ANALOGOS DE 3–(5–METIL–1,3–TIAZOL–2–IL)–N–{(1R)–1–[2–(TRIFLUOR–METIL)PIRIMIDIN–5–IL]ETIL}BENZAMIDA

La presente invención cubre compuestos de fórmula general (I) como se describe y define en el presente documento, métodos para preparar dichos compuestos, compuestos intermediarios útiles para preparar dichos compuestos, composiciones farmacéuticas y combinaciones que comprenden dichos compuestos, y el uso de dichos compuestos para fabricar composiciones farmacéuticas para el tratamiento o profilaxis de enfermedades, en particular de trastornos neurogénicos, como agente único o en combinación con otros principios activos.

Antecedentes

La presente invención se refiere a compuestos de benzamida sustituidos con 1,3–tiazol–2–ilo de fórmula general (I) que inhiben el receptor P2X3.

El purinoceptor 3 P2X es una proteína que en humanos está codificada por el gen P2RX3 (Garcia–Guzman M, Stuhmer W, Soto F (Sep 1997). "Molecular characterization and pharmacological properties of the human P2X3 purinoceptor". Brain Res Mol Brain Res 47 (1–2): 59–66). El producto de este gen pertenece a la familia de purinoceptores para ATP. Este receptor funciona como un canal iónico activado por ligando y transduce la activación de nociceptores evocada por ATP.

Los purinorreceptores P2X son una familia de canales iónicos activados por ligando que son activados por ATP. Hasta la fecha, se han clonado siete miembros de esta familia, que comprenden P2X1–7 [Burnstock 2013, front Cell Neurosci 7: 227]. Estos canales pueden existir como homómeros y heterómeros [Saul 2013, front Cell Neurosci 7: 250]. Las purinas, tales como ATP, se han reconocido como neurotransmisores importantes y, actuando a través de sus respectivos receptores, han estado implicadas en diversas funciones fisiológicas y fisiopatológicas [Burnstock 1993, Drug Dev Res 28:196–206; Burnstock 2011, Prog Neurobiol 95:229–274; Jiang 2012, Cell Health Cytoskeleton 4:83–101].

Entre los miembros de la familia P2X, en particular, el receptor P2X3 se ha reconocido como un mediador importante de la nocicepción [Burnstock 2013, Eur J Pharmacol 716:24–40; North 2003, J Phyiol 554:301–308; Chizh 2000, Pharmacol Rev 53:553–568]. Se expresa principalmente en los ganglios de la raíz dorsal en un subconjunto de

neuronas sensoriales nociceptivas. Durante la inflamación, la expresión del receptor P2X3 aumenta y se ha descrito que la activación del receptor P2X3 sensibiliza los nervios periféricos [Fabretti 2013, front Cell Neurosci 7: 236].

El papel destacado del receptor P2X3 en la nocicepción se ha descrito en varios modelos animales, incluidos modelos de ratón y rata para el dolor agudo, crónico e inflamatorio. El receptor P2X3 de ratones knock–out muestra una respuesta al dolor reducida [Cockayne 2000, Nature 407:1011–1015; Souslova 2000, Nature 407:1015–1017]. Se ha demostrado que los antagonistas del receptor P2X3 actúan como antinociceptivos en diferentes modelos de dolor y dolor inflamatorio [Ford 2012, Purin Signal 8 (Suppl 1): S3–S26]. También se ha demostrado que el receptor P2X3 integra diferentes estímulos nociceptivos. Se ha demostrado que la hiperalgesia inducida por PGE2, ET–1 y dopamina está mediada por la liberación de ATP y la activación del receptor P2X3 [Prado 2013, Neuropharm 67:252–258; Joseph 2013, Neurosci 232C: 83–89].

Además de su papel destacado en la nocicepción y en las enfermedades relacionadas con el dolor que involucran tanto dolor crónico como agudo, se ha demostrado que el receptor P2X3 está involucrado en afecciones y trastornos genitourinarios, gastrointestinales y respiratorios, incluida la vejiga hiperactiva y la tos crónica [Ford 2013, front Cell Neurosci 7:267; Burnstock 2014, Purin Signal 10(1):3–50]. En estos 2 ejemplos se produce la liberación de ATP de las células epiteliales, que a su vez activa el receptor P2X3 e induce la contracción de los músculos de la vejiga y del pulmón, respectivamente, lo que provoca una evacuación o tos prematura.

Las subunidades P2X3 no solo forman homotrímeros sino también heterotrímeros con subunidades P2X2. Las subunidades P2X3 y las subunidades P2X2 también se expresan en las fibras nerviosas que inervan la lengua, en las papilas gustativas [Kinnamon 2013, front Cell Neurosci 7: 264]. En un entorno fiosológico, los receptores que contienen subunidades P2X3 y/o P2X2 están involucrados en la transmisión del gusto de la lengua (amargo, dulce, salado, umami y ácido). Los datos recientes muestran que si bien el bloqueo del receptor homomérico P2X3 solo es importante para lograr la eficacia anti–nociceptiva, el bloqueo no selectivo tanto del receptor homomérico P2X3 como del receptor heteromérico P2X2/3 conduce a cambios en la percepción del gusto que podrían limitar el uso terapéutico de antagonistas de los receptores P2X3 y P2X2/3 no selectivos [Ford 2014, purines 2014, abstract book p15]. Por lo tanto, los compuestos que diferencian entre los receptores P2X3 y P2X2/3 son muy deseables.

Los compuestos que bloquean tanto la subunidad P2X3 que contiene el canal iónico (homómero P2X3) como el canal iónico compuesto por la subunidad P2X2 y P2X3 (heterotrímero P2X2/3) se denominan antagonistas de los receptores no selectivos P2X3 y P2X2/3 [Ford, Pain Manag 2012]. Los ensayos clínicos PhII demostraron que AF–219, un antagonista de P2X3, provoca alteraciones del gusto en sujetos tratados al afectar la sensación del gusto a través de la lengua [por ejemplo Abdulqawi et al, Lancet 2015; Strand et al, 2015 ACR/ARMP Annual Meeting, Abstract 2240]. Este efecto secundario se ha atribuido al bloqueo de los canales P2X2/3, es decir, el heterotrímero [A. Ford, London 2015 Pain Therapeutics Conference, congress report]. Los animales knock–out deficientes para las subunidades P2X2 y P2X3 muestran una sensación de gusto reducida e incluso una pérdida del gusto [Finger et al, Science 2005], mientras que los knock–outs de única subunidad P2X3 exhiben un cambio leve o nulo en el fenotipo con respecto al gusto. Además, se han descrito 2 poblaciones distintas de neuronas en el ganglio geniculado que expresan las subunidades P2X2 y P2X3 o la subunidad P2X3 sola. En un entorno *in vivo* que evalúa la preferencia de sabor hacia un endulzante artificial a través de un lickómetro, solo se observaron efectos en el sabor a niveles plasmáticos libres muy altos (> 100 μM), lo que indica que las subunidades P2X2 y P2X3 que expresan la población desempeñan un papel más importante en la sensación del gusto que la subunidad P2X3 que expresa la población [Vandenbeuch et al, J Physiol. 2015]. Por lo tanto, como una percepción del gusto modificada tiene efectos profundos en la calidad de vida de los pacientes, se considera que los antagonistas selectivos del receptor homomérico P2X3 son superiores a los antagonistas del receptor no selectivos y se considera que representan una solución al problema del cumplimiento insuficiente del paciente durante el tratamiento crónico, como lo indica el aumento de las tasas de abandono durante los ensayos PhII [Strand et al, 2015 ACR/ARMP Annual Meeting, Abstract 2240 and A. Ford, London 2015 Pain Therapeutics Conference, congress report].

El aumento de la actividad del sistema nervioso simpático (SNS) y los factores neurales simpáticos como la norepinefrina (NE, también conocida como noradrenalina) están involucrados en la génesis de la enfermedad cardiovascular (CVD, por sus siglas en inglés) en general (Grassi et al, Circ Res, 2015, 116 (6): 976–990). Las comorbilidades comunes con insuficiencia cardíaca (HF, por sus siglas en inglés) y CVD también se asocian con un tono simpático aumentado y un tono parasimpático disminuido, lo que se denomina desequilibrio autonómico. En conjunto, los estudios clínicos indican que los pacientes que sufren de desequilibrio autonómico tienen una menor tolerancia al

ejercicio, una mayor incidencia de apneas centrales del sueño, una mayor incidencia de arritmias y una mayor mortalidad (Joyner, J Physiol, 2016, 549 (14): 4009–4013). El desequilibrio autonómico es un predictor independiente de mortalidad en pacientes con HF y CVD independientemente de la etiología de la enfermedad y está causado por una sobreactivación patológica crónica de entradas aferentes como los quimiorreceptores periféricos.

Estudios preclínicos y clínicos recientes han demostrado que el quimiorreflejo periférico corporal carotídeo debe considerarse como un objetivo para las enfermedades cardiovasculares asociadas con el desequilibrio autonómico (Del Rio et al, J Am Coll Cardiol, 2013, 62(25):2422–2430; McBryde et al, Nat Commun, 2013, 4:2395; Niewinsky et al, Int J Cardiol, 2013, 168(3):2506–2509; Paton et al, Hypertension, 2013, 61(1):5–13; Marcus et al, J Physiol, 2014, 592(2):391–408; Del Rio et al, Exp Physiol, 2015, 100(2):136–142). Se ha demostrado hipersensibilidad al quimiorreflejo en modelos animales de CVD con diferentes etiologías que incluyen: modificaciones genéticas, hipoxia crónica intermitente, infarto de miocardio, estimulación ventricular rápida, miocardiopatía genética y sobrecarga de presión.

Se observa una mayor sensibilidad al quimiorreflejo en el 40–60% de los pacientes con HF tratados de manera óptima (Giannoni et al, J Am Coll Cardiol, 2009, 53(21):1975–1980; Niewinski et al, J Card Fail, 2013, 19(6):408–415). La hipersensibilidad quimiorrefleja también se asocia con una mayor prevalencia de control ventilatorio inestable durante la vigilia, insuficiencia ventilatoria durante el ejercicio, trastornos respiratorios relacionados con el sueño, respiración de Cheyne–Stokes, fibrilación auricular persistente y taquicardia ventricular paroxística, y control barorreflejo deficiente de la presión arterial (Ponikowski et al, Circulation. 2001. 104(5):544–549; Corra et al, Circulation, 2006, 113(1):44–50; Giannoni et al, Clin Sci (Lond). 2008. 114(7):489–497; Despas et al, J Hypertens, 2012, 30(4):753–760; Dempsey and Smith, Adv Exp Med Biol. 2014. 758:343–349; Andrade et al, Biomed Res Int. 2015. 467597; Floras and Ponikowski, Eur Heart J, 2015, 36(30):1974–1982b; Grassi et al, Circ Res, 2015, 116(6):976–990).

En el caso de las enfermedades cardiovasculares (CVD, por sus siglas en inglés), la liberación de neurotransmisores, incluida la liberación de ATP de las células glumus de tipo I y tipo II del cuerpo carotídeo (glomus caroticum) está implicada en la respuesta fisiológica a la hipoxia. Estudios recientes (Pijacka et al, Nat Med, 2016, 22 (10): 1151–1159) demuestran que la sobreexpresión de P2X3 en el cuerpo carotídeo de ratas

espontáneamente hipertensas aumenta la activación tónica del quimiorreflejo periférico que conduce a una mayor actividad del sistema nervioso simpático y un desequilibrio autónomo (Pijacka et al, Nat Med, 2016, 22 (10): 1151–1159). Por lo tanto, el bloqueo de P2X3 podría considerarse como una opción de tratamiento para las CVD asociadas con quimiorreflejos periféricos hipersensibles o tónicamente activos.

Los compuestos de benzamida sustituidos con 1,3–tiazol–2–ilo se han descrito en el documento WO2016/091776 A1. Los compuestos descritos en el documento WO2016/091776 A1 muestran una alta inhibición del receptor P2X3 y además selectividad sobre el receptor P2X2/3.

Solicitudes de patente no publicadas adicionales, es decir, PCT/EP2019/062329 y PCT/EP2019/062332, describen el uso de compuestos del documento WO2016/091776 A1 en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y tos crónica.

Sin embargo, el estado de la técnica descrito anteriormente no describe los compuestos de benzamida sustituidos con tiazol específicos de fórmula general (I) de la presente invención como se define en el presente documento o isómeros, enantiómeros, diastereómeros, racematos, hidratos, solvatos o sales de los mismos, o un mezcla de los mismos, como se describe y define en el presente documento, y como se denominará en lo sucesivo como "compuestos de la presente invención", y su actividad farmacológica.

Se ha encontrado ahora, y esto constituye la base de la presente invención, que los compuestos de la presente invención tienen propiedades sorprendentes y ventajosas.

En particular, se ha descubierto sorprendentemente que los compuestos de la presente invención inhiben eficazmente el receptor P2X3 para el que se proporcionan datos en la sección experimental biológica y, por lo tanto, se pueden utilizar para el tratamiento o profilaxis de trastornos neurogénicos, tales como trastornos relacionados con el dolor, por ejemplo. Además de eso, los compuestos de la presente invención se caracterizan por un perfil farmacológico favorable, por ejemplo que tiene además de la eficacia inhibidora en el receptor P2X3 y la selectividad sobre el receptor P2X2/3 cercana a la descrita en la técnica anterior, una solubilidad favorable y/o una estabilidad metabólica adecuada.

Descripción de la Invención

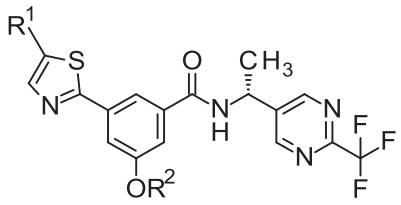
Dado que la disolución, la solubilidad y la permeabilidad intestinal gobiernan la velocidad y el grado de absorción del fármaco de las formas sólidas de dosificación oral, es muy deseable mejorar dichas propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas.

Una solubilidad favorable en el sentido de la presente invención significa una mejor disolución del compuesto a la dosis requerida en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior. La mejora del comportamiento de disolución de los compuestos da como resultado una mejor absorción intestinal y biodisponibilidad oral de dichos compuestos. Una alta biodisponibilidad oral en humanos de más del 70% asegura la administración de compuestos a altas dosis si se desea para lograr un efecto terapéutico.

Una estabilidad metabólica adecuada en microsomas hepáticos en el sentido de la presente invención significa mejores propiedades farmacocinéticas en humanos *in vivo* en términos de una depuración hepática baja que da como resultado una vida media más larga y una exposición más alta de un compuesto con la misma dosis. Una depuración más baja significa una depuración de la sangre humana de menos del 30% del flujo sanguíneo del hígado (menor de aproximadamente 0,4 L/h/kg) que conduce a una biodisponibilidad oral máxima del 70%.

La exposición de un compuesto en términos de su concentración en sangre tiene que estar en el rango de su valor IC80 para lograr un efecto terapéutico en enfermedades, que dependen de la modulación del receptor P2X3 (por ejemplo, dolor). Dicha relación se basa en el supuesto de que cuanto mayor es la estabilidad metabólica, mayor es la vida media de un compuesto para mantener concentraciones sanguíneas eficaces durante el intervalo de dosificación. Por tanto, cuanto mayor sea la vida media del compuesto, menor será la dosis y mayor será el intervalo de tratamiento para el paciente. Una vida media larga en humanos significa más de 12 horas.

De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I)



(I)

en donde

R^1 representa metilo,

R^2 representa alquilo C_3–C_4 sustituido con dos sustituyentes que son iguales o diferentes y seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH y –COOH, o heterocicloalquilo de 5 miembros que tiene un átomo de O y está sustituido en cualquier átomo de carbono con uno o dos sustituyentes que son iguales o diferentes, y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en oxo y OH,

o estereoisómeros, hidratos, solvatos, sales de los mismos o mezclas de los mismos, como se describe y define en el presente documento.

DEFINICIONES

El término "sustituido" significa que uno o más átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado se reemplazan con una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado en las circunstancias existentes. Se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables.

El término "opcionalmente sustituido" significa que el número de sustituyentes puede ser igual o diferente de cero. A menos que se indique lo contrario, es posible que los grupos opcionalmente sustituidos estén sustituidos con tantos sustituyentes opcionales como se puedan acomodar reemplazando un átomo de hidrógeno con un sustituyente que no sea hidrógeno en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible. Comúnmente, es posible que el número de sustituyentes opcionales, cuando estén presentes, sea 1, 2, 3, 4 o 5, en particular 1 o 2.

Como se utiliza en este documento, el término "uno o más", por ejemplo en la definición de los sustituyentes de los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención, significa "1, 2, 3, 4 o 5, particularmente 1 o 2".

Como se utiliza en este documento, un sustituyente oxo representa un átomo de oxígeno, que está unido a un átomo de carbono mediante un doble enlace.

El término "que comprende" cuando se utiliza en la memoria descriptiva incluye "que consiste en".

