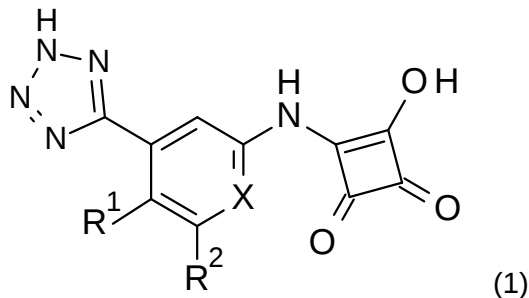


REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (1):



o una sal o tautómero del mismo, CARACTERIZADO porque;

X es N o CH;

R¹ es H o halo;

R² es H, halo, alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de C₃₋₆ opcionalmente sustituido, alcoxi de C₁₋₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido u O-arilo opcionalmente sustituido.

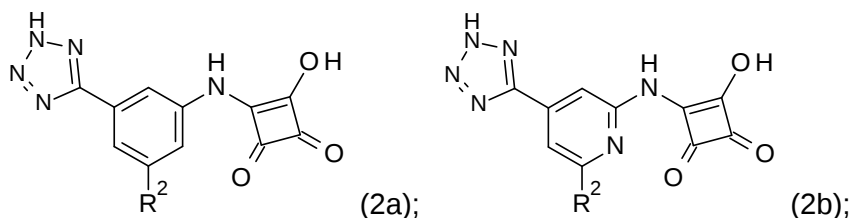
2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o una sal o tautómero del mismo, CARACTERIZADO porque X es CH.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o una sal o tautómero del mismo, CARACTERIZADO porque X es N.

4. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal o tautómero del mismo, CARACTERIZADO porque R¹ es H.

5. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal o tautómero del mismo, CARACTERIZADO porque R¹ es Cl o F.

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque es un compuesto de la fórmula (2a) o (2b):



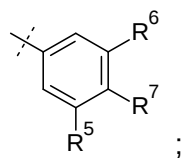
o una sal o tautómero del mismo.

7. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal o tautómero del mismo, CARACTERIZADO porque R^2 es H, alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 6 átomos de flúor, cicloalquilo de C_{3-6} opcionalmente sustituido con 1 a 6 átomos de flúor o alcoxi de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 6 átomos de flúor.

8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, o una sal o tautómero del mismo, CARACTERIZADO porque R^2 es H, trifluorometilo, etilo, ciclopropilo, ciclohexilo o metoxi.

9. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal o tautómero del mismo, CARACTERIZADO porque R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con R^3 , piridilo opcionalmente sustituido con R^3 , O-fenilo opcionalmente sustituido con R^3 , indazolilo opcionalmente sustituido con R^3 o piridazinilo opcionalmente sustituido con R^3 , en donde R^3 es H, halo, alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 6 átomos de flúor, cicloalquilo de C_{3-6} opcionalmente sustituido con 1 a 6 átomos de flúor, alcoxi de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 6 átomos de flúor, $-CO_2R^4$, $-CONHCH_2R^4$, $-CONHCH_2CH_2OR^4$, $-OR^4$, $-OCH_2R^4$, $-CH_2R^4$, $-OCH_2CH_2R^4$, $-CH_2CH_2OR^4$, $-OCH_2CH_2CH_2OR^4$, $-CONHR^4$ o $-CON(CH_3)R^4$;

donde R^4 es H, alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 6 átomos de flúor, o un grupo:

