga en un

modelo de rata de lesión de la médula espinal (Andrade et al., 2011) y administración intratecal de antagonistas de TRPA1 atenúa la cistitis inducida por ciclofosfamida en ratas con micción hiperrefleja (Chen et al., 2016).

Por lo tanto, resulta deseable proporcionar inhibidores potentes de TRPA1.

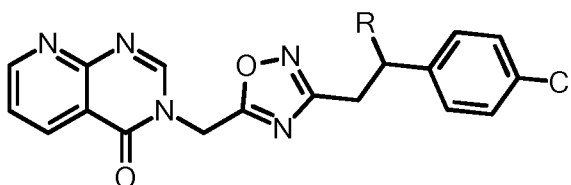
Se proporciona una revisión de los inhibidores de TRPA1 de diversas clases estructurales en S. Skerratt, Progress in Medicinal Chemistry, 2017, volumen 56, 81-115 y en D. Preti, G. Saponaro, A. Szallasi, Pharm. Pat. Anal. (2015) 4 (2), 75-94.

El documento n.º WO2017/060488 da a conocer compuestos que son antagonistas de TRPA1, que presentan la fórmula estructural generalizada siguiente:



La actividad de TRPA1 de los Ejemplos 28 y 29 portadores de un anillo tetrazolilo en el mismo no se da a conocer.

L. Schenkel, *et al.*, J. Med. Chem. 2016, 59, 2794–2809 dan a conocer antagonistas de TRPA1 basados en quinazolinona, incluyendo compuestos que presentan la fórmula estructural generalizada siguiente:



de los que el compuesto 31, en el que R es OH, se da a conocer como presentando una actividad antagonista de TRPA1 de IC₅₀ 58 nM en un ensayo FLIPR y que presenta un aclaramiento intrínseco en microsomas hepáticos humanos <14 µl/min/kg.

Descripción detallada de la invención

La presente invención da a conocer nuevos derivados tetrazol que son inhibidores del receptor de potencial transitorio de anquirina-1 (TRPA1), que poseen propiedades farmacológicas y farmacocinéticas apropiadas que permiten su uso como medicamentos para el tratamiento de afecciones y/o enfermedades tratables mediante la inhibición de TRPA1.

Los compuestos de la presente invención pueden proporcionar varias ventajas, tales como una potencia incrementada, una elevada estabilidad metabólica y/o química, elevadas selectividad y tolerabilidad, una solubilidad mejorada, una permeabilidad potenciada, unión a proteínas plasmáticas deseable, biodisponibilidad mejorada, perfiles farmacocinéticos adecuados y la posibilidad de formar sales estables.

Los compuestos de la invención

La presente invención proporciona nuevos derivados de tetrazol que son inhibidores inesperadamente potentes de TRPA1 (Ensayo A), que se caracterizan además por:

- estabilidad mejorada en microsomas hepáticos humanos (Ensayo B),
- estabilidad mejorada en hepatocitos humanos (Ensayo C).

Los compuestos de la presente invención difieren estructuralmente de los Ejemplos 28 y 29 del documento n.º WO2017/060488 en sus centros bicíclicos sustituidos (pirimido[4,5-b][1,4]oxazín-4,6-diona, pirimido[4,5-b][1,4]tiazín-4,6-diona o pirido[3,2-d][1,4]pirimidón-4,6-diona), así como en sustituyentes contiguos a un alcohol alifático secundario. Los compuestos de la presente invención, además, difieren estructuralmente del Ejemplo 31 en L. Schenkel, *et al.*, J. Med. Chem. 2016, 59, 2794–2809, en que portan un anillo tetrazolilo. Estas diferencias estructurales inesperadamente conducen a una combinación favorable de (i) inhibición de TRPA1, (ii) estabilidad en microsomas hepáticos humanos y (iii) estabilidad en hepatocitos humanos.

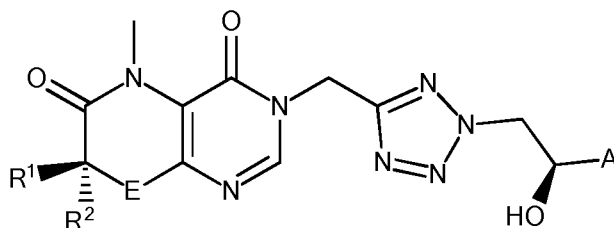
De esta manera, los compuestos de la invención son superiores a los dados a conocer en la técnica anterior en términos de la combinación de los parámetros siguientes:

- potencia como inhibidores de TRPA1,
- estabilidad en los microsomas hepáticos humanos,
- estabilidad en los hepatocitos humanos.

La estabilidad en los microsomas hepáticos humanos se refiere a la susceptibilidad de compuestos a la biotransformación en el contexto de la selección y/o diseño de fármacos con propiedades farmacocinéticas favorables como primera etapa en la selección. El sitio primario del metabolismo para muchos fármacos es el hígado. Los microsomas hepáticos humanos contienen el citocromo P450 (CYP) y, de esta manera, representan un sistema modelo para el estudio del metabolismo de fármacos de fase I *in vitro*. La estabilidad incrementada en los microsomas hepáticos humanos se asocia a varias ventajas, entre ellas una mayor biodisponibilidad y una semivida adecuada, que pueden permitir una administración más baja y menos frecuente a los pacientes. De esta manera, la estabilidad incrementada en microsomas hepáticos humanos es una característica favorable para los compuestos que van a utilizarse para fármacos. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención, además de ser capaces de inhibir TRPA1, se espera que posean un aclaramiento *in vivo* favorable y, de esta manera, la duración de acción deseada en el ser humano.

La estabilidad en los hepatocitos humanos se refiere a la susceptibilidad de los compuestos a la biotransformación en el contexto de la selección y/o diseño de fármacos con propiedades farmacocinéticas favorables. El sitio primario del metabolismo para muchos fármacos es el hígado. Los hepatocitos humanos contienen el citocromo P450 (CYP) y otros enzimas metabolizadores de fármacos y, de esta manera, representan un sistema modelo para el estudio del metabolismo de fármacos *in vitro*. (Cabe destacar, en contraste con el ensayo en microsomas hepáticos, que el ensayo en hepatocitos cubre también las biotransformaciones de fase II, así como procesos mediados por transportadores específicos del hígado, y por lo tanto, representa un sistema más completo para los estudios de metabolismo de fármacos). La estabilidad incrementada en los hepatocitos humanos se asocia a varias ventajas, entre ellas una mayor biodisponibilidad y una semivida adecuada, que pueden permitir una administración a menor concentración y menos frecuente a los pacientes. De esta manera, la estabilidad incrementada en hepatocitos humanos es una característica favorable para los compuestos que van a utilizarse para fármacos.

La presente invención proporciona nuevos compuestos según la fórmula (I):



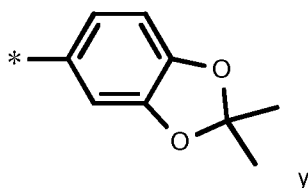
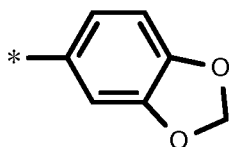
(I)

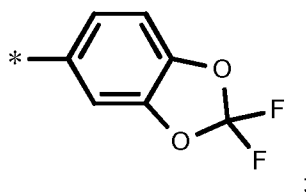
en la que:

A se selecciona del grupo que consiste en fenilo, tiofenilo, benzotiofenilo o benzofuranilo, no sustituido o sustituido con uno, dos o tres elementos del grupo R³ que consiste en halógeno, CN, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, O-fluoroalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₄, O-cicloalquilo C₃₋₄, ciclofluoroalquilo C₃₋₄ y O-ciclofluoroalquilo C₃₋₄,

o

A se selecciona del grupo que consiste en:





E se selecciona del grupo que consiste en O, S, SO, SO₂ y CH₂;

y

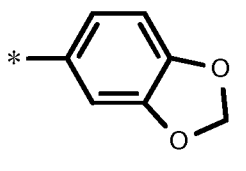
5 R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄ y halógeno, o R¹ y R² junto con el carbono al que están unidos forman un anillo ciclopropilo o ciclobutilo.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en la que:

10 A se selecciona del grupo que consiste en fenilo, tiofenilo, benzotiofenilo o benzofuranilo, no sustituido o sustituido con uno o dos elementos del grupo R³ que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄, CN y O-alquilo C₁₋₄,

o

15 A es:



E se selecciona del grupo que consiste en O, S y CH₂,

y

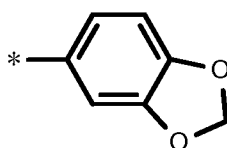
20 R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₄ y halógeno.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en la que:

25 A se selecciona del grupo que consiste en fenilo, tiofenilo, benzotiofenilo o benzofuranilo, no sustituido o sustituido con uno o dos elementos del grupo R³ seleccionado del grupo que consiste en F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄, CN y O-CH₃,

o

A es:



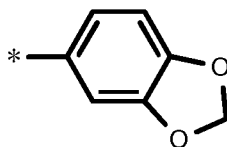
30 y los sustituyentes E, R¹ y R² se definen tal como en la realización anterior.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en la que:

35 A se selecciona del grupo que consiste en fenilo, tiofenilo, benzotiofenilo o benzofuranilo, no sustituido o sustituido con uno o dos elementos del grupo R³ seleccionado del grupo que consiste en F, Cl, Br, CH₃, CN y OCH₃,

o

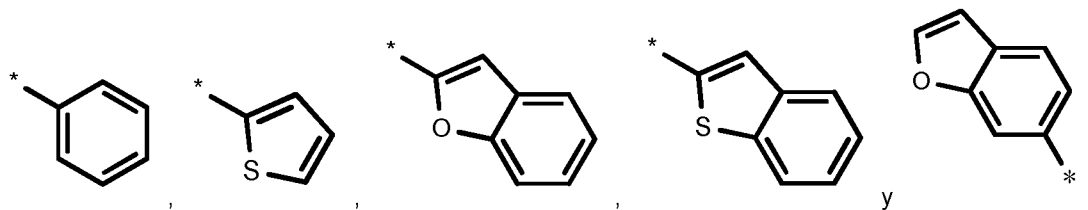
A es:



40 y los sustituyentes E, R¹ y R² se definen tal como en cualquiera de las realizaciones anteriores.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en la que:

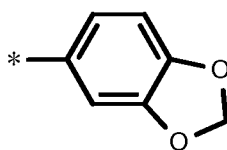
A se selecciona del grupo que consiste en:



5 no sustituido o sustituido con uno o dos elementos del grupo R^3 ,

o

A es:



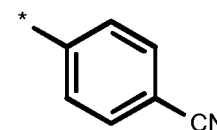
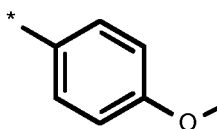
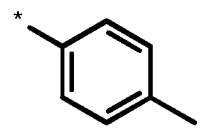
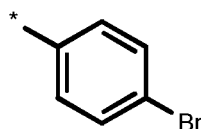
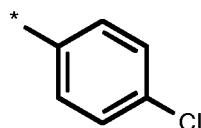
10 y los sustituyentes E, R^1 , R^2 y R^3 se definen tal como en cualquiera de las realizaciones anteriores.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en la que:

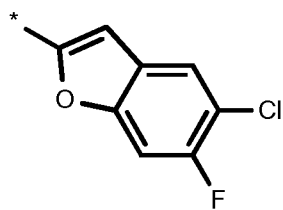
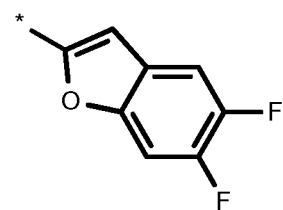
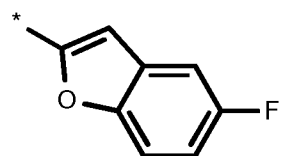
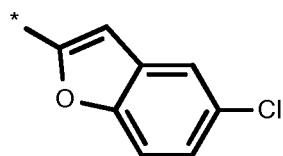
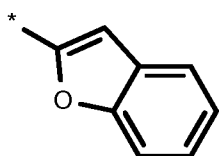
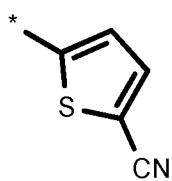
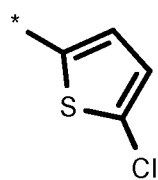
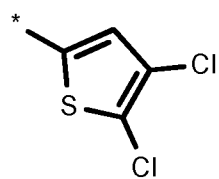
15 R^3 se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, CH_3 , CN y OCH_3 ; y los sustituyentes A, E, R^1 y R^2 se definen tal como en cualquiera de las realizaciones anteriores.

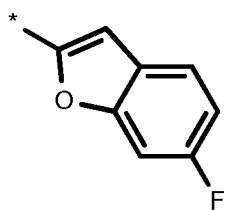
Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en la que:

20 A se selecciona del grupo que consiste en:

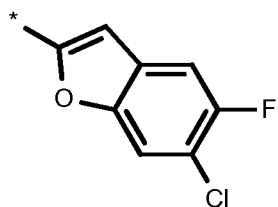


25

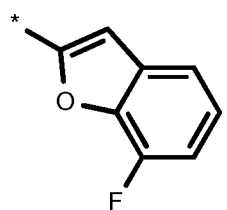




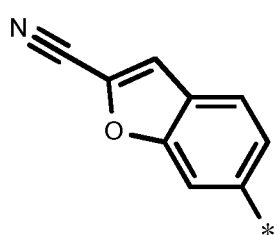
,



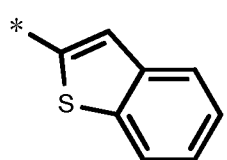
,



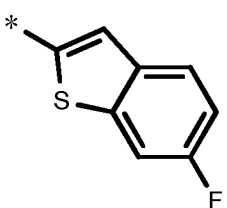
,



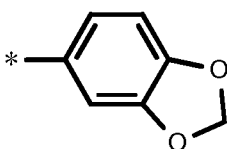
,



,



y



;

5

10 y los sustituyentes E, R¹ y R² se definen tal como en cualquiera de las realizaciones anteriores.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en la que:

E se selecciona del grupo que consiste en O y S;

y los sustituyentes A, R¹, R² y R³ se definen tal como en cualquiera de las realizaciones anteriores.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en la que:

- 5 E se selecciona del grupo que consiste en O y CH₂;
y los sustituyentes A, R¹, R² y R³ se definen tal como en cualquiera de las realizaciones anteriores.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en la que:

- 10 E es O;
y los sustituyentes A, R¹, R² y R³ se definen tal como en cualquiera de las realizaciones anteriores.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en la que:

- 15 E es S;
y los sustituyentes A, R¹, R² y R³ se definen tal como en cualquiera de las realizaciones anteriores.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en la que:

- 20 E es CH₂;
y los sustituyentes A, R¹, R² y R³ se definen tal como en cualquiera de las realizaciones anteriores.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en la que:

- 25 R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, CH₃ y halógeno;
y los sustituyentes A, E y R³ se definen tal como en cualquiera de las realizaciones anteriores.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en la que:

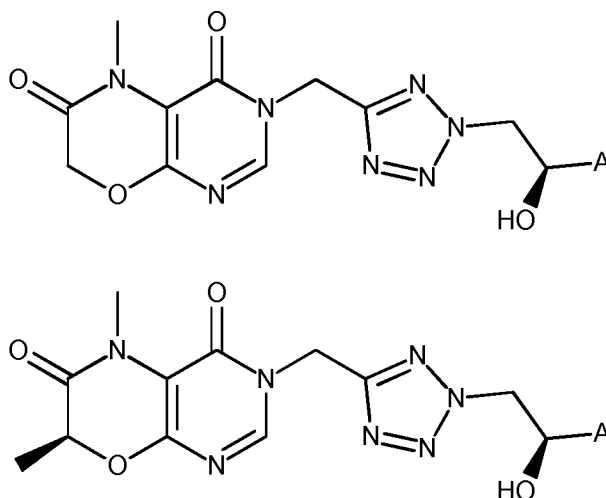
- 30 R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, CH₃ y F;
y los sustituyentes A, E y R³ se definen tal como en cualquiera de las realizaciones anteriores.

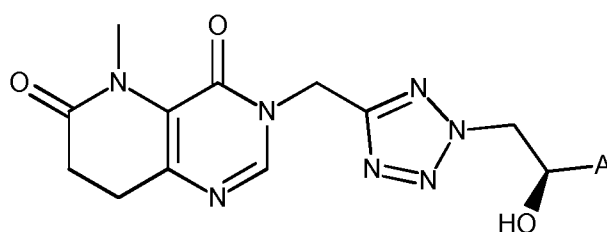
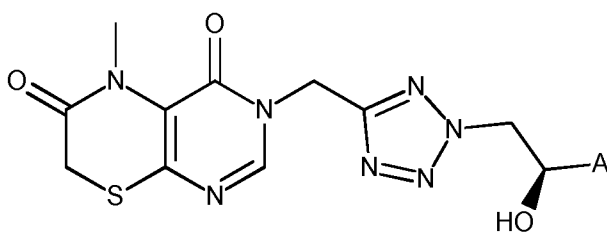
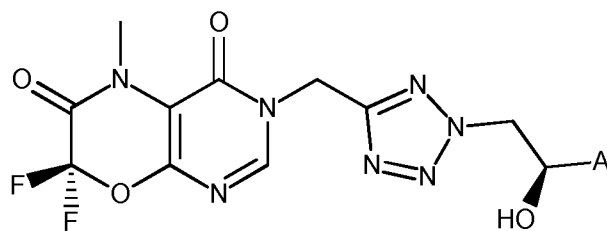
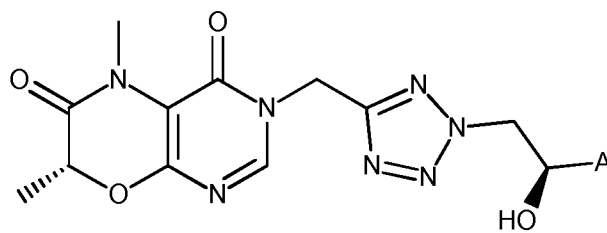
Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en la que R¹ y R² son H;
y los sustituyentes A, E y R³ se definen tal como en cualquiera de las realizaciones anteriores.

- 35 Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en la que:

uno de R¹ y R² es H y el otro de R¹ y R² se selecciona del grupo que consiste en CH₃ y F;
y los sustituyentes A, E y R³ se definen tal como en cualquiera de las realizaciones anteriores.

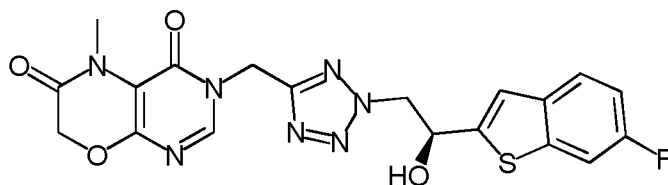
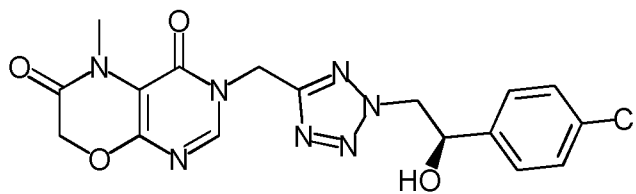
- 40 Resulta preferente un compuesto de fórmula (I), seleccionado del grupo que consiste en:

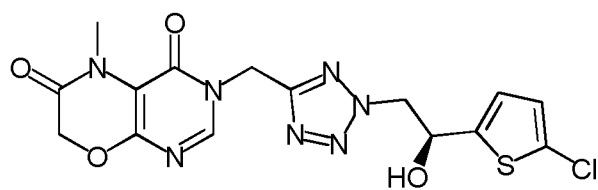
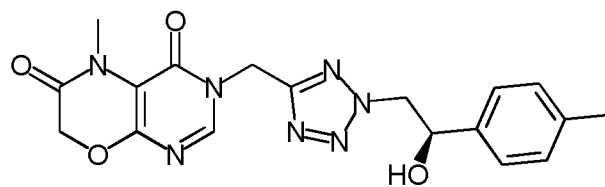
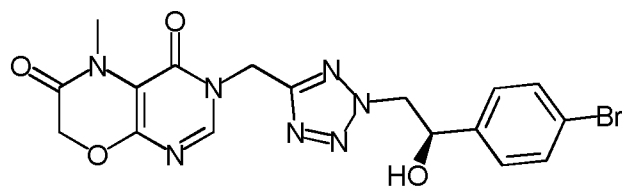
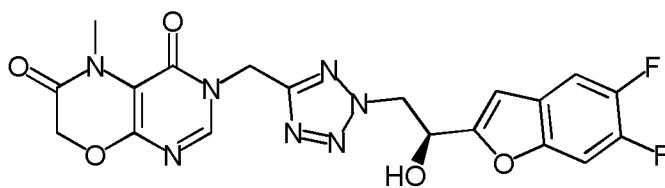
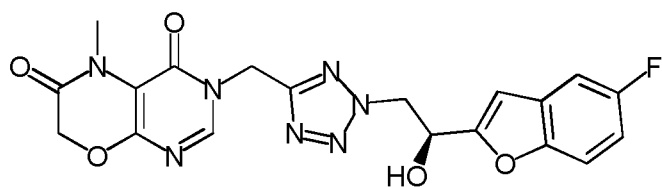
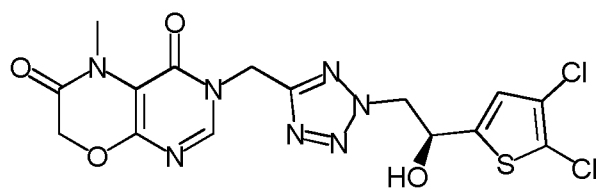
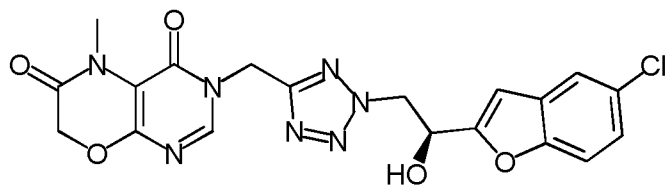
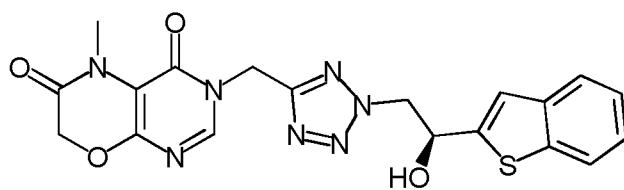


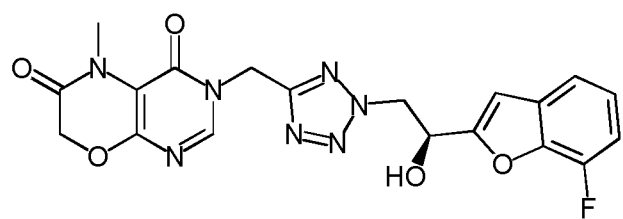
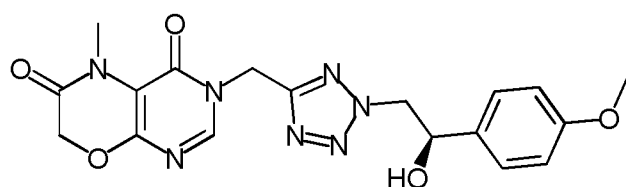
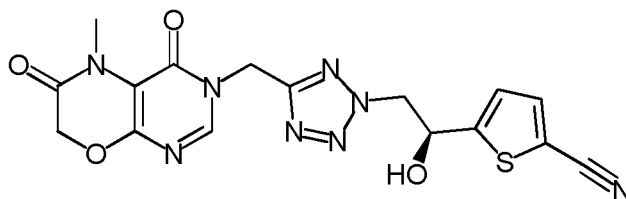
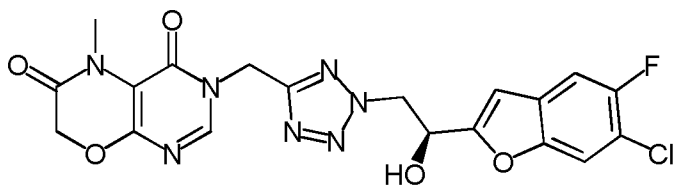
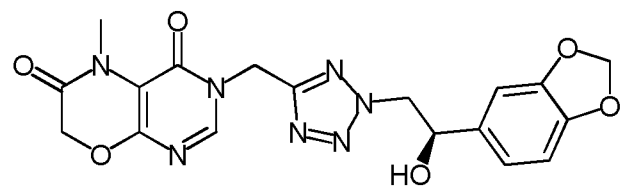
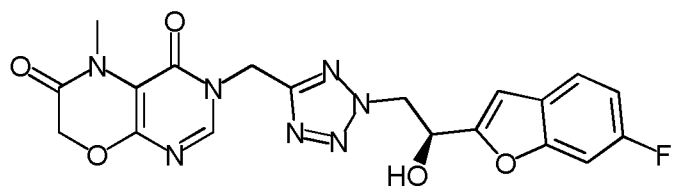
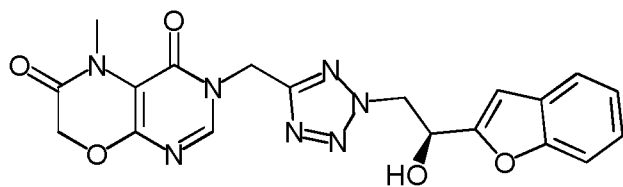
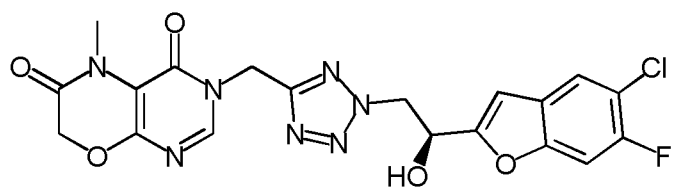


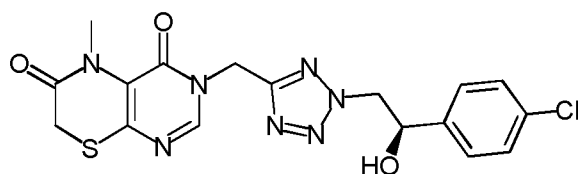
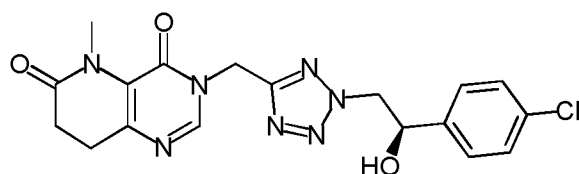
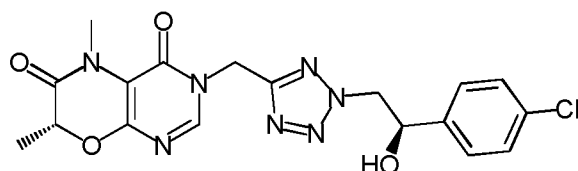
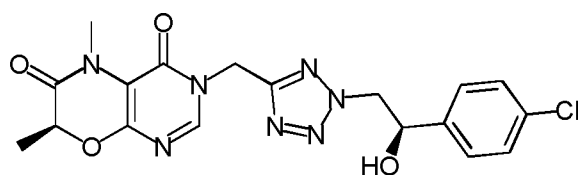
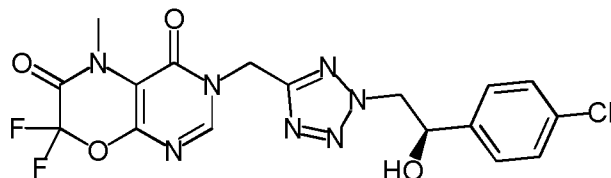
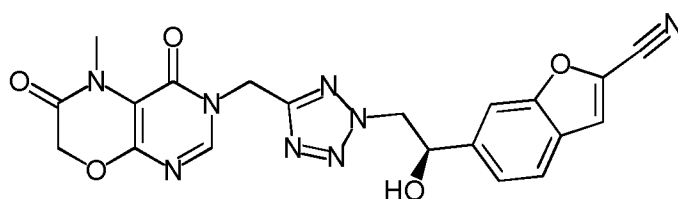
5 y el sustituyente A, tal como se define en cualquiera de las realizaciones anteriores.