Si en el presente texto se hace referencia a cualquier elemento como "como se menciona en el presente documento", significa que puede mencionarse en cualquier parte del presente texto.

Los términos mencionados en el presente texto tienen los siguientes significados:

El término "alquilo C_3–C_4" significa un grupo hidrocarburo monovalente saturado, lineal o ramificado que tiene 3 o 4 átomos de carbono, por ejemplo un propilo, isopropilo, butilo, *sec*–butilo, isobutilo, *terc*–butilo, metilpropilo o uno de sus isómeros. En particular, dicho grupo es un grupo butilo. Más en particular, dicho grupo es un grupo metilpropilo e incluso más particularmente un grupo 1–metilpropilo.

El término "heterocicloalquilo de 5 miembros" significa un heterociclo saturado monocíclico con 5 átomos en el anillo en total, que contiene uno o dos heteroátomos O en el anillo.

Dicho grupo heterocicloalquilo, sin estar limitado al mismo, puede ser un tetrahidrofuranilo, 1,3–dioxolanilo, 1,2–oxazolidinilo o 1,3–oxazolidinilo por ejemplo.

Es posible que los compuestos de fórmula general (I) existan como variantes isotópicas. Por lo tanto, la invención incluye una o más variantes isotópicas de los compuestos de fórmula general (I), particularmente compuestos que contienen deuterio de fórmula general (I).

El término "variante isotópica" de un compuesto o reactivo se define como un compuesto que presenta una proporción no natural de uno o más de los isótopos que constituyen dicho compuesto.

El término "variante isotópica del compuesto de fórmula general (I)" se define como un compuesto de fórmula general (I) que presenta una proporción no natural de uno o más de los isótopos que constituyen dicho compuesto.

La expresión "proporción no natural" significa una proporción de dicho isótopo que es superior a su abundancia natural. Las abundancias naturales de isótopos que se aplicarán en este contexto se describen en “Isotopic Compositions of the Elements 1997”, Pure Appl. Chem., 70(1), 217–235, 1998.

Ejemplos de tales isótopos incluyen isótopos estables y radiactivos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como ^{2}H (deuterium), ^{3}H (tritium), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{129}I e ^{131}I, respectivamente.

Con respecto al tratamiento y/o profilaxis de los trastornos especificados en este documento, la variante o variantes isotópicas de los compuestos de fórmula general (I) contienen de modo preferente deuterio ("compuestos que contienen deuterio de fórmula general (I)"). Las variantes isotópicas de los compuestos de fórmula general (I) en las que se incorporan uno o más isótopos radiactivos, tales como ^{3}H o ^{14}C, son

útiles, por ejemplo en estudios de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Estos isótopos son particularmente preferidos por la facilidad de su incorporación y detectabilidad. Los isótopos emisores de positrones tales como ^{18}F o ^{11}C pueden incorporarse en un compuesto de fórmula general (I). Estas variantes isotópicas de los compuestos de fórmula general (I) son útiles para aplicaciones de formación de imágenes *in vivo*. Los compuestos que contienen deuterio y que contienen ^{13}C de fórmula general (I) se pueden utilizar en análisis de espectrometría de masas en el contexto de estudios preclínicos o clínicos.

Las variantes isotópicas de los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar generalmente mediante métodos conocidos por un experto en la técnica, tales como los descritos en los esquemas y/o ejemplos en el presente documento, sustituyendo un reactivo por una variante isotópica de dicho reactivo, de modo preferente para un reactivo que contiene deuterio. Dependiendo de los sitios de deuteración deseados, en algunos casos el deuterio de D_2O puede incorporarse directamente en los compuestos o en reactivos que son útiles para sintetizar dichos compuestos. El gas deuterio también es un reactivo útil para incorporar deuterio en moléculas. La deuteración catalítica de enlaces olefínicos y enlaces acetilénicos es una vía rápida para la incorporación de deuterio. Los catalizadores metálicos (es decir, Pd, Pt y Rh) en presencia de gas deuterio se pueden utilizar para intercambiar directamente deuterio por hidrógeno en grupos funcionales que contienen hidrocarburos. Una variedad de reactivos deuterados y bloques de construcción sintéticos están disponibles comercialmente de compañías tales como, por ejemplo, C/D/N Isotopes, Quebec, Canada; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Andover, MA, USA; and CombiPhos Catalysts, Inc., Princeton, NJ, USA.

El término "compuesto de fórmula general (I) que contiene deuterio" se define como un compuesto de fórmula general (I), en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por uno o más átomos de deuterio y en el que la abundancia de deuterio en cada posición deuterada del compuesto de fórmula general (I) es mayor que la abundancia natural de deuterio, que es aproximadamente 0,015%. Particularmente, en un compuesto que contiene deuterio de fórmula general (I) la abundancia de deuterio en cada posición deuterada del compuesto de fórmula general (I) es superior al 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60 %, 70% u 80%, de modo preferente superior al 90%, 95%, 96% o 97%, incluso de modo más preferente superior al 98% o 99% en dicha o dichas posiciones. Se entiende que la abundancia de deuterio en cada posición deuterada es independiente de la abundancia de deuterio en otra u otras posiciones deuteradas.

La incorporación selectiva de uno o más átomos de deuterio en un compuesto de fórmula general (I) puede alterar las propiedades fisicoquímicas (como por ejemplo la acidez [C. L. Perrin, et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 4490], basicity [C. L. Perrin et al., J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 9641], lipophilicity [B. Testa et al., Int. J. Pharm., 1984, 19(3), 271]) y/o el perfil metabólico de la molécula y puede dar lugar a cambios en la proporción de compuesto original a metabolitos o en las cantidades de metabolitos formados. Tales cambios pueden dar como resultado ciertas ventajas terapéuticas y, por lo tanto, pueden ser preferidos en algunas circunstancias. Se ha informado de tasas reducidas de metabolismo y cambio metabólico, donde se cambia la proporción de metabolitos (A. E. Mutlib y col., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). Estos cambios en la exposición al fármaco original y sus metabolitos pueden tener consecuencias importantes con respecto a la farmacodinámica, la tolerabilidad y la eficacia de un compuesto de fórmula general (I) que contiene deuterio. En algunos casos, la sustitución de deuterio reduce o elimina la formación de un metabolito no deseado o tóxico y mejora la formación de un metabolito deseado (por ejemplo, Nevirapine: A. M. Sharma et al., Chem. Res. Toxicol., 2013, 26, 410; Efavirenz: A. E. Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). En otros casos, el efecto principal de la deuteración es reducir la tasa de depuración sistémica. Como resultado, aumenta la vida media biológica del compuesto. Los posibles beneficios clínicos incluirían la capacidad de mantener una exposición sistémica similar con niveles máximos disminuidos y niveles mínimos aumentados. Esto podría resultar en menores efectos secundarios y una mayor eficacia, dependiendo de la relación farmacocinética/farmacodinámica del compuesto en particular. ML–337 (C. J. Wenthur et al., J. Med. Chem., 2013, 56, 5208) y Odanacatib (K. Kassahun et al., documento WO2012/112363) son ejemplos de este efecto de deuterio. Se han notificado otros casos en los que la reducción de las tasas de metabolismo da como resultado un aumento de la exposición al fármaco sin cambiar la tasa de depuración sistémica (por ejemplo, Rofecoxib: F. Schneider et al., Arzneim. Forsch. / Drug. Res., 2006, 56, 295; Telaprevir: F. Maltais et al., J. Med. Chem., 2009, 52, 7993). Los medicamentos deuterados que muestran este efecto pueden tener requisitos de dosificación reducidos (por ejemplo, menor número de dosis o dosis más bajas para lograr el efecto deseado) y/o pueden producir cargas de metabolitos más bajas.

Un compuesto de fórmula general (I) puede tener múltiples sitios potenciales de ataque para el metabolismo. Para optimizar los efectos descritos anteriormente sobre las propiedades fisicoquímicas y el perfil metabólico, se pueden seleccionar compuestos que contienen deuterio de fórmula general (I) que tienen un patrón determinado de uno

o más intercambios deuterio–hidrógeno. En particular, el átomo o átomos de deuterio del o de los compuestos que contiene deuterio de fórmula general (I) están unidos a un átomo de carbono y/o están ubicados en esas posiciones del compuesto de fórmula general (I), que son sitios de ataque para metabolizar enzimas tales como por ejemplo citocromo P_{450}.

Cuando se utiliza en el presente documento la forma plural de la palabra compuestos, sales, polimorfos, hidratos, solvatos y similares, se entiende también un único compuesto, sal, polimorfo, isómero, hidrato, solvato o similar.

Por "compuesto estable" o "estructura estable" se entiende un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

Los compuestos de la presente invención contienen opcionalmente uno o más centros asimétricos, dependiendo de la ubicación y naturaleza de los diversos sustituyentes deseados. Es posible que estén presentes uno o más átomos de carbono asimétricos en la configuración (R) o (S), lo que puede dar como resultado mezclas racémicas en el caso de un solo centro asimétrico, y mezclas diastereoisómeras en el caso de múltiples centros asimétricos. En ciertos casos, es posible que también esté presente la asimetría debido a la rotación restringida alrededor de un enlace dado, por ejemplo, el enlace central contiguo a dos anillos aromáticos sustituidos de los compuestos especificados.

Los compuestos preferidos son aquellos que producen la actividad biológica más deseable. Los isómeros y estereoisómeros separados, puros o parcialmente purificados o las mezclas racémicas o diastereoméricas de los compuestos de la presente invención también se incluyen dentro del alcance de la presente invención. La purificación y la separación de tales materiales se pueden lograr mediante técnicas estándar conocidas en la técnica.

Los isómeros ópticos pueden obtenerse mediante resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procesos convencionales, por ejemplo, mediante la formación de sales diastereoisoméricas utilizando un ácido o base ópticamente activos o la formación de diastereoisómeros covalentes. Ejemplos de ácidos apropiados son el ácido tartárico, diacetiltartárico, ditoluoiltartárico y canforsulfónico. Las mezclas de diastereoisómeros se pueden separar en sus diastereoisómeros individuales basándose en sus diferencias físicas y/o químicas mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccionada. A continuación, las bases o ácidos ópticamente activos se liberan de las sales diastereoméricas separadas. Un

proceso diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de cromatografía quiral (por ejemplo, columnas de HPLC que utilizan una fase quiral), con o sin derivatización convencional, elegida de manera óptima para maximizar la separación de los enantiómeros. Las columnas de HPLC adecuadas que utilizan una fase quiral están disponibles comercialmente, tales como las fabricadas por Daicel, por ejemplo, Chiracel OD y Chiracel OJ, por ejemplo, entre muchas otras, que son todas rutinariamente seleccionables. También son útiles las separaciones enzimáticas, con o sin derivatización. Los compuestos ópticamente activos de la presente invención también se pueden obtener mediante síntesis quirales utilizando materiales de partida ópticamente activos.

Para distinguir los diferentes tipos de isómeros entre sí, se hace referencia a la Sección E de las Reglas de la IUPAC (Pure Appl Chem 45, 11–30, 1976).

La presente invención incluye todos los estereoisómeros posibles de los compuestos de la presente invención como estereoisómeros individuales o como cualquier mezcla de dichos estereoisómeros, por ejemplo Isómeros (R) o (S), en cualquier proporción. Aislamiento de un solo estereoisómero, por ejemplo un solo enantiómero o un solo diastereoisómero, de un compuesto de la presente invención se logra mediante cualquier método adecuado del estado de la técnica, tal como cromatografía, especialmente cromatografía quiral, por ejemplo.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir como N–óxidos, que se definen porque al menos un nitrógeno de los compuestos de la presente invención se oxida. La presente invención incluye todos estos N–óxidos posibles.

La presente invención también cubre formas útiles de los compuestos de la presente invención, tales como hidratos, solvatos, profármacos, sales, en particular sales farmacéuticamente aceptables y/o coprecipitados.

Los compuestos de la presente invención pueden existir como hidrato o como solvato, en donde los compuestos de la presente invención contienen solventes polares, en particular agua, metanol o etanol, por ejemplo, como elemento estructural de la red cristalina de los compuestos. Es posible que la cantidad de solventes polares, en particular agua, exista en una relación estequiométrica o no estequiométrica. En el caso de solvatos estequiométricos, por ejemplo son posibles un hidrato, hemi–, (semi–), mono–, sesqui–, di–, tri–, tetra–, penta–, etc. solvatos o hidratos, respectivamente. La presente invención incluye todos estos hidratos o solvatos.

Además, es posible que los compuestos de la presente invención existan en forma libre, por ejemplo como una base libre, o como un ácido libre, o como un zwiterión, o

existir en forma de sal. Dicha sal puede ser cualquier sal, ya sea una sal de adición orgánica o inorgánica, particularmente cualquier sal de adición orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable, que se utiliza habitualmente en farmacia, o que se utiliza, por ejemplo, para aislar o purificar los compuestos de la presente invención.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de adición de ácido orgánico o inorgánico de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, véase SM Berge, *et al*. "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1–19.

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de los compuestos de la presente invención puede ser, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la presente invención que porta un átomo de nitrógeno, en una cadena o en un anillo, por ejemplo, que es suficientemente básico, tal como una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico, o "ácido mineral", tal como el ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfámico, bisulfúrico, fosfórico o nítrico, por ejemplo, o con un ácido orgánico, tal como ácido fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoracético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, láurico, benzoico, salicílico, 2–(4–hidroxibenzoil)–benzoico, alcanfórico, cinámico, ciclopentanopropiónico, diglucónico, 3–hidroxi–2–naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico, 3–fenilpropiónico, piválico, 2–hidroxietansulfónico, itacónico, trifluormetansulfónico, dodecilsulfúrico, etanosulfónico, bencenosulfónico, para–toluenosulfónico, metanosulfónico, 2–naftalensulfónico, naftalinodisulfónico, canforsulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, adípico, algínico, maleico, fumárico, D–glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico o tiocianico, por ejemplo.

Además, otra sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la presente invención que sea suficientemente ácida, es una sal de metal alcalino, por ejemplo, una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo una sal de calcio, magnesio o estroncio, o una sal de aluminio o zinc, o una sal de amonio derivada de amoníaco o de una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, como etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, dimetilaminoetanol, dietilaminoetanol, tris(hidroximetil) aminometano,procaína, dibencilamina, *N*–metilmorfolina, arginina, lisina, 1,2–etilendiamina, *N*–metilpiperidina, *N*–metil–glucamina, *N,N*–dimetil–glucamina, *N*–etil–glucamina, 1,6–hexanodiamina, glucosamina, sarcosina, serinol, 2–amino–1,3–propanodiol, 3–amino–1,2–propanodiol, 4–amino–1,2,3–butanotriol o una sal con un

ion de amonio cuaternario que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, tales como tetrametilamonio, tetraetilamonio, tetra(*n*–propil)amonio, tetra(*n*–butil)amonio, *N*–bencil–*N,N,N*–trimetil–amonio, colina o benzalconio.

Los expertos en la técnica reconocerán además que es posible preparar sales de adición de ácido de los compuestos reivindicados mediante la reacción de los compuestos con el ácido orgánico o inorgánico apropiado mediante cualquiera de varios métodos conocidos. Alternativamente, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos de los compuestos ácidos de la presente invención se preparan haciendo reaccionar los compuestos de la presente invención con la base apropiada mediante una variedad de métodos conocidos.

La presente invención incluye todas las sales posibles de los compuestos de la presente invención como sales simples, o como cualquier mezcla de dichas sales, en cualquier proporción.

En el presente texto, en particular en la Sección Experimental, para la síntesis de intermediarios y de ejemplos de la presente invención, cuando un compuesto se menciona como una forma de sal con la base o ácido correspondiente, la composición estequiométrica exacta de dicha forma de sal, que se obtiene por el proceso de preparación y/o purificación respectivo, es, en la mayoría de los casos, desconocido.

A menos que se especifique lo contrario, los sufijos de los nombres químicos o fórmulas estructurales relacionadas con las sales, tales como "clorhidrato", "trifluoracetato", "sal de sodio" o "x HCl", "x CF_3COOH", "x Na^+", por ejemplo, significan una forma de sal, cuya estequiometría de la sal no se especifica.

Esto se aplica análogamente a los casos en los que se han obtenido intermediarios de síntesis o compuestos de ejemplo o sus sales, mediante los procesos de preparación y/o purificación descritos, como solvatos, tales como hidratos, con (si se define) composición estequiométrica desconocida.