Resulta particularmente preferente el compuesto según la fórmula (I), seleccionado del grupo que consiste en:









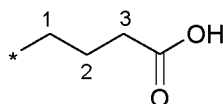
Términos y definiciones utilizados

- 10 Los términos no definidos específicamente en la presente memoria deben presentar los significados atribuidos a ellos por el experto en la materia a la luz de la exposición y el contexto. Sin embargo, tal como se utilizan en la especificación, a menos que se especifique otra cosa, los términos siguientes presentan el significado indicado y se siguen las convenciones siguientes.
- 15 En los grupos, radicales o fracciones definidos posteriormente, el número de átomos de carbono con frecuencia se especifica después del grupo, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ se refiere a un grupo o radical alquilo que presenta 1 a 6 átomos de carbono. En general, en grupos como HO, H₂N, (O)₂S, NC (ciano), HOOC, F₃C o similares, el experto en la materia puede identificar el punto o puntos de unión a la molécula a partir de las valencias libres del grupo mismo. Para grupos combinados que comprenden dos o más subgrupos, el último subgrupo nombrado es el punto de unión del radical, por ejemplo, el sustituyente "aril-alquilo C₁₋₃" se refiere a un grupo arilo que está unido a un grupo alquilo C₁₋₃, en donde este último está unido al núcleo o al grupo al que está unido el sustituyente.

25 En el caso de que un compuesto de la presente invención se represente en forma de un nombre químico y como fórmula, en caso de discrepancia, prevalecerá la fórmula. Puede utilizarse un asterisco en las subfórmulas para indicar el enlace que está conectado a la molécula nuclear tal como se define.

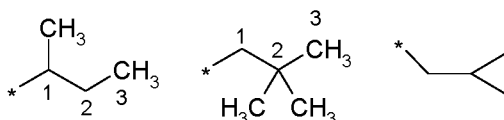
La numeración de los átomos de un sustituyente se inicia con el átomo que es más próximo al núcleo o al grupo al que está unido el sustituyente.

- 5 Por ejemplo, el término "grupo 3-carboxipropilo" representa el sustituyente siguiente:



en el que el grupo carboxi está unido al tercer átomo de carbono del grupo propilo. Los términos "1-metilpropilo-", "2,2-dimetilpropilo-" o "ciclopropilmetilo-" representan los grupos siguientes:

10



El asterisco puede utilizarse en subfórmulas para indicar el enlace que está conectado a la molécula nuclear tal como se define.

15

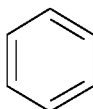
El término "alquilo C_{1-n} ", en el que "n" es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 o 5, solo o en combinación con otro radical, denota un radical hidrocarburo acíclico, saturado, ramificado o lineal con 1 a n átomos de C. Por ejemplo, el término alquilo C_{1-5} - comprende los radicales H_3C- , H_3C-CH_2- , $H_3C-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-$, $H_3C-C(CH_3)_2-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-C(CH_3)_2-$, $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$ y $H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$.

20

El término "fluoro" añadido a un grupo "alquilo", "alquilenos" o "cicloalquilo" (saturado o insaturado) se refiere a un grupo alquilo o cicloalquilo en el que se ha sustituido uno o más átomos de hidrógeno por un átomo de flúor. Entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación: H_2FC- , HF_2C- y F_3C- .

25

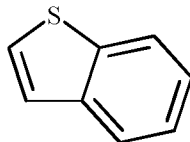
El término "fenilo" se refiere al radical del anillo siguiente:



El término "tiofenilo" se refiere al radical del anillo siguiente:

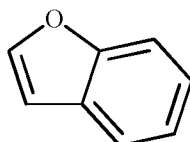


El término "benzotiofenilo" se refiere al radical del anillo siguiente:

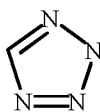


30

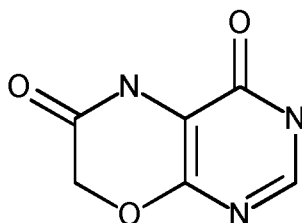
El término "benzofuranilo" se refiere al radical del anillo siguiente:



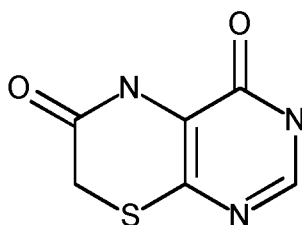
El término "tetrazolilo" se refiere al radical del anillo siguiente:



El término "pirimido[4,5-b][1,4]oxazín-4,6-diona" se refiere al radical del núcleo bicíclico siguiente:

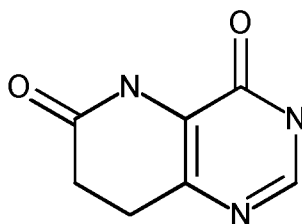


El término "pirimido[4,5-b][1,4]tiazín-4,6-diona" se refiere al radical del núcleo bicíclico siguiente:



5

El término "pirido[3,2-b][1,4]pirimidón-4,6-diona" se refiere al radical del núcleo bicíclico siguiente:



El término "sustituido" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a que uno o más hidrógenos cualesquiera en el átomo designado se han sustituido por una selección del grupo indicado, siempre que la valencia normal del átomo designado no se supere, y que la sustitución resulte en un compuesto estable.

10

A menos que se indique específicamente, a lo largo de toda la especificación y en las reivindicaciones adjuntas, una fórmula química o nombre dado comprenderá los tautómeros y todos los estereoisómeros, isómeros ópticos e isómeros geométricos (p. ej., enantiómeros, diastereómeros, isómeros E/Z, etc.) y racematos de los mismos, así como mezclas en diferentes proporciones de los enantiómeros separados, mezclas de diastereómeros, o mezclas de cualquiera de las formas anteriormente indicadas, en la que existen tales isómeros y enantiómeros, así como sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y solvatos de los mismos, tales como, por ejemplo, hidratos, incluyendo solvatos, de los compuestos libres, o solvatos de una sal del compuesto.

15

En general, pueden obtenerse estereoisómeros sustancialmente puros de acuerdo con principios sintéticos conocidos por el experto en la materia, p. ej., mediante separación de las mezclas correspondientes, mediante la utilización de materiales de partida estereoquímicamente puros y/o mediante síntesis estereoselectiva. Es conocido de la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, tal como mediante resolución de formas racémicas o mediante síntesis, p. ej., partiendo de materiales de partida ópticamente activos y/o mediante la utilización de reactivos quirales.

20

25

Pueden prepararse compuestos enantioméricamente puros de la presente invención o compuestos intermedios, mediante síntesis asimétrica, por ejemplo mediante la preparación y posterior separación de compuestos diastereoméricos o intermedios apropiados, los cuales pueden separarse mediante métodos conocidos (p. ej., mediante separación cromatográfica o cristalización) y/o mediante la utilización de reactivos quirales, tales como materiales de partida quirales, catalizadores quirales o auxiliares quirales.

30

Además, es conocido para el experto en la materia cómo preparar compuestos enantioméricamente puros a partir de las mezclas racémicas correspondientes, tal como mediante separación cromatográfica de las mezclas racémicas correspondientes en fases estacionarias quirales, o mediante resolución de una mezcla racémica utilizando un agente

de resolución apropiado, p. ej., mediante formación de sal diastereomérica del compuesto racémico con ácidos o bases ópticamente activos, posterior resolución de las sales y liberación del compuesto deseado a partir de la sal, o mediante derivatización de los compuestos racémicos correspondientes con reactivos auxiliares quirales ópticamente activos, posterior separación de diastereómeros y eliminación del grupo auxiliar quiral, o mediante resolución cinética de un racemato (p. ej., mediante resolución enzimática), mediante cristalización enantioselectiva a partir de un conglomerado de cristales enantiomorfos bajo condiciones adecuadas, o mediante cristalización (fraccionada) a partir de un solvente adecuado en la presencia de un auxiliar quiral ópticamente activo.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se utiliza en la presente memoria para referirse a dichos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de administración que resultan, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para la utilización sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, y en la medida de una relación de beneficio/riesgo razonable.

Tal como se utiliza en la presente memoria, "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a derivados de los compuestos dados a conocer, en donde el compuesto madre forma una sal o un complejo con un ácido o una base.

Entre los ejemplos de ácidos que forman una sal farmacéuticamente aceptable con un compuesto madre que contiene una fracción básica se incluyen ácidos minerales u orgánicos, tales como ácido benenosulfónico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido gentísico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido 4-metil-bencenosulfónico, ácido fosfórico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido sulfúrico y ácido tartárico.

Entre los ejemplos de cationes y bases que forman una sal farmacéuticamente aceptable con un compuesto madre que contiene una fracción ácida se incluyen Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , NH_4^+ , L-arginina, 2,2'-iminobis-etanol, L-lisina, N-metil-D-glucamina o tris(hidroximetil)-aminometano. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto madre que contiene una fracción básica o ácida por métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales pueden prepararse mediante la reacción de las formas de ácido o base libre de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base o ácido apropiado en agua o en un diluyente orgánico, tal como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, o una mezcla de los mismos.

Las sales de ácidos diferentes de los anteriormente mencionados que, por ejemplo, resultan útiles para purificar o aislar los compuestos de la presente invención (p. ej., sales trifluoroacetato) también comprenden una parte de la presente invención.

Ensayos biológicos

Evaluación de la actividad de TRPA1

Ensayo A: ensayo de TRPA1

La actividad de los compuestos de la invención puede demostrarse utilizando el ensayo celular de TRPA1 *in vitro* siguiente:

Método:

Como un sistema de ensayo se utiliza la línea celular HEK293 humana sobreexpresante del canal iónico TRPA1 humano (Perkin Elmer, producto n.º AX-004-PCL) para analizar la eficacia y potencia de compuestos. La actividad de los compuestos se determina mediante la medición del efecto de los mismos sobre la concentración intracelular de calcio inducida mediante agonismo de AITC (alilisotiocianato) en un sistema FLIPRtetra (Molecular Devices).

Cultivo celular:

Las células se obtuvieron como células congeladas en viales criogénicos y se almacenaron hasta la utilización a -150°C .

Las células se cultivaron en medio de cultivo (medio MEM/EBSS con FCS al 10 % y 0,4 mg/ml de geneticina). Es importante que la densidad no exceda el 90 % de confluencia. Para el subcultivo, se desprendieron las células de los matraces con Versene. El día antes del ensayo, se desprendieron las células, se lavaron dos veces con medio (medio MEM/EBSS con FCS al 10 %) y se sembraron 20.000 células en 20 μl /pocillo en placas de 384 pocillos biorrecubiertos con poli-D-lisina (placas negras, de fondo transparente, n.º de cat. 356697) de Corning. Se incubaron las placas durante 24 horas a $37^\circ\text{C}/5\%$ de CO_2 antes de la utilización en el ensayo.

Preparación de compuestos

Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO al 100 % a una concentración de 10 mM y en una primera etapa se diluyeron en DMSO hasta una concentración de 5 mM, seguido de etapas de dilución en serie en DMSO al 100 %. El factor de dilución y el número de etapas de dilución pueden variar según las necesidades. Normalmente se preparan 8 concentraciones diferentes mediante diluciones 1:5; se llevan a cabo diluciones intermedias adicionales (1:20) de las sustancias con tampón HBSS/HEPES (1xHEPES, n.º de cat. 14065 de Gibco, HEPES 20 mM, n.º de cat. 83264 de Sigma, BSA al 0,1 %, n.º de cat. 11926 de Invitrogen, pH 7,4.

Ensayo FLIPR:

El día del ensayo, las células se lavaron 3x con tampón de ensayo, quedando 20 µl de tampón en los pocillos después del lavado. Se añadieron 10 µl de tampón de carga del kit Ca6 (n.º de cat. R8191, Molecular Devices) en HBSS/HEPES a las células y las placas se incubaron con tapa durante 120 minutos a 37 °C/5 % de CO₂. Se añadieron cuidadosamente a los pocillos 10 µl de compuesto o controles en tampón HBS/HEPES/DMSO al 5 % de la placa de dilución intermedia. Se leyó la luminiscencia (indicando flujo de entrada o liberación de calcio) en el dispositivo FLIPRtetra durante 10 minutos para realizar un seguimiento de los efectos inducidos por el compuesto (p. ej., el agonismo). Finalmente, se añadieron 10 µl del agonista AITC 50 µM disuelto en tampón HBSS/HEPES/DMSO al 0,05 % (concentración final: 10 µM) a los pocillos, seguido de una lectura adicional en el dispositivo FLIPRtetra durante 10 minutos. Se utilizó la superficie bajo la curva de señal (AUC, por sus siglas en inglés) después de la adición de AITC para los cálculos de IC₅₀/% de inhibición.

Evaluación de los datos y cálculos:

Cada placa de microtitulación de ensayo contenía pocillos con controles de vehículo (DMSO al 1 %) en lugar de compuesto, como controles para la luminiscencia inducida por AITC (CTL 100 %; controles altos) y pocillos con controles de vehículo sin AITC como controles para cambios no específicos de luminiscencia (CTL 0 %; controles bajos).

El análisis de los datos se llevó a cabo mediante el cálculo de la superficie bajo la curva de señal de los pocillos individuales. Basándose en dichos valores, se calculó el valor del % para la medición de la concentración de cada sustancia: $(AUC(\text{muestra}) - AUC(\text{inferior})) * 100 / (AUC(\text{superior}) - AUC(\text{inferior}))$ utilizando el software MegaLab (desarrollo en el propio laboratorio). Se calcularon los valores de IC₅₀ a partir de los valores de % del control utilizando el software MegaLab. Cálculo: $[y = (a - d) / (1 + (x/c)^b) + d]$, a=valor inferior, d=valor superior; x=conc. M; c=IC₅₀ M; b=coeficiente de Hill; y=% del control

Tabla 1: datos biológicos para compuestos de la invención tal como se han obtenido en el Ensayo A

Ejemplo	IC ₅₀ de TRPA1_h [nM]
1	53
2	15
3	23
4	32
5	39
6	45
7	60
8	62
9	73
10	80
11	81
12	115
13	145
14	191
15	227
16	237
17	248
18	153
19	214
20	140
21	155
22	74
23	52
24	100

Tabla 2: datos biológicos para compuestos de la técnica anterior (Ejemplos 28 y 29 en el documento n.º WO2017/060488) tal como se han obtenido en el Ensayo A.

Ejemplo en el documento n.º WO2017/060488	IC ₅₀ de TRPA1_h [nM]
28	366
29	1120

5 Tabla 3: datos biológicos para los compuestos de la técnica anterior (Ejemplo 31 en L. Schenkel, et al., J. Med. Chem. 2016, 59, 2794–2809) tal como se ha obtenido en el Ensayo A.

Ejemplo en Med. Chem. 2016, 59, 2794–2809	IC ₅₀ de TRPA1_h [nM]
31	52

Evaluación del aclaramiento microsómico

Ensayo B: aclaramiento microsómico:

La degradación metabólica del compuesto de ensayo se sometió a ensayo a 37 °C on microsomas hepáticos agrupados. El volumen de incubación final de 100 µl por punto temporal contenía tampón TRIS, pH 7,6, a TA (0,1 M), cloruro de magnesio (5 mM), proteína microsómica (1 mg/ml) y el compuesto de ensayo a una concentración final de 1 µM.

Tras un corto periodo de preincubación a 37 °C, se iniciaron las reacciones mediante adición de beta-nicotinamida adenín-dinucleótido fosfato, forma reducida (NADPH, 1 mM) y se terminaron mediante transferencia de un alícuota a solvente tras diferentes puntos temporales (0, 5, 15, 30 y 60 min). Además, se realizó un seguimiento de la degradación independiente de NADPH en incubaciones sin NADPH, terminadas en el último punto temporal. El compuesto de ensayo remanente [%] tras la incubación independiente de NADPH se refleja mediante el parámetro c (control) (estabilidad metabólica). Las incubaciones desactivadas se peletizaron mediante centrifugación (10.000 g, 5 min).

Se sometió a ensayo una alícuota del sobrenadante mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas/espectrometría de masas (LC-MS/MS, por sus siglas en inglés) para la cantidad de compuesto madre. Se determinó la semivida ($t_{1/2}$ *in vitro*) a partir de la pendiente del gráfico semilogarítmico del perfil de concentración-tiempo.

El aclaramiento intrínseco (CL_INTRINSIC) se calcula a partir de la consideración de la cantidad de proteína en la incubación:

$$\text{CL_INTRINSIC } [\mu\text{l/min/mg de proteína}] = (\text{Ln } 2 / (\text{semivida } [\text{min}] * \text{contenido de proteína } [\text{mg/ml}])) * 1000$$

$$\text{CL_INTRINSIC_INVIVO } [\text{ml/min/kg}] = (\text{CL_INTRINSIC } [\mu\text{l/min/mg proteína}] * \text{MPPGL } [\text{mg de proteína/g de hígado}] * \text{factor hepático } [\text{g/kg de peso corporal}]) / 1000$$

$$\text{Qh } [\%] = \text{CL } [\text{ml/min/kg}] / \text{flujo sanguíneo hepático } [\text{ml/min/kg}]$$

Hepatocelularidad, humana: 120×10^6 células/g de hígado

Factor hepático, humano: 25,7 g/kg de peso corporal

Flujo sanguíneo, humano: 21 ml/(min x kg)

Tabla 4: datos biológicos para compuestos de la invención tal como se han obtenido en el Ensayo B

Ejemplo	Masa magra (MM) humana [%Qh]
1	<23
2	<23
3	<23
4	<23
5	<23
6	<23
7	<23
8	<23
9	<23
10	<23
11	34
12	<23
13	<23

(continuación)

Ejemplo	Masa magra (MM) humana [%Qh]
14	<23
15	26
16	<23
17	<23
18	<23
19	<23
20	<23
21	<23
22	35
23	25
24	<23

Tabla 5: datos biológicos para compuestos de la técnica anterior (Ejemplos 28 y 29 en el documento n.º WO2017/060488) tal como se han obtenido en el Ensayo B.

Ejemplo en el documento n.º WO2017/060488	Masa magra (MM) humana [%Qh]
28	62
29	<23

Tabla 6: datos biológicos para los compuestos de la técnica anterior (Ejemplo 31 en L. Schenkel, et al., J. Med. Chem. 2016, 59, 2794–2809) tal como se ha obtenido en el Ensayo B.

Ejemplo en Med. Chem. 2016, 59, 2794–2809	Masa magra (MM) humana [%Qh]
31	<23

Evaluación del aclaramiento hepatocitario

Ensayo C: aclaramiento hepatocitario

La degradación metabólica del compuesto de ensayo se sometió a ensayo en una suspensión de hepatocitos. Se incubaron hepatocitos (conservados criogénicamente) en medio de Eagle modificado por Dulbecco (suplementado con 3,5 µg de glucagón/500 ml, 2,5 mg de insulina/500 ml y 3,75 mg/500 ml de hidrocortisona) que contenía 5 % o 50 % de suero específico.

Tras una preincubación de 30 min en un incubador (37 °C, 10 % de CO₂), se añadieron 5 µl de solución de compuesto de ensayo (80 µM, a partir de solución madre 2 mM en DMSO, diluida 1:25 con medio) a 395 µl de suspensión de hepatocitos (densidad celular comprendida en el intervalo de entre 0,25 y 5 millones de células/ml, según la especie, normalmente 1 millón de células/ml; concentración final del compuesto de ensayo: 1 µM, concentración final de DMSO: 0,05 %).

Las células se incubaron durante seis horas (incubador, agitador orbital) y se extrajeron muestras (25 µl) a las 0, 0,5, 1, 2, 4 y 6 horas. Las muestras se transfirieron a acetonitrilo y se pelletizaron mediante centrifugación (5 min). Se transfirió el sobrenadante a una nueva placa de 96 pocillos profundos, se evaporó bajo nitrógeno y se resuspendió. La caída del nivel de compuesto madre se analizó mediante HPLC-MS/MS.

Se calculó CL_{int} de la manera siguiente: $CL_{INTRINSIC} = \text{Dosis} / AUC = (C_0 / CD) / (AUD + \text{clast} / k) \times 1000 / 60$. C₀: concentración inicial en la incubación [µM], CD: densidad celular de células vivas [10⁶ células/ml], AUD: superficie bajo los datos [µM x h], clast: concentración de último punto de datos [µM], k: pendiente de la recta de regresión para la caída del compuesto madre [h⁻¹].

El aclaramiento intrínseco hepático *in vitro* calculado puede escalarse al aclaramiento intrínseco hepático *in vivo* y utilizarse para predecir el aclaramiento (CL) sanguíneo *in vivo* del hígado mediante la utilización de un modelo hepático (modelo bien mezclado).

$CL_{INTRINSIC_INVIVO} [\text{ml/min/kg}] = (CL_{INTRINSIC} [\mu\text{l/min}/10^6 \text{ células}] \times \text{hepatocelularidad} [10^6 \text{ células/g de hígado}] \times \text{factor hepático} [\text{g/kg de peso corporal}]) / 1000$

$CL [ml/min/kg] = CL_INTRINSIC_INVIVO [ml/min/kg] \times \text{flujo sanguíneo hepático} [ml/min/kg] / (CL_INTRINSIC_INVIVO [ml/min/kg] + \text{flujo sanguíneo hepático} [ml/min/kg])$

$Qh [\%] = CL [ml/min/kg] / \text{flujo sanguíneo hepático} [ml/min/kg]$

Hepatocelularidad, humana: 120×10^6 células/g de hígado

Factor hepático, humano: 25,7 g/kg de peso corporal

Flujo sanguíneo, humano: 21 ml/(min x kg)

Tabla 7: datos biológicos para compuestos de la invención tal como se han obtenido en el Ensayo C

Ejemplo	Hepatocitos humanos [%Qh]
1	7
2	16
3	18
4	31
5	29
6	13
7	21
8	11
9	5
10	<4
11	29
12	8
13	10
14	5
15	29
16	<4
17	13
18	8
19	19
20	<4
21	6
22	12
23	36
24	16

Tabla 8: datos biológicos para compuestos de la técnica anterior (Ejemplos 28 y 29 en el documento n.º WO2017/060488) tal como se han obtenido en el Ensayo C.

Ejemplo en el documento n.º WO2017/060488	Hepatocitos humanos [%Qh]
28	49
29	22

Tabla 9: datos biológicos para los compuestos de la técnica anterior (Ejemplo 31 en L. Schenkel, et al., J. Med. Chem. 2016, 59, 2794–2809) tal como se ha obtenido en el Ensayo C.

Ejemplo en Med. Chem. 2016, 59, 2794–2809	Hepatocitos humanos [%Qh]
31	73

Evaluación de la permeabilidad

Se sembraron células Caco-2 (1 a 2×10^5 células/superficie de 1 cm^2) en insertos de filtro (filtros de policarbonato o PET transpocillo de Costar, tamaño de poro: $0,5 \mu\text{m}$) y se cultivaron (DMEM) durante 10 a 25 días.

Se disolvieron los compuestos en solvente adecuado (tal como DMSO, soluciones madre 1 a 20 mM). Las soluciones madre se diluyeron con tampón HTP-4 (NaCl 128,13 mM, KCl 5,36 mM, MgSO_4 1 mM, CaCl_2 1,8 mM, NaHCO_3 4,17 mM, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ 1,19 mM, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ 0,41 mM, HEPES 15 mM, glucosa 20 mM, BSA al 0,25 %, pH 7,2) para preparar las soluciones de transporte (compuesto 0,1 a 300 μM , DMSO final $\leq 0,5$ %). Se aplicó la solución de transporte (TL) al lado apical o basolateral del donante para medir la permeabilidad A-B o B-A (3 réplicas de filtro),

respectivamente. Se recogieron las muestras al principio y final del experimento del donante y en diversos intervalos de tiempo durante hasta 2 horas también del lado de receptor para la medición de la concentración mediante HPLC-MS/MS o el recuento de centelleo. Los volúmenes de receptor muestreados se sustituyeron por solución de receptor nueva.

5 Evaluación de la unión a proteínas plasmáticas

Se utilizó la técnica de diálisis de equilibrio (DE) para determinar la unión fraccional *in vitro* aproximada de los compuestos de ensayo a proteínas plasmáticas. Se utilizaron celdas de diálisis de teflón Dianorm (micro 0,2). Cada celda
10 consiste en una cámara donante y una cámara aceptora, separadas por una membrana semipermeable ultradelgada con un valor de corte de peso molecular de 5 kDa. Se prepararon soluciones madre para cada compuesto de ensayo en DMSO a 1 mM y se diluyeron hasta una concentración final de 1,0 μ M. Las soluciones de diálisis se prepararon a continuación en plasma humano o de rata agrupado (con NaEDTA) procedente de donantes varones y mujeres. Se dispensaron alícuotas de 200 μ l de tampón de diálisis (fosfato potásico 100 mM, pH 7,4) en la cámara de tampón.
15 Se dispensaron alícuotas de 200 μ l de solución de diálisis de compuesto de ensayo en las cámaras de plasma. Se llevó a cabo la incubación durante 2 horas bajo rotación a 37 °C.

Al final del periodo de diálisis, se transfirió el dializado a tubos de reacción. Los tubos para la fracción de tampón
20 contenían 0,2 ml de ACN/agua (80/20). Se transfirieron alícuotas de 25 μ l del dializado plasmático a placas de pocillos profundos y se mezclaron con 25 μ l de ACN/agua (80/20), 25 μ l de tampón, 25 μ l de solución de calibración y 25 μ l de solución de patrón interno. La precipitación de las proteínas se llevó a cabo mediante la adición de 200 μ l de ACN. Se transfirieron alícuotas de 50 μ l del dializado de tampón a placas de pocillos profundos y se mezclaron con 25 μ l de plasma de blanco, 25 μ l de solución de patrón interno y 200 μ l de ACN. Se midieron las muestras en un sistema de HPLC-MS/EM y se evaluaron con el software Analyst. Se calculó el porcentaje de unido con la fórmula siguiente: %
25 unido = (concentración en plasma – concentración en tampón/concentración en plasma 30) X 100.

Evaluación de la solubilidad

Se prepararon soluciones saturadas en placas de pocillos (el formato depende del robot) mediante la adición de un
30 volumen apropiado de medio acuoso seleccionado (normalmente comprendido en el intervalo de entre 0,25 y 1,5 ml) en cada pocillo que contenía una cantidad conocida de sustancia farmacéutica sólida (normalmente comprendida en el intervalo de entre 0,5 y 5,0 mg). Los pocillos se sometieron a agitación o se mezclaron durante un periodo de tiempo predefinido (normalmente comprendido en un intervalo de entre 2 y 24 h) y después se filtraron utilizando membranas de filtración adecuadas (habitualmente filtros de PTFE con 0,45 μ m de tamaño de poro). Se evitó la absorción del filtro
35 mediante el descarte de las primeras gotas de filtrado. Se determinó la cantidad de sustancia farmacéutica disuelta mediante espectroscopía de UV. Además, se midió el pH de la solución acuosa saturada utilizando un medidor de pH de electrodo de vidrio.

40 Evaluación de las características farmacocinéticas en roedores

El compuesto de ensayo se administró por vía intravenosa en ratas alimentadas, o por vía oral a ratas sometidas a ayuno. Se extrajeron muestras de sangre en varios puntos temporales después de la aplicación del compuesto de ensayo, se añadió anticoagulante y se centrifugaron.

45 La concentración de analitos (el compuesto administrado y/o metabolitos) se cuantificó en las muestras de plasma. Se calcularon los parámetros farmacocinéticos (Fc) utilizando métodos no compartimentales. La AUC y la C_{max} se normalizaron respecto a una dosis de 1 μ mol/kg.

50 Evaluación del metabolismo en hepatocitos humanos *in vitro*

Se investigó la ruta metabólica de un compuesto de ensayo utilizando hepatocitos primarios humanos en suspensión. Tras la recuperarlos de la conservación criogénica, se incubaron los hepatocitos humanos en medio de Eagle modificado por Dulbecco que contenía suero humano al 5 % y suplementado con 3,5 μ g de glucagón/500 ml, 2,5 mg de insulina/500 ml y 3,75 mg/500 ml de hidrocortisona.
55

Tras una preincubación de 30 min en un incubador de cultivo celular (37 °C, 10 % de CO₂), se añadió la solución de compuesto de ensayo a la suspensión de hepatocitos a fin de obtener una densidad celular final de $1,0 \times 10^6$ a $4,0 \times 10^6$ células/ml (dependiendo de la tasa de renovación metabólica del compuesto observada con hepatocitos primarios humanos), una concentración final de compuesto de ensayo de 10 μ M, y una concentración final de DMSO de 0,05 %.
60

Las células se incubaron durante seis horas en un incubador de cultivo celular en un agitador horizontal y se extrajeron las muestras de la incubación tras 0, 0,5, 1, 2, 4 o 6 horas, dependiendo de la tasa de renovación metabólica. Las muestras se desactivaron con acetonitrilo y se peletizaron mediante centrifugación. Se transfirió el sobrenadante a

una placa de 96 pocillos profundos, se evaporó bajo nitrógeno y se resuspendió previamente al bioanálisis mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas de alta resolución para la identificación de los metabolitos putativos.

Las estructuras se asignaron tentativamente basándose en datos de transformada de Fourier-MSⁿ. Los metabolitos se informan como porcentaje del compuesto madre en la incubación de hepatocitos humanos con un umbral ≥ 4 %.

Método de tratamiento

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general 1 que resultan útiles en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad y/o afección asociada o modulada por la actividad de TRPA1, incluyendo, aunque sin limitación, el tratamiento y/o prevención de enfermedades fibróticas, trastornos inflamatorios e inmunorreguladores, enfermedades o afecciones respiratorias o gastrointestinales, enfermedades oftálmicas, enfermedades inflamatorias de las articulaciones y enfermedades inflamatorias de la nasofaringe, ojos y piel, y dolor y trastornos neurológicos. Entre dichos trastornos, enfermedades y afecciones se incluyen tos, fibrosis pulmonar idiopática, otras enfermedades intersticiales pulmonares y otras enfermedades fibróticas, asma o enfermedades alérgicas, enfermedades eosinofílicas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, así como trastornos inflamatorios e inmunorreguladores, tales como artritis reumatoide y aterosclerosis, así como dolor y trastornos neurológicos, tales como dolor agudo, dolor quirúrgico, dolor crónico, depresión y trastornos de la vejiga.

Los compuestos de fórmula general 1 resultan útiles para la prevención y/o tratamiento de:

(1) Tos, tal como tos idiopática crónica o tos crónica refractaria, tos asociada a asma, EPOC, cáncer de pulmón, infección postviral y fibrosis pulmonar idiopática y otras enfermedades pulmonares intersticiales.

(2) Enfermedades pulmonares fibróticas, tales como neumonitis o neumonitis intersticial asociada a colagenosis, p. ej., lupus eritematoso, esclerodermia sistémica, artritis reumatoide, polimiositis y dermatomiositis, neumonías intersticiales idiopáticas, tales como fibrosis pulmonar (FPI), neumonía intersticial no específica, enfermedad pulmonar intersticial asociada a bronquiolitis respiratoria, neumonía intersticial descamativa, neumonía organizativa criptogénica, neumonía intersticial aguda y neumonía intersticial linfocítica, linfangioleiomiomatosis, proteinosis alveolar pulmonar, histiocitosis de células de Langerhans, fibroelastosis pleural parenquimatosa, enfermedades intersticiales pulmonares de causa conocida, tales como neumonitis intersticial como resultado de exposiciones ocupacionales, tales como asbestosis, silicosis, pulmón del minero (polvo de carbón), pulmón del agricultor (heno y moho), pulmón del cuidador de palomas (aves) u otros desencadenantes aéreos ocupacionales, tales como polvo de metal o micobacterias, o como resultado de un tratamiento, tal como radiación, metotrexato, amiodarona, nitrofurantoína o quimioterapéuticos, o para enfermedad granulomatosa, tal como granulomatosis con poliangeitis, síndrome de Churg-Strauss, sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad, o neumonitis intersticial causada por diferentes orígenes, p. ej., aspiración, inhalación de gases tóxicos, vapores, bronquitis o neumonitis o neumonitis intersticial causada por insuficiencia cardíaca, radiografías, radiación, quimioterapia, M. boeck o sarcoidosis, granulomatosis, fibrosis quística o mucoviscidosis, o deficiencia de antitripsina alfa-1.

(3) Otras enfermedades fibróticas, tales como fibrosis hepática en puente, cirrosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (EHGNA), fibrosis auricular, fibrosis endomiocárdica, infarto de miocardio antiguo, cicatriz glial, rigidez arterial, artrofibrosis, contractura de Dupuytren, queloides, esclerodermia/esclerosis sistémica, fibrosis mediastínica, mielofibrosis, enfermedad de Peyronie, fibrosis sistémica nefrogénica, fibrosis retroperitoneal y capsulitis adhesiva.

(4) Enfermedades y afecciones inflamatorias, autoinmunes o alérgicas, tales como rinitis o sinusitis alérgica o no alérgica, sinusitis o rinitis crónica, poliposis nasal, rinosinusitis crónica, rinosinusitis aguda, asma, asma pediátrica, bronquitis alérgica, alveolitis, vías aéreas hiperreactivas, conjuntivitis alérgica, bronquiectasias, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, edema bronquial y pulmonar, bronquitis o neumonitis, celulitis eosinofílica (p. ej., síndrome de Wells), neumonías eosinofílicas (p. ej., síndrome de Loeffler, neumonía eosinofílica crónica), fascitis eosinofílica (p. ej., síndrome de Shulman), hipersensibilidad de tipo retardado, asma no alérgica; broncoconstricción inducida por ejercicio; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis aguda, bronquitis crónica, tos, enfisema pulmonar; anafilaxis sistémica o respuestas de hipersensibilidad, alergias a medicamentos (p. ej., a la penicilina o a la cefalosporina), síndrome eosinofílica-mialgia debido a la ingestión de triptófano contaminado, alergias a picaduras de insectos; enfermedades autoinmunes, tales como artritis reumatoide, enfermedad de Graves, síndrome de Sjögren, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, miastenia grave, trombocitopenia inmune (TCI en el adulto, trombocitopenia neonatal, TCI pediátrico), anemia hemolítica inmune (autoinmune e inducida por medicamentos), síndrome de Evans (citopenias inmunes de plaquetas y glóbulos rojos), enfermedad de Rh del recién nacido, síndrome de Goodpasture (enfermedad anti-GBM), celiaca, cardiomiopatía autoinmune, diabetes juvenil; glomerulonefritis, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Behcet; rechazo de injerto (p. ej., en el trasplante), incluyendo rechazo de aloinjerto o enfermedad injerto contra huésped; enfermedades inflamatorias intestinales, tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; espondiloartropatías; esclerodermia; psoriasis (incluida psoriasis mediada por células T) y dermatosis inflamatorias, tales como dermatitis, eczema,

dermatitis atópica, dermatitis por contacto alérgico, urticaria; vasculitis (p. ej., necrosante, cutánea y vasculitis por hipersensibilidad); eritema nudoso; miositis eosinofílica, fascitis eosinofílica, cánceres con infiltración leucocitaria de la piel u órganos; enfermedades oftálmicas, tales como degeneración macular asociada a la edad, retinopatía diabética y edema macular diabético, queratitis, queratitis eosinofílica, queratoconjuntivitis, queratoconjuntivitis vernal, cicatrización, cicatrización del segmento anterior, blefaritis, blefaroconjuntivitis, trastornos ampollosos, penfigoide cicatricial, melanoma conjuntival, conjuntivitis papilar, ojo seco, epiescleritis, glaucoma, gliosis, granuloma anular, oftalmopatía de Graves, melanoma intraocular, pinguécula, retinopatía proliferativa vitreorretiniana, pterigion, escleritis, uveítis, episodios agudos de gota, gota u osteoartritis.

(5) Dolor, tal como síndrome de dolor idiopático crónico, dolor neuropático, disestesia, alodinia, migraña, dolor dental y dolor postquirúrgico.

(6) Depresión, ansiedad, neuropatía diabética y trastornos vesicales, tales como obstrucción del tracto de salida de la vejiga, vejiga hiperactiva, cistitis; lesión por reperusión miocárdica o lesión por isquemia cerebral.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general 1 para la utilización como medicamento.

Además, la presente invención se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula general 1 para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad y/o afección asociada o modulada por la actividad de TRPA1.

Además, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general 1 para el tratamiento y/o prevención de enfermedades fibróticas, trastornos inflamatorios e inmunorreguladores, enfermedades o afecciones respiratorias o gastrointestinales, enfermedades oftálmicas, enfermedades inflamatorias de las articulaciones y enfermedades inflamatorias de la nasofaringe, ojos y piel, dolor y trastornos neurológicos. Entre dichos trastornos, enfermedades y afecciones se incluyen tos, fibrosis pulmonar idiopática, otras enfermedades intersticiales pulmonares y otras enfermedades fibróticas, asma o enfermedades alérgicas, enfermedades eosinofílicas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, así como trastornos inflamatorios e inmunorreguladores, tales como artritis reumatoide y aterosclerosis, así como dolor y trastornos neurológicos, tales como dolor agudo, dolor quirúrgico, dolor crónico, depresión y trastornos de la vejiga.

Además, la presente invención se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula general 1 para el tratamiento y/o prevención de:

(1) Tos, tal como tos idiopática crónica o tos crónica refractaria, tos asociada a asma, EPOC, cáncer de pulmón, infección postviral y fibrosis pulmonar idiopática y otras enfermedades pulmonares intersticiales.

(2) Enfermedades pulmonares fibróticas, tales como neumonitis o neumonitis intersticial asociada a collagenosis, p. ej., lupus eritematoso, esclerodermia sistémica, artritis reumatoide, polimiositis y dermatomiositis, neumonías intersticiales idiopáticas, tales como fibrosis pulmonar (FPI), neumonía intersticial no específica, enfermedad pulmonar intersticial asociada a bronquiolitis respiratoria, neumonía intersticial descamativa, neumonía organizativa criptogénica, neumonía intersticial aguda y neumonía intersticial linfocítica, linfangioleiomiomatosis, proteinosis alveolar pulmonar, histiocitosis de células de Langerhans, fibroelastosis pleural parenquimatosa, enfermedades intersticiales pulmonares de causa conocida, tales como neumonitis intersticial como resultado de exposiciones ocupacionales, tales como asbestosis, silicosis, pulmón del minero (polvo de carbón), pulmón del agricultor (heno y moho), pulmón del cuidador de palomas (aves) u otros desencadenantes aéreos ocupacionales, tales como polvo de metal o micobacterias, o como resultado de un tratamiento, tal como radiación, metotrexato, amiodarona, nitrofurantoína o quimioterapéuticos, o para enfermedad granulomatosa, tal como granulomatosis con poliangeitis, síndrome de Churg-Strauss, sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad, o neumonitis intersticial causada por diferentes orígenes, p. ej., aspiración, inhalación de gases tóxicos, vapores, bronquitis o neumonitis o neumonitis intersticial causada por insuficiencia cardíaca, radiografías, radiación, quimioterapia, M. boeck o sarcoidosis, granulomatosis, fibrosis quística o mucoviscidosis, o deficiencia de antitripsina alfa-1.

(3) Otras enfermedades fibróticas, tales como fibrosis hepática en puente, cirrosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (EHGNA), fibrosis auricular, fibrosis endomiocárdica, infarto de miocardio antiguo, cicatriz glial, rigidez arterial, artrofibrosis, contractura de Dupuytren, queloides, esclerodermia/esclerosis sistémica, fibrosis mediastínica, mielofibrosis, enfermedad de Peyronie, fibrosis sistémica nefrogénica, fibrosis retroperitoneal y capsulitis adhesiva.

(4) Enfermedades y afecciones inflamatorias, autoinmunes o alérgicas, tales como rinitis o sinusitis alérgica o no alérgica, sinusitis o rinitis crónica, poliposis nasal, rinosinusitis crónica, rinosinusitis aguda, asma, asma pediátrica, bronquitis alérgica, alveolitis, vías aéreas hiperreactivas, conjuntivitis alérgica, bronquiectasias, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, edema bronquial y pulmonar, bronquitis o neumonitis, celulitis eosinofílica (p. ej., síndrome de Wells), neumonías eosinofílicas (p. ej., síndrome de Loeffler, neumonía eosinofílica crónica), fascitis

eosinofílica (p. ej., síndrome de Shulman), hipersensibilidad de tipo retardado, asma no alérgica; broncoconstricción inducida por ejercicio; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis aguda, bronquitis crónica, tos, enfisema pulmonar; anafilaxis sistémica o respuestas de hipersensibilidad, alergias a medicamentos (p. ej., a la penicilina o a la cefalosporina), síndrome eosinofilia-mialgia debido a la ingestión de triptófano contaminado, alergias a picaduras de insectos; enfermedades autoinmunes, tales como artritis reumatoide, enfermedad de Graves, síndrome de Sjögren, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, miastenia grave, trombocitopenia inmune (TCI en el adulto, trombocitopenia neonatal, TCI pediátrico), anemia hemolítica inmune (autoinmune e inducida por medicamentos), síndrome de Evans (citopenias inmunes de plaquetas y glóbulos rojos), enfermedad de Rh del recién nacido, síndrome de Goodpasture (enfermedad anti-GBM), celíaca, cardiomiopatía autoinmune, diabetes juvenil; glomerulonefritis, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Behcet; rechazo de injerto (p. ej., en el trasplante), incluyendo rechazo de aloinjerto o enfermedad injerto contra huésped; enfermedades inflamatorias intestinales, tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; espondiloartropatías; esclerodermia; psoriasis (incluida psoriasis mediada por células T) y dermatosis inflamatorias, tales como dermatitis, eczema, dermatitis atópica, dermatitis por contacto alérgico, urticaria; vasculitis (p. ej., necrosante, cutánea y vasculitis por hipersensibilidad); eritema nudoso; miositis eosinofílica, fascitis eosinofílica, cánceres con infiltración leucocitaria de la piel u órganos; enfermedades oftálmicas, tales como degeneración macular asociada a la edad, retinopatía diabética y edema macular diabético, queratitis, queratitis eosinofílica, queratoconjuntivitis, queratoconjuntivitis vernal, cicatrización, cicatrización del segmento anterior, blefaritis, blefaroconjuntivitis, trastornos ampollosos, penfigoide cicatricial, melanoma conjuntival, conjuntivitis papilar, ojo seco, epiescleritis, glaucoma, gliosis, granuloma anular, oftalmopatía de Graves, melanoma intraocular, pinguécula, retinopatía proliferativa vitreorretiniana, pterigion, escleritis, uveítis, episodios agudos de gota, gota u osteoartritis.

(5) Dolor, tal como síndrome de dolor idiopático crónico, dolor neuropático, disestesia, alodinia, migraña, dolor dental y dolor postquirúrgico.

(6) Depresión, ansiedad, neuropatía diabética y trastornos vesicales, tales como obstrucción del tracto de salida de la vejiga, vejiga hiperactiva, cistitis; lesión por reperusión miocárdica o lesión por isquemia cerebral.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general 1 para su uso en el tratamiento y/o prevención de las enfermedades y afecciones mencionadas anteriormente.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula general 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de las enfermedades y afecciones mencionadas anteriormente.

En un aspecto adicional de la presente invención, la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento o prevención de las enfermedades y afecciones mencionadas anteriormente, que comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula general 1 a un ser humano.

Terapia de combinación

Los compuestos de la invención pueden además combinarse con uno o más, preferentemente un agente terapéutico adicional. Según una realización, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo de agentes terapéuticos útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones descritas anteriormente, en particular asociadas a enfermedades fibróticas, trastornos inflamatorios e inmunorreguladores, enfermedades o trastornos respiratorios o gastrointestinales, enfermedades inflamatorias de las articulaciones o de la nasofaringe, ojos y piel o afecciones como, por ejemplo, tos, fibrosis pulmonar idiopática, otras enfermedades pulmonares intersticiales, asma o enfermedades alérgicas, enfermedades eosinofílicas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, dermatitis atópica, así como patologías autoinmunes, tales como artritis reumatoide y aterosclerosis, o agentes terapéuticos útiles para el tratamiento de enfermedades oftálmicas, dolor y depresión.

Entre los agentes terapéuticos adicionales que resultan adecuados para tales combinaciones se incluyen, en particular, aquellos que, por ejemplo, potencian el efecto terapéutico de una o más sustancias activas con respecto a una de las indicaciones mencionadas y/o permiten reducir la dosis de una o más sustancias activas.

Por lo tanto, un compuesto de la invención puede combinarse con uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en agentes antifibróticos, agentes antitusivos, agentes antiinflamatorios, agentes anti-dermatitis atópica, analgésicos, anticonvulsivos, ansiolíticos, sedantes, relajantes del músculo esquelético o antidepresivos.

Los agentes antifibróticos son, por ejemplo, nintedanib, pirfenidona, inhibidores de la fosfodiesterasa IV (PDE4), tales como roflumilast, inhibidores de la autotaxina, tales como GLPG-1690 o BBT-877; anticuerpos bloqueadores del factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF), tales como pamrevlumab; anticuerpos bloqueadores del receptor del factor activador de células B (BAFF-R), tales como lanalumab; inhibidores bloqueadores de alfa-V/beta-6, tales como BG-

00011/STX-100, pentraxina-2 (PTX-2) recombinante, tal como PRM-151; inhibidores de la quinasa N-terminal c-Jun (JNK), tales como CC-90001; inhibidores de galectina-3, tales como TD-139; inhibidores del receptor acoplado a proteína G 84 (GPR84), tales como GLPG-1205; inhibidores duales del receptor acoplado a proteína G 84/receptor acoplado a proteína G 40, tales como PBI-4050; inhibidores de la proteína quinasa 2 asociada a Rho (ROCK2), tales como KD-025; ARN de interferencia pequeño de la proteína de choque térmico 47 (HSP47), tal como BMS-986263/ND-L02-s0201; inhibidor de la vía de Wnt, tal como SM-04646; inhibidores LD4/PDE3/4, tales como tipelukast; dominios inmunomoduladores recombinantes de la sintetasa de histidil-ARNt (HARS), tales como ATYR-1923; inhibidores de la sintetasa de prostaglandinas, tales como ZL-2102/SAR-191801; ácido 15-hidroxi-eicosapentaenoico (15-HEPE, p. ej., DS-102); inhibidores de la lisil-oxidasa similar 2 (LOXL2), tales como PAT-1251, PXS-5382/PXS-5338; inhibidores duales de las fosfoinositida 3-quinasas (PI3K)/objetivo de rapamicina en mamíferos (mTOR), tal como HEC-68498; inhibidores de la calpaína, tal como BLD-2660; inhibidores de la quinasa quinasa quinasa activada por mitógenos (MAP3K19), tales como MG-S-2525; inhibidores de la quitinasa como OATD-01; inhibidores de la quinasa activada por la proteína quinasa activada por mitógenos 2 (MAPKAPK2), tales como MMI-0100; ARN de interferencia pequeño del factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF-beta1), tal como TRK250/BNC-1021; o antagonistas del receptor de ácido lisofosfatídico, tal como BMS-986278.