Como se utiliza en este documento, el término "éster hidrolizable *in vivo*" significa un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la presente invención que contiene un grupo carboxi o hidroxi, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo humano o animal para producir el ácido o alcohol principal. Los ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para carboxi incluyen, por ejemplo, alquilo, cicloalquilo y fenilalquilo opcionalmente sustituido, en particular ésteres de bencilo, ésteres de alcoximetilo C_1–C_6, por ejemplo ésteres de metoximetilo, alcanoiloximetilo C_1–C_6, por ejemplo ésteres de pivaloiloximetilo, ftalidilo, ésteres de cicloalcoxi C_3–C_8–carboniloxi– alquilo C_1–C_6, por ejemplo 1–ciclohexilcarboniloxietilo;

ésteres de 1,3–dioxolen–2–onilmetilo, por ejemplo 5–metil–1,3–dioxolen–2–onilmetilo; y ésteres de alcoxicarboniloxietilo C_1–C_6, por ejemplo 1–metoxicarboniloxietilo, siendo posible que dichos ésteres se formen en cualquier grupo carboxi en los compuestos de la presente invención.

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la presente invención que contiene un grupo hidroxi incluye ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato y éteres de [alpha]–aciloxialquilo y compuestos relacionados que, como resultado de la hidrólisis *in vivo* de la descomposición del éster para proporcionar el grupo hidroxi principal. Los ejemplos de éteres de [alpha]–aciloxialquilo incluyen acetoximetoxi y 2,2–dimetilpropioniloximetoxi. Una selección de grupos formadores de ésteres hidrolizables *in vivo* para hidroxi incluye alcanoílo, benzoílo, fenilacetilo y benzoílo y fenilacetilo sustituidos, alcoxicarbonilo (para proporcionar ésteres de carbonato de alquilo), dialquilcarbamoílo y N–(dialquilaminoetil)–N–alquilcarbamoílo (para proporcionar carbamatos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo. La presente invención cubre todos estos ésteres.

Además, la presente invención incluye todas las posibles formas cristalinas, o polimorfos, de los compuestos de la presente invención, ya sea como polimorfo simple o como una mezcla de más de un polimorfo, en cualquier proporción.

Además, la presente invención también incluye profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención. El término "profármacos" designa aquí compuestos que por sí mismos pueden ser biológicamente activos o inactivos pero que se convierten (por ejemplo, metabólica o hidrolíticamente) en compuestos de acuerdo con la invención durante su tiempo de residencia en el cuerpo.

De acuerdo con una segunda forma de realización del primer aspecto, la invención cubre compuestos de la fórmula (I) en donde R^1 representa metilo,

y estereoisómeros, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

De acuerdo con una tercera forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), *supra*, en la que R^2 representa alquilo C_4 sustituido con dos grupos de OH, o heterocicloalquilo de 5 miembros que tiene un átomo de O y sustituido en cualquier átomo de carbono con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes, y seleccionados del grupo oxo y OH,

y estereoisómeros, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

De acuerdo con una forma de realización adicional del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), *supra*, en la que R^2 representa alquilo C_3 sustituido de manera idéntica o diferente con dos grupos de OH o –COOH, o heterocicloalquilo de 5 miembros que tiene un átomo de O y sustituido en cualquier átomo de carbono con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes, y seleccionados del grupo que consiste en oxo y OH,

y estereoisómeros, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

De acuerdo con una forma de realización adicional del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), *supra*, en la que R^2 representa alquilo C_3 sustituido con OH y COOH,

y estereoisómeros, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

De acuerdo con una forma de realización adicional del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), *supra*, en la que R^2 representa alquilo C_4 sustituido con dos grupos OH,

y estereoisómeros, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

De acuerdo con una forma de realización adicional del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), *supra*, en la que R^2 representa

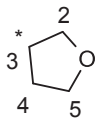
$–CH(CH_2OH)(CH_2)_2OH$,

y estereoisómeros, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

De acuerdo con una forma de realización adicional del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), *supra*, en la que R^2 representa tetrahidrofuranilo sustituido en cualquier átomo de carbono con uno o dos sustituyentes que son iguales o diferentes, y seleccionados entre los grupo oxo y OH,

y estereoisómeros, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

De acuerdo con una forma de realización adicional del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), *supra*, en donde R^2 representa un grupo tetrahidrofuranilo de la fórmula (II)



(II),

opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con un OH, y

* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula a través del átomo de oxígeno, supra,

y estereoisómeros, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

De acuerdo con una forma de realización adicional del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), supra, en donde R^2 representa un grupo tetrahidrofuranilo de la fórmula (II) sustituido con OH en el átomo de carbono 5 de dicho grupo tetrahidrofuranilo,

y estereoisómeros, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

De acuerdo con una forma de realización adicional del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), *supra*, en donde:

R^1 representa metilo y

R^2 representa tetrahidrofuranilo sustituido en cualquier átomo de carbono con un OH,

y estereoisómeros, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

De acuerdo con una forma de realización adicional del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), supra, en donde:

R^1 representa metilo y

R^2 representa tetrahidrofuranilo sustituido con OH en el átomo de carbono 5,

y estereoisómeros, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

De acuerdo con una forma de realización adicional del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), supra, en donde:

R^1 representa metilo y

R^2 representa $CH(CH_2OH)(CH_2)_2OH$,

y estereoisómeros, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

De acuerdo con una forma de realización adicional del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), supra, en donde:

R^1 representa metilo y

R^2 representa $CH(CH_2OH)(CH_2COOH)$,

y estereoisómeros, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

En una forma de realización adicional particular del primer aspecto, la presente invención cubre combinaciones de dos o más de las formas de realización mencionadas anteriormente bajo el encabezado "formas de realización adicionales del primer aspecto de la presente invención".

La presente invención cubre cualquier subcombinación dentro de cualquier forma de realización o aspecto de la presente invención de compuestos de fórmula general (I), *supra*.

La presente invención cubre cualquier subcombinación dentro de cualquier forma de realización o aspecto de la presente invención de compuestos intermediarios de la fórmula general.

La presente invención cubre los compuestos de la fórmula general (I) que se describen en la sección de Ejemplos de este texto, más adelante.

Los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general (I) se pueden preparar a partir del compuesto (III). La síntesis del compuesto (III), es decir, 3–(5–Metil–1,3–tiazol–2–il)–5–[(3R)–tetrahidrofuran–3–iloxi]–N–{(1R)–1–[2–(trifluor–metil)pirimidin–5–il]etil}benzamida, se describe en el documento WO2016/091776 A1.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar mediante manipulación química o microbiológica directa del compuesto (III), como se muestra en el esquema 1.

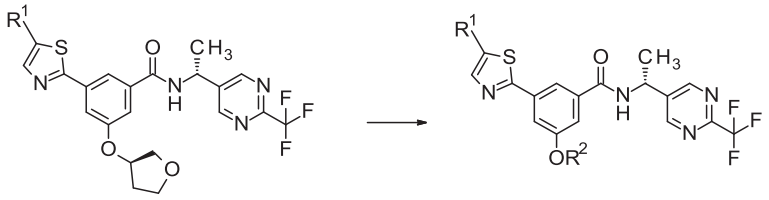
Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (I), en donde R2 tiene el significado de un heterocicloalquilo de 5 miembros que tiene un átomo de O y opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con uno o dos sustituyentes que son iguales o diferentes, y seleccionados independientemente del grupo que consta de oxo y OH, y en donde R^1 tiene el significado de metilo o –COOH, se puede producir agitando un hidroperóxido orgánico con el compuesto (III) en presencia de tricloruro de hierro en un solvente tal como piridina.

Alternativamente, los métodos descritos en el documento WO2016/091776 A1 se pueden aplicar para producir compuestos de la fórmula general (I).

Además, los compuestos de la fórmula (I) en donde R^2 tiene el significado de alquilo C_3–C_4 opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH y –COOH, se pueden producir mediante incubación del compuesto (III) con Actinobacteria en medio de crecimiento microbiológico a temperaturas entre 25 y 30°C.

El esquema y los procedimientos descritos a continuación ilustran vías sintéticas para los compuestos de la fórmula general (I) de la invención y no se pretende que sean limitantes. En los párrafos siguientes se describen ejemplos específicos.

En el esquema 1 se describen dos vías para la preparación de compuestos de la fórmula general (I).



(III) (I)

Esquema 1: *Vía para la preparación de compuestos de la fórmula general (I) en donde R^1 tiene el significado dado para la fórmula general (I), supra:*

a) preparación de compuestos de fórmula (I) con R^2 que tiene el significado de alquilo C_3–C_4 opcionalmente sustituido con dos sustituyentes que son iguales o diferentes y seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH y –COOH mediante síntesis microbiológica con Streptomyces en medio de crecimiento a temperaturas entre 25 y 30°C.

b) preparación de compuestos de la fórmula (I) con R^2 que tiene el significado de heterocicloalquilo de 5 miembros que tiene un átomo de O y está sustituido en cualquier átomo de carbono con uno o dos sustituyentes que son iguales o

diferentes, y seleccionados independientemente del grupo que consiste en síntesis química de oxo y OH con tricloruro de hierro (III) en combinación con hidroperóxido de terc–butilo en piridina.

De acuerdo con un segundo aspecto, la presente invención cubre métodos para preparar compuestos de fórmula general (I) como se definió anteriormente, cultivar un microorganismo en un medio de cultivo, incubar este cultivo con un compuesto de la fórmula general (III) y aislar el compuesto formado de la fórmula general (I) del medio.

De acuerdo con una forma de realización adicional del segundo aspecto, la presente invención cubre métodos de preparación de compuestos de la fórmula general (I) como se definió anteriormente, comprendiendo dichos métodos la etapa de cultivo de Actinobacteria como microorganismo en un medio de cultivo, incubando este cultivo con un compuesto de la fórmula general (III) y aislar del medio el compuesto formado de la fórmula general (I).

De acuerdo con una forma de realización adicional del segundo aspecto, la presente invención cubre métodos de preparación de compuestos de la fórmula general (I) como se definió anteriormente, comprendiendo dichos métodos la etapa de cultivo de bacterias *Streptomyces* como microorganismo en un medio de cultivo, incubando este cultivo con un compuesto de la fórmula general (III) y aislar del medio el compuesto formado de la fórmula general (I).

De acuerdo con una forma de realización adicional del segundo aspecto, la presente invención cubre métodos de preparación de compuestos de la fórmula general (I) como se definió anteriormente, comprendiendo dichos métodos la etapa de cultivo de *Streptomyces roseochromogenus* como microorganismo en un medio de cultivo, incubando este cultivo con un compuesto de fórmula general (III) y aislar el compuesto formado de la fórmula general (I) del medio.

De acuerdo con una forma de realización adicional del segundo aspecto, la presente invención cubre métodos de preparación de compuestos de la fórmula general (I) como se definió anteriormente, comprendiendo dichos métodos la etapa de cultivo de *Streptomyces albulus* como microorganismo en un medio de cultivo, incubando este cultivo con un compuesto de la fórmula general (III) y aislar del medio el compuesto formado de la fórmula general (I).

Los compuestos de la fórmula general (I) de la presente invención se pueden convertir en cualquier sal, de modo preferente sales farmacéuticamente aceptables, como se

describe en el presente documento, mediante cualquier método conocido por el experto en la técnica. De forma similar, cualquier sal de un compuesto de la fórmula general (I) de la presente invención se puede convertir en el compuesto libre mediante cualquier método conocido por el experto en la técnica.

Los compuestos de la fórmula general (I) de la presente invención demuestran un valioso espectro de acción farmacológica y un perfil farmacocinético si están respaldados por datos, los cuales no podrían haberse predicho. Se ha descubierto sorprendentemente que los compuestos de la presente invención inhiben eficazmente el receptor P2X3 y, por tanto, es posible que dichos compuestos se utilicen para el tratamiento o profilaxis de enfermedades, de modo preferente trastornos neurogénicos en seres humanos y animales.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para inhibir, bloquear, reducir, disminuir, etc., el mecanismo farmacológico. Este método comprende administrar a un mamífero que lo necesite, incluido un ser humano, una cantidad de un compuesto de esta invención o una sal, isómero, metabolito, hidrato, solvato o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; que es eficaz para tratar el trastorno.

En particular, los compuestos de la presente invención son adecuados para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos neurogénicos como enfermedades genitourinarias, gastrointestinales, respiratorias, cardiovasculares asociadas con el desequilibrio autonómico causado por una mayor sensibilidad a los quimiorreceptores y enfermedades, afecciones y trastornos relacionados con el dolor.

Por tanto, los compuestos de la invención se pueden utilizar en medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de las siguientes enfermedades:

- enfermedades ginecológicas y síntomas relacionados seleccionados del grupo que consiste en dismenorrea (dismenorrea primaria y secundaria), dispareunia, endometriosis, adenomiosis, dolor asociado a endometriosis, proliferación asociada a endometriosis, hipersensibilidad pélvica y síntomas asociados a la endometriosis, en donde dichos síntomas son en particular disuria o disquecia;

- estados de enfermedad del tracto urinario y síntomas relacionados seleccionados del grupo que consiste en obstrucción de la salida de la vejiga, condiciones de incontinencia urinaria, capacidad reducida de la vejiga, mayor frecuencia de micción, incontinencia de urgencia, incontinencia de esfuerzo, hiperreactividad de la vejiga, hipertrofia prostática benigna, hiperplasia prostática, prostatitis, hiperreflexia del detrusor, hipersensibilidad pélvica, uretritis, prostatitis, prostatodinia, cistitis, cistitis intersticial, hipersensibilidad de

la vejiga idiopática, vejiga hiperactiva y síntomas relacionados con la vejiga hiperactiva en donde dichos síntomas son aumento de la frecuencia urinaria, nicturia, urgencia urinaria o incontinencia de urgencia;

- dolor seleccionado del grupo que consiste en dolor agudo, crónico, inflamatorio y neuropático;
- dolor inflamatorio seleccionado del grupo que consiste en dolor lumbar dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, periodontitis, dolor premenstrual, dolor asociado con endometriosis, dolor asociado con enfermedades fibróticas, dolor central, dolor debido al síndrome de ardor bucal, dolor debido a quemaduras, dolor debido a migraña, dolores de cabeza en racimo, dolor debido a lesión nerviosa, dolor debido a neuritis, neuralgias, dolor debido a intoxicación, dolor debido a lesión isquémica, dolor debido a cistitis intersticial, dolor por cáncer, dolor debido a infecciones virales, parasitarias o bacterianas, dolor debido a una lesión nerviosa traumática, dolor debido a lesiones postraumáticas (incluidas fracturas y lesiones deportivas), dolor debido a la neuralgia del trigémino, dolor asociado con la neuropatía de fibras pequeñas, dolor asociado con la neuropatía diabética, neuralgia posherpética, lumbalgia crónica dolor, dolor de cuello, dolor de miembro fantasma, síndrome de dolor pélvico, dolor pélvico crónico, dolor de neuroma, síndrome de dolor regional complejo, dolor asociado con distensión gastrointestinal, dolor artrítico crónico y neuralgias relacionadas, y dolor asociado con cáncer, dolor resistente a la morfina, dolor asociado con quimioterapia, VIH y neuropatía inducida por tratamiento del VIH; y dolor asociado con enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en hiperalgesia, alodinia, trastornos funcionales del intestino (como el síndrome del intestino irritable) y artritis (como osteoartritis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante);
- enfermedades o trastornos asociados al dolor seleccionados del grupo que consiste en hiperalgesia, alodinia, trastornos funcionales del intestino (incluido el síndrome del intestino irritable), gota, artritis (que incluye osteoartritis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante), síndrome de boca ardiente, quemaduras, migraña o dolores de cabeza en racimo , lesión nerviosa, lesión nerviosa traumática, lesiones postraumáticas (incluidas fracturas y lesiones deportivas), neuritis, neuralgias, intoxicación, lesión isquémica, cistitis intersticial, cáncer, neuralgia del trigémino, neuropatía de fibras pequeñas, neuropatía diabética, artritis crónica y neuralgias relacionadas, neuropatía

inducida por el tratamiento del VIH y el VIH, prurito, alteración de la cicatrización de heridas y enfermedad del esqueleto, incluida la degeneración de las articulaciones;

- Epilepsia, convulsiones parciales y generalizadas;
- Trastornos respiratorios seleccionados del grupo que consiste en trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC), asma, broncoespasmo, fibrosis pulmonar, tos aguda y tos crónica, incluida la tos crónica idiopática y refractaria crónica;
- Trastornos gastrointestinales seleccionados del grupo que consiste en síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria del intestino (EII), cólico biliar y otros trastornos biliares, cólico renal, SII con diarrea dominante, reflujo gastroesofágico, distensión gastrointestinal y enfermedad de Crohn;
- Trastornos neurodegenerativos seleccionados del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, isquemia cerebral y lesión cerebral traumática;
- trastornos respiratorios, respiración de Cheyne Stokes, apnea del sueño central y obstructiva, enfermedad cardiovascular, hipertensión, hipertensión resistente e insuficiencia cardíaca, que se asocian con un desequilibrio autonómico causado por una mayor sensibilidad a los quimiorreceptores
- infarto de miocardio, trastornos de los lípidos;
- prurito.

La presente invención también proporciona métodos para tratar trastornos neurogénicos, en particular para el tratamiento de las enfermedades y trastornos mencionados anteriormente.