Los agentes antitusivos son, por ejemplo, antagonistas del receptor purinoceptor 3 (P2X3), tales como gefapixant, S-600918, BAY-1817080 o BLU-5937; antagonistas del receptor de neuroquinina 1 (NK-1), tales como orvepitant, aprepitant; estimuladores de la subunidad alfa 7 del receptor nicotínico de la acetilcolina, tales como ATA-101/bradanicline; codeína, gabapentina, pregabalina o azitromicina.

Los agentes antiinflamatorios son, por ejemplo, corticosteroides, tales como prednisolona o dexametasona; inhibidores de la ciclo-oxigenasa-2 (COX2), tales como celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib o lumiracoxib; antagonistas de la prostaglandina E2; antagonistas del leucotrieno B4; antagonistas del leucotrieno D4, tales como montelukast; inhibidores de la 5-lipooxigenasa; u otros agentes antiinflamatorios no esteroides (AINE), tales como aspirina, diclofenaco, diflunisal, etodolaco, ibuprofeno o indometacina.

Los agentes para la dermatitis atópica son, por ejemplo, ciclosporina, metotrexato, micofenolato mofetilo, azatioprina, inhibidores de fosfodiesterasa (p. ej., apremilast, crisaborol), inhibidores de la quinasa asociada a Janus (JAK) (p. ej., tofacitinib), anticuerpos neutralizantes contra IL-4/IL-13 (p. ej., dupilumab), IL-13 (p. ej., lebrikizumab, tralokinumab) e IL-31 (nemolizumab).

Los analgésicos son, por ejemplo, del tipo opioide, tales como la morfina, oximorfina, levopanol, oxicodona, propoxifeno, nalmeveno, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, meripidina, metadona, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina, pentazocina; o del tipo no opioide, tal como la acetofenamina.

Los antidepresivos son, por ejemplo, antidepresivos tricíclicos, tales como amitriptilina, clomipramina, desipramina, doxepina, desipramina, imipramina, nortriptilina; antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), tales como fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram; antidepresivos inhibidores de la recaptación de norepinefrina (IRN), tales como maprotilina, lofepramina, mirtazapina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropión, hidroxibupropión, nomifensina, viloxazina; antidepresivos inhibidores duales de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), tales como duloxetina, venlafaxina, desvenlafaxina, levomilnacipran; antidepresivos atípicos, tales como trazodona, mirtazapina, vortioxetina, vilazodona, bupropión; o antidepresivos inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), tales como tranilcipromina, fenelzina o isocarboxazida.

Los ansiolíticos son, por ejemplo, benzodiazepinas, tales como alprazolam, bromazepam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam, triazolam o tofisopam; o son hipnóticos no benzodiazepínicos, tales como eszopiclona, zaleplón, zolpidem o zopiclona; o son carbamatos, tales como meprobamato, carisoprodol, tibamato o lorbamato; o son antihistamínicos, tales como hidroxizina, clorfeniramina o difenhidramina.

Los sedantes son, por ejemplo, sedantes barbitúricos, tales como amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, metarbita, metohexital, pentobarbital, secobarbital, talbutal, teamilal o tiopental; o son sedantes no barbitúricos, tales como glutetimida, meprobamato, metacualona o diclororfenazona.

Los relajantes musculares esqueléticos son, por ejemplo, baclofeno, meprobamato, carisoprodol, ciclobenzaprina, metaxalona, metocarbamol, tizanidina, clorzoxazona u orfenadrina.

Otros parejas de combinación adecuados son los inhibidores de la acetilcolinesterasa, tales como donepezilo; antagonistas 5-HT-3, tales como ondansetrón; antagonistas del receptor de glutamato metabotrópico; antiarrítmicos, tales como mexiletina o fenitoína; o antagonistas del receptor NMDA.

Otras parejas de combinación adecuados son medicamentos para la incontinencia, por ejemplo, anticolinérgicos tales como oxibutinina, tolterodina, darifenacina, fesoterodina, solifenacina o trospio; o son relajantes del músculo vesical, tales como mirabegron; o bloqueadores alfa, tales como tamsulosina, alfuzosina, silodosina, doxazosina o terazosina. La dosis para las parejas de combinación mencionados es generalmente 1/5 de la dosis más baja normalmente recomendada hasta 1/1 de la dosis normalmente recomendada.

Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la invención en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales indicados anteriormente y posteriormente en la presente memoria para el tratamiento de enfermedades o afecciones que pueden verse afectadas o que están mediadas por TRPA1, en particular enfermedades o afecciones tales como las anteriormente y posteriormente indicadas en la presente memoria.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o afección que puede ser influenciada por la inhibición de TRPA1 en un paciente, que incluye la etapa de administrar al paciente que necesita dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales para el tratamiento de enfermedades o afecciones que pueden ser influenciadas por la inhibición de TRPA1 en un paciente que lo necesite.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la actividad de TRPA1 en un paciente que incluye la etapa de administrar al paciente, preferentemente un ser humano, que necesita dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales indicados anteriormente y posteriormente en la presente memoria.

La utilización del compuesto según la invención en combinación con el agente terapéutico adicional puede llevarse a cabo simultáneamente o en tiempos escalonados.

El compuesto según la invención y el agente o agentes terapéuticos adicionales pueden estar presentes juntos en una formulación, por ejemplo una tableta o cápsula, o separadamente en dos formulaciones idénticas o diferentes, por ejemplo, en forma de un denominado "kit de partes".

En consecuencia, en otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales indicados anteriormente y posteriormente, opcionalmente junto con uno o más portadores inertes y/o diluyentes.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a la utilización de un compuesto según la invención en un dispositivo de medición de tos.

Otras características y ventajas de la presente invención resultarán evidentes a partir de los siguientes ejemplos más detallados que ilustran, a modo de ejemplo, los principios de la invención.

Preparación

Los compuestos de acuerdo con la presente invención y sus intermediarios pueden obtenerse utilizando métodos de síntesis que son conocidos por el experto en la materia y que están descritos en la literatura de síntesis orgánica. Preferentemente, los compuestos se obtienen de manera análoga a los métodos de preparación explicados más detalladamente a continuación, en particular tal como se describe en la sección experimental. En algunos casos, puede modificarse el orden para llevar a cabo las etapas de reacción. También se pueden utilizar variantes de los métodos de reacción que son conocidas por el experto en la materia pero no descritas en detalle en la presente memoria.

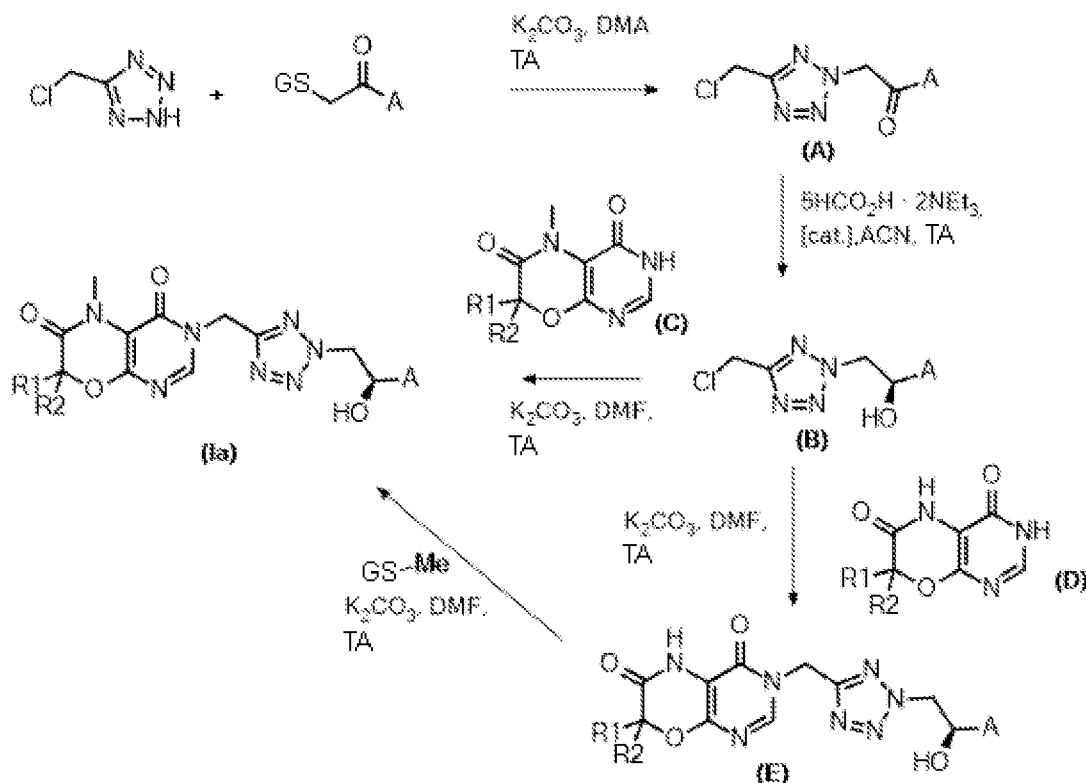
Los procedimientos generales para preparar los compuestos según la invención resultarán evidentes para el experto en la materia tras estudiar los siguientes esquemas. Cualquier grupo funcional en los materiales de partida o intermediarios puede ser protegido utilizando grupos protectores convencionales. Dichos grupos protectores pueden ser eliminados de nuevo en una etapa adecuada dentro de la secuencia de reacción utilizando métodos que resultarán familiares para el experto en la materia.

Los compuestos según la invención se preparan mediante los métodos de síntesis descritos a continuación en los que los sustituyentes de las fórmulas generales presentan los significados proporcionados anteriormente en la presente memoria. Dichos métodos pretenden ser ilustrativos de la invención, sin restringir la materia objeto y el alcance de los

compuestos reivindicados en estos ejemplos. En donde no se describe la preparación de compuestos de partida, pueden adquirirse comercialmente o pueden prepararse de manera análoga a compuestos conocidos o métodos descritos en la presente memoria. Las sustancias descritas en la literatura se preparan según los métodos de síntesis publicados. Las abreviaturas se definen en la sección de Ejemplos.

Los compuestos de la fórmula (I) con E=O, denotados por (Ia), pueden prepararse tal como se muestra en el Esquema 1, a continuación.

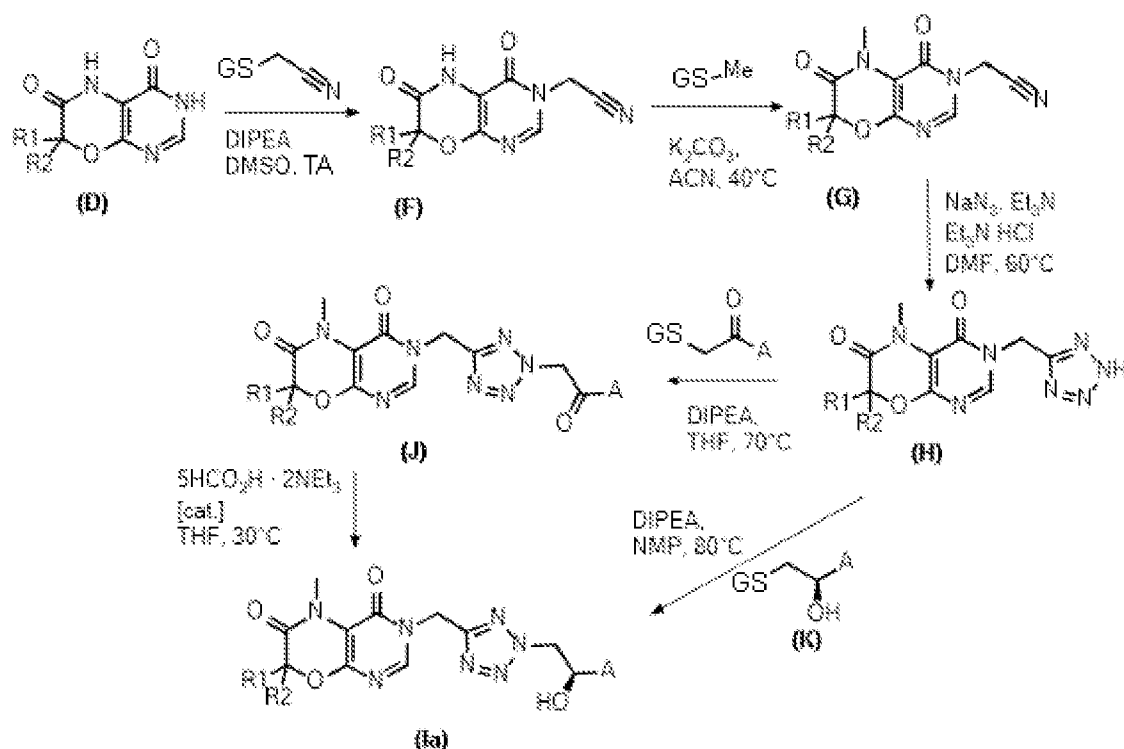
Esquema 1:



En el Esquema 1, el clorometiltetrazol se N-alquila con un derivado de etanona apropiado que lleva un grupo saliente "GS" (p. ej., Cl o Br) alfa respecto al grupo carbonilo en presencia de una base (p. ej., K₂CO₃), rindiendo una mezcla de dos regiosómeros. El regiosómero no deseado (no mostrado) puede eliminarse mediante cromatografía utilizando un gradiente apropiado. La cetona resultante (A) puede reducirse de manera enantioselectiva mediante la utilización de sistemas catalíticos apropiados con un complejo de metal de transición (de, p. ej., Ru o Ir) en combinación con un ligando quiral (p. ej., [(1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil](4-toluenosulfonil)amido) y una fuente de hidrógeno, tal como el complejo de ácido fórmico y trietilamina. En presencia de una base, el alcohol resultante (B) puede usarse para la alquilación de (C), proporcionando directamente compuestos de fórmula general (Ia), o para alquilar (D) a fin de obtener el intermedio (E), que tras la metilación con un reactivo metilante (p. ej., yoduro de metilo) en presencia de una base también produce compuestos de fórmula general (Ia).

Los compuestos de la fórmula (I) con E=O, denotados por (Ia), pueden prepararse tal como se muestra en el Esquema 2, a continuación.

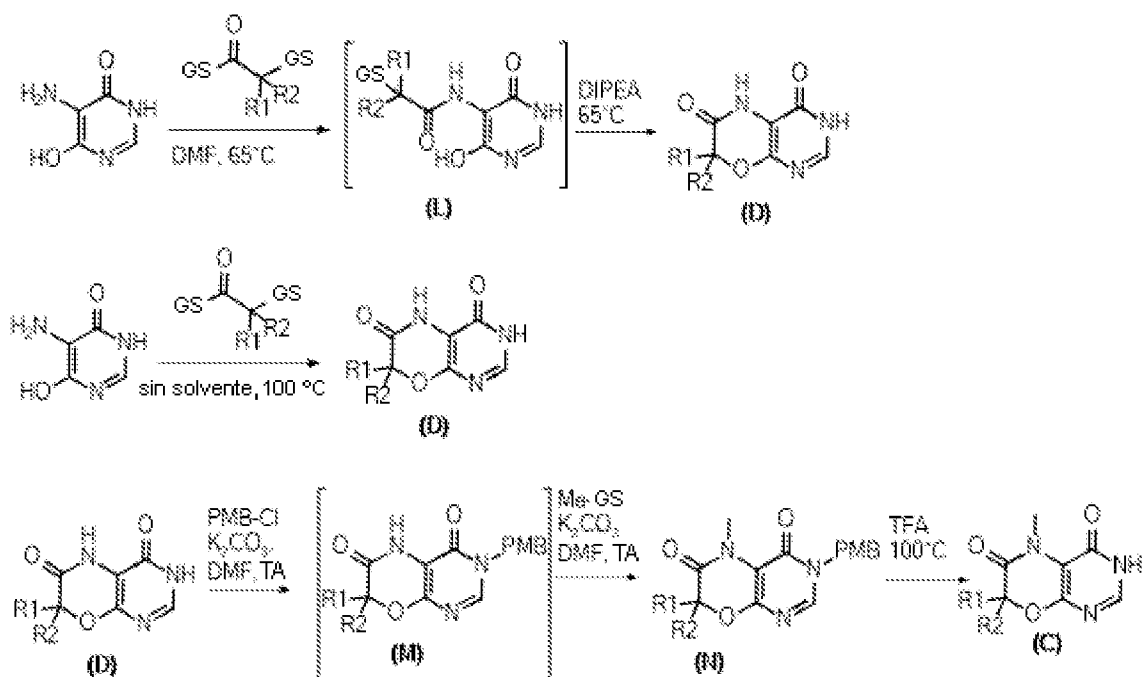
Esquema 2:



En el Esquema 2, el compuesto (G) puede prepararse mediante alquilación de (D) con un derivado de acetonitrilo que lleva un grupo saliente "GS" (p. ej., Cl o Br) en presencia de una base débil, tal como DIPEA, seguido de metilación del intermedio (F) con un reactivo de metilación (p. ej., MeI) en presencia de una base (p. ej., K₂CO₃). La formación del tetrazol (H) puede lograrse mediante condiciones de reacción habituales para la formación de tetrazol (p. ej., utilizando NaN₃ en presencia de TEA/hidrocloreto de TEA en DMF). La alquilación del tetrazol (H) con un derivado de etanona apropiado que lleva un grupo saliente "GS" (p. ej., Cl o Br) alfa respecto al grupo carbonilo se realiza en presencia de una base, tal como K₂CO₃, rindiendo una mezcla de dos regioisómeros. El regioisómero no deseado (no mostrado) puede eliminarse mediante cromatografía utilizando un gradiente apropiado. La cetona resultante (A) puede reducirse de manera enantioselectiva mediante la utilización de sistemas catalíticos apropiados con un complejo de metal de transición (de, p. ej., Ru o Ir) en combinación con un ligando quiral (p. ej., [(1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil]-(4-toluenosulfonil)amido) y una fuente de hidrógeno, tal como el complejo de ácido fórmico y trietilamina, proporcionando los compuestos finales (Ia). Alternativamente, los compuestos finales (Ia) se pueden preparar mediante alquilación del intermedio (H) con un derivado de etanol apropiado (K) que lleva un grupo saliente "GS" (p. ej., Cl o Br) alfa respecto al grupo hidroxilo, en presencia de una base, tal como DIPEA y posterior aislamiento del regioisómero deseado.

Los intermedios (C) y (D) de los Esquemas 1 y 2 pueden prepararse tal como se muestra en el Esquema 3.

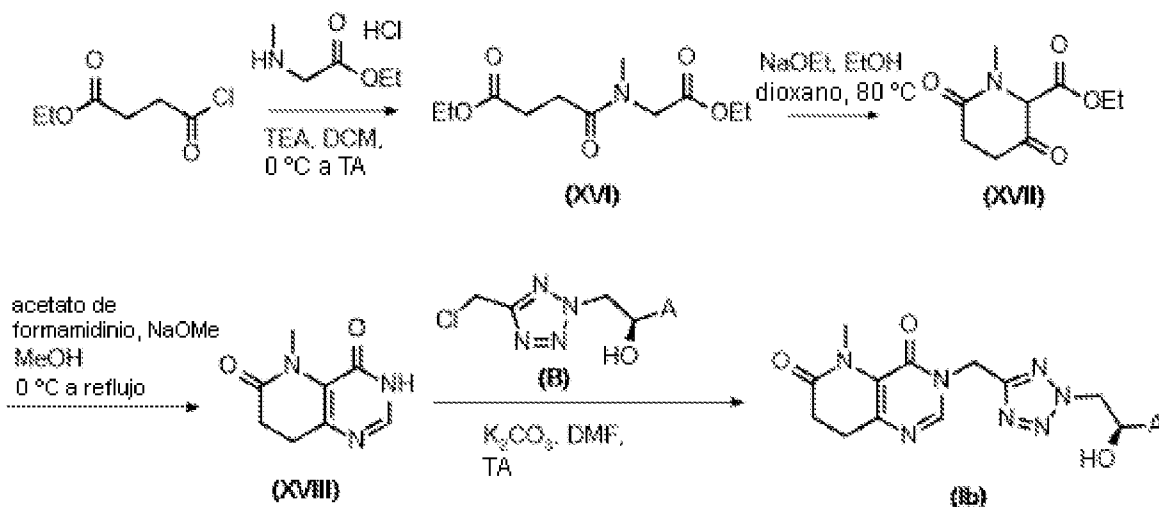
Esquema 3



En el Esquema 3, los intermedios (C) y (D) se pueden sintetizar partiendo de 5-aminopirimidina-4,6-diol. La amidación de 5-aminopirimidina-4,6-diol con un ácido carboxílico activado con un grupo saliente (GS) en la posición alfa (p. ej., cloro-acetilcloruro) produce (L), que puede reaccionarse a intermedio (D) en presencia de una base (p. ej., DIPEA). Alternativamente, el intermedio (D) puede sintetizarse a partir de 5-aminopirimidina-4,6-diol mediante reacción con un ácido carboxílico o con un derivado de ácido carboxílico que lleve un grupo saliente (GS) en posición alfa bajo condiciones sin solvente. La N-alkilación de la pirimidona (D) con un grupo protector, tal como el parametoxibencilo, se puede llevar a cabo mediante tratamiento de (D) con un reactivo apropiado que lleve un grupo saliente (p. ej., cloruro de parametoxibencilo, PMB-Cl) en presencia de una base (p. ej., K_2CO_3). Lo anterior permite la metilación posterior (p. ej., con MeI) de (M) de una base (p. ej., K_2CO_3), proporcionando (N). Finalmente, la escisión del grupo protector de (N) bajo condiciones adecuadas (p. ej., para PMB: ácido trifluoroacético, 100 °C), proporciona el intermedio (C).

Los compuestos de la fórmula (I) con $E=CH_2$, denotados por (Ib), pueden prepararse tal como se muestra en el Esquema 4, a continuación.

Esquema 4

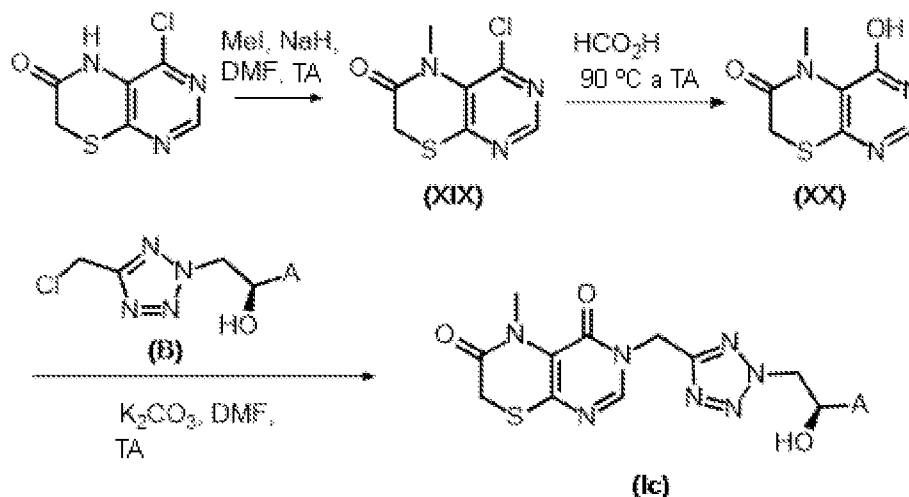


En el Esquema 4, el acoplamiento de amida del hidrócloruro de éster etílico de sarcosina y el cloruro de succinilo etílico en presencia de una base proporciona el intermedio (XVI), que puede hacerse reaccionar adicionalmente a intermedio (XVII) en una condensación de Claisen en presencia de una base (p. ej., NaOEt). La posterior condensación

con una sal de formamidinio (p. ej., acetato de formamidinio) rinde el intermedio (XVIII), que puede ser alquilado con alcohol (B) en presencia de una base (p. ej., K_2CO_3), proporcionando (Ib).

Los compuestos de fórmula (I) con $E=S$, SO y SO_2 , ejemplificados por (Ic), pueden prepararse tal como se muestra en el Esquema 5, a continuación.

Esquema 5:



En el Esquema 5, el intermedio (XIX) se puede sintetizar mediante la metilación de 4-cloro-5H,6H,7H-pirido[4,5-b][1,4]tiazin-6-ona con un agente de metilación (p. ej., MeI) en presencia de una base (p. ej., NaH). La posterior hidrólisis de (XIX) en presencia de un ácido (por ejemplo, ácido fórmico) produce el intermedio (XX) que puede ser N-alquilado con alcohol (B) en presencia de una base (por ejemplo, K_2CO_3) para obtener (Ic).