Estos trastornos se han caracterizado bien en humanos, pero también existen con una etiología similar en otros mamíferos y pueden tratarse administrando composiciones farmacéuticas de la presente invención.

El término "tratar" o "tratamiento" como se utiliza en el presente texto se utiliza convencionalmente, por ejemplo, el manejo o cuidado de un sujeto con el propósito de combatir, aliviar, reducir, aliviar, mejorar la condición de una enfermedad o trastorno, tal como como trastornos o enfermedades neurogénicas.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en terapia y prevención, es decir, profilaxis, de enfermedades, afecciones y trastornos neurogénicos.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en particular en la terapia y prevención, es decir, profilaxis, de enfermedades genitourinarias, gastrointestinales, respiratorias, cardiovasculares asociadas con el desequilibrio autonómico causado por una mayor sensibilidad a los quimiorreceptores y enfermedades, afecciones y trastornos relacionados con el dolor.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), como se describió anteriormente, o estereoisómeros, hidratos, solvatos, sales de los mismos, particularmente sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o mezclas de los mismos, para uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades, en particular trastornos neurogénicos.

La actividad farmacéutica de los compuestos de acuerdo con la invención puede explicarse por su actividad como inhibidores de P2X3.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre el uso de compuestos de la fórmula general (I), como se describió anteriormente, o estereoisómeros, hidratos, solvatos y sales de los mismos, particularmente sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o mezclas de los mismos, para el tratamiento o profilaxis de enfermedades, en particular trastornos neurogénicos, particularmente de enfermedades genitourinarias, gastrointestinales, respiratorias, cardiovasculares asociadas con un desequilibrio autonómico causado por una mayor sensibilidad a los quimiorreceptores y enfermedades, afecciones y trastornos relacionados con el dolor.

El término "enfermedad, afección y trastorno genitourinario", como se utiliza en el presente texto, se utiliza convencionalmente, por ejemplo, para enfermedades, afecciones y trastornos del sistema genitourinario. En particular, se utiliza en el presente texto para enfermedades de los órganos pélvicos femeninos, trastornos del tracto genital femenino y enfermedades del sistema urinario. En otras palabras, el término "enfermedad, afección y trastorno genitourinario", como se utiliza en el presente texto, se utiliza convencionalmente, por ejemplo, para enfermedades, afecciones y trastornos ginecológicos y del tracto urinario.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre el uso de un compuesto de la fórmula (I), descrito anteriormente, o un estereoisómero, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla del mismo, para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades, en particular de enfermedades ginecológicas, en particular dismenorrea (dismenorrea primaria y secundaria), dispareunia, endometriosis, adenomiosis, dolor

asociado a endometriosis, proliferación asociada a endometriosis, hipersensibilidad pélvica y síntomas asociados a endometriosis, donde dichos síntomas son en particular disuria o disquecia.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre el uso de compuestos de la fórmula general (I), como se describió anteriormente, o estereoisómeros, hidratos, solvatos y sales de los mismos, particularmente sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o mezclas de los mismos, en un método de tratamiento o profilaxis de enfermedades, en particular estados patológicos del tracto urinario, particularmente obstrucción de la salida de la vejiga, condiciones de incontinencia urinaria, capacidad reducida de la vejiga, mayor frecuencia de la micción, incontinencia de urgencia, incontinencia de esfuerzo, hiperreactividad de la vejiga, hipertrofia prostática benigna, hiperplasia prostática, prostatitis, hiperreflexia del detrusor, hipersensibilidad pélvica, uretritis, prostatitis, prostatodinia, cistitis, cistitis intersticial, hipersensibilidad vesical idiopática, vejiga hiperactiva y síntomas relacionados con la vejiga hiperactiva en donde dichos síntomas son aumento de la frecuencia urinaria, nicturia, urgencia urinaria o incontinencia de urgencia.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre el uso de un compuesto de la fórmula general (I), como se describió anteriormente, o estereoisómeros, hidratos, solvatos y sales de los mismos, particularmente sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o mezclas de los mismos, para la preparación de una composición farmacéutica, de modo preferente un medicamento, para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades, afecciones y trastornos relacionados con el dolor.

El término "enfermedad, afección y trastorno relacionados con el dolor" o "enfermedad, afección y trastorno asociados con el dolor" y similares a los utilizados en el presente texto se utilizan convencionalmente, por ejemplo, para enfermedades, afecciones y trastornos de dolor agudo, crónico, inflamatorio y neuropático.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre el uso de un compuesto de la fórmula general (I), como se describió anteriormente, o estereoisómeros, hidratos, solvatos y sales de los mismos, particularmente sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o mezclas de los mismos, para la preparación de una composición farmacéutica, de modo preferente un medicamento, para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades, afecciones y trastornos

relacionados con el dolor, en particular trastornos de dolor agudo, crónico, inflamatorio y neuropático, particularmente dolor inflamatorio seleccionado del grupo que consiste en dolor lumbar, quirúrgico dolor, dolor visceral, dolor dental, periodontitis, dolor premenstrual, dolor asociado con endometriosis, dolor asociado con enfermedades fibróticas, dolor central, dolor debido al síndrome de boca ardiente, dolor debido a quemaduras, dolor debido a migraña, dolores de cabeza en racimo, dolor debido a lesión nerviosa, dolor debido a neuritis, neuralgias, dolor debido a intoxicación, dolor debido a lesión isquémica, dolor debido a cistitis intersticial, dolor por cáncer, dolor debido a infecciones virales, parasitarias o bacterianas, dolor debido a una lesión nerviosa traumática, dolor debido a lesiones postraumáticas (incluidas fracturas y lesiones deportivas), dolor debido a la neuralgia del trigémino, dolor asociado con la neuropatía de fibras pequeñas, dolor asociado con la neuropatía diabética, neuralgia posherpética, dolor lumbar crónico, dolor de cuello, dolor de miembro fantasma, síndrome de dolor pélvico, dolor pélvico crónico, dolor neuroma, síndrome de dolor regional complejo, dolor asociado con distensión gastrointestinal, dolor artrítico crónico y neuralgias relacionadas, y dolor asociado con cáncer, dolor resistente a la morfina, dolor asociado con la quimioterapia, VIH y neuropatía inducida por el tratamiento del VIH; y dolor asociado con enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en hiperalgesia, alodinia, trastornos funcionales del intestino (como síndrome del intestino irritable) y artritis (como osteoartritis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante).

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre el uso de un compuesto de la fórmula general (I), como se describió anteriormente, o estereoisómeros, hidratos, solvatos y sales de los mismos, particularmente sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o mezclas de los mismos, para la preparación de una composición farmacéutica, de modo preferente un medicamento, para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades, en particular de trastornos respiratorios, en particular trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC), asma, broncoespasmo, fibrosis pulmonar, tos aguda y tos crónica, incluida la tos crónica idiopática y tos crónica refractaria.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre el uso de un compuesto de la fórmula general (I), como se describió anteriormente, o estereoisómeros, hidratos, solvatos y sales de los mismos, particularmente sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o mezclas de los mismos, para la preparación de una composición farmacéutica, de modo preferente un medicamento, para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades, en particular de trastornos

gastrointestinales, particularmente síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria del intestino (EII), cólico biliar y otros trastornos biliares, cólico renal, diarrea–SII dominante, reflujo gastroesofágico, distensión gastrointestinal y enfermedad de Crohn.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre el uso de un compuesto de la fórmula general (I), como se describió anteriormente, o estereoisómeros, hidratos, solvatos y sales de los mismos, particularmente sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o mezclas de los mismos, para la preparación de una composición farmacéutica, de modo preferente un medicamento, para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades, en particular para el tratamiento de trastornos respiratorios, respiración de Cheyne Stokes, apnea del sueño central y obstructiva, enfermedad cardiovascular, hipertensión, hipertensión resistente e insuficiencia cardíaca, que están relacionados con una mayor actividad de los receptores P2X3.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre el uso de un compuesto de la fórmula general (I), como se describió anteriormente, o estereoisómeros, hidratos, solvatos y sales de los mismos, particularmente sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o mezclas de los mismos, para la preparación de una composición farmacéutica, de modo preferente un medicamento, para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades, en particular de enfermedades o trastornos asociados al dolor, en particular hiperalgesia, alodinia, trastornos funcionales del intestino (incluido el síndrome del intestino irritable), gota, artritis (incluida la osteoartritis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante), síndrome de boca ardiente, quemaduras, migraña o dolores de cabeza en racimo, lesión nerviosa, lesión nerviosa traumática, lesiones postraumáticas (incluidas fracturas y lesiones deportivas), neuritis, neuralgias, intoxicación, lesión isquémica, cistitis intersticial, cáncer, neuralgia del trigémino, neuropatía de fibras pequeñas, neuropatía diabética, artritis crónica y neuralgias relacionadas, VIH y neuropatía inducida por el tratamiento del VIH, prurito, alteración de la cicatrización de heridas y enfermedad del esqueleto, incluida la degeneración de las articulaciones.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre un método de tratamiento o profilaxis de enfermedades, en particular trastornos neurogénicos,

particularmente enfermedades genitourinarias, gastrointestinales, respiratorias, cardiovasculares asociadas con un desequilibrio autonómico causado por una mayor sensibilidad a los quimiorreceptores y enfermedades, afecciones y trastornos relacionados con el dolor, utilizando una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula general (I), como se describió anteriormente, o estereoisómeros, hidratos, solvatos y sales de los mismos, particularmente sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o mezclas de los mismos.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre composiciones farmacéuticas, en particular un medicamento, que comprende un compuesto de la fórmula general (I), como se describió anteriormente, o un estereoisómero, un tautómero, un N–óxido, un hidrato, un solvato, una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de la misma, y uno o más excipientes), en particular uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Se pueden utilizar procedimientos convencionales para preparar tales composiciones farmacéuticas en formas de dosificación apropiadas.

La presente invención cubre además composiciones farmacéuticas, en particular medicamentos, que comprenden al menos un compuesto de acuerdo con la invención, convencionalmente junto con uno o más excipientes farmacéuticamente adecuados, y su uso para los fines mencionados anteriormente.

Es posible que los compuestos de acuerdo con la invención tengan actividad sistémica y/o local. Para ello, se pueden administrar de forma adecuada, como por ejemplo vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, vaginal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o como un implante o stent.

Para estas vías de administración, es posible que los compuestos de acuerdo con la invención se administren en formas de administración adecuadas.

Para la administración oral, es posible formular los compuestos de acuerdo con la invención en formas de dosificación conocidas en la técnica que liberan los compuestos de la invención de manera rápida y/o modificada, tales como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo, con recubrimientos entéricos o de liberación controlada que se disuelven con retraso o son insolubles), comprimidos, películas/obleas, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda) que se desintegran por vía oral, comprimidos recubiertos de azúcar, gránulos, pellets, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o

soluciones. Es posible incorporar los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfizada y/o disuelta en dichas formas de dosificación.

La administración parenteral puede realizarse evitando una etapa de absorción (por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intracardial, intraespinal o intralumbal) o con inclusión de absorción (por ejemplo, intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas de administración adecuadas para la administración parenteral son, entre otras, preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

Ejemplos que son adecuados para otras vías de administración son formas farmacéuticas para inhalación [entre otros, inhaladores de polvo, nebulizadores], gotas nasales, soluciones nasales, aerosoles nasales; comprimidos/películas/obleas/cápsulas para administración lingual, sublingual o bucal; supositorios; gotas para los ojos, ungüentos para los ojos, baños para los ojos, inserciones oculares, gotas para los oídos, aerosoles para los oídos, polvos para los oídos, enjuagues para los oídos, tampones para los oídos; cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, *mixturae agitandae*), suspensiones lipofílicas, emulsiones, ungüentos, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (como, por ejemplo, parches), leches, pastas, espumas, polvos, implantes o stents.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden incorporarse en las formas de administración indicadas. Esto se puede realizar de una manera conocida *per se* mezclando con excipientes farmacéuticamente adecuados. Los excipientes farmacéuticamente adecuados incluyen, entre otros,

- rellenos y portadores (por ejemplo, celulosa, celulosa microcristalina (tal como, por ejemplo, Avicel®), lactosa, manitol, almidón, fosfato de calcio (tal como, por ejemplo, Di–Cafos®)),
- bases de ungüentos (por ejemplo, vaselina, parafinas, triglicéridos, ceras, cera de lana, alcoholes de cera de lana, lanolina, ungüento hidrófilo, polietilenglicoles),
- bases para supositorios (por ejemplo, polietilenglicoles, manteca de cacao, grasa dura),
- solventes (por ejemplo, agua, etanol, isopropanol, glicerol, propilenglicol, triglicéridos de cadena media, aceites grasos, polietilenglicoles líquidos, parafinas),

- tensioactivos, emulsionantes, dispersantes o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio), lecitina, fosfolípidos, alcoholes grasos (tales como, por ejemplo, Lanette®), ésteres de ácidos grasos de sorbitán (tales como, por ejemplo, Span®), ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitano (tales como, por ejemplo, Tween®), glicéridos de ácidos grasos de polioxietileno (tales como, por ejemplo, Cremophor®), ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, éteres de alcoholes grasos de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de glicerol, poloxámeros (tales como, por ejemplo, Pluronic®),
- buffers, ácidos y bases (por ejemplo, fosfatos, carbonatos, ácido cítrico, ácido acético, ácido clorhídrico, solución de hidróxido de sodio, carbonato de amonio, trometamol, trietanolamina),
- agentes de isotonicidad (por ejemplo, glucosa, cloruro de sodio),
- adsorbentes (por ejemplo, sílices muy dispersas),
- agentes que aumentan la viscosidad, formadores de gel, espesantes y/o aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, almidón, carbómeros, ácidos poliacrílicos (tales como, por ejemplo, Carbopol®); alginatos, gelatina),
- disgregantes (por ejemplo, almidón modificado, carboximetilcelulosa–sodio, almidón glicolato de sodio (como, por ejemplo, Explotab®), polivinilpirrolidona reticulada, croscarmelosa–sodio (como, por ejemplo, AcDiSol®)),
- reguladores de flujo, lubricantes, deslizantes y agentes desmoldantes (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, sílices muy dispersas (como, por ejemplo, Aerosil®)),
- materiales de revestimiento (por ejemplo, azúcar, goma laca) y formadores de películas para películas o membranas de difusión que se disuelven rápidamente o de forma modificada (por ejemplo, polivinilpirrolidonas (como, por ejemplo, Kollidon®), alcohol polivinílico, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, poliacrilatos, polimetacrilatos como, por ejemplo,Eudragit®)),
- materiales de las cápsulas (por ejemplo, gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa),

- polímeros sintéticos (por ejemplo, polilactidas, poliglicólidos, poliacrilatos, polimetacrilatos (como, por ejemplo, Eudragit®), polivinilpirrolidonas (como, por ejemplo, Kollidon®), alcoholes poliviníllicos, acetatos de polivinilo, óxidos de polietileno, polietilenglicoles y sus copolímeros y copolímeros de bloque),
- plastificantes (por ejemplo, polietilenglicoles, propilenglicol, glicerol, triacetina, citrato de triacetilo, ftalato de dibutilo),
- potenciadores de la penetración,
- estabilizadores (por ejemplo, antioxidantes como, por ejemplo, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ascorbato de sodio, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, galato de propilo),
- conservantes (por ejemplo, parabenos, ácido sórbico, tiomersal, cloruro de benzalconio, acetato de clorhexidina, benzoato de sodio),
- colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos como, por ejemplo, óxidos de hierro, dióxido de titanio),
- saborizantes, endulzantes, aromatizantes y/o enmascaradores de olores.

La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica, que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la invención, convencionalmente junto con uno o más excipientes farmacéuticamente adecuados, y a su uso de acuerdo con la presente invención.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención cubre combinaciones farmacéuticas, en particular medicamentos, que comprenden al menos un compuesto de fórmula general (I) de la presente invención y al menos uno o más ingredientes activos adicionales, en particular para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos neurogénicos, en particular de enfermedades genitourinarias, gastrointestinales, respiratorias y cardiovasculares asociadas con un desequilibrio autonómico causado por una mayor sensibilidad a los quimiorreceptores y enfermedades, afecciones y trastornos relacionados con el dolor.

En particular, la presente invención cubre una combinación farmacéutica, que comprende:

- uno o más primeros ingredientes activos, en particular compuestos de la fórmula general (I) como se definió anteriormente, y

- uno o más ingredientes activos adicionales, adecuados para el tratamiento de trastornos neurogénicos, enfermedades genitourinarias, gastrointestinales, respiratorias, cardiovasculares asociadas con el desequilibrio autonómico causado por una mayor sensibilidad a los quimiorreceptores y enfermedades, afecciones y trastornos relacionados con el dolor.

El término "combinación" en la presente invención se utiliza como es conocido por los expertos en la técnica, siendo posible que dicha combinación sea una combinación fija, una combinación no fija o un kit de partes.

Una "combinación fija" en la presente invención se utiliza como conocen los expertos en la técnica y se define como una combinación en la que, por ejemplo, un primer ingrediente activo, tal como uno o más compuestos de la fórmula general (I) de la presente invención, y un ingrediente activo adicional están presentes juntos en una dosis unitaria o en una sola entidad. Un ejemplo de una "combinación fija" es una composición farmacéutica en la que un primer ingrediente activo y un ingrediente activo adicional están presentes mezclados para la administración simultánea, tal como en una formulación. Otro ejemplo de una "combinación fija" es una combinación farmacéutica en la que un primer ingrediente activo y un ingrediente activo adicional están presentes en una unidad sin estar mezclados.

Una combinación no fija o "kit de partes" en la presente invención se utiliza como es sabido por los expertos en la técnica y se define como una combinación en la que un primer ingrediente activo y un ingrediente activo adicional están presentes en más de una unidad. Un ejemplo de combinación no fija o kit de partes es una combinación en la que el primer ingrediente activo y el ingrediente activo adicional están presentes por separado. Es posible que los componentes de la combinación no fija o el kit de partes se administren por separado, secuencialmente, simultáneamente, concurrentemente o cronológicamente escalonados.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más de otros ingredientes farmacéuticamente activos donde la combinación no causa efectos adversos inaceptables. La presente invención también cubre tales combinaciones farmacéuticas. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con agentes terapéuticos hormonales conocidos.

Los compuestos de la presente invención pueden combinarse con agentes terapéuticos o ingredientes activos, ya aprobados o todavía en desarrollo para el tratamiento y/o

profilaxis de enfermedades, relacionadas o mediadas por el receptor P2X3. Dichos agentes terapéuticos o ingredientes activos son, por ejemplo, pero no se limitan a 5–(2,4–Diamino–pirimidin–5–iloxi)–4–isopropil–2–metoxi–bencenosulfonamida (Gefapixant/ MK–7264/AF–219), (5–(5–yodo–2–isopropil–4–metoxi–fenoxi)–pirimidina–2,4–diamina (AF–353), 5–[2–isopropil–4–metoxi–5–(metilsulfonilo)fenoxi] pirimidina–2,4–diamina (AF–130), 2–[[4–amino–5–(5–yodo–4–metoxi–2–propan–2–ilfenoxi)–pirimidin–2–il] amino]propano–1,3–diol (AF–906) y 2–((2–(2,6–difluor–4–(metilcarbamoil)–fenil)–5–metil–1H–benzo[d]imidazol–1–il)metil) morfolin–4–carboxilato de (S)–metilo (BLU–5937 / NEO 5937).

Los compuestos de la presente invención se pueden combinar con agentes terapéuticos o ingredientes activos, ya aprobados o aún en desarrollo para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, que se relacionan con otros objetivos como los inhibidores de NK1, por ejemplo ácido 2–(R)–(4–Fluor–2–metil–fenil)–4–(S)–((8aS)–6–oxohexahidro–pirrolo [1,2–a]–pirazin–2–il)–piperidina–1–carboxílico y [1–(R)–(3,5–bis–trifluormetil–fenil)–etil]–metilamida (Orvepitant), 3–[(3aR, 4R, 5S, 7aS)–5–{(1R)–1–[3,5–bis(trifluor–metil)fenil]etoxi}–4–(4–fluorfenil)octahidro–2H–isoindol–2–il]ciclopent–2–en–1–ona (Serlopitant), o moduladores nicotínicos de acetilcolina, por ejemplo N–(2–((3–piridinil)Metil)–1–azabiciclo[2.2.2]oct–3–il)benzofuran–2–carboxamida (Bradanicline / ATA–101).

En particular, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación o como comedicación con anticonceptivos hormonales. Los anticonceptivos hormonales se pueden administrar por vía oral, subcutánea, transdérmica, intrauterina o intravaginal, por ejemplo, como anticonceptivos orales combinados (AOC) o píldoras de progestina sola (POP) o dispositivos que contienen hormonas como implantes, parches o anillos intravaginales.

Los AOC incluyen, pero no se limitan a, píldoras anticonceptivas o un método anticonceptivo que incluye una combinación de un estrógeno (estradiol) y un progestágeno (progestina). La parte estrogénica se encuentra en la mayoría de los AOC etinilestradiol. Algunos AOC contienen estradiol o valerato de estradiol.

Dichos AOC contienen las progestinas noretinodrel, noretindrona, acetato de noretindrona, acetato de etinodiol, norgestrel, levonorgestrel, norgestimato, desogestrel, gestodeno, drospirenona, dienogest o acetato de nomegestrol.

Las píldoras anticonceptivas incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a, Yasmin, Yaz, que contienen ambos etinilestradiol y drospirenona; Microgynon o Miranova que

contienen levonorgestrel y etinilestradiol; Marvelon que contiene etinilestradiol y desogestrel; Valette que contiene etinilestradiol y dienogest; Belara y Enriqa que contienen etinilestradiol y clormadinonacetato; Qlaira que contiene valerato de estradiol y dienogest como ingredientes activos; y Zoely que contiene estradiol y normegestrol.

Los COP son píldoras anticonceptivas que contienen solo progestágenos sintéticos (progestinas) y no contienen estrógenos. Ellos son conocidos coloquialmente como mini píldoras.

Los COP incluyen, pero no se limitan a, Cerazet que contiene desogestrel; Microlut que contiene levonorgestrel y Micronor que contiene noretindrona.

Otras formas de progestágeno solo son dispositivos intrauterinos (DIU), por ejemplo, Mirena que contiene levonorgestrel o inyectables, por ejemplo, Depo–Provera que contiene acetato de medroxiprogesterona, o implantes, por ejemplo, Implanon que contiene etonogestrel.

Otros dispositivos que contienen hormonas con efecto anticonceptivo que son adecuados para una combinación con los compuestos de la presente invención son anillos vaginales como Nuvaring que contiene etinilestradiol y etonogestrel o sistemas transdérmicos como un parche anticonceptivo, por ejemplo Ortho–Evra o Apleek (Lisvy) que contienen etinilestradiol y gestodeno.

Una forma de realización preferida de la presente invención es la administración de un compuesto de fórmula general (I) en combinación con un AOC o un POP u otras formas de progestina sola, así como anillos vaginales o parches anticonceptivos como se mencionó anteriormente.

Para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades del tracto urinario, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación o como comedicación con cualquier sustancia que pueda aplicarse como agente terapéutico en las siguientes indicaciones:

Estados patológicos del tracto urinario asociados con la obstrucción de la salida de la vejiga; condiciones de incontinencia urinaria tales como capacidad reducida de la vejiga, aumento de la frecuencia de la micción, incontinencia de urgencia, incontinencia de esfuerzo o hiperreactividad de la vejiga; hipertrofia prostática benigna; hiperplasia prostática; prostatitis; hiperreflexia del detrusor; vejiga hiperactiva y síntomas relacionados con la vejiga hiperactiva en donde dichos síntomas son, en particular,

aumento de la frecuencia urinaria, nicturia, urgencia urinaria o incontinencia de urgencia; hipersensibilidad pélvica; uretritis; prostatitis; prostatodinia; cistitis, en particular cistitis intersticial; hipersensibilidad idiopática de la vejiga.

Para el tratamiento y/o profilaxis de la vejiga hiperactiva y los síntomas relacionados con la vejiga hiperactiva, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación o como comedicación, independientemente o además de la terapia conductual como dieta, estilo de vida o entrenamiento de la vejiga, con anticolinérgicos como oxibutinina, tolterodina, propiverina, solifenacina, darifenacina, trospio, fesoterdina; agonistas ß–3 como mirabegrón; neurotoxinas como onabutolinumtoxin A; o antidepresivos como imipramina, duloxetina.

Para el tratamiento y/o profilaxis de la cistitis intersticial, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación o como comedicación, independientemente o además de una terapia conductual como dieta, estilo de vida o entrenamiento de la vejiga, con pentosanos como elmiron; AINE (antiinflamatorios no esteroides), ya sea AINE no selectivos como ibuprofeno, diclofenac, aspirina, naproxeno, ketoprofeno, indometacina; así como AINE selectivos de Cox–2 como Parecoxib, Etoricoxib, Celecoxib; antidepresivos como amitriptilina, imipramina; o antihistamínicos como loratadina.

Para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades ginecológicas, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación o como comedicación con cualquier sustancia que pueda aplicarse como agente terapéutico en las siguientes indicaciones:

dismenorrea, incluida la dismenorrea primaria y secundaria; dispareunia; endometriosis; dolor asociado a la endometriosis; síntomas asociados a la endometriosis, en los que dichos síntomas son en particular dismenorrea, dispareunia, disuria o disquecia.

Para el tratamiento y/o profilaxis de la dismenorrea, incluida la dismenorrea primaria y secundaria; dispareunia; endometriosis y dolor asociado a endometriosis, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación o como comedicación con medicamentos para el dolor, en particular AINE como ibuprofeno, diclofenac, aspirina, naproxeno, ketoprofeno, indometacina; así como AINE selectivos de Cox–2 como Parecoxib, Etoricoxib, Celecoxib; o en combinación con un tratamiento

inhibidor de la ovulación, en particular AOC como se mencionó anteriormente o parches anticonceptivos como Ortho–Evra o Apleek (Lisvy); o con progestágenos como dienogest (Visanne); o con análogos de GnRH, en particular agonistas y antagonistas de GnRH, por ejemplo leuprorelina, nafarelina, goserelina, cetrorelix, abarelix, ganirelix, degarelix; o con andrógenos: danazol.

Para el tratamiento y/o profilaxis de la endometriosis y el dolor asociado a la endometriosis, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación o como comedicación con antagonistas de GnRH como Elagolix, Linzagolix o Relugolix.

Para el tratamiento y/o profilaxis de la endometriosis y el dolor asociado a la endometriosis, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación o como comedicación con moduladores selectivos del receptor de progesterona (SPRM) o antagonistas de progesterona como Vilaprisan, acetato de ulipristal, telapristona o mifepristona.

Para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades asociadas al dolor, o síndromes de dolor, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación o como comedicación con cualquier sustancia que pueda aplicarse como agente terapéutico en las siguientes indicaciones:

enfermedades o trastornos asociados al dolor como hiperalgesia, alodinia, trastornos funcionales del intestino (como síndrome del intestino irritable) y artritis (como osteoartritis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante), síndrome de boca ardiente, quemaduras, migraña o cefalea en racimos, lesión nerviosa, lesión nerviosa traumática, lesiones postraumáticas (incluidas fracturas y lesiones deportivas), neuritis, neuralgia, intoxicación, lesión isquémica, cistitis intersticial, neuralgia del trigémino, neuropatía de fibras pequeñas, neuropatía diabética, artritis crónica y neuralgias relacionadas, VIH y neuropatía inducida por el tratamiento del VIH .

Los compuestos de la presente invención se pueden combinar con otros agentes y compuestos farmacológicos que están destinados a tratar enfermedades inflamatorias, dolor inflamatorio o afecciones de dolor neuropático general.

Además de los medicamentos bien conocidos que ya están aprobados y en el mercado, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en

combinación con inhibidores de PTGES (prostaglandina E sintasa), con inhibidores de IRAK4 (quinasa 4 asociada al receptor de interleucina–1) y con antagonistas del receptor prostanoide EP4 (receptor 4 de prostaglandina E2).

En particular, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con agentes de endometriosis farmacológicos, destinados a tratar enfermedades inflamatorias, dolor inflamatorio o afecciones de dolor neuropático general y/o que interfieren con la proliferación endometriótica y los síntomas asociados a la endometriosis, a saber, con inhibidores de Aldo–ceto–reductasa1C3 (AKR1C3) y con anticuerpos bloqueantes funcionales del receptor de prolactina.

Para el tratamiento y/o profilaxis de la tos crónica y los síntomas relacionados con la tos crónica, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación o como comedicación con supresores de la tos como dextrometorfano, benzonatato, codeína o hidrocodona; con agentes inhalantes para tratar bronquitis eosinofílica, EPOC o asma como budesonida, beclometasona, fluticasona, teofilina, ipatropiumbromid, montelukast o salbutamol; con fármacos como inhibidores de la bomba de protones que se utilizan para tratar el reflujo ácido, por ejemplo omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, ranitidina, famotidina, cimetidina; y agentes de promotilidad tales como metoclopramida; con glucocorticoides nasales o tópicos como fluticasona o mometasona o triamcinolona; o con antihistamínicos orales como loratadina, fexofenadina o cetirizina.

Los compuestos de la presente invención se pueden combinar con otros agentes y compuestos farmacológicos que están destinados al tratamiento, prevención o manejo del cáncer.

En particular, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con 131I–chTNT, abarelix, abiraterona, aclarubicina, ado–trastuzumab emtansina, afatinib, aflibercept, aldesleucina, alemtuzumab, ácido alendrónico, alitretinoína, altretamina, amifostina, aminoglutetimida, hexil aminolevulinato, amrubicina, amsacrina, anastrozol, ancestim, anetol ditioletona, angiotensina II, antitrombina III, aprepitant, arcitumomab, arglabina, trióxido de arsénico, asparaginasa, axitinib, azacitidina, basiliximab, belotecan, bendamustina, belinostat, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, buserelina, bosutinib,brentuximab vedotin, busulfán, cabazitaxel, cabozantinib, folinato cálcico, levofolinato cálcico, capecitabina, capromab, carboplatino, carfilzomib, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleucina, ceritinib, cetuximab, clorambucilo,

clormadinona, clormetina, cidofovir, cinacalcet, cisplatino, cladribina, ácido clodrónico, clofarabina, copanlisib, crisantaspasa, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbepoetina alfa, dabrafenib, dasatinib, daunorubicina, decitabina, degarelix, denileukin diftitox, denosumab, depreotido, deslorelina, dexrazoxano, cloruro de dibrospidio, dianhidrogalactitol, diclofenac, docetaxel, dolasetrón, doxifluridina, doxorrubicina, doxorrubicina + estrona, dronabinol, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, enzalutamida, epirubicina, epitiostanol, epoetina alfa, epoetina beta, epoetina zeta, eptaplatina, eribulina, erlotinib, esomeprazol, estradiol, estramustina, etoposide, everolimus, exemestano, fadrozol, fentanilo, filgrastim, fluoximesterona, floxuridina, fludarabina, fluoruracilo, flutamida, ácido folínico, formestano, fosaprepitant, fotemustina, fulvestrant, gadobutrol, gadoteridol, ácido gadotérico meglumina, gadoversetamida, ácido gadoxético, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, Glucarpidase, glutoxim, GM–CSF, goserelina, granisetrón, factor estimulante de colonias de granulocitos, diclorhidrato de histamina, histrelina, hidroxicarbamida, semillas de I–125, lansoprazol, ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetan, ibrutinib, idarubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfán, indisetrón, ácido incadrónico, ingenol mebutato, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, iobitridol, iobenguane (123I), iomeprol, ipilimumab, irinotecán, Itraconazol, ixabepilona, lanreotide, lapatinib, Iasocolina, lenalidomide, lenograstim, lentinan, letrozol, leuprorelina, levamisol, levonorgestrel, levotiroxina sódica, lisuride, lobaplatin, lomustine, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melarsoprol, melfalan, mepitiostano, mercaptopurina, mesna, metadona, metotrexato, metoxsalen, metilaminolevulinato, metilprednisolona, metiltestosterona, metirosina, mifamurtide, miltefosina, miriplatin, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, mogamulizumab, molgramostim, mopidamol, clorhidrato de morfina, sulfato de morfina, nabilona, nabiximoles, nafarelina, naloxona + pentazocina, naltrexona, nartograstim, nedaplatina, nelarabina, ácido neridrónico, nivolumabpentetreotida, nilotinib, nilutamida, nimorazol, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, nivolumab, obinutuzumab, octreotida, ofatumumab, omacetaxina mepesuccinato, omeprazol, ondansetrón, oprelvekin, orgoteína, orilotimod, oxaliplatino, oxicodona, oximetolona, ozogamicina, terapia génica p53, paclitaxel, palifermina, semilla de paladio–103, palonosetrón, ácido pamidrónico, panitumumab, pantoprazol, pazopanib, pegaspargasa, PEG–epoetina beta (metoxi PEG–epoetina beta), pembrolizumab, pegfilgrastim, peginterferón alfa–2b, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, Perflubutano, perfosfamida, Pertuzumab, picibanilo,

pilocarpina, pirarubicina, pixantrona, plerixafor, plicamicina, poliglusam, poliestradiol fosfato, polivinilpirrolidona + hialuronato de sodio, polisacárido–K, pomalidomide, ponatinib, porfímero sódico, pralatrexato, prednimustina, prednisona, procarbazina, procodazol, propranolol, quinagolide, rabeprazol, racotumomab, cloruro de radio–223, radotinib, raloxifeno, raltitrexed, ramosetrón, ramucirumab, ranimustina, rasburicasa, razoxano, refametinib, regorafenib, ácido risedrónico, renio–186 etidronato, rituximab, romidepsina, romiplostim, romurtida, roniciclib, samarium (153Sm) lexidronam, sargramostim, satumomab, secretina, sipuleucel–T, sizofirán, sobuzoxana, glicididazol de sodio, sorafenib, stanozolol, estreptozocina, sunitinib, talaporfin, tamibarotena, tamoxifeno, tapentadol, tasonermina, teceleukina, technetium (99mTc) nofetumomab merpentano, 99mTc–HYNIC–[Tyr3]–octreotido, tegafur, tegafur + gimeracilo + oteracilo, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, teniposida, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tirotropina alfa, tioguanina, tocilizumab, topotecan, toremifeno, tositumomab, trabectedina, tramadol, trastuzumab, trastuzumab emtansina, treosulfan, tretinoina, trifluridina + tipiracilo, trilostano, triptorelina, trametinib, trofosfamida, trombopoietina, triptofano, ubenimex, valatinib, valrubicina, vandetanib, vapreotido, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vismodegib, vorinostat, vorozol, microesferas de vidrio de itrio–90, zinostatina, estimalámero de zinostatina, ácido zoledrónico, zorrubicina.