EJEMPLOS

Preparación

Los compuestos según la invención y sus intermedios pueden obtenerse utilizando métodos de síntesis que son conocidos por el experto en la materia y descritos en la literatura de síntesis orgánica, por ejemplo, utilizando métodos descritos en "Comprehensive Organic Transformations", 2ª edición, Richard C. Larock, John Wiley & Sons, 2010, y "March's Advanced Organic Chemistry", 7ª edición, Michael B. Smith, John Wiley & Sons, 2013. Preferentemente, los compuestos se obtienen de manera análoga a los métodos de preparación explicados más detalladamente a continuación, en particular tal como se describe en la sección experimental. En algunos casos, puede modificarse la secuencia adoptada para llevar a cabo los esquemas de reacción. También se pueden utilizar variantes de estas reacciones que son conocidas por el experto en la materia, pero que no se describen detalladamente en la presente memoria. Los procedimientos generales para preparar los compuestos según la invención resultarán evidentes para el experto en la materia tras estudiar los esquemas que siguen. Los compuestos de partida están comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante métodos que se describen en la literatura o en la presente memoria, o pueden prepararse de manera análoga o similar. Antes de llevar a cabo la reacción, cualquier grupo funcional correspondiente en los compuestos de partida puede protegerse utilizando grupos protectores convencionales. Estos grupos protectores pueden cortarse de nuevo en una etapa adecuada dentro de la secuencia de reacciones utilizando métodos que resultarán familiares al experto y que están descritos en la literatura, por ejemplo, en "Protecting Groups", 3ª edición, Philip J. Kocienski, Thieme, 2005, y en "Protective Groups in Organic Synthesis", 4ª edición, Peter G. M. Wuts, Theodor W. Greene, John Wiley & Sons, 2006. Las expresiones "temperatura ambiente" y "temperatura de laboratorio" se utilizan indistintamente y designan una temperatura de aproximadamente $20\text{ }^{\circ}C$, p. ej., de entre $19\text{ }^{\circ}C$ y $24\text{ }^{\circ}C$.

Abreviaturas:

ACN	acetonitrilo
Aq.	acuoso
$^{\circ}C$	grado centígrado
CyH/CH	ciclohexano
conc.	concentrado
DCM	diclorometano

DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
ESI-MS	espectrometría de masas por ionización por electropulverización
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
ej.	ejemplo
eq.	equivalente
AF	ácido fórmico
h	hora
HCl	ácido clorhídrico
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
K ₂ CO ₃	carbonato potásico
L	litro
LiOH·H ₂ O	monohidrato de hidróxido de litio
M	molar
MeOH	metanol
MgSO ₄	sulfato de magnesio
min	minuto
ml	mililitro
MTBE	éter <i>tert</i> -butilmetílico
NH ₃	amoníaco
PMB	para-metoxibencilo
Prep.	preparativo
RP	fase inversa
TA	temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C)
sat.	saturado
TBTU	tetrafluoroborato de benzotriazolil-tetrametiluronio
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
TFAA:	anhídrido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

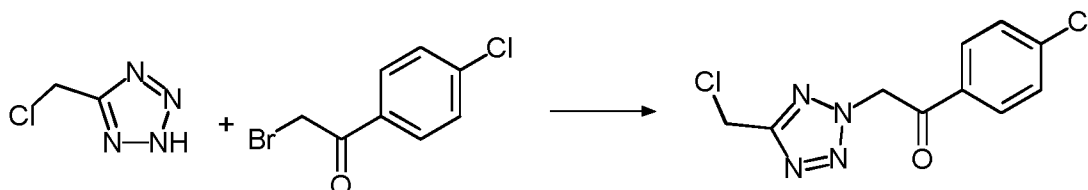
Preparación de compuestos intermedios

Intermedio I

5

Intermedio I.1 (procedimiento general)

2-[5-(clorometil)-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il]-1-(4-clorofenil)etán-1-ona



10 A 1,00 g (8,44 mmoles) de 5-(clorometil)-2H-1,2,3,4-tetrazol y 2,17 g (9,28 mmoles) de bromuro de 4-clorofenacilo en 15 ml de DMA se añadieron 1,63 g (11,8 mmoles) de K₂CO₃ bajo agitación a TA. La mezcla de reacción se sometió a agitación a TA durante 30 min y posteriormente se filtró. El filtrado se diluye con agua y solución acuosa saturada de

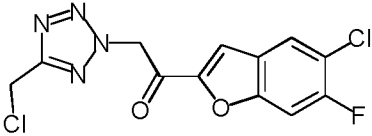
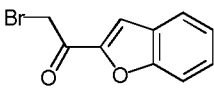
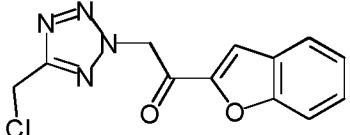
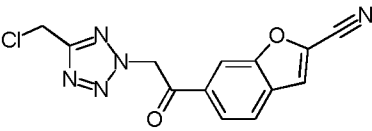
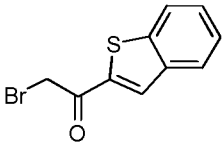
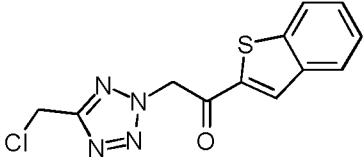
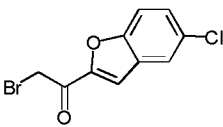
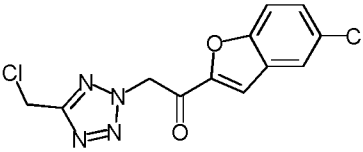
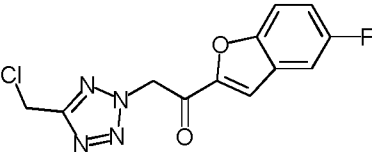
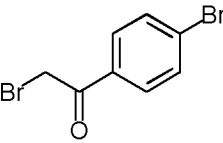
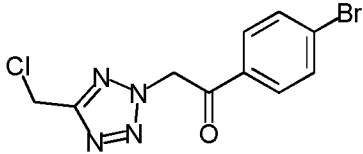
NaCl y se extrae con EtOAc tres veces. Las fases orgánicas agrupadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron sobre carbón activado y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; CH/EtOAc, gradiente de 80/20 a 50/50), proporcionando el producto.

- 5 $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$ (M=271,1 g/mol)
ESI-MS: 271 $[\text{M}+\text{H}]^+$
 R_t (HPLC): 1,01 min (método B)

- 10 Los siguientes compuestos se prepararon utilizando procedimientos análogos a los descritos para el intermedio I.1, utilizando materiales de partida adecuados. Tal como apreciará el experto en la materia, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones generales de reacción.

Int.	Materiales de partida	Estructura	ESI-MS	RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm o tiempo de retención de HPLC [min] (método)	Reacción Condiciones (desviación respecto al procedimiento general)
I.2	IV.1		--	5,03 (s, 2H), 6,59 (s, 2H), 8,08 (m, 2H), 8,18 (m, 1H),	Sometido a agitación durante 1 h
I.3	IV.2		--	5,10 (s, 2H), 6,59 (s, 2H), 8,04 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,25 (m, 1H)	Sometido a agitación durante 1 h
I.4			267 $[\text{M}+\text{H}]^+$	0,75 (C)	*ver la tabla, posteriormente
I.5			311 $[\text{M}+\text{H}]^+$	1,23 (B)	2,0 eq. de base
I.6			311 $[\text{M}+\text{H}]^+$	1,31 (B)	

(continuación)

Int.	Materiales de partida	Estructura	ESI-MS	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm o tiempo de retención de HPLC [min] (método)	Reacción Condiciones (desviación respecto al procedimiento general)
I.7	IV.3		--	5,10 (s, 2H), 6,59 (s, 2H), 8,09 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,27 (m, 2H)	Sometido a agitación durante 1 h
I.8			277 [M+H] ⁺	1,26 (B)	2 eq. de base, materiales de partida 1:1 Sometido a agitación durante 15 min
I.9	IV.4		--	5,11 (s, 2H), 6,79 m, 2H), 8,08 (m, 2H), 8,27 (m, 1H), 8,54 (m, 1H)	Sometido a agitación durante 2 h
I.10			293 [M+H] ⁺	1,12 (B)	Materiales de partida 1:1
I.11			311 [M+H] ⁺	1,08 (H)	Materiales de partida 1:1
I.12	IV.5		295 [M+H] ⁺	1,02 (B)	Materiales de partida 1:1
I.13			315/317 [M+H] ⁺	1,00 (H)	Sometido a agitación durante 1 h;

(continuación)

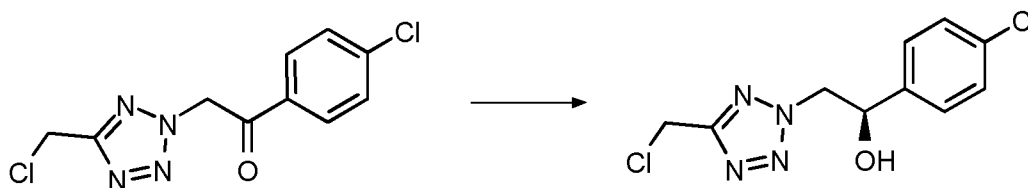
Int.	Materiales de partida	Estructura	ESI-MS	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm o tiempo de retención de HPLC [min] (método)	Reacción Condiciones (desviación respecto al procedimiento general)
I.14			251 [M+H] ⁺	0,95 (H)	
I.15			277 [M+H] ⁺	1,01 (H)	
I.16	IV.6		295 [M+H] ⁺	1,02 (B)	Materiales de partida 1:1
I.17			281 [M+H] ⁺	0,89 (H)	
I.18	IV.7		268 [M+H] ⁺	0,47 (G)	ACN, sometido a agitación durante 1,5 h, purificado mediante HPLC prep.
I.19	IV.8		295 [M+H] ⁺	0,56 (A)	ACN, sometido a agitación durante 10 min

*el p-bromuro de metoxifenacilo (1,04 eq.) se añadió lentamente a una solución bajo agitación de clorometiltetrazol y K₂CO₃ (1,4 eq) en DMA a 18 °C; la mezcla se sometió a agitación a TA durante 1,5 h; la purificación se llevó a cabo mediante HPLC de fase inversa (gradiente de ACN/H₂O, TFA al 0,1 %).

Compuestos intermedios II

Intermedio II.1 (procedimiento general)

(1R)-2-[5-(clorometil)-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il]-1-(4-clorofenil)etán-1-ol



- 5 Se disolvieron 1,30 g (4,80 mmoles) de 1-(4-clorofenil)-2-[5-(clorometil)-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il]etán-1-ona (I.1) en 20 ml de ACN bajo atmósfera inerte. Se añadieron 12 mg (0,02 mmol) de cloro[[1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletíl](4-toluen-sulfonyl)amido)(mesitileno)rutenio (II) (CAS n.º 174813-81-1), seguido de la adición gota a gota de 0,72 ml (1,73 mmoles) de complejo de ácido fórmico y trietilamina (5:2). Después de agitar a TA durante 3 h, se eliminó el solvente bajo presión reducida. A la mezcla en bruto restante se le añadió agua y esta mezcla se extrajo con EtOAc. Se agruparon las capas orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se trataron con carbón activado, se filtraron y se eliminó el solvente bajo presión reducida, proporcionando el intermedio II.1.

C₁₀H₁₀Cl₂N₄O

(M=273,1 g/mol)

ESI-MS:

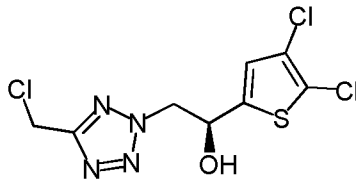
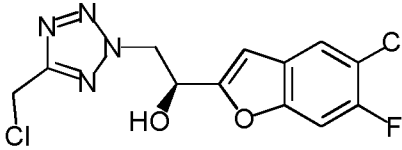
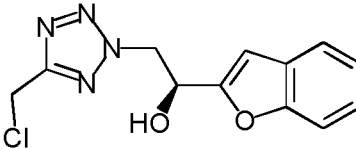
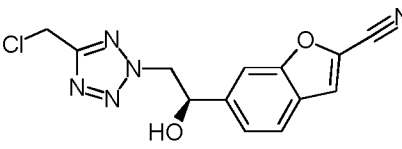
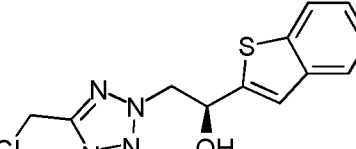
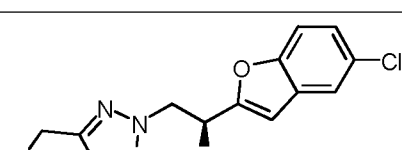
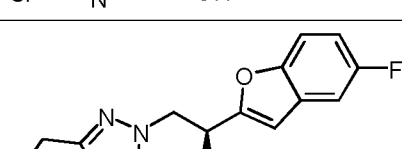
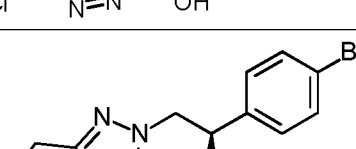
273 [M+H]⁺R_t (HPLC):

0,96 min (método B)

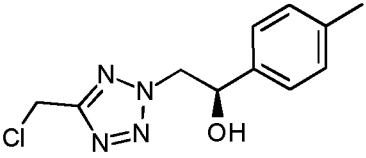
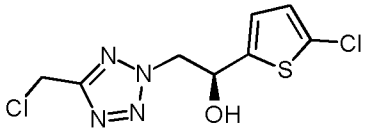
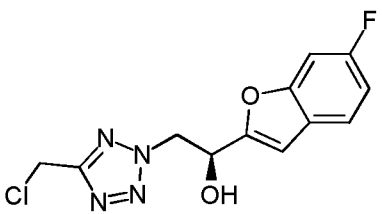
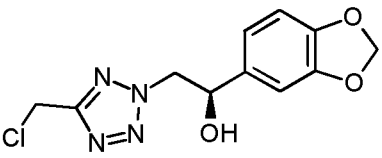
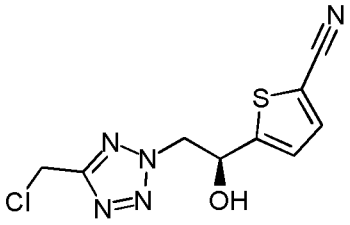
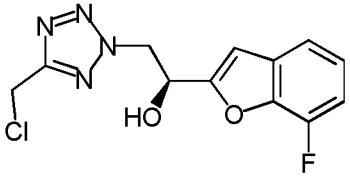
Se prepararon los siguientes compuestos utilizando procedimientos análogos a los descritos para el intermedio I.1, utilizando materiales de partida adecuados. Tal como apreciará el experto en la materia, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones generales de reacción.

Int.	Materiales de partida	Estructura	ESI-MS	tiempo de retención de HPLC [min] (método)
II.2	I.2		359 [M+HCO ₂] ⁻	3,05 (N)
II.3	I.3		375 [M+HCO ₂] ⁻	3,47 (O)
II.4	I.4		269 [M+H] ⁺	0,45 (G)
II.5	I.5		313 [M+H] ⁺	1,17 (B)

(continuación)

Int.	Materiales de partida	Estructura	ESI-MS	tiempo de retención de HPLC [min] (método)
II.6	I.6		313 [M+H] ⁺	1,26 (B)
II.7	I.7		375 [M+HCO ₂] ⁻	4,21 (O)
II.8	I.8		279 [M+H] ⁺	1,14 (B)
II.9	I.9		348 [M+HCO ₂] ⁻	2,56 (N)
II.10	I.10		295 [M+H] ⁺	1,10 (B)
II.11	I.11		313 [M+H] ⁺	1,03 (B)
II.12	I.12		297 [M+H] ⁺	0,97 (B)
II.13	I.13		317/319 [M+H] ⁺	1,14 (B)

(continuación)

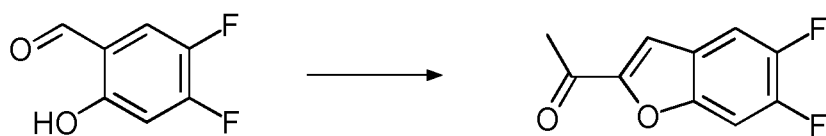
Int.	Materiales de partida	Estructura	ESI-MS	tiempo de retención de HPLC [min] (método)
II.14	I.14		253 [M+H] ⁺	0,48 (A)
II.15	I.15		279 [M+H] ⁺	0,97 (H)
II.16	I.16		297 [M+H] ⁺	0,97 (B)
II.17	I.17		283 [M+H] ⁺	0,43 (A)
II.18	I.18		270 [M+H] ⁺	0,41 (A)
II.19	I.19		297 [M+H] ⁺	0,52 (A)

Compuesto intermedio III

5

Intermedio III.1 (procedimiento general)

1-(5,6-difluoro-1-benzofurán-2-il)etán-1-ona



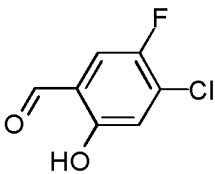
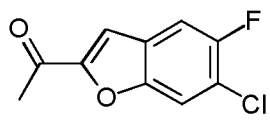
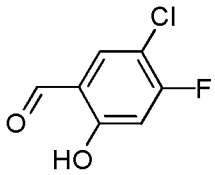
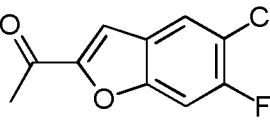
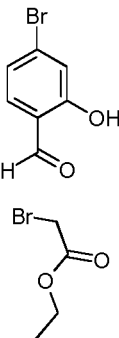
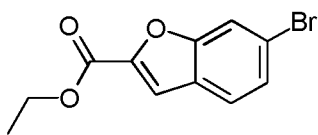
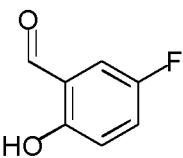
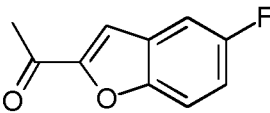
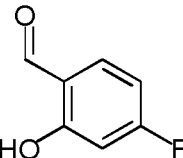
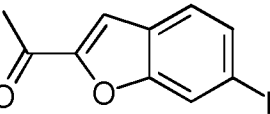
10 Se trataron 5,00 g (31,6 mmoles) de 4,5-difluoro-2-hidroxibenzaldehído en 50 ml de acetona con 6,99 g (50,6 mmoles) de carbonato de potasio bajo argón a 0 °C. Después de una agitación adicional durante 10 min a 0 °C, se añadieron

gota a gota 3,78 ml (47,4 mmoles) de cloroacetona y la mezcla de reacción se sometió a agitación a 70 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró. El producto en bruto se extrajo con EtOAc/agua y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida, proporcionando el intermedio III.1.

5 $C_{10}H_6F_2O_2$ (M=196,2 g/mol)

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2,56 (s, 3H), 7,89 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,01 (m, 1H)

10 Se prepararon los siguientes compuestos utilizando procedimientos análogos a los descritos para el intermedio III.1, utilizando materiales de partida adecuados. Tal como apreciará el experto en la materia, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones generales de reacción.

Int.	Materiales de partida	Estructura	ESI-MS	RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm o tiempo de retención de HPLC [min] (método)	Condiciones de reacción (desviación respecto al procedimiento general)
III.2			--	2,57 (s, 3H), 7,90 (m, 2H), 8,16 (dd, J=6,0, 1,0 Hz, 1H)	
III.3			--	2,56 (s, 3H), 7,88 (d, J= 1,0 Hz, 1H), 8,01 (dd, J= 9,4, 1,0 Hz, 1H), 8,12 (d, J= 7,6 Hz, 1H)	Calentamiento a 90 °C durante 1 h
III.4			--	1,34 (t, J=7,1 Hz, 3H), 4,37 (q, J= 7,1 Hz, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,77 (m, 2H), 8,10 (m, 1H)	DMF, 1,0 eq. de etil-éster de ácido bromoacético, sometido a agitación a 90 °C durante la noche
III.5			179 [M+H] ⁺	0,95 (B)	1,1 eq. de cloroacetona,
III.6			179 [M+H] ⁺	0,95 (B)	1,1 eq. de cloroacetona,

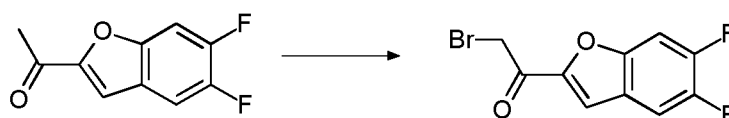
(continuación)

Int.	Materiales de partida	Estructura	ESI-MS	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm o tiempo de retención de HPLC [min] (método)	Condiciones de reacción (desviación respecto al procedimiento general)
III.7			179 [M+H] ⁺	0,50 (A)	Sometido a agitación a 90 °C durante 1 h

Compuesto intermedio IV

Intermedio IV.1 (procedimiento general)

2-bromo-1-(5,6-difluoro-1-benzofuran-2-il)etán-1-ona



Se trataron 500 mg (2,55 mmoles) de 1-(5,6-difluoro-1-benzofuran-2-il)etán-1-ona (III.1) en 6 ml de THF gota a gota con 1,23 g (2,55 mmoles) de tribromuro de tetrabutilamonio en 300 µl de MeOH y 3 ml de THF. La mezcla de reacción se sometió a agitación a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo con EtOAc/agua. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexanos/EtOAc, con un gradiente de 9/1 a 7/3).

C₁₀H₅BrF₂O₂

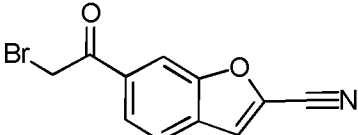
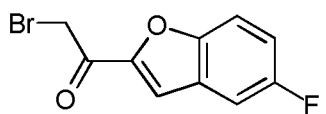
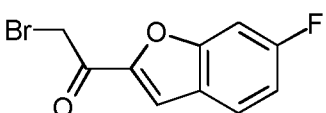
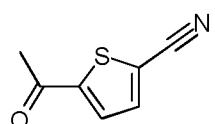
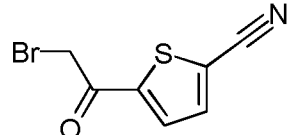
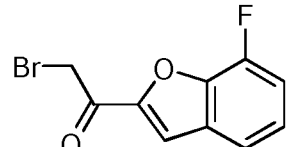
(M=275,0 g/mol)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 4,83 (s, 2H), 7,98-8,12 (m, 3H)

Se prepararon los siguientes compuestos utilizando procedimientos análogos a los descritos para el intermedio IV.1, utilizando materiales de partida adecuados. Tal como apreciará el experto en la materia, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones generales de reacción.

Int.	Materiales de partida	Estructura	ESI-MS	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm o tiempo de retención de HPLC [min] (método)
IV.2	III.2		--	4,84 (s, 2H), 7,97 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 8,08 (d, J= 1,0Hz, 1H), 8,20 (dd, J= 6,0, 0,9 Hz, 1H)
IV.3	III.3		--	4,83 (s, 2H), 8,03-8,21 (m, 3H)

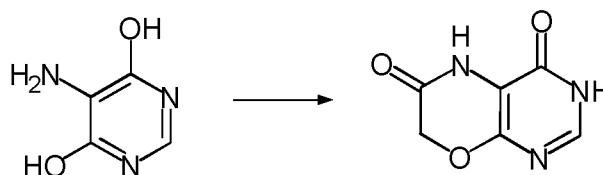
(continuación)

Int.	Materiales de partida	Estructura	ESI-MS	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm tiempo de retención de HPLC [min] (método)
IV.4	XV		--	5,05 (s, 2H), 7,96-8,10 (m, 2H), 8,17-8,27 (m, 1H), 8,34-8,53 (m, 1H)
IV.5	III.5		257/259 [M+H] ⁺	1,03 (B)
IV.6	III.6		--	4,80 (s, 2H), 7,31 (ddd, J=9,7, 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,10 (d, J=0,9Hz, 1H)
IV.7 **			228/230 [M-H] ⁻	0,75 (I)
IV.8	III.7		257/259 [M+H] ⁺	0,58 (A)

5 **: La reacción se lleva a cabo con bromo (13,6 eq.) a TA durante 2 h en dioxano/éter dietílico y se desactiva con solución de tiosulfato de sodio.

Compuesto intermedio V

10 3H,4H,5H,6H,7H-pirrido[4,5-b][1,4]oxazín-4,6-diona



15 A 10,0 g (127,10 mmoles) de 5-aminopirimidín-4,6-diol en 300 ml de DMF se añadieron lentamente 7,5 ml (94,41 mmoles) de cloruro de cloroacetilo bajo agitación a 65 °C. Después de la agitación a 65 °C durante 1,5 h, se añadieron lentamente 36,1 ml (129,94 mmoles) de DIPEA a la mezcla de reacción y se continuó con la agitación a 65 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se trató con agua, y el producto precipitado se filtró, se lavó con pequeñas cantidades de EtOH y se secó.