Además, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con ingredientes activos, que son bien conocidos para el tratamiento del dolor relacionado con el cáncer y el dolor crónico. Dichas combinaciones incluyen, pero no se limitan a, AINE (ya sea AINE no selectivos como ibuprofeno, diclofenac, aspirina, naproxeno, ketoprofeno e indometacina; y AINE selectivos de Cox–2 como Parecoxib, Etoricoxib y Celecoxib), opiodes del paso II como el fospofato de codeína, dextropropoxifeno, dihidrocodeína, tramadol), opiáceos del paso III como morfina, fentanilo, buprenorfina, oximorfona, oxicodona e hidromorfona; y otros medicamentos utilizados para el tratamiento del dolor por cáncer como esteroides como Dexametasona y Metilprednisolona; bisfosfonatos como etidronato, clodronato, alendronato, risedronato y zoledronato; antidepresivos tricíclicos como amitriptilina, clomipramina, desipramina, imipramina y doxepina; antiarrítmicos de clase I como mexiletina y lidocaína; anticonvulsivos como carbamazepina, gabapentina, oxcarbazepina, fenitoína, pregabalina, topiramato, alprazolam, diazepam, flurazepam, pentobarbital y fenobarbital.

Basado en técnicas de laboratorio estándar conocidas para evaluar compuestos útiles para el tratamiento de neurogénicos, por pruebas de toxicidad estándar y por ensayos farmacológicos estándar para la determinación del tratamiento de las condiciones identificadas anteriormente en mamíferos, y por comparación de estos resultados con los resultados de ingredientes activos conocidos o medicamentos que se utilizan para tratar estas afecciones, la dosis eficaz de los compuestos de la presente invención se puede determinar fácilmente para el tratamiento de cada indicación deseada. La cantidad de ingrediente activo a administrar en el tratamiento de una de estas afecciones puede variar ampliamente de acuerdo con consideraciones tales como el compuesto particular y la unidad de dosificación empleada, el modo de administración, el período de tratamiento, la edad y el sexo del paciente tratado, y la naturaleza y extensión de la afección tratada.

La cantidad total de ingrediente activo a administrar generalmente variará de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día, y de modo preferente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día. Los programas de dosificación clínicamente útiles variarán de una a tres dosis al día a una dosis cada cuatro semanas. Además, es posible que las "vacaciones de medicamentos", en las que un paciente no recibe una dosis de un medicamento durante un cierto período de tiempo, sean beneficiosas para el equilibrio general entre el efecto farmacológico y la tolerabilidad. Es posible que una dosis unitaria contenga de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 400 mg de ingrediente activo y se puede administrar una o más veces al día o menos de una vez al día. La dosis diaria promedio para la administración por inyección, que incluye inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales, y el uso de técnicas de infusión será de modo preferente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación rectal diario promedio será de modo preferente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación vaginal diaria promedio será de modo preferente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación tópica diaria promedio será de modo preferente de 0,1 a 200 mg administrados entre una y cuatro veces al día. La concentración transdérmica será de modo preferente la necesaria para mantener una dosis diaria de 0,01 a 200 mg/kg. El régimen de dosificación por inhalación diaria promedio será de modo preferente de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal total.

Por supuesto, el régimen de dosificación inicial y continuo específico para cada paciente variará de acuerdo con la naturaleza y la gravedad de la afección según lo determine el médico que lo atiende, la actividad del compuesto específico empleado, la edad y el estado general del paciente, el momento de la administración, vía de administración, velocidad de excreción del fármaco, combinaciones de fármacos y similares. Los expertos en la técnica pueden determinar el modo de tratamiento deseado y el número de dosis de un compuesto de la presente invención o una sal o éster farmacéuticamente aceptable o composición del mismo utilizando pruebas de tratamiento convencionales.

Los métodos de prueba para una propiedad farmacológica o farmacéutica particular son bien conocidos por los expertos en la técnica.

Los experimentos de prueba de ejemplo descritos en este documento sirven para ilustrar la presente invención y la invención no se limita a los ejemplos dados.

SECCION EXPERIMENTAL

Los datos de ^{1}H–RMN de compuestos seleccionados se enumeran en forma de listas de picos de ^{1}H–RMN. Allí, para cada pico de señal, se da el valor δ en ppm, seguido de la intensidad de la señal, que se indica entre paréntesis. Los pares de intensidad de señal–valor δ de diferentes picos están separados por comas. Por lo tanto, una lista de picos se describe mediante la forma general: δ_1 (intensidad$_1$), δ_2 (intensidad$_2$), ... , δ_i (intensidad$_i$), ... , δ_n (intensidad$_n$).

La intensidad de una señal nítida se correlaciona con la altura (en cm) de la señal en un espectro de RMN impreso. Cuando se compara con otras señales, estos datos pueden correlacionarse con las relaciones reales de las intensidades de la señal. En el caso de señales amplias, se muestran más de un pico, o el centro de la señal junto con su intensidad relativa, en comparación con la señal más intensa mostrada en el espectro. Una lista de picos de ^{1}H–RMN es similar a una lectura de ^{1}H–RMN clásica y, por lo tanto, generalmente contiene todos los picos enumerados en una interpretación de RMN clásica. Además, de manera similar a las impresiones clásicas de ^{1}H–RMN, las listas de picos pueden mostrar señales de solventes, señales derivadas de estereoisómeros del compuesto objetivo particular, picos de impurezas, picos de satélites de ^{13}C y/o bandas laterales giratorias. Los picos de estereoisómeros y/o picos de impurezas se muestran típicamente con una intensidad más baja en comparación con los picos del compuesto objetivo (por ejemplo, con una pureza de> 90%). Dichos estereoisómeros y/o impurezas pueden ser típicos del proceso de fabricación en particular y, por lo tanto, sus picos pueden ayudar a identificar una reproducción del proceso de fabricación sobre la base de "huellas de subproductos". Un experto que calcula los picos del compuesto objetivo mediante métodos conocidos (MestReC, simulación ACD o mediante el uso de valores esperados evaluados empíricamente), puede aislar los picos del compuesto objetivo según sea necesario, opcionalmente utilizando filtros de intensidad adicionales. Tal operación sería similar a la selección de picos en la interpretación clásica de ^{1}H–RMN. Se puede encontrar una descripción detallada del informe de datos de RMN en forma de listas de picos en la publicación "Citación de datos de listas de picos de RMN en las solicitudes de patente" (véase http://www.researchdisclosure.com/searching–disclosures, Research Disclosure Database Número 605005, de 2014, 01 de agosto de 2014). En la rutina de selección de picos, como se describe en la base de datos de divulgación de investigación número 605005, el parámetro "Altura mínima" se puede ajustar entre 1% y 4%. Sin embargo,

dependiendo de la estructura química y/o dependiendo de la concentración del compuesto medido, puede ser razonable establecer el parámetro "Altura mínima" <1%.

Los nombres químicos se generaron utilizando el software ACD/Name de ACD/Labs. En algunos casos, se utilizaron nombres generalmente aceptados de reactivos disponibles comercialmente en lugar de nombres generados por ACD/Name.

La siguiente tabla 1 enumera las abreviaturas utilizadas en este párrafo y en la sección de Ejemplos en la medida en que no se explican en el cuerpo del texto. Otras abreviaturas tienen sus significados habituales *per se* para el experto en la materia.

Tabla 1: Abreviaturas

La siguiente tabla enumera las abreviaturas utilizadas en este documento.

Abreviatura	**Significado**
ac.	Acuoso
br	amplio (señal ^{1}H–RMN)
conc.	Concentrado
d	Doblete
DAD	detector de arreglo de diodos
DCM	Diclorometano
dd	doble–doblete
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMF	*N,N*–dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
dt	doble–triplete
EDTA	Ácido etilendiaminotetracético
EtOH	Etanol
eq.	Equivalente
h	Hora(s)
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
LC–MS	espectrometría de masas de cromatografía líquida
m	Multiplete
min	Minuto(s)
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
MS	espectrometría de masas
RMN	espectroscopia de resonancia magnética nuclear: los

Abreviatura	Significado
	desplazamientos químicos (δ) se proporcionan en ppm. Los cambios químicos se corrigieron estableciendo la señal de DMSO en 2,50 ppm a menos que se indique lo contrario.
PDA	Matriz de fotodiodos
Pluronic® PE 8100	Los tipos de PE Pluronic son tensioactivos no iónicos de baja formación de espuma. Son copolímeros de bloques en los que el grupo polipropilenglicol central está flanqueado por dos grupos polietilenglicol. PE 8100 cumple con la siguiente fórmula estructural: $HO(CH_2CH_2O)_x(CH_2C(CH_3)HO)_y(CH_2CH_2O)_zH$ PE 8100 es un copolímero de bloques de polipropilenglicol con una masa molar de 2300 g/mol y un 10% de polipropilenglicol en la molécula.
q	cuarteto
t.a. o ta o TA	temperatura ambiente
rac	racémico
Tr	tiempo de retención (medido con HPLC o UPLC) en minutos
s	singlete
sat.	saturado
SM	material de partida
SQD	Detector de cuadrupolo simple
t	triplete
td	triple–doblete
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoracético
THF	tetrahidrofurano
UPLC	cromatografía líquida de ultra rendimiento

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

Los experimentos de prueba de ejemplo descritos en este documento sirven para ilustrar la presente invención y la invención no se limita a los ejemplos dados.

SECCIÓN EXPERIMENTAL – PARTE GENERAL

Todos los reactivos, cuya síntesis no se describe en la parte experimental, están disponibles comercialmente o son compuestos conocidos o se pueden formar a partir de compuestos conocidos mediante métodos conocidos por un experto en la técnica.

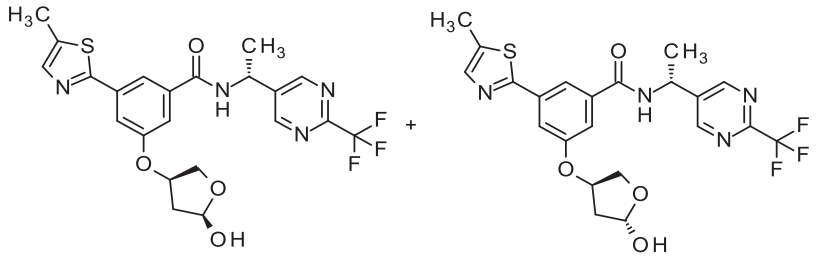
Los compuestos e intermediarios producidos de acuerdo con los métodos de la invención pueden requerir purificación. La purificación de compuestos orgánicos es bien conocida por el experto en la técnica y puede haber varias formas de purificar el mismo compuesto. En algunos casos, puede que no sea necesaria ninguna purificación. En algunos casos, los compuestos se pueden purificar por cristalización. En algunos casos, las impurezas se pueden remover utilizando un solvente adecuado. En algunos casos, los compuestos se pueden purificar mediante cromatografía, particularmente cromatografía en columna flash, utilizando por ejemplo cartuchos de gel de sílice preenvasados, por ejemplo Cartuchos Biotage SNAP KP–Sil® o KP–NH® en combinación con un sistema autopurificador Biotage (SP4® o Isolera Four®) y eluyentes tales como gradientes de hexano/acetato de etilo o DCM/metanol. En algunos casos, los compuestos se pueden purificar mediante HPLC preparativa utilizando, por ejemplo, un autopurificador Waters equipado con un detector de arreglo de diodos y/o un espectrómetro de masas de ionización por electrospray en línea en combinación con una columna de fase inversa preempaquetada adecuada y eluyentes tales como gradientes de agua y acetonitrilo que puede contener aditivos tales como ácido trifluoracético, ácido fórmico o amoniaco acuoso.

En algunos casos, los métodos de purificación descritos anteriormente pueden proporcionar aquellos compuestos de la presente invención que poseen una funcionalidad suficientemente básica o ácida en forma de sal, tal como, en el caso de un compuesto de la presente invención que es suficientemente básico, una sal de trifluoracetato o formiato, por ejemplo, o, en el caso de un compuesto de la presente invención que sea suficientemente ácido, una sal de amonio, por ejemplo. Una sal de este tipo puede transformarse en su forma de base libre o de ácido libre, respectivamente, mediante varios métodos conocidos por el experto en la técnica o utilizarse como sales en ensayos biológicos posteriores. Debe entenderse que la forma específica (por ejemplo,sSal, base libre, etc.) de un compuesto de la presente invención como se aísla y se describe en el presente documento no es necesariamente la única forma en la que dicho compuesto se puede aplicar a un ensayo biológico con el fin de cuantificar la actividad biológica específica.

SECCIÓN EXPERIMENTAL – EJEMPLOS

Ejemplo 1:

{[(3R,5R)–5–Hidroxitetrahidrofuran–3–il]oxi}–5–(5–metil–1,3–tiazol–2–il)–N–{(1R)–1–[2–(trifluormetil)pirimidin–5–il]etil}benzamida y {[(3R,5S)–5–hidroxitetrahidrofuran–3–il]oxi}–5–(5–metil–1,3–tiazol–2–il)–N–{(1R)–1–[2–(trifluormetil)pirimidin–5–il]etil}benzamida



Una mezcla de 3–(5–metil–1,3–tiazol–2–il)–5–[(3R)–tetrahidrofuran–3–iloxi]–N–{(1R)–1–[2–(trifluormetil)pirimidin–5–il]etil}benzamida (200 mg, 0,42 mmol), y cloruro de hierro (III) (56 mg, 0,21 mmol) se agregaron a un recipiente de reacción, se agregó piridina (2 ml) y terc–butilhidroperóxido 70% de mezcla en agua, 239 µl, 1,67 mmol) se agregó gota a gota. Se selló el recipiente de reacción y se dejó agitar la reacción durante 48 horas a TA. Se agregó una solución saturada de ácido etilendiaminotetraacético (sal monosódica, 15 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 10 minutos. Se agregó salmuera, y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (100 ml), se secó la fase orgánica pasándola a través de un filtro hidrófugo y se eliminó el solvente a presión reducida. Los compuestos del título (2,4 mg, rendimiento del 1,2%) se obtuvieron mediante purificación utilizando un Labomatic HD5000, Labocord–5000; Gilson GX–241, sistema Labcol Vario 4000, con columna Chiralpak ID 5µ 250x30mm; Se utilizó una fase móvil de hexano: etanol con un gradiente de 25–50% (etanol) durante 15 min con un caudal de 40,0 ml/min con detección utilizando una longitud de onda UV de 325 nm.

Método de HPLC analítico:

Instrumento: Waters Autopurification MS SingleQuad; Columna: Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1% en volumen (99%), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0–5,5 min 5–100% B; flujo 70 ml/min; temperatura: 25°C; Exploración DAD: 210–400 nm. LC–MS: Tr = 1,10 min; 495,27 $(M + H)^+$.

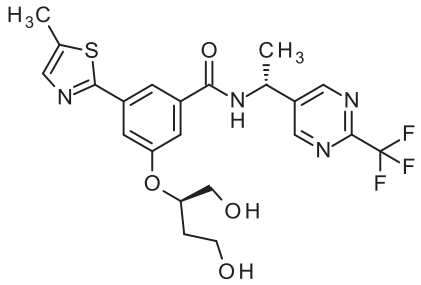
^{1}H RMN (600 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,59 – 1,63 (m, 3 H) 2,13 – 2,21 (m, 1 H) 2,39 – 2,45 (m, 1 H) 2,52 – 2,55 (m, 3 H) 2,77 (t, J=6,10 Hz, 1 H) 3,32 (s, 1 H) 3,38 – 3,50 (m, 1 H) 3,79 (q, J=6,10 Hz, 1 H) 3,84 – 3,99 (m, 1 H) 3,88 (d, J=10,30 Hz, 1 H) 3,95 (dd, J=9,92, 3,43 Hz, 1 H) 4,10 – 4,15 (m, 1 H) 4,96 (t, J=5,34 Hz, 1 H) 5,06 – 5,35 (m, 1 H) 5,09 – 5,17 (m, 1 H) 5,24 – 5,33 (m, 1 H) 5,38 – 5,60 (m, 1 H) 5,41 – 5,44 (m, 1 H) 5,55 (q, J=4,58 Hz, 1 H) 6,20 – 6,34 (m, 1 H) 6,25 (d, J=4,58 Hz, 1 H) 6,30 (d, J=4,96 Hz, 1 H) 7,47 – 7,55 (m, 1 H) 7,59 – 7,71 (m, 1 H) 7,81 (m, 1 H) 7,91 – 7,94 (m, 1 H) 9,10 – 9,20 (m, 3 H)

1H–RMN (600 MHz, DMSO–d6) delta [ppm]: –0,006 (0,83), 0,005 (0,72), 0,785 (0,50), 0,797 (0,89), 0,810 (0,61), 0,825 (0,44), 0,836 (0,44), 0,842 (0,61), 0,854 (1,16), 0,865 (0,78), 1,008 (0,66), 1,032 (2,05), 1,043 (2,33), 1,086 (0,78), 1,146 (0,94), 1,157 (1,77), 1,170 (0,94), 1,182 (0,55), 1,207 (0,61), 1,234 (3,16), 1,259 (0,94), 1,262 (1,44), 1,285 (0,39), 1,296 (0,72), 1,590 (1,38), 1,602 (12,35), 1,614 (11,35), 1,835 (0,55), 1,858 (0,61), 2,163 (1,27), 2,168 (2,44), 2,174 (2,05), 2,177 (2,33), 2,183 (1,38), 2,386 (1,22), 2,389 (1,66), 2,391 (1,27), 2,421 (0,44), 2,520 (4,76), 2,523 (6,59), 2,525 (5,65), 2,544 (1,49), 2,614 (1,27), 2,617 (1,72), 2,619 (1,27), 2,759 (0,61), 2,769 (1,22), 2,779 (0,61), 3,321 (0,44), 3,377 (0,50), 3,784 (0,83), 3,793 (0,78), 3,873 (1,99), 3,890 (2,10), 3,942 (0,50), 3,948 (0,50), 3,959 (0,55), 3,964 (0,55), 4,112 (1,55), 4,119 (1,94), 4,128 (1,72), 4,136 (1,49), 4,142 (0,50), 4,956 (0,78), 5,101 (0,44), 5,110 (0,39), 5,248 (1,22), 5,255 (1,16), 5,261 (0,61), 5,273 (0,55), 5,285 (1,88), 5,297 (2,66), 5,308 (1,66), 5,320 (0,44), 5,426 (0,55), 5,539 (0,83), 5,547 (1,72), 5,553 (1,77), 5,561 (0,83), 6,242 (0,94), 6,250 (0,94), 6,291 (3,27), 6,299 (3,21), 7,334 (0,44), 7,433 (0,44), 7,474 (1,83), 7,478 (3,04), 7,480 (2,66), 7,492 (3,88), 7,495 (4,15), 7,499 (1,88), 7,503 (1,11), 7,505 (1,16), 7,509 (0,61), 7,622 (0,72), 7,624 (0,66), 7,642 (0,55), 7,650 (4,82), 7,652 (4,93), 7,677 (0,72), 7,679 (0,72), 7,707 (0,44), 7,710 (0,66), 7,713 (0,50), 7,793 (0,66), 7,819 (0,44), 7,822 (0,66), 7,927 (4,21), 7,929 (5,31), 7,931 (2,77), 8,243 (0,50), 8,245 (0,83), 8,248 (0,50), 8,321 (0,78), 9,110 (2,38), 9,121 (16,00), 9,130 (2,93), 9,170 (2,10), 9,182 (2,66), 9,194 (0,83), 10,078 (0,94).

^{13}C RMN (151 MHz, DMSO–d6) δ ppm 0.18 11,77 20,83 20,88 37,81 38,95 40,08 40,19 40,26 40,59 45,35 56,86 69,83 70,30 76,43 77,55 78,81 79,03 79,24 97,48 97,58 114,66 115,75 117,53 118,82 120,64 134,78 134,84 135,07 135,10 136,21 136,23 140,40 141,88 153,65 153,89 156,81 156,84 157,51 164,27 164,30 165,11 165,15

Ejemplo 2:

3–{[(2R)–1,4–dihidroxibutan–2–il]oxi}–5–(5–metil–1,3–tiazol–2–il)–N–{(1R)–1–[2–(trifluormetil)pirimidin–5–il]etil}benzamida



Generación de precultivo

Se agregó un criocultivo DMSO (0,2 ml) de *Streptomyces roseochromogenus* (CBS 41563) a un matraz Erlenmeyer de 100 ml que contenía medio de crecimiento estéril (20 ml) compuesto por D–(+)–glucosa monohidrato (10 g L^{-1}), extracto de levadura (1 g L^{-1}), extracto de carne de res (1 g L^{-1}) y triptosa (2 g L^{-1}) ajustados a pH 7,2 con solución de hidróxido de sodio (16% en agua) y esterilizados a 121°C durante 20 minutos. Después de la inoculación, la mezcla se agitó en un agitador rotatorio (165 rpm) a 27°C durante 48 h. Este precultivo (10 mL por matraz) se agregó a dos matraces Erlenmeyer de 500 mL que contenían el mismo medio de crecimiento estéril (100 mL por matraz, preparado en las mismas condiciones) y los matraces se agitaron en un agitador rotatorio (rpm 165) a 27ºC°C durante 72 h.

Biotransformación

El precultivo (50 ml por matraz) de los matraces Erlenmeyer de 500 ml se agregó a un fermentador Biostat Q de 1 Ll que contenía medio de crecimiento estéril (1 L) compuesto por D–(+)–glucosa monohidrato (10 g L^{-1}), extracto de levadura (1 g L^{-1}), extracto de carne de res (1 g L^{-1}) y triptosa (2 g L^{-1}) que se había ajustado a pH 7,2 con solución de hidróxido de sodio. Se agregaron aceite de silicona (0,05 ml) y Pluronic® PE 8100 (0,05 ml) esterilizados a 121ºC durante 30 minutos. Compuesto (III), es decir, 3–(5–metil–1,3–tiazol–2–il)–5–[(3R)–tetrahidrofuran–3–ioxi]–N–{(1R)–1–[2–(trifluormetil)pirimidin–5–i]etil}benzamida, (25,0 mg, 0,052 mmol) disuelta en DMF (2 ml) se agregó y el cultivo se agitó a 220 rpm a 2°C con una velocidad de aireación de 2,0 L/min. El cultivo se agitó a una presión parcial de oxígeno del 15% regulada por la velocidad de agitación de hasta 800 rpm. Después de 72 h se recogió el cultivo.

El precultivo (50 ml cada uno) de los matraces Erlenmeyer de 500 ml se agregó a dos fermentadores Biostat Q de 1 L, cada uno de los cuales contenía medio de crecimiento estéril (1 L por fermentador) que constaba de D–(+)–glucosa monohidrato (10 g L^{-1}), extracto de levadura (1 g L^{-1}), extracto de carne de res (1 g L^{-1}) y triptosa (2 g L^{-1}) que se había ajustado a pH 7,2 con solución de hidróxido de sodio. Se agregaron aceite de silicona (0,05 ml) y Pluronic® PE 8100 (0,05 ml) esterilizados a 121ºC durante 30 minutos. Después de 5 h el compuesto (III), es decir, 3–(5–metil–1,3–tiazol–2–il)–5–[(3R)–tetrahidrofuran–3–iloxi]–N–{(1R)–1–[2–(trifluormetil)pirimidin–5–il]etil}benzamida, (25,0 mg, 0,052 mmol) disuelta en DMF (2 ml) se agregó y el cultivo se agitó a 220 rpm a 27°C con una velocidad de aireación de 2,0 L/min. El cultivo se agitó a una presión parcial de oxígeno del 15% regulada por la velocidad de agitación de hasta 800 rpm. Después de 59 o 67 h se recolectó el cultivo.

Los tres caldos de cultivo de las biotransformaciones se combinaron y extrajeron con 4–metil–2–pentanona. La capa orgánica se concentró para proporcionar un aceite (0,71 g) que se agitó a 50ºC en metanol (10 ml). El sólido resultante se separó por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar un aceite (0,30 g).

Se generó otro precultivo como se describió anteriormente.

El precultivo (50 mL o 100 mL) de los matraces Erlenmeyer de 500 mL se agregó a dos fermentadores Biostat Q de 1L, cada uno con medio de crecimiento estéril (1 L por fermentador) que consta de D–(+)–glucosa monohidrato (10 g L^{-1}), extracto de levadura (1 g L^{-1}), extracto de carne de res (1 g L^{-1}) y triptosa (2 g L^{-1}) que se había ajustado a pH 7,2 con solución de hidróxido de sodio. Se agregaron aceite de silicona (0,05 ml) y Pluronic® PE 8100 (0,05 ml) esterilizados a 121ºC durante 30 minutos. Después de 5 h el compuesto (III), es decir, 3–(5–metil–1,3–tiazol–2–il)–5–[(3R)–tetrahidrofuran–3–iloxi]–N–{(1R)–1–[2–(trifluormetil)pirimidin–5–il]etil}benzamida (25,0 mg, 0,052 mmol) disuelta en DMF (2 ml) se agregó y el cultivo se agitó a 220 rpm a 27°C con una tasa de aireación de 2,0 L/min. El cultivo se agitó a una presión parcial de oxígeno del 15% regulada por la velocidad de agitación de hasta 800 rpm. Después de 47 h se recolectó el cultivo.

El precultivo (100 mL) de los matraces Erlenmeyer de 500 mL se agregó a un fermentador Biostat Q de 1 L que contenía medio de crecimiento estéril (1 L) compuesto por D–(+)–glucosa monohidrato (10 g L^{-1}), extracto de levadura (1 g L^{-1}), extracto de carne de res (1 g L^{-1}) y triptosa (2 g L^{-1}) que se había ajustado a pH 7,2 con solución de hidróxido de sodio. Se agregaron aceite de silicona (0,05 ml) y Pluronic® PE 8100 (0,05 ml) esterilizados a 121ºC durante 30 minutos. Compuesto

(III), es decir, 3–(5–metil–1,3–tiazol–2–il)–5–[(3R)–tetrahidrofuran–3–iloxi]–N–{(1R)–1–[2–(trifluormetil)pirimidin–5–il]etil}benzamida (25,0 mg, 0,052 mmol) disuelta en DMF (2 mL) se agregó y el cultivo se agitó a 220 rpm a 27°C con una tasa de aireación de 2,0 L/min. El cultivo se agitó a una presión parcial de oxígeno del 15% regulada por la velocidad de agitación de hasta 800 rpm. Después de 12 h se agregó una solución acuosa de glucosa (al 20%, 1 g/h). Después de 10 h más, se agregó una solución acuosa de glucosa (al 20%, 2 g/h). Después de 52 h se recolectó el cultivo.

El precultivo (100 mL) de los matraces Erlenmeyer de 500 mL se agregó a un fermentador Biostat Q de 1 L que contenía medio de crecimiento estéril (1 L) compuesto por D–(+)–glucosa monohidrato (10 g L^{-1}), extracto de levadura (1 g L^{-1}), extracto de carne de res (1 g L^{-1}) y triptosa (2 g L^{-1}) que se había ajustado a pH 7,2 con solución de hidróxido de sodio. Se agregaron aceite de silicona (0,05 ml) y Pluronic® PE 8100 (0,05 ml) esterilizados a 121ºC durante 30 minutos. Después de 5 h el compuesto (III), es decir, 3–(5–metil–1,3–tiazol–2–il)–5–[(3R)–tetrahidrofuran–3–iloxi]–N–{(1R)–1–[2–(trifluormetil)pirimidin–5–il]etil}benzamida (25,0 mg, 0,052 mmol) disuelta en DMF (2 ml) se agregó y el cultivo se agitó a 220 rpm a 27°C con una tasa de aireación de 2,0 L/min. El cultivo se agitó a una presión parcial de oxígeno del 15% regulada por la velocidad de agitación de hasta 800 rpm. Después de 16 h se agregó una solución acuosa de glucosa (20%, 2 g/h). Después de 47 h se recolectó el cultivo.

Los cuatro caldos de cultivo de las biotransformaciones se combinaron y extrajeron con 4–metil–2–pentanona. La capa orgánica se concentró para proporcionar un aceite (0,91 g) que se agitó a 50ºC en metanol (20 ml). El sólido resultante se separó por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar un aceite (0,75 g).

Los dos productos en bruto se combinaron y se purificaron adicionalmente mediante cromatografía flash utilizando gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol) y mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (21,0 mg, 90% de pureza, 10% de rendimiento).

<u>Método de HPLC quiral preparativa</u>:

Instrumento: Sistema de Autopurificación Waters; Columna: Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm; Eluyente A: agua + amoniaco acuoso al 0,2% en volumen (32%), Eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0,00–0,50 min 30% B (25–70 ml/min), 0,51–5,50 min 30–40% B (70 ml/min), exploración DAD: 210–400 nm.

<u>Método analítico de HPLC quiral</u>:

Instrumento: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 50x2,1 mm; eluyente A: agua + 0,1% en volumen de ácido fórmico (99%), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0–1,6 min 1–99% B, 1,6–2,0 min 99% B; flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60°C; Exploración DAD: 210–400 nm.

LC–MS: T_r = 1,00 min; MS (ESIpos): m/z = 497 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400MHz, DMSO–d_6): δ [ppm]= 1,61 (d, 3H), 1,70 – 1,91 (m, 2H), 3,43 – 3,55 (m, 2H), 3,56 – 3,61 (m, 2H), 4,37 – 5,15 (m, 2H), 4,55 – 4,65 (m, 1H), 5,30 (br d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,62 – 7,66 (m, 2H), 7,90 (t, 1H), 9,09 – 9,14 (m, 2H), 9,14 – 9,22 (m, 1H).

Al examinar varias cepas de tipo salvaje, las siguientes cepas mostraron una formación del compuesto del título:

DSMZ: Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen

ATCC: Colección Americana de Cultivos Tipo

NRRL: Colección de cultivos ARS

IFO = NBRC: Centro de Recursos Biológicos, Instituto Nacional de Tecnología y Evaluación

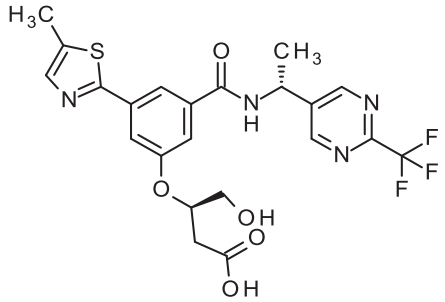
CBS: Centraalbureau voor Schimmelculture, Países Bajos

Cepa	**Origen**
Streptomyces griseus	ATCC 10137
Streptomyces albus	ATCC 3004
Streptomyces griseocarneus	ATCC 12628
Streptomyces viridis	ATCC 15732
Streptomyces fulvissimus	NRRL B–1453
Streptomyces halstedii	ATCC 13449
Streptomyces vinaceus	ATCC 11861
Streptomyces hydrogenans	ATCC 19631
Streptomyces fradiae	IFO 3360
Streptomyces roseochromogenus	IFO 3363
Streptomyces roseochromogenus	ATCC 13400
Streptomyces roseochromogenus	CBS 41563
Streptomyces roseochromogenus	NRRL B–1233
Streptomyces phaeochromogenes	ATCC 3338
Streptomyces griseus	ATCC 13273
Streptomyces toyocaensis	DSMZ 40030
Streptomyces roseus	DSMZ 40076
Streptomyces sulphureus	DSMZ 40104
Streptomyces capreolus	DSMZ 40225
Streptomyces catenulae	DSMZ 40258

Streptomyces cavourensis	DSMZ 40300
Streptomyces polychromogenus	DSMZ 40316
Streptomyces flocculus	DSMZ 40327
Streptomyces varsoviensis	DSMZ 40346
Streptomyces albulus	DSMZ 40492
Streptomyces alboflavus	DSMZ 40761
Streptomyces griseus subsp. griseus	DSMZ 40695
Streptomyces griseus subsp. griseus	ATCC 12648
Streptomyces griseus subsp. griseus	ATCC 27001
Streptomyces griseus subsp. griseus	ATCC 31591
Pseudonocardia autotrophica	DSMZ 43085
Lechevalieria aerocolonigenes	ATCC 39243
Streptomyces roseochromogenus	NBRC 3411
Streptomyces tubercidicus	DSMZ 41958
Streptomyces tubercidicus	DSMZ 41959
Streptomyces roseochromogenus	ATCC 13400
Streptomyces platensis	ATCC 13865
Streptomyces griseus	IFO 3102

Ejemplo 3

Ácido (3R)–4–hidroxi–3–[3–(5–metil–1,3–tiazol–2–il)–5–({(1R)–1–[2–(trifluormetil)–pirimidin–5–il]etil}carbamoil)fenoxi]butanoico



Generación de precultivo

Se agregó un criocultivo DMSO (0,2 ml) de *Streptomyces albulus* (DSMZ 40492) a un matraz Erlenmeyer de 100 ml que contenía medio de crecimiento estéril (20 ml) compuesto por D–(+)–glucosa monohidrato (10 g/L), levadura extracto (1 g/L), extracto de carne de res (1 g/L) y triptosa (2 g/L) que se había ajustado a pH 7,2 con solución de hidróxido de sodio (16% en agua) y se había esterilizado a 121°C durante 20 minutos. Después de la inoculación, la mezcla se agitó en un agitador rotatorio (165 rpm) a 27°C durante 48 h. Este precultivo (8 mL por matraz) se agregó a dos matraces Erlenmeyer de 2000 mL que contenían el mismo medio de crecimiento estéril (1000 mL

por matraz, preparado en las mismas condiciones) y los matraces se agitaron en un agitador rotatorio (rpm 165) a 27ºC durante 48 h.