20 C₆H₅N₃O₃

(M=167,1 g/mol)

ESI-MS:

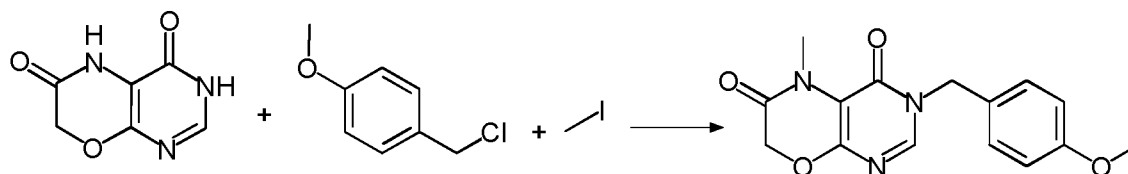
168 [M+H]⁺

R_t (HPLC):

0,20 min (método M)

Compuesto intermedio VI

3-[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-3H,4H,5H,6H,7H-pirimido[4,5-b][1,4]oxazín-4,6-diona

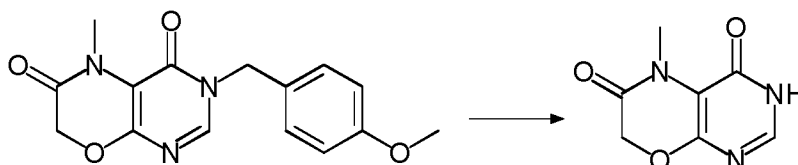


Se trataron 680 mg (4,07 mmoles) de 3H,4H,5H,6H,7H-pirimido[4,5-b][1,4]oxazín-4,6-diona (intermedio V) en 15 ml de DMF con 843 mg (6,10 mmoles) de carbonato de potasio y se sometieron a agitación a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadieron 0,58 ml (4,27 mmoles) de 1-(clorometil)-4-metoxibenceno y la mezcla de reacción se sometió a agitación durante 20 h. Se añadieron 843 mg (6,10 mmoles) de carbonato de potasio y 0,30 ml (4,88 mmoles) de yoduro de metilo y la mezcla de reacción se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadieron 0,26 ml (4,07 mmoles) de yoduro de metilo y la mezcla de reacción se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 20 h, se filtró, se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente ACN/H₂O, TFA al 0,1 %).

C₁₅H₁₅N₃O₄ (M=301,3 g/mol)
ESI-MS: 302 [M+H]⁺
R_t (HPLC): 0,95 min (método B)

Compuesto intermedio VII

5-metil-3H,4H,5H,6H,7H-pirimido[4,5-b][1,4]oxazín-4,6-diona

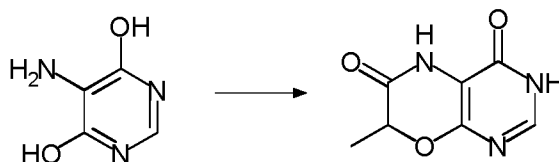


Se trataron 5,30 g (14,07 mmoles) de 3-[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-3H,4H,5H,6H,7H-pirimido[4,5-b][1,4]oxazín-4,6-diona (intermedio VI) con 16 ml de TFA y se sometieron a agitación a 100 °C durante 1,5 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se sometió a agitación en el microondas a 120 °C durante 15 min, se vertió sobre agua con hielo y se filtró. El filtrado se liofiliza y se utilizó directamente sin purificación adicional.

C₇H₇N₃O₃ (M=181,2 g/mol)
ESI-MS: 182 [M+H]⁺
R_t (HPLC): 0,37 min (método B)

Compuesto intermedio VIII

7-metil-3H,4H,5H,6H,7H-pirimido[4,5-b][1,4]oxazín-4,6-diona



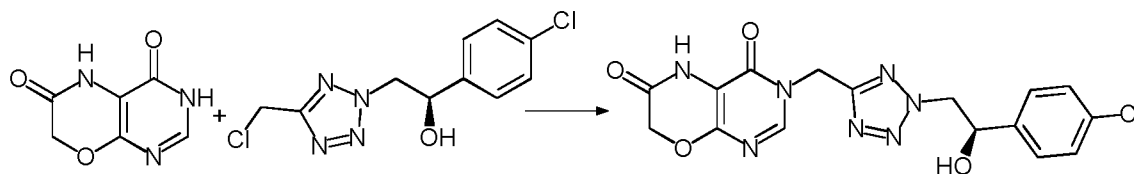
Una mezcla de 200 mg (1,57 mmoles) de 5-aminopirimidín-4,6-diol y 1,44 g (9,44 mmoles) de ácido 2-bromopropiónico se sometió a agitación bajo condiciones de reacción sin solventes, a 100 °C durante 22,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se filtró y el filtrado concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/MeOH, gradiente de 1/0 a 7/3).

C₇H₇N₃O₃ (M=181,2 g/mol)
ESI-MS: 182 [M+H]⁺
R_t (HPLC): 0,23 min (método E)

Compuesto intermedio IX

Intermedio IX.1 (procedimiento general)

3-({2-[(2R)-2-(4-clorofenil)-2-hidroxietil]-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il}metil)-3H,4H,5H,6H,7H-pirimido[4,5-b][1,4]oxazín-4,6-diona



A 61 mg (0,37 mmol) de 3H,4H,5H,6H,7H-pirimido[4,5-b][1,4]oxazín-4,6-diona (V) en 3 ml de DMF se le añadieron 76 mg (0,55 mmoles) de carbonato de potasio y 100 mg (0,37 mmoles) de (1R)-2-[5-(clorometil)-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il]-1-(4-clorofenil)etán-1-ol (II.1) y la mezcla se sometió a agitación a TA durante la noche. La mezcla de reacción se desactivó con agua/ACN/TFA, se filtró y se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente de ACN/H₂O, TFA al 0,1 %), rindiendo el producto deseado.

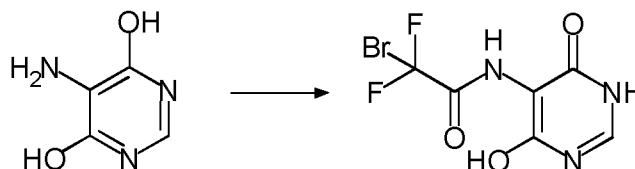
10 C₁₆H₁₄ClN₇O₄ (M=403,8 g/mol)
ESI-MS: 404 [M+H]⁺
R_t (HPLC): 0,77 min (método H)

Se prepararon los siguientes compuestos utilizando procedimientos análogos a los descritos para el intermedio IX.1, utilizando materiales de partida adecuados. Tal como apreciará el experto en la materia, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones generales de reacción.

Int.	Materiales de partida	Estructura	ESI-MS	tiempo de retención de HPLC [min] (método)
IX.2	XI		440 [M+H] ⁺	0,49 (A)
IX.3	VIII		418 [M+H] ⁺	0,46 (A)

Compuesto intermedio X

2-bromo-2,2-difluoro-N-(4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)acetamida

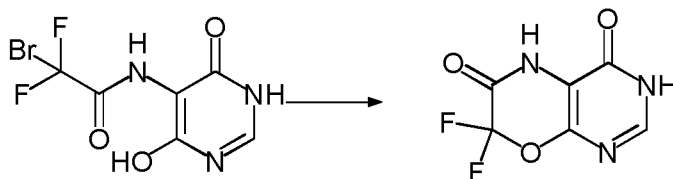


Se trataron 200 mg (1,57 mmoles) de 5-aminopirimidin-4,6-diol con 456 mg (2,36 mmoles) de bromodifluoroacetilcloruro y se sometieron a agitación bajo condiciones de ausencia de solventes, a 90 °C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se trituroó con éter dietílico y se filtró, rindiendo el intermedio X.

C₆H₄BrF₂N₃O₃ (M=284,0 g/mol)
ESI-MS: 284/286 [M+H]⁺
R_t (HPLC): 0,10 min (método E)

Compuesto intermedio XI

7,7-difluoro-3H,4H,5H,6H,7H-pirimido[4,5-b][1,4]oxazín-4,6-diona

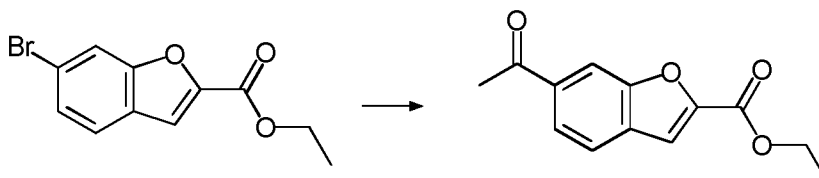


Se trataron 30 mg (0,11 mmoles) de 2-bromo-2,2-difluoro-N-(4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)acetamida (X) en 2,5 ml de DMF con 16 mg (0,37 mmoles) de hidruro de sodio y se sometieron a agitación durante 18 h a 50 °C. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente ACN/H₂O, TFA al 0,1 %), rindiendo el producto deseado.

C₆H₃F₂N₃O₃ (M=203,1 g/mol)
ESI-MS: 204 [M+H]⁺
R_t (HPLC): 0,23 min (método A)

Compuesto intermedio XII

6-acetil-1-benzofurán-2-carboxilato de etilo

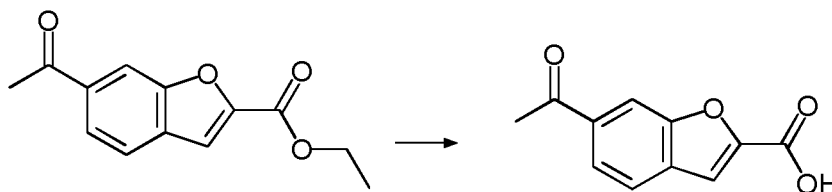


A 1,00 g (3,72 mmoles) de 6-bromo-1-benzofurano-2-carboxilato de etilo (III.4) en 12,5 ml de DMF se le añadieron 616 mg (4,46 mmoles) de carbonato de potasio. La mezcla se purgó con argón y se añadieron 92 mg (0,22 mmoles) de 1,3-bis(difenilfosfino)propano, 250 mg (0,11 mmoles) de acetato de paladio (II) y 670 mg (9,29 mmoles) de éter etilvinílico. La mezcla de reacción se sometió a agitación a 80 °C durante 18 h, y después se enfrió a la TA y se ajustó el pH a pH=1 mediante la adición de HCl aq. 1 M. El producto en bruto se extrajo con EtOAc, se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice; hexano/EtOAc 7/3).

C₁₃H₁₂O₄ (M=232,2 g/mol)
ESI-MS: 233 [M+H]⁺
R_t (HPLC): 1,38 min (método Q)

Compuesto intermedio XIII

ácido 6-acetil-1-benzofurán-2-carboxílico



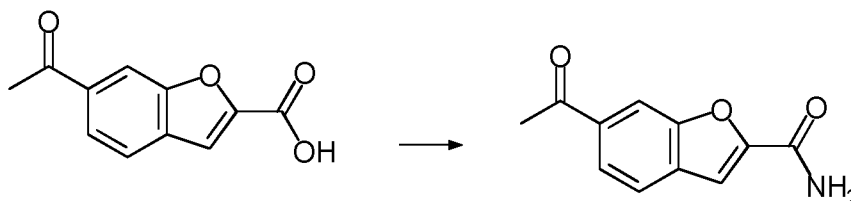
A 6,60 g (28,4 mmoles) de 6-acetil-1-benzofurán-2-carboxilato de etilo (XII) en 66 ml de THF y 33 ml de agua se le añadieron 3,3 ml de etanol y 1,43 g (34,1 mmoles) de monohidrato de LiOH. La mezcla de reacción se sometió a agitación a TA durante 1 h y se concentró a sequedad bajo presión reducida, proporcionando el intermedio.

C₁₁H₈O₄ (M=204,2 g/mol)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 2,67 (s, 3H), 7,73 (m, 1H), 7,99 – 7,85 (m, 2H), 8,32 (m, 1H), 13,30- 14,50 (br s, 1H)

Compuesto intermedio XIV

6-acetil-1-benzofurán-2-carboxamida

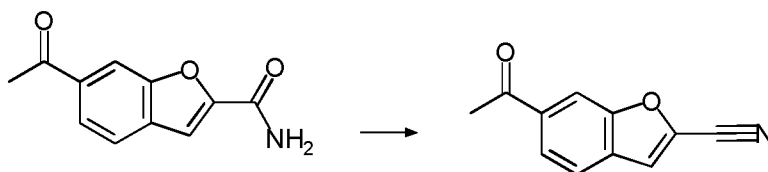


A 1,00 g (4,90 mmoles) de ácido 6-acetil-1-benzofurán-2-carboxílico (XIII) en 10 ml de DCM se le añadieron 932 mg (7,34 mmoles) de cloruro de oxalilo y 1 gota de DMF a 0 °C. La mezcla de reacción se sometió a agitación durante 2 h a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en 10 ml de THF, se enfrió a 0 °C y se añadieron 15 ml de amoníaco acuoso al 25 %. La mezcla de reacción se sometió a agitación a TA durante 16 h y se concentró a sequedad bajo presión reducida, proporcionando el intermedio.

$C_{11}H_9NO_3$ (M=203,2 g/mol)
ESI-MS: 204 [M+H]⁺
 R_t (HPLC): 0,96 min (método Q)

Compuesto intermedio XV

6-acetil-1-benzofurán-2-carbonitrilo



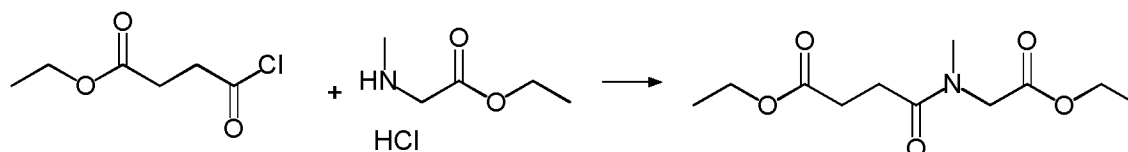
A 0,90 g (4,43 mmoles) de 6-acetil-1-benzofurán-2-carboxamida (XIV) y 1,4 ml (9,88 mmoles) de TEA en 12 ml de THF se les añadieron 1,1 ml (7,77 mmoles) de TFA gota a gota bajo agitación a 0 °C. La mezcla de reacción se sometió a agitación a 0 °C durante 1 h, se enfrió con agua y se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con sol. sat. de $NaHCO_3$ y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida, proporcionando el intermedio.

$C_{11}H_7NO_2$ (M=185,2 g/mol)

RMN 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm: 2,68 (s, 3H), 7,92-8,05 (m, 2H), 8,21 (m, 1H), 8,37 (m, 1H).

Compuesto intermedio XVI

3-[(2-etoxi-2-oxoetil)(metil)carbamoil]propanoato de etilo

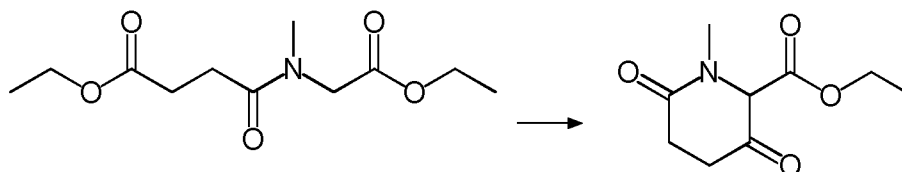


A 1,50 g de hidrocloreto de éster etílico de sarcosina (9,77 mmoles, CAS n.º 52605-49-9) en 30 ml de DCM se le añadieron TEA (3,40 ml, 24,4 mmoles), seguido de cloruro succinilo etílico (1,53 ml, 10,74 mmoles, CAS n.º 14794-31-3) a 0 °C bajo agitación. La mezcla se calentó lentamente a TA, se sometió a agitación a TA durante 3 h y posteriormente se lavó con agua tres veces. La capa orgánica se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; CyH/EtOAc, en gradiente).

$C_{11}H_{19}NO_5$ (M=245,27 g/mol)
ESI-MS: 246 [M+H]⁺
 R_t (HPLC): 1,05 min (método M)

Compuesto intermedio XVII

1-metil-3,6-dioxopiperidín-2-carboxilato de etilo

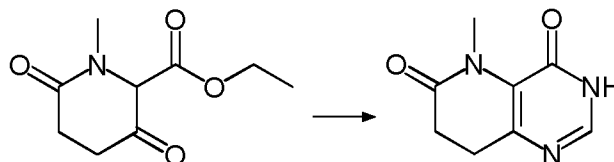


A 0,40 g (1,63 mmoles) de 3-[(2-etoxi-2-oxoetil)(metil)carbamoil]propanoato de etilo (XVI) en 4,0 ml de dioxano absoluto se añadieron lentamente 56 mg (2,45 mmoles) de sodio bajo agitación a TA, seguido de la adición lenta de 0,2 ml de EtOH abs. La mezcla de reacción se sometió a agitación a 80 °C durante 12 h, y después se enfrió a la TA y se ajustó el pH a pH=7 mediante la adición de HCl aq. (4 N). La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el intermedio.

C₉H₁₃NO₄ (M=199,20 g/mol)
ESI-MS: 200 [M+H]⁺
R_t (HPLC): 0,75 min (método H)

Compuesto intermedio XVIII

1-metil-1,2,3,4,7,8-hexahidro-1,7-naftiridín-2,8-diona

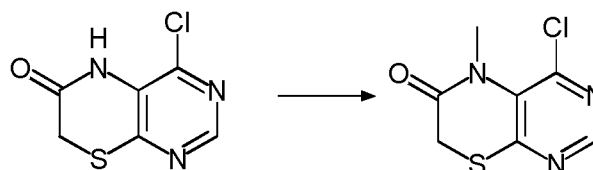


A una mezcla bajo agitación de 0,13 g (0,52 mmoles) de 1-metil-3,6-dioxopiperidín-2-carboxilato de etilo (XVII) y 0,27 g de acetato de formamidina (2,61 mmoles) en 5,0 ml de MeOH abs. se le añadieron lentamente 0,60 ml de una solución de metilato de sodio en MeOH (al 25 % p/p) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 h, se enfrió a 0 °C, se neutralizó con ácido acético y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante HPLC de fase inversa (gradiente de ACN/H₂O, TFA al 0,1 %), rindió el producto deseado.

C₈H₉N₃O₂ (M=179,18 g/mol)
ESI-MS: 180 [M+H]⁺
R_t (HPLC): 0,08 min (método J)

Compuesto intermedio XIX

4-cloro-5-metil-5H,6H,7H-pirimido[4,5-b][1,4]tiazín-6-ona

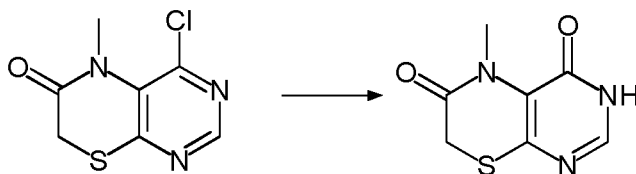


A 0,50 g (2,48 mmoles) de 4-cloro-5H,6H,7H-pirimido[4,5-b][1,4]tiazín-6-ona (CAS n.º 20015-70-7) en 3,0 ml de DMF bajo argón se le añadieron 0,12 g (2,73 mmoles) de hidruro de sodio y se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió yoduro de metilo (0,17 ml, 2,73 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el intermedio.

C₇H₆ClN₃OS (M=215,66 g/mol)
ESI-MS: 215 [M+H]⁺
R_t (HPLC): 0,80 min (método B)

Compuesto intermedio XX

5-metil-3H,4H,5H,6H,7H-pirimido[4,5-b][1,4]tiazín-4,6-diona



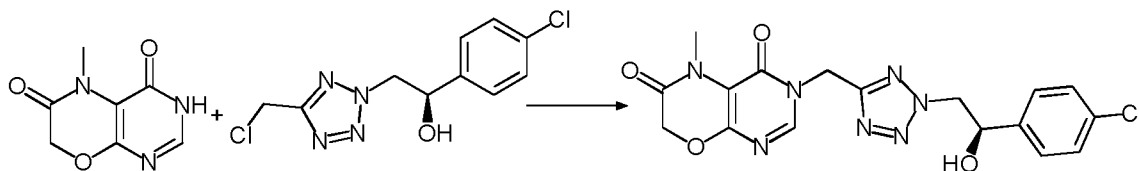
Se sometieron a agitación 0,34 g (1,58 mmoles) de 4-cloro-5-metil-5H,6H,7H-pirimido[4,5-b][1,4]tiazín-6-ona (XIX) en 4,0 ml de ácido fórmico a 90 °C durante 3 h y a TA toda la noche. La mezcla de reacción se concentró posteriormente a presión reducida y se llevó a reflujo en EtOH durante 30 min bajo agitación. Después de enfriarse lentamente hasta la TA, se filtró el producto, se lavó con EtOH y se secó a presión reducida.

C₇H₇N₃O₂S (M=197,22 g/mol)
ESI-MS: 198 [M+H]⁺
R_t (HPLC): 0,53 min (método B)

Preparación de compuestos finales

Ejemplo 1 (procedimiento general A)

3-({2-[(2R)-2-(4-clorofenil)-2-hidroxietil]-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il}metil)-5-metil-3H,4H,5H,6H,7H-pirimido[4,5-b][1,4]oxazín-4,6-diona



A 210 mg (0,77 mmoles) de (1R)-2-[5-(clorometil)-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il]-1-(4-clorofenil)etán-1-ol (II.1) en 7 ml de DMF se le añadieron 159 mg (1,15 mmoles) de K₂CO₃ y 185 mg (0,77 mmoles) de 5-metil-3H,4H,5H,6H,7H-pirimido[4,5-b][1,4]oxazín-4,6-diona (VII) y la mezcla se sometió a agitación a TA durante la noche. La mezcla se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente de ACN/H₂O, TFA al 0,1 %), obteniendo el producto deseado.

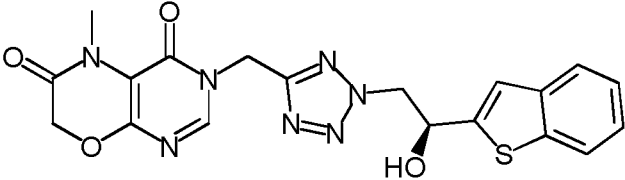
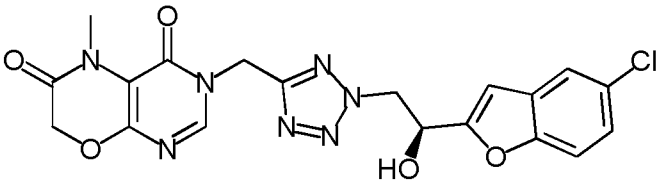
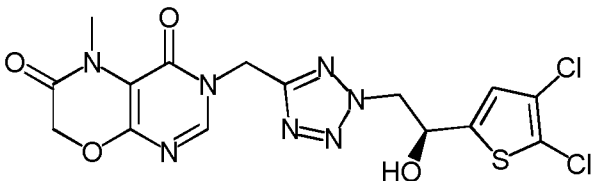
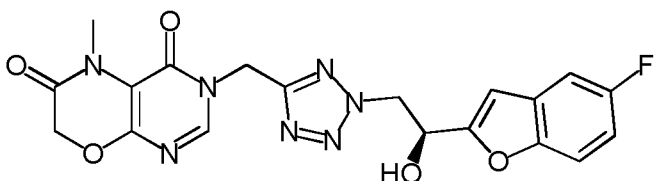
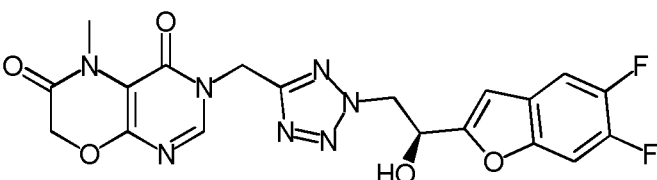
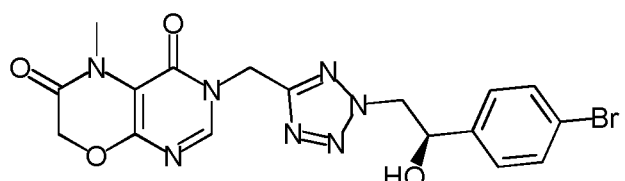
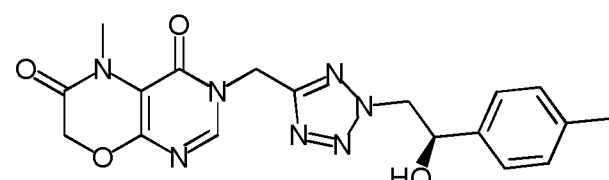
C₁₇H₁₆ClN₇O₄ (M=417,8 g/mol)
ESI-MS: 418 [M+H]⁺
R_t (HPLC): 0,81 min (método H)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 3,33 (s, 3 H), 4,74 - 4,84 (m, 4 H), 5,10 - 5,16 (m, 1 H), 5,45 (s, 2 H), 5,92 (d, *J*=4,8 Hz, 1 H), 7,36 - 7,43 (m, 4 H), 8,46 (s, 1 H)

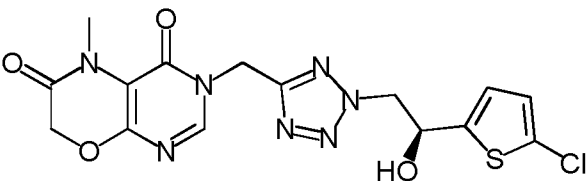
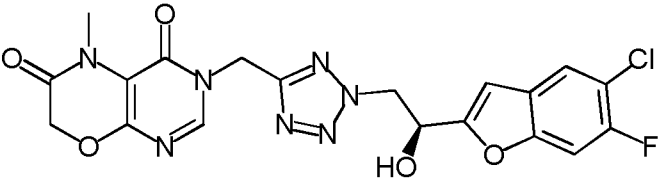
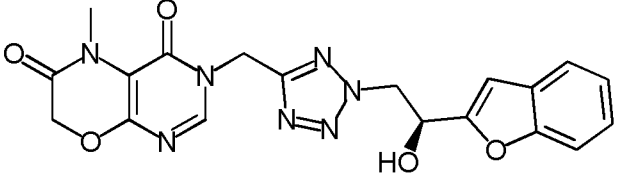
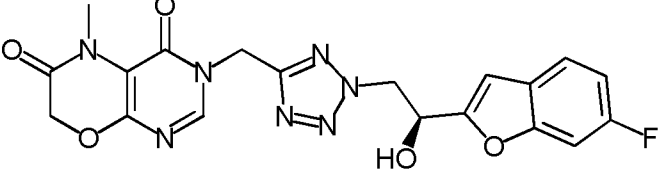
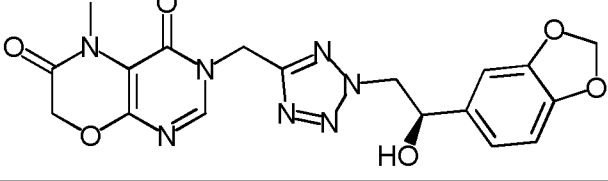
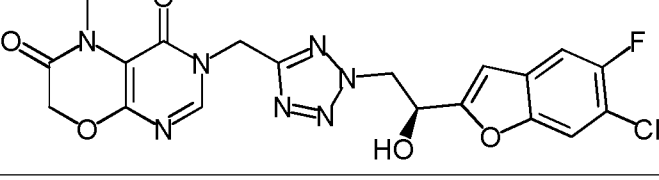
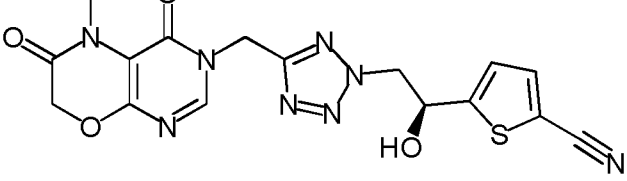
Los siguientes compuestos se prepararon utilizando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1, procedimiento general A, utilizando materiales de partida apropiados. Tal como apreciará el experto en la materia, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones generales de reacción.