Biotransformación

El precultivo (1000 ml por matraz) de los matraces Erlenmeyer de 2000 ml se agregó a un fermentador de 10 L que contenía medio de crecimiento estéril (8,3 L) que consistía en D–(+)–glucosa monohidrato (4 g/L), extracto de levadura (4 g/L), extracto de malta (10 g/L) en agua desmineralizada que se había ajustado a pH 7,2 con solución de hidróxido de sodio (16% en agua). Se agregaron aceite de silicona (0,5 ml) y Pluronic® PE 8100 (0,5 ml) esterilizados a 121ºC durante 40 minutos. El compuesto (III), es decir, 3–(5–metil–1,3–tiazol–2–il)–5–[(3R)–tetrahidrofuran–3–iloxi]–N–{(1R)–1–[2–(trifluormetil)pirimidin–5–il]etil}benzamida (250 mg, 522 µmol) disuelta en DMF (10 ml) se agregó después de 8 horas y el cultivo se agitó a 300 rpm a 27°C con una tasa de aireación de 3,0 L/min. El cultivo se agitó a una presión parcial de oxígeno del 15% regulada por la velocidad de agitación de hasta 800 rpm. Después de 91 horas se recolectó el cultivo.

El caldo de cultivo se extrajo con 4–metil–2–pentanona durante 17 horas y se concentró para proporcionar un aceite (4,20 g) que se agitó a 50°C en metanol. El sólido resultante se separó por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar un aceite (3,64 g). El caldo de cultivo se extrajo nuevamente con 4–metil–2–pentanona durante 20 horas y se concentró para proporcionar un aceite (1,47 g) que se agitó a 50°C en metanol. El sólido resultante se separó por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar un aceite (0,85 g). Los productos en bruto combinados se purificaron mediante cromatografía flash utilizando gel de sílice (diclorometano/metanol + gradiente de amoniaco al 0,1%) y mediante HPLC preparativa para proporcionar dos lotes del compuesto del título (20,0 mg y 17,6 mg).

<u>Método analítico de HPLC quiral:</u>

Instrumento: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 50x2,1 mm; Eluyente A: agua + amoniaco acuoso al 0,2% en volumen (32%), eluyente B: acetonitrilo; Gradiente: 0–1,6 min 1–99% B, 1,6–2,0 min 99% B; Flujo 0,8 ml/min; Temperatura: 60°C; Exploración DAD: 210–400 nm.

<u>Método de HPLC preparativa para el lote 1:</u>

Instrumento: Sistema de Autopurificación Waters; Columna: Waters XBrigde C18 5µ 100x30 mm; Eluyente A: agua + amoniaco acuoso al 0,2% en volumen (32%), eluyente

B: acetonitrilo; Gradiente: 0,00–0,50 min 17% B (25–70 mL/min), 0,51–10,00 min 17–37% B (70 mL/min), exploración DAD: 210–400 nm.

Método de HPLC preparativa para el lote 2:

Instrumento: Sistema de Autopurificación Waters; Columna: Waters XBrigde C18 5µ 100x30 mm; Eluyente A: agua + amoniaco acuoso al 0,2% en volumen (32%), eluyente B: acetonitrilo; Gradiente: 0,00–0,50 min B al 7% (25–70 mL/min), 0,51–10,00 min 7–27% B (70 mL/min), exploración DAD: 210–400 nm.

Método adicional de HPLC preparativa para ambos lotes:

Instrumento: Sistema de Autopurificación Waters; Columna: XBrigde C18 5µ, 100x30 mm; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1% en volumen; eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0,0–0,5 min 25% B (35–70 ml / min), 0,5–5,5 min 25–70% B; flujo: 70 ml/min; temperatura: 25°C; Exploración DAD: 210–400 nm.

LC–MS: T_r = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 511 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (400MHz, DMSO–d_6): δ [ppm]= 1,60 (d, 3H), 2,53 – 2,62 (m, 1H), 2,67 – 2,75 (m, 1H), 3,54 – 3,64 (m, 2H), 4,77 – 4,84 (m, 1H), 5,29 (quin, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,60 – 7,63 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,91 (t, 1H), 9,11 (s, 2H), 9,18 (d, 1H), 12,3 (s, 1H).

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,594 (6,62), 1,612 (6,62), 2,518 (4,49), 2,522 (2,74), 2,539 (16,00), 2,563 (0,93), 2,583 (1,50), 2,604 (1,45), 2,678 (0,52), 2,684 (1,33), 2,695 (1,52), 2,724 (0,93), 2,736 (0,82), 3,547 (0,41), 3,559 (0,48), 3,576 (1,87), 3,588 (3,23), 3,600 (1,97), 3,616 (0,44), 3,629 (0,41), 4,791 (0,78), 4,803 (0,96), 4,811 (0,89), 4,823 (0,76), 5,276 (0,95), 5,294 (1,45), 5,312 (0,95), 7,542 (1,84), 7,546 (2,37), 7,548 (2,56), 7,552 (2,19), 7,612 (2,26), 7,616 (2,76), 7,622 (1,97), 7,643 (4,86), 7,646 (4,88), 7,914 (2,52), 7,918 (4,39), 7,921 (2,35), 9,114 (12,72), 9,173 (1,80), 9,191 (1,76).

SECCIÓN EXPERIMENTAL – ENSAYOS BIOLÓGICOS

Los ejemplos se probaron en ensayos biológicos seleccionados una o más veces. Cuando se prueban más de una vez, los datos se informan como valores promedio o como valores medianos, donde

- el valor promedio, también conocido como el valor medio aritmético, representa la suma de los valores obtenidos dividido por el número de veces probado, y

- el valor mediano representa el número medio del grupo de valores cuando se clasifica en orden ascendente o descendente. Si el número de valores en el conjunto de datos es impar, la mediana es el valor medio. Si el número de valores en el conjunto de datos es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores medios.

Los ejemplos se sintetizaron una o más veces. Cuando se sintetizan más de una vez, los datos de los ensayos biológicos representan valores promedio o valores medianos calculados utilizando conjuntos de datos obtenidos de las pruebas de uno o más lotes sintéticos.

La actividad *in vitro* de los compuestos de la presente invención se puede demostrar en el siguiente ensayo:

Ensayo celular in vitro para la determinación de la actividad del receptor P2X3

La determinación de la actividad antagonista en el receptor P2X3 de los compuestos de la invención se realizó mediante el uso de una línea celular recombinante. Esta línea celular deriva originalmente de la línea celular de ovario de hámster chino (CHO) (Tjio J. H.; Puck T. T., 1958, J. Exp. Med. 108: 259–271). La línea celular se transfecta de manera estable con el receptor P2X3 humano y una fotoproteína sensible al calcio, la fotina mitocondrial, que, después de la reconstitución con el cofactor coelenterazina, emite luz en dependencia de la unión al calcio [Bovolenta S, Foti M, Lohmer S, Corazza S., J Biomol Screen. 2007 Aug;12(5):694–704]. La fuerza de la señal de luminiscencia de fotina corresponde al nivel de activación del receptor tras la unión del agonista. Un inhibidor disminuiría la señal dependiendo de su potencia y concentración. La bioluminiscencia se detectó utilizando un luminómetro adecuado [Milligan G, Marshall F, Rees S, Trends in Pharmacological Sciences 17, 235–237 (1996)].

Procedimiento de prueba:

El día antes del ensayo, las células se colocan en medio de cultivo (DMEM/F12 (PAN, P04–41451), FCS al 10%) en placas de microtitulación de 384 pocillos y se mantienen en una incubadora de células (96% de humedad, 5% v/v de CO_2, 30°C). El día del ensayo, el medio se reemplaza por buffer Ca–tyrode 2 mM (HEPES 20 mM, NaCl 130 mM, KCl 5 mM, $NaHCO_3$ 5 mM, $MgCl_2$ 2 mM, pH 7,4) que contiene 5 µg/ml de coelenterazina. Las placas se incuban durante 3 horas a 37°C (96% de humedad, 5% v/v de CO_2). Después de la incubación, las sustancias de ensayo en diversas concentraciones se colocan durante 10 minutos en los pocillos de la placa de

microtitulación antes de agregar el agonista alfa–beta–metileno–ATP a concentración EC_{50}. La señal de luz resultante se mide inmediatamente en el luminómetro.

Los ejemplos se probaron en cuadriplicados por placa y se utilizaron valores medios para determinar los valores de IC_{50} en los receptores P2X3 humanos y el porcentaje de inhibición máxima.

Tabla 2: Valores de IC_{50} de ejemplos en medición funcional celular para evaluar la actividad antagonista en los receptores P2X3 humanos

Ejemplo	**Objetivo IC_{50} [nM]**
ejemplo 11 del documento WO2016/091776 A1	6,0
1	20
2	5,1
3	12

Solubilidad

Se ensayaron ejemplos para determinar su solubilidad en medios acuosos (pH 6,5). Los ejemplos se sintetizaron una o más veces de acuerdo con los protocolos descritos anteriormente. Cuando se sintetizan más de una vez, los datos de los ensayos de solubilidad representan valores promedio o valores medianos calculados utilizando conjuntos de datos obtenidos de la prueba de uno o más lotes sintéticos.

El método de rastreo de alto rendimiento para determinar la solubilidad acuosa del fármaco se basa en Thomas Onofrey y Greg Kazan, Rendimiento y correlación de un método de rastreo de alto rendimiento de 96 pocillos para determinar la solubilidad acuosa del fármaco, Nota de aplicación de Millipore Corporation, 2003; Lit. No. AN1731EN00.

El ensayo se realizó en un formato de placa de 96 pocillos. Cada pocillo se llenó con un compuesto individual.

Todos los pasos de pipeteo se realizaron utilizando una plataforma de robot.

Se concentraron 100 µl de una solución 10 mmolar de fármaco en DMSO mediante centrifugación al vacío y se resolvieron en 10 µl de DMSO. Se agregaron 990 µl de buffer fosfato pH 6,5. El contenido de DMSO asciende al 1%. La placa multitítulo se colocó en un agitador y se mezcló durante 24 horas a temperatura ambiente. Se transfirieron 150 µl de la suspensión a una placa de filtración. Después de filtrar utilizando un colector de vacío, el filtrado se diluyó con una mezcla 1:1 de agua y DMSO a 1:400 y 1:8000. Una segunda placa de microtitulación con 20 µl de una solución 10 mM de fármaco en DMSO sirvió para la calibración. Se prepararon dos concentraciones (1,25 nM y 2,5 nM) mediante dilución en DMSO / agua 1:1 y se utilizaron para la calibración. Las placas de filtrado y calibración se cuantificaron mediante HPLC–MS/MS.

Las condiciones cromatográficas fueron las siguientes:

Columna HPLC:	Ascentis Express C18 4,6 x 30 mm 2,7 µm
Volumen de inyección:	1 µl
Flujo:	1,5 ml/min
Fase móvil:	A: Agua/0,05% de HCOOH
	B: Acetonitrilo/0,05% de HCOOH
	0 min → 95%A 5%B
	0,75 min → 5%A 95%B
	2,75 min → 5%A 95%B
	2,76 min → 95%A 5%B
	3 min → 95%A 5%B

Las áreas de inyecciones de muestra y calibración se determinaron mediante el uso de software de espectrometría de masas (AB SCIEX: Discovery Quant 2.1.3. y Analyst 1.6.1). El valor de solubilidad se obtuvo por interpolación de la curva de calibración.

La solubilidad significativamente mejorada de los ejemplos 1, 2 y 3 en comparación con el ejemplo 11 del documento WO2016/091776 A1 se muestra en la tabla 3.

Tabla 3: Solubilidad acuosa de compuestos de ejemplo

Ejemplo	**Solubilidad acuosa pH 6,5 [mg/L]**

ejemplo 11 del documento WO2016/091776 A1	2,9
1	46,0
2	96,5
3	1190

Estabilidad metabólica

Se probaron ejemplos para determinar su estabilidad metabólica en microsomas de hígado humano. Los ejemplos se midieron una o más veces. Cuando se miden más de una vez, los datos de los ensayos de estabilidad metabólica representan valores promedio o valores medianos calculados utilizando conjuntos de datos obtenidos de las pruebas de uno o más lotes sintéticos.

La estabilidad metabólica *in vitro* se determinó mediante la incubación de una solución de compuestos de prueba en dimetilsulfóxido (DMSO) y acetonitrilo a 1 µM en una suspensión de microsomas hepáticos en buffer fosfato 100 mM, pH 7,4 (NaH_2PO_4 x H_2O + Na_2HPO_4 x $2H_2O$) y a una concentración de proteína de 0,5 mg/mL a 37°C. Los microsomas se activaron agregando una mezcla de cofactor que contenía glucosa–6–fosfato 8 mM, $MgCl_2$ 4 mM; NADP 0,5 mM y 1 UI/ml de G–6–P–Deshidrogenasa en buffer fosfato, pH 7,4. El ensayo metabólico se inició poco después agregando el compuesto de prueba a la incubación en un volumen final de 1 ml. El solvente orgánico se limitó a ≤0,01% de dimetilsulfóxido (DMSO) y ≤1% de acetonitrilo. Durante la incubación, las suspensiones microsomales se agitaron continuamente a 580 rpm y se tomaron alícuotas a los 2, 8, 16, 30, 45 y 60 min, a las que se agregaron inmediatamente volúmenes iguales de metanol frío. Las muestras se congelaron a –20°C durante la noche, posteriormente se centrifugaron durante 15 minutos a 3000 rpm y el sobrenadante se analizó con un sistema HPLC Agilent 1200 con detección LCMS/MS.

La vida media de un compuesto de prueba se determinó a partir del gráfico de concentración–tiempo. A partir de la vida media se calcularon las depuraciones intrínsecas. Junto con los parámetros adicionales del flujo sanguíneo hepático, el peso específico del hígado y el contenido de proteína microsomal, se calcularon la depuración sanguínea (CL) hepática *in vivo* y la biodisponibilidad oral máxima (Fmax) para las diferentes especies. La depuración sanguínea hepática *in vivo* (CL_{sangre}) y la

biodisponibilidad oral máxima ($F_{máx}$) se calcularon utilizando las siguientes fórmulas: $CL'_{intrínseca}$ [ml/(min*kg)] = k_{el} [1/min]/((mg de proteína/volumen de incubación [ml]) * $fu,_{inc}$) * (mg de proteína/peso del hígado [g]) * (peso específico del hígado [g de hígado /kg de peso corporal]); CL_{sangre} bien agitada [L/(h*kg)] = (QH [L/(h*kg)] * $fu,_{sangre}$ * $CL'_{intrinsic}$ [L/(h*kg)])/(QH [L/(h*kg)] + $fu,_{sangre}$ * $CL'_{intrinsic}$ [L/(h*kg)]); $F_{máx}$ = 1–CL_{sangre}/QH y utilizando los siguientes valores de parámetros: QH (flujo sanguíneo hepático): 1,32 L/h/kg (ser humano), 2,1 L/h/kg (perro), 4.2 L/h/kg (rata); peso específico del hígado: 21 g/kg (ser humano), 39 g/kg (perro), 32 g/kg (rata); contenido de proteína microsomal: 40 mg/g. $fu,_{inc}$ y $fu,_{sangre}$ se toma como 1 con $fu,_{inc}$ siendo la fracción no unida (es decir, la fracción no unida a proteínas) en el experimento de incubación, y $fu,_{sangre}$ siendo la fracción no unida en sangre.

La estabilidad metabólica significativamente mejorada de los ejemplos 2 y 3 de la presente invención en comparación con el ejemplo 11 del documento WO2016/091776 A1 se muestra en la tabla 4.

Tabla 4: Estabilidad metabólica de compuestos de ejemplo

Ejemplo	**CL_{sangre} [L/h/kg]**	**$F_{máx}$[%]**
ejemplo 11 del documento WO2016/091776 A1	0,52/0,27	61/79
1	0,87	34
2	0,001	100
3	0,001	100