Ej.	Materiales de partida	Estructura	Condiciones de reacción
2	II.5 + VII		3 eq. Base Solvente: DMA, 18 h a TA

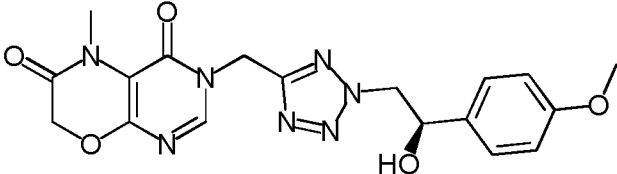
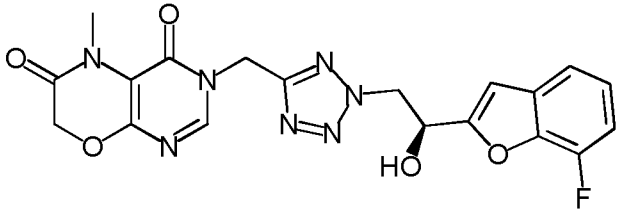
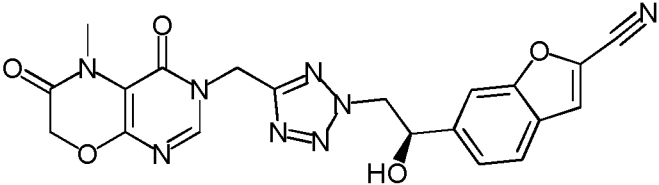
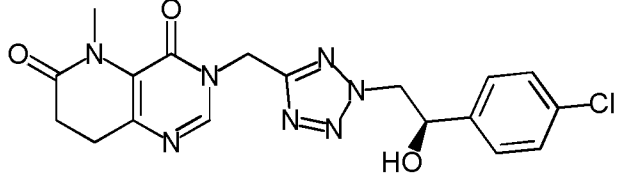
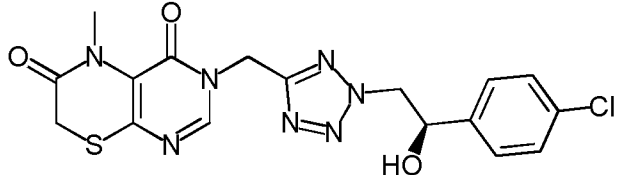
(continuación)

Ej.	Materiales de partida	Estructura	Condiciones de reacción
3	II.10 + VII		3,25 eq. Base Solvente: DMF, 3 h a 50 °C 20 h a TA
4	II.11 + VII		3 eq. Base Solvente: DMA, 18 h a TA
5	II.6 + VII		3 eq. de base Solvente: DMF, TA durante la noche
6	II.12 + VII		3 eq. Base Solvente: DMA, 18 h a TA
7	II.2 + VII		3,25 eq. Base Solvente: DMF, 5 h a 50 °C
8	II.13 + VII		3 eq. Base Solvente: DMF, 20 h a TA
9	II.14 + VII		3 eq. Base Solvente: DMF, 3 h a TA

(continuación)

Ej.	Materiales de partida	Estructura	Condiciones de reacción
10	II.15 + VII		3 eq. Base Solvente: DMA, 18 h at TA
11	II.7 + VII		3 eq. Base Solvente: DMA, durante la noche a TA
12	II.8 + VII		3 eq. Base Solvente: DMA, 18 h at TA
13	II.16 + VII		1,5 eq. de base Solvente: DMF, durante la noche a TA
14	II.17 + VII		1,5 eq. de base Solvente: DMF, durante la noche a TA
15	II.3 + VII		3 eq. de base Solvente: DMA, durante la noche a TA
16	II.18 + VII		1,5 eq. de base Solvente: DMF, durante la noche a TA

(continuación)

Ej.	Materiales de partida	Estructura	Condiciones de reacción
17	II.4 + VII		1,5 eq. de base Solvente: DMF, durante la noche a TA
18	II.19 + VII		3 eq. Base Solvente: DMA, 16,5 h a TA
19	II.9 + VII		1,5 eq. de base Solvente: DMF, durante la noche a TA
20	II.1 + XVIII		1,5 eq. de base Solvente: DMF, durante la noche a TA
21	II.1 + XX		3,25 eq. de base Solvente: DMF a 50 °C durante 3 h

Datos analíticos para los compuestos indicados en la tabla, anteriormente:

Ej.	ESI-MS	tiempo de retención de HPLC [min] (método)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm
2	458 [M+H] ⁺	0,62 (D)	3,31 (s, 3 H), 4,78 (s, 2 H), 4,88 - 5,02 (m, 2 H), 5,43-5,49 (m, 3H), 6,33 - 6,63 (br s, 1H), 7,22 (m, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,78 (dd, J=8,7, 5,3 Hz, 1 H), 7,85 (dd, J=9,1, 2,5 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H)
3	440 [M+H] ⁺	0,64 (I)	3,32 (s, 3 H), 4,78 (s, 2 H), 4,87 - 5,04 (m, 2 H), 5,45-5,51 (m, 3H), 7,30 - 7,37 (2 H), 7,32 (s, 1 H), 7,76 (m, 1 H), 7,93 (m, 1 H), 8,47 (s, 1 H)

ES 3 005 209 T3

(continuación)

Ej.	ESI-MS	tiempo de retención de HPLC [min] (método)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm
4	458 [M+H] ⁺	0,70 (I)	3,30 (s, 3 H), 4,78 (s, 2 H), 4,97 - 5,10 (m, 2 H), 5,29 (m, 1 H), 5,44 (s, 2 H), 6,3 (br s, 1H), 6,84 (s, 1 H) 7,32 (dd, <i>J</i> =8,8, 2,2 Hz, 1 H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 H), 7,68 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1 H), 8,43 (s, 1 H)
5	458 [M+H] ⁺	1,14 (B)	3,32 (s, 3 H), 4,79 (s, 2 H), 4,81 - 4,99 (m, 2 H), 5,32 (m, 1 H), 5,46 (s, 2 H), 6,59 (d, <i>J</i> =5,3 Hz, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> =1,0 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H)
6	442 [M+H] ⁺	0,81 (J)	3,30 (s, 3 H), 4,78 (s, 2 H), 4,96 - 5,10 (m, 2 H), 5,28 (m, 1 H), 5,44 (s, 2 H), 6,85 (s, 1 H), 7,13 (td, <i>J</i> =9,2, 2,7 Hz, 1 H), 7,41 (dd, <i>J</i> =8,9, 2,7 Hz, 1 H), 7,59 (dd, <i>J</i> =8,9, 4,2 Hz, 1 H), 8,43 (s, 1 H)
7	460 [M+H] ⁺	0,65 (I)	3,30 (s, 3 H), 4,78 (s, 2 H), 4,96 - 5,08 (m, 2 H), 5,27 (m, 1 H), 5,43 (s, 2 H), 6,85 (s, 1 H), 7,65 (dd, <i>J</i> =10,5, 8,1 Hz, 1 H), 7,81 (m, 1 H), 8,41 (s, 1 H)
8	462 [M+H] ⁺	1,04 (B)	3,33 (s, 3 H), 4,73 - 4,84 (m, 4 H), 5,11 (m, 1 H), 5,45 (s, 2 H), 5,9 (br s, 1H) 7,31-7,36 (m, 2H), 7,50-7,55 (m, 2 H), 8,46 (s, 1 H)
9	398 [M+H] ⁺	0,55 (D)	2,28 (s, 3 H), 3,33 (s, 3 H), 4,74 (d, <i>J</i> =6,6 Hz, 2 H), 4,79 (s, 2 H), 5,07 (t, <i>J</i> =6,5 Hz, 1 H), 5,45 (s, 2 H), 7,14 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 2 H), 7,26 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 2 H), 8,46 (s, 1 H)
10	424 [M+H] ⁺	0,56 (D)	3,32 (s, 3 H), 4,78 (s, 2 H), 4,79 - 4,93 (m, 2 H), 5,30 (m, 1 H), 5,46 (s, 2 H), 6,87 (dd, <i>J</i> =3,8 Hz, 0,8 Hz, 1 H), 6,97 (d, <i>J</i> =3,8 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H)
11	476 [M+H] ⁺	0,65 (D)	3,30 (s, 3 H), 4,78 (s, 2 H), 4,97 - 5,09 (m, 2 H), 5,28 (m, 1 H), 5,43 (s, 2 H), 6,84 (m, 1 H), 7,80 (dd, <i>J</i> = 9,4 Hz, 0,7 Hz, 1 H), 7,83 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1 H), 8,41 (s, 1 H)
12	424 [M+H] ⁺	0,56 (D)	3,33 (s, 3 H), 4,78 (s, 2 H), 4,97 - 5,09 (m, 2 H), 5,28 (m, 1 H), 5,45 (s, 2 H), 6,84 (m, 1 H), 7,23 (m, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 7,56 (m, 1 H), 7,60 (m, 1 H), 8,44 (s, 1 H)
13	442 [M+H] ⁺	0,79 (J)	3,29-3,31 (br m, solvente), 4,78 (s, 2 H), 4,95 - 5,09 (m, 2 H), 5,26 (m, 1 H), 5,44 (s, 2 H), 6,26 (d, <i>J</i> =5,7 Hz, 1H), 6,85 (s, 1 H), 7,12 (m, 1 H), 7,52 (dd, <i>J</i> =9,4, 1,9 Hz, 1 H), 7,61 (dd, <i>J</i> =8,6, 5,6 Hz, 1 H), 8,43 (s, 1 H)
14	428 [M+H] ⁺	0,69 (J)	3,32 (s, 3 H), 4,68 - 4,78 (m, 2 H), 4,79 (s, 2 H), 5,03 (m, 1 H), 5,45 (s, 2 H), 5,76 (d, <i>J</i> =5 Hz, 1H), 5,99 (s, 2 H), 6,75 - 6,90 (m, 2 H), 6,98 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H)

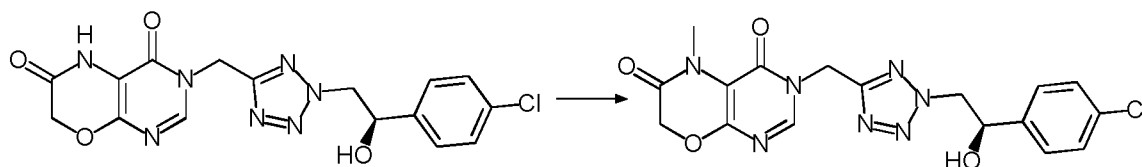
(continuación)

Ej.	ESI-MS	tiempo de retención de HPLC [min] (método)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm
15	476 [M+H] ⁺	0,69 (F)	3,30 (s, 3 H), 4,78 (s, 2 H), 4,94 - 5,10 (m, 2 H), 5,28 (m, 1 H), 5,43 (s, 2 H), 6,35 (br s, 1H), 6,87 (m, 1 H), 7,64 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1 H), 7,92 (dd, <i>J</i> =6,0, 0,7 Hz, 1 H), 8,41 (s, 1 H)
16	415 [M+H] ⁺	0,66 (J)	3,32 (s, 3 H), 4,79 (s, 2 H), 4,84 - 5,05 (m, 2 H), 5,44-5,50 (m, 3 H), 6,70 (d, <i>J</i> =5,3 Hz, 1H), 7,19 (dd, <i>J</i> =3,9, 0,6 Hz, 1 H) 7,84 (d, <i>J</i> =3,9 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H)
17	414 [M+H] ⁺	0,70 (J)	3,33 (s, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 4,68 - 4,78 (m, 2 H), 4,79 (s, 2 H), 5,02 - 5,10 (m, 1 H), 5,45 (s, 2 H), 5,72 (d, <i>J</i> =4,8 Hz, 1H), 6,86 - 6,92 (m, 2 H), 7,27 - 7,33 (m, 2 H), 8,46 (s, 1 H)
18	442 [M+H] ⁺	0,43 (A)	3,30 (s, 3 H), 4,78 (s, 2 H), 4,99 - 5,12 (m, 2 H), 5,32 (m, 1 H), 5,44 (s, 2 H), 6,95 (m, 1 H), 7,17 - 7,27 (m, 2 H), 7,39 - 7,48 (m, 1 H), 8,43 (s, 1 H)
19	449 [M+H] ⁺	0,80 (H)	3,32 (s, 3 H), 4,79 (s, 2 H), 4,83 - 4,93 (m, 2 H), 5,30 (m, 1 H), 5,44 (s, 2 H), 7,46 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,1 Hz, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,79 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1 H), 8,10 (d, <i>J</i> = 0,9 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1H)
20	416 [M+H] ⁺	0,76 (J)	2,94 (s, 3 H), 3,18 (t, <i>J</i> = 3,2 Hz, 2H), 4,42 (t, <i>J</i> = 3,2 Hz, 2H), 4,74 - 4,83 (m, 2 H), 5,12 (m, 1 H), 5,42 (s, 2 H), 5,92 (d, <i>J</i> =4,9 Hz, 1H), 7,35-7,43 (m, 4 H), 8,59 (s, 1 H)
21	434 [M+H] ⁺	0,61 (P)	3,20 (s, 3 H), 3,64 (s, 2H), 4,74 - 4,83 (m, 2 H), 5,12 (m, 1 H), 5,45 (s, 2 H), 5,92 (d, <i>J</i> =4,8 Hz, 1H), 7,36 - 7,36-7,43 (m, 4 H), 8,48 (s, 1 H)

Ejemplo 1 (procedimiento general B)

5

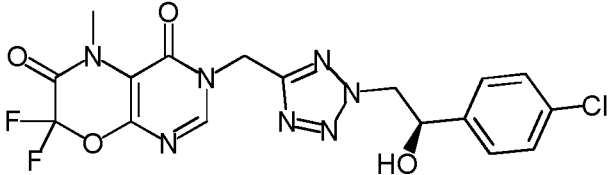
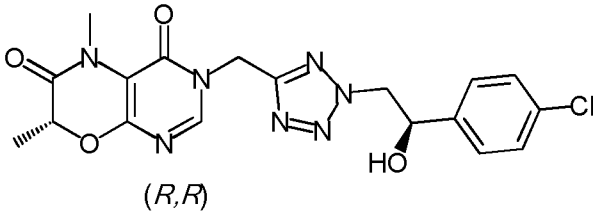
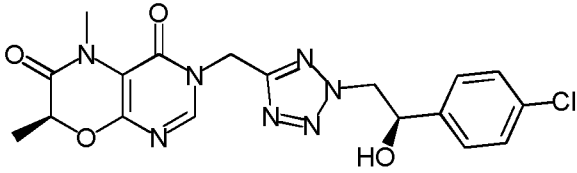
3-({2-[(2R)-2-(4-clorofenil)-2-hidroxietyl]-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il}metil)-5-metil-3H,4H,5H,6H,7H-pirimido[4,5-b][1,4]oxazín-4,6-diona



10 A 0,74 g (1,83 mmoles) de 3-({2-[(2R)-2-(4-clorofenil)-2-hidroxietyl]-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il}metil)-3H,4H,5H,6H,7H-pirimido[4,5-b][1,4]oxazín-4,6-diona (IX.1) en 15 ml de DMF se le añadieron 0,43 g (3,12 mmoles) de carbonato de potasio y 0,17 ml (2,75 mmoles) de yoduro de metilo. La mezcla de reacción se sometió a agitación a TA durante la noche, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida, proporcionando el Ejemplo 1.

15

Los siguientes compuestos se prepararon utilizando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 1, procedimiento general B, utilizando materiales de partida apropiados. Tal como apreciará el experto en la materia, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones generales de reacción.

Ej.	Materiales de partida	Estructura	Condiciones de reacción
22	IX.2		3 eq. base 3 eq. Mel, a TA durante 3,5 h; RP HPLC
23*	IX.3	 (R,R)	3 eq. base, 6 eq Mel, a TA durante 3 h; RP HPLC + SFC quiral
24	IX.3	 (S,R)	3 eq. base, 6 eq Mel, a TA durante 3 h; RP HPLC + SFC quiral

*La configuración absoluta de los estereocentros del Ejemplo 23 se asignó mediante rayos X.

Datos analíticos para los compuestos indicados en la tabla, anteriormente:

5

Ej.	ESI-MS	tiempo de retención de HPLC [min] (método)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm
22	454 [M+H] ⁺	0,53 (A)	3,52 (s, 3 H), 4,73 - 4,85 (m, 2 H), 5,12 (m, 1 H), 5,49 (s, 2 H), 5,9 (br s, 1H), 7,34-7,41 (m, 4 H), 8,67 (s, 1 H)
23	432 [M+H] ⁺	2,32 (L)	1,46 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3 H), 3,32 (s, 3 H), 4,72 - 4,84 (m, 2 H), 4,88 (q, <i>J</i> =6,8 Hz, 1 H), 5,13 (m, 1 H), 5,39 - 5,51 (m, 2 H), 5,92 (d, <i>J</i> =4,9 Hz, 1 H), 7,35-7,42 (m, 4 H), 8,46 (s, 1 H)
24	432 [M+H] ⁺	2,53 (L)	1,46 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3 H), 3,32 (s, 3 H), 4,72 - 4,84 (m, 2 H), 4,88 (q, <i>J</i> =6,8 Hz, 1 H), 5,13 (m, 1 H), 5,39 - 5,51 (m, 2 H), 5,92 (d, <i>J</i> =4,9 Hz, 1 H), 7,35-7,42 (m, 4 H), 8,46 (s, 1 H)

Métodos analíticos de HPLC

Método A

10

ES 3 005 209 T3

tiempo (min)	% en vol. de agua (incl. TFA al 0,1 %)	% en vol. de ACN	Caudal [ml/min]
0,00	99	1	1,6
0,02	99	1	1,6
1,00	0	100	1,6
1,10	0	100	1,6

Columna analítica: XBridge BEH C18_2,1 x 30 mm, 1,7 µm; temperatura de columna: 60 °C

Método B

tiempo (min)	% en vol. de agua (incl. TFA al 0,1 %)	% en vol. de ACN	Caudal [ml/min]
0,00	97	3	2,2
0,20	97	3	2,2
1,20	0	100	2,2
1,25	0	100	3,0
1,40	0	100	3,0

5 Columna analítica: Stable Bond (Agilent) 1,8 µm; 3,0x30 mm; temperatura de la columna: 60 °C

Método C

tiempo (min)	% en vol. de agua (incl. TFA al 0,1 %)	% en vol. de ACN	Caudal [ml/min]
0,00	95	5	1,5
1,30	0	100	1,5
1,50	0	100	1,5

Columna analítica: Sunfire C18 (Waters) 2,5 µm; 3,0x30 mm; temperatura de la columna: 60 °C

10 Método D

tiempo (min)	% en vol. de agua (incl. NH ₄ OH al 0,1 %)	% en vol. de ACN	Caudal [ml/min]
0,00	95	5	1,5
1,30	0	100	1,5
1,50	0	100	1,5
1,60	95	5	1,5

Columna analítica: XBridge C18_3,0 x 30 mm_2,5 µm (Waters); temperatura de la columna: 60 °C

Método E

15

tiempo (min)	% en vol. de agua (incl. TFA al 0,1 %)	% en vol. de ACN	Caudal [ml/min]
0,0	99,0	1,0	1,5
0,02	99,0	1,0	1,5
1,0	0,0	100,0	1,5
1,1	0,0	100,0	1,5

Columna analítica: XSelect HSS PFP (Waters) _2,1x30 mm_1,8 µm; temperatura de la columna: 60 °C

ES 3 005 209 T3

Método F

tiempo (min)	% en vol. de agua (incl. TFA al 0,1 %)	% en vol. de ACN	Caudal [ml/min]
0,00	95	5	1,5
1,30	0	100	1,5
1,50	0	100	1,5
1,60	95	5	1,5

Columna analítica: Sunfire (Waters) C18_3,0x30 mm_2,5 µm; temperatura de la columna: 60 °C

5 Método G

tiempo (min)	% en vol. de agua (incl. TFA al 0,1 %)	% en vol. de ACN	Caudal [ml/min]
0,00	99	1	1,6
0,02	99	1	1,6
1,0	0	100	1,6
1,1	0	100	1,6

Columna analítica: Zorbax StableBond C18 (Agilent) 1,8 µm; 2,1x30 mm; temperatura de la columna: 60 °C

Método H

tiempo (min)	% en vol. de agua (incl. TFA al 0,1 %)	% en vol. de ACN	Caudal [ml/min]
0,00	97	3	2,2
0,20	97	3	2,2
1,20	0	100	2,2
1,25	0	100	3,0
1,40	0	100	3,0

10 Columna analítica: Sunfire (Waters) 2,5 µm; 3,0x30 mm; temperatura de la columna: 60 °C

Método I

tiempo (min)	% en vol. de agua (incl. TFA al 0,1 %)	% en vol. de ACN TFA al 0,08 %	Caudal [ml/min]
0,00	95	5	1,5
1,30	0	100	1,5
1,50	0	100	1,5
1,60	95	5	1,5

Columna analítica: Sunfire (Waters); C18_3,0x30 mm_2,5 µm; temperatura de la columna: 60 °C

15 Método J

tiempo (min)	% en vol. de agua (incl. NH ₄ OH al 0,1 %)	% en vol. de ACN	Caudal [ml/min]
0,00	97	3	2,2
0,20	97	3	2,2
1,20	0	100	2,2
1,25	0	100	3,0
1,40	0	100	3,0

Columna analítica: Xbridge (Waters); C18_3,0x30 mm_2,5 µm; temperatura de la columna: 60 °C

ES 3 005 209 T3

Método K

tiempo (min)	% en vol. de agua (incl. FA al 0,1 %)	% en vol. de ACN	Caudal [ml/min]
0,00	97	3	2,2
0,20	97	3	2,2
1,20	0	100	2,2
1,25	0	100	3,0
1,40	0	100	3,0

Columna analítica: Sunfire (Waters); C18_3,0x30 mm_2,5 µm; temperatura de la columna: 60 °C

5 Método L

tiempo (min)	% en vol. de scCO ₂	% en vol. de MeOH NH ₃ 20 mM	Caudal [ml/min]
0,00	70	30	4,0
10,00	70	30	4,0

Columna analítica: Chiral Art Cellulose (YMC); SJ_4,6x250 mm_5 µm; temperatura de la columna: 40 °C; retropresión: 2175,0 psi

10 Método M

tiempo (min)	% en vol. de agua (incl. TFA al 0,1 %)	% en vol. de ACN	Caudal [ml/min]
0,00	97	3	2,2
0,2	97	3	2,2
1,0	50	50	2,2
1,25	0	100	3,0
1,9	0	100	3,0

Columna analítica: Zorbax StableBond (Agilent) C18_3,0x30 mm_1,8 µm; temperatura de la columna: 60 °C

Método N

15

tiempo (min)	% en vol. de agua (incl. FA al 0,1 %)	% en vol. de ACN (incl. FA al 0,1 %)	Caudal [ml/min]
0,00	70	30	1,0
3,35	30	70	1,0
3,75	30	70	1,0
3,90	5	95	1,0
4,75	5	95	1,0
5	70	30	1,0
6	70	30	1,0

Columna analítica: Kinetex XB ; C18_4,6x50 mm_2,6 µm; temperatura de la columna: 25 °C

Método O

tiempo (min)	% en vol. de agua (incl. FA al 0,1 %)	% en vol. de ACN (incl. FA al 0,1 %)	Caudal [ml/min]
0,00	60	40	0,5
6,00	40	60	0,5
6,8	40	60	0,5
7,00	10	90	0,5

20

ES 3 005 209 T3

(continuación)

tiempo (min)	% en vol. de agua (incl. FA al 0,1 %)	% en vol. de ACN (incl. FA al 0,1 %)	Caudal [ml/min]
8,10	10	90	0,5
8,50	60	40	0,5
10	60	40	0,5

Columna analítica: Acquity UPLC BEH ; C8_2,1x150 mm_1,7 µm; temperatura de la columna: 55 °C

5 Método P

tiempo (min)	% en vol. de agua (incl. NH ₄ OH al 0,1 %)	% en vol. de ACN	Caudal [ml/min]
0,0	95	5	1,5
1,3	0	100	1,5
1,5	0	100	1,5
1,6	95	5	1,5

Columna analítica: Xbridge (Waters); C18_3,0x30 mm_2,5 µm; temperatura de la columna: 60 °C

Método Q

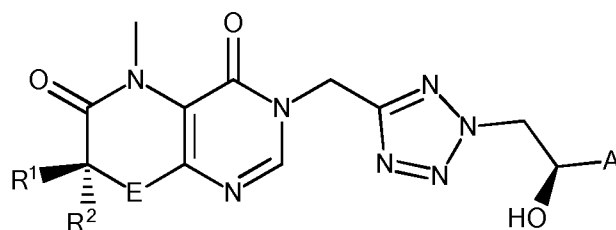
10

tiempo (min)	% en vol. de agua	% en vol. de ACN	Caudal [ml/min]
0,0	80	20	0,5
0,1	80	20	0,5
1,1	0	100	0,5
2,5	80	20	0,5
3,0	80	20	0,5

Columna analítica: Acquity UPLC BEH ; C18_2,1x100 mm_1,7 µm; temperatura de la columna: 40 °C

REIVINDICACIONES

1. Compuesto según la fórmula (I):



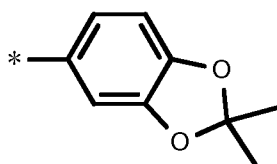
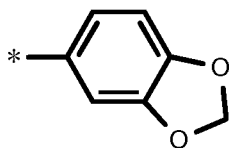
(I)

en la que:

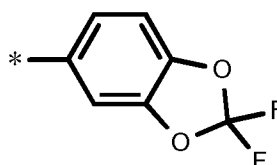
A se selecciona del grupo que consiste en fenilo, tiofenilo, benzotiofenilo o benzofuranilo, no sustituido o sustituido con uno, dos o tres elementos del grupo R³ que consiste en halógeno, CN, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, O-fluoroalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₄, O-cicloalquilo C₃₋₄, ciclofluoroalquilo C₃₋₄ y O-ciclofluoroalquilo C₃₋₄,

o

A se selecciona del grupo que consiste en:



y



;

E se selecciona del grupo que consiste en O, S, SO, SO₂ y CH₂;

y

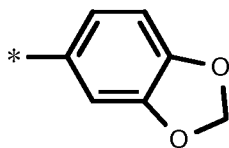
R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄ y halógeno,

o R¹ y R² junto con el carbono al que están unidos forman un anillo ciclopropilo o ciclobutilo.

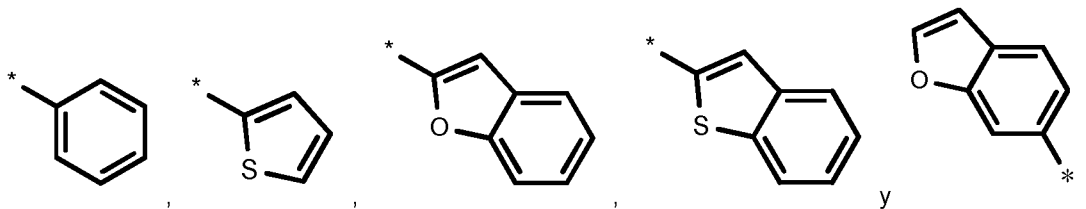
2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que A se selecciona del grupo que consiste en fenilo, tiofenilo, benzotiofenilo o benzofuranilo, no sustituido o sustituido con uno o dos elementos del grupo R³ que consiste en F, Cl, Br, CH₃, CN y OCH₃,

o

A es:



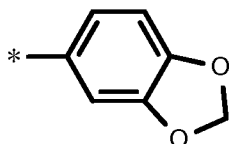
3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que A se selecciona del grupo que consiste en:



no sustituido o sustituido con uno o dos elementos del grupo R^3 ,

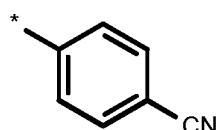
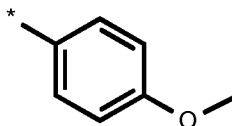
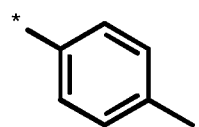
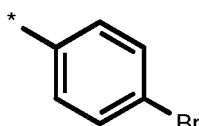
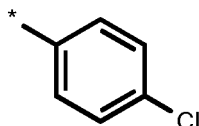
o

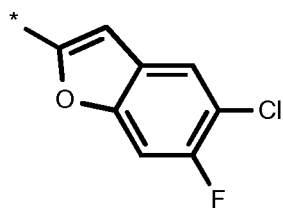
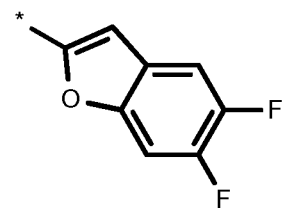
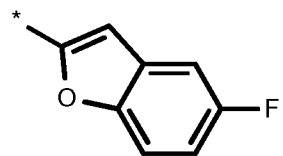
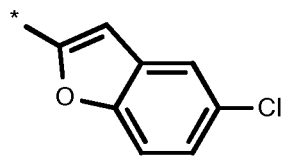
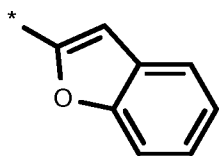
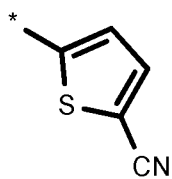
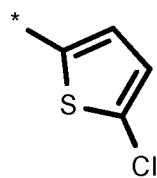
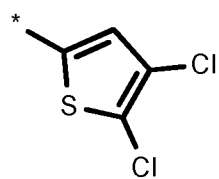
A es:

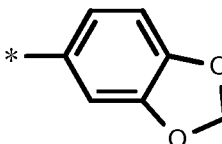
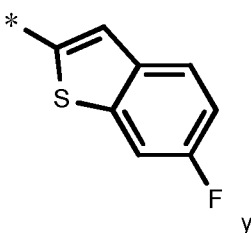
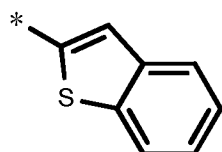
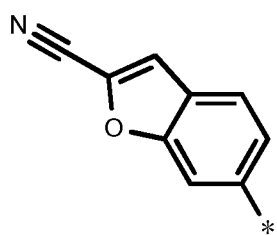
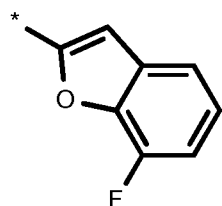
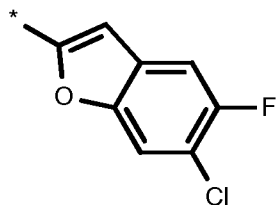
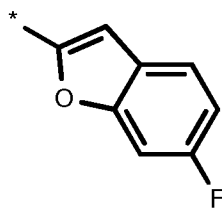


4. Compuesto de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 a 3, en la que R^3 se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, CH_3 , CN y OCH_3 .

5. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que A se selecciona del grupo que consiste en:





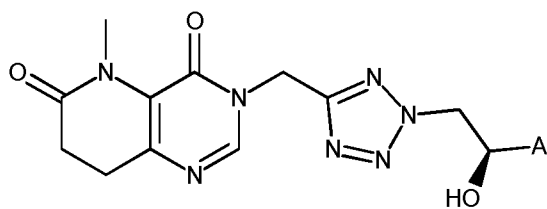
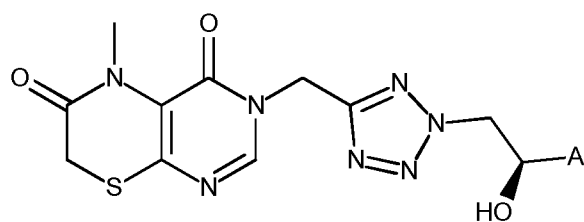
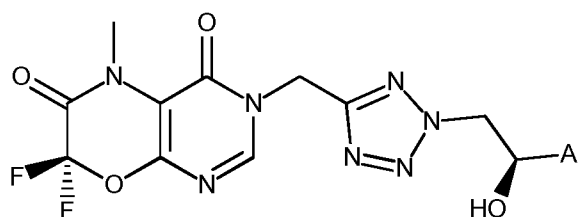
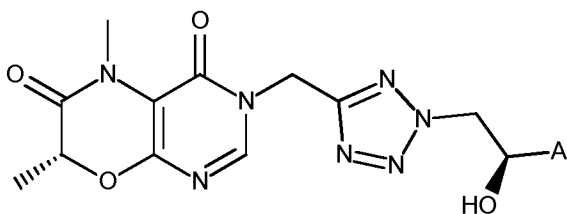
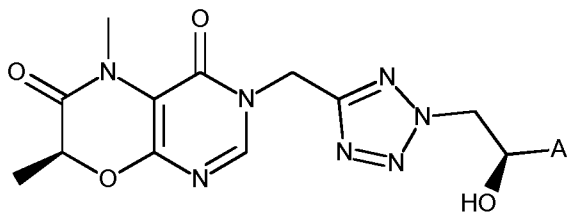
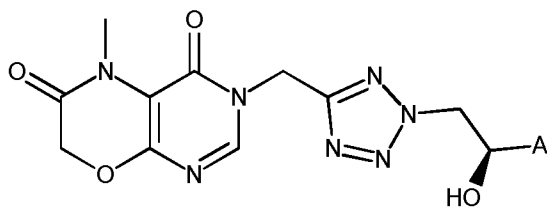


5

6. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que E es O.
7. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, CH₃ y F.
8. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R¹ y R² son H.

10

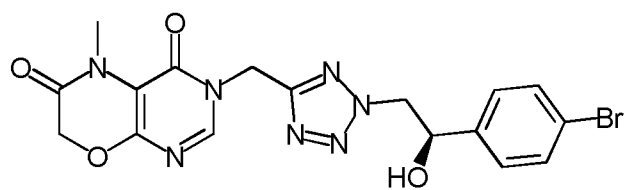
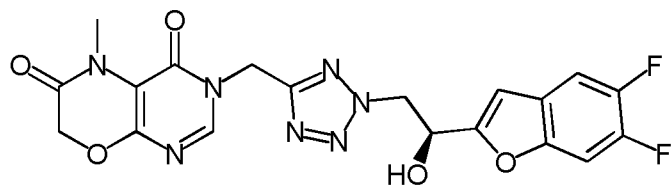
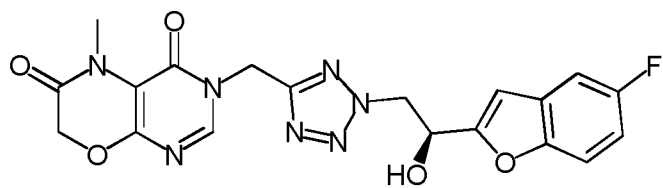
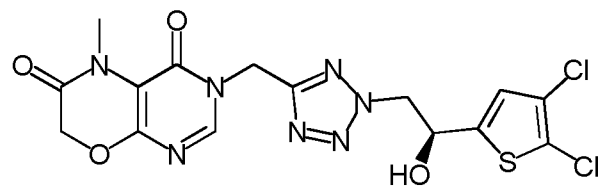
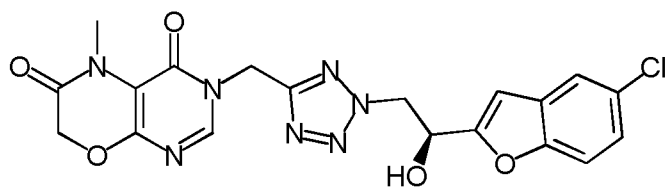
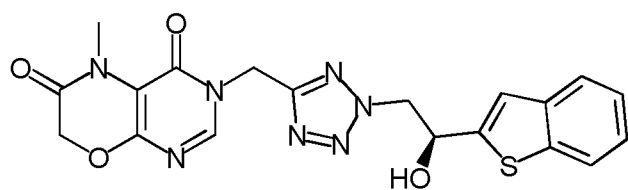
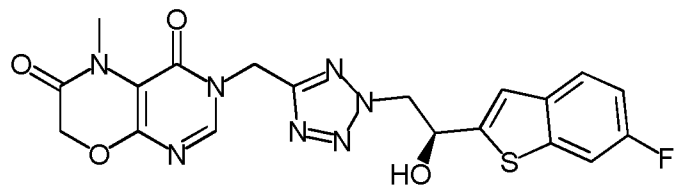
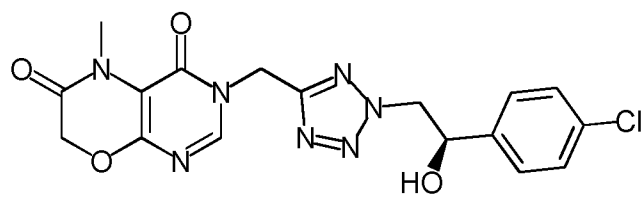
9. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, seleccionado del grupo que consiste en:

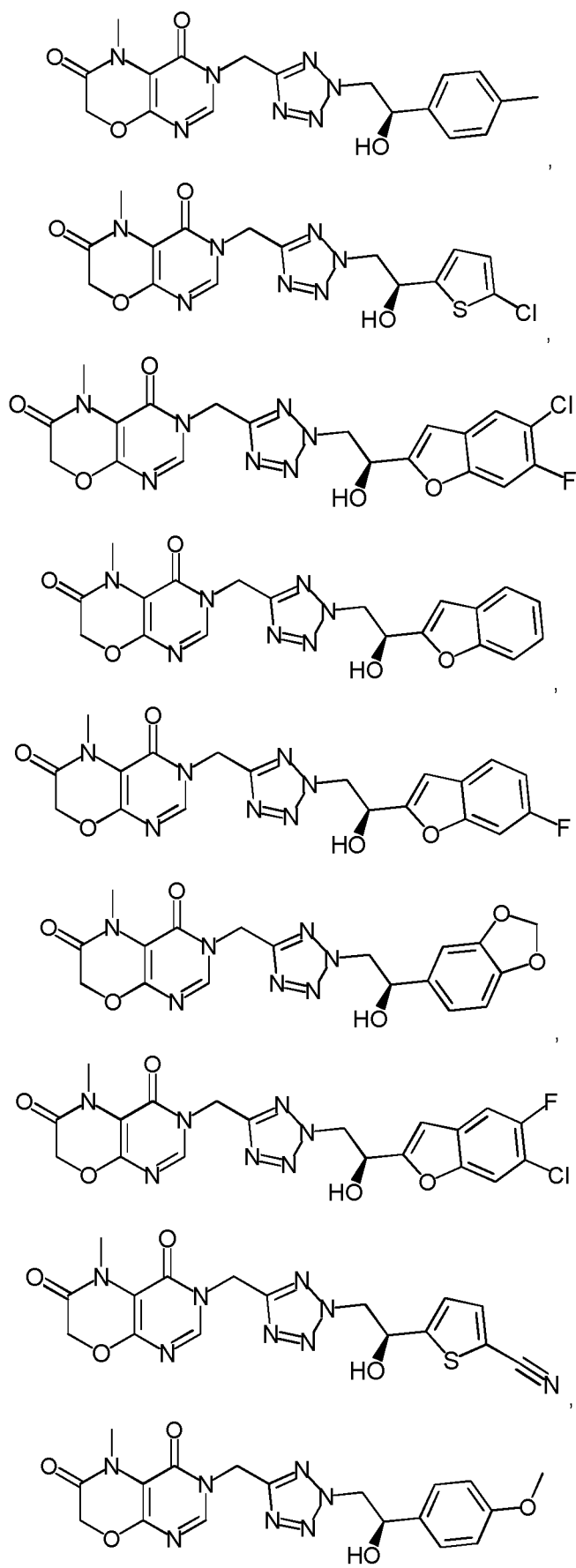


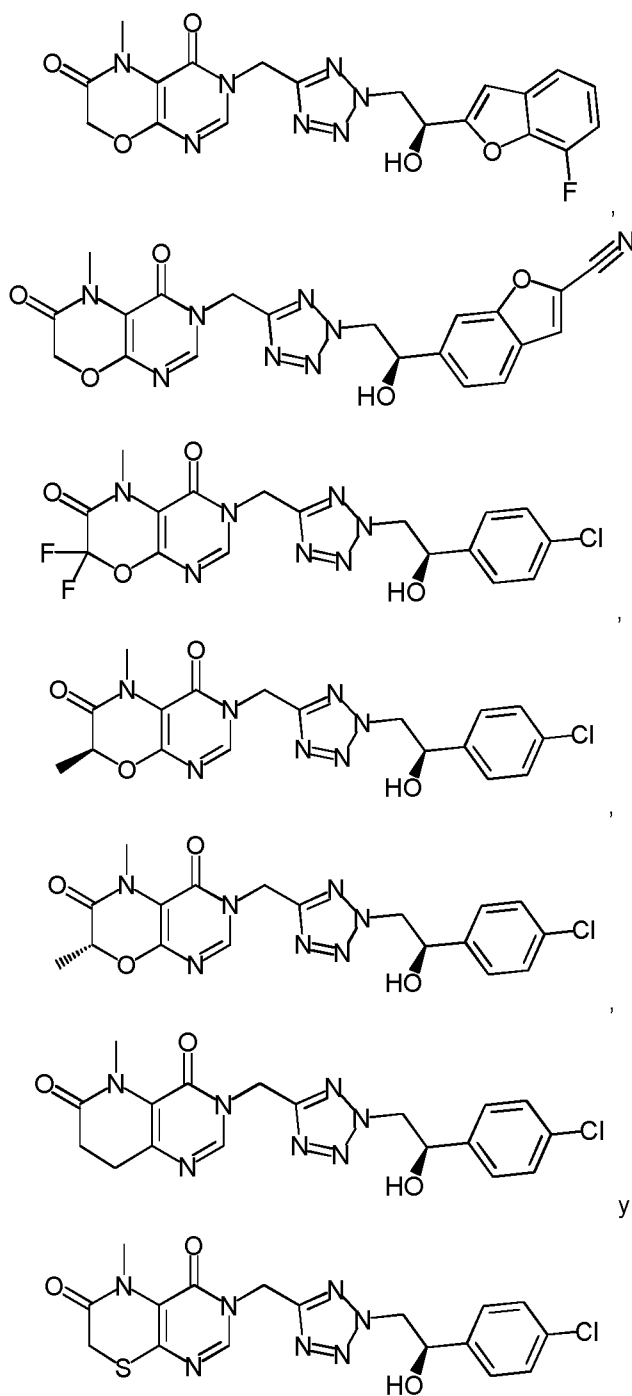
5

10

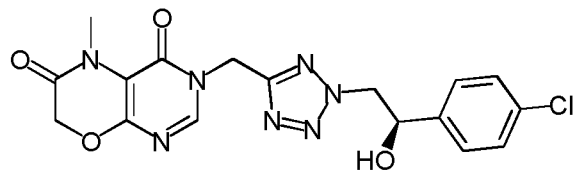
10. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:



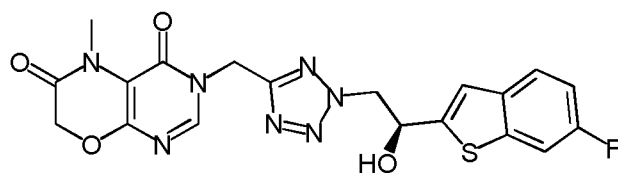




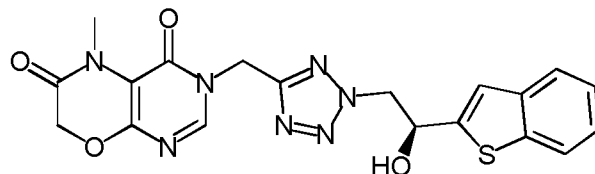
11. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 que presenta la estructura:



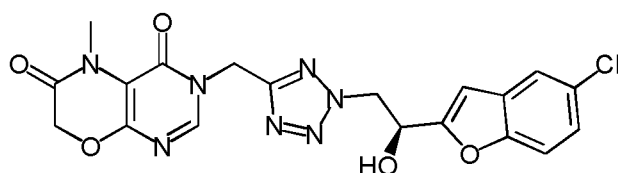
12. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 que presenta la estructura:



13. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 que presenta la estructura:

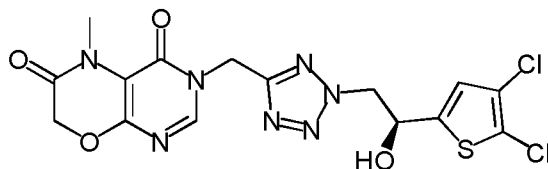


14. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 que presenta la estructura:

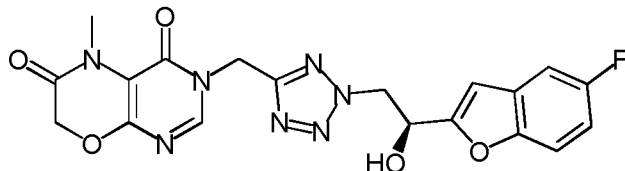


5

15. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 que presenta la estructura:

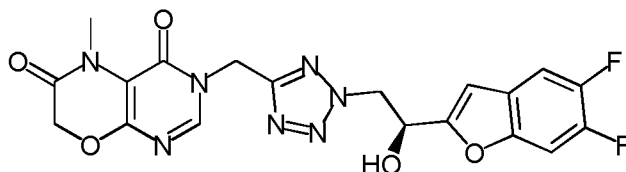


16. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 que presenta la estructura:

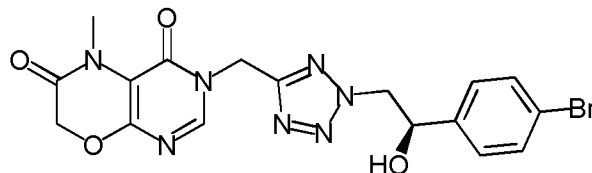


10

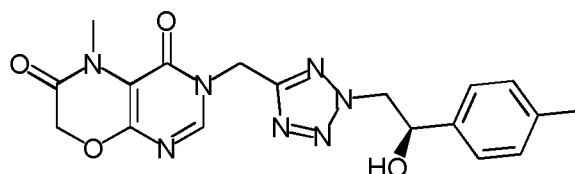
17. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 que presenta la estructura:



18. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 que presenta la estructura:

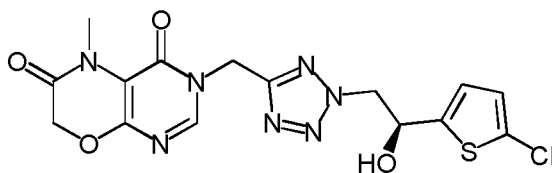


19. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 que presenta la estructura:



15

20. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 que presenta la estructura:



21. Sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20.

22. Composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

23. Compuesto de fórmula (I) según una o más de las reivindicaciones 1 a 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización a modo de medicamento.

24. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento o prevención de enfermedades de las vías respiratorias inflamatorias o enfermedades fibróticas o tos.

25. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento o prevención de enfermedad pulmonar idiopática (EPI) o tos.