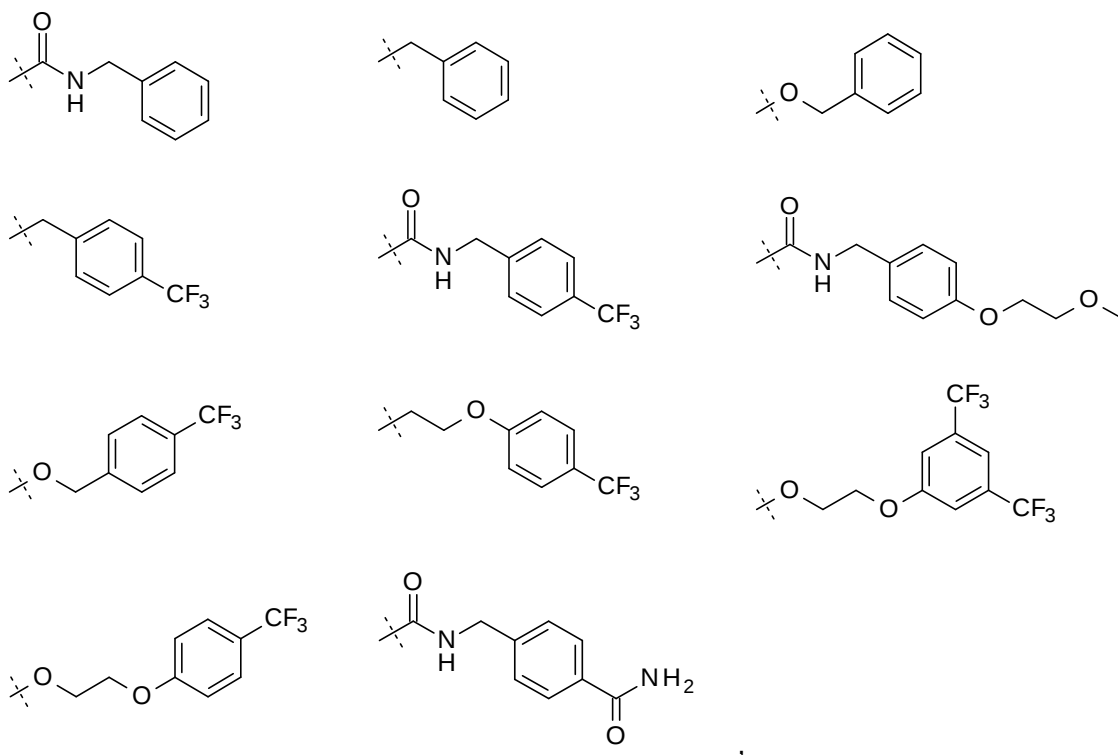


R^5 , R^6 y R^7 son independientemente H, halo, CO_2R^8 , $CONR^8R^9$ o alquilo de C_{1-6}

opcionalmente sustituido con 1 a 6 átomos de flúor, en donde uno o dos átomos de carbono del grupo alquilo de C₁₋₆ pueden reemplazarse opcionalmente por O;

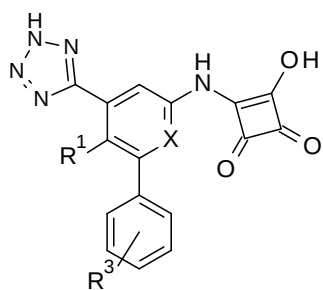
R⁸ y R⁹ son independientemente H o alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 6 átomos de flúor.

10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, CARACTERIZADO porque R³ es OMe, CO₂H, CO₂Et, CON(CH₃)₂, CONHCH₂CH₂OCH₃, o se selecciona del grupo que consiste en:

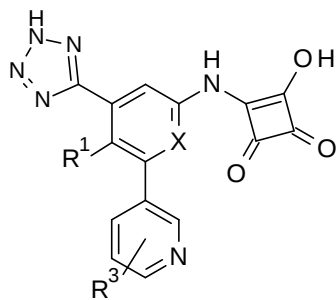


o una sal o tautómero del mismo.

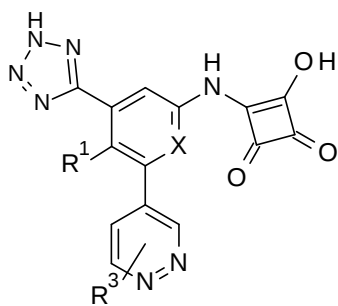
11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 9 o la reivindicación 10, CARACTERIZADO porque es un compuesto de la fórmula (3a), (3b), (3c), (3d) o (3e):



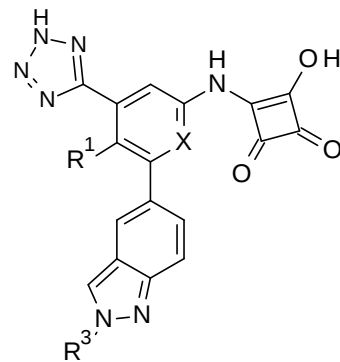
(3a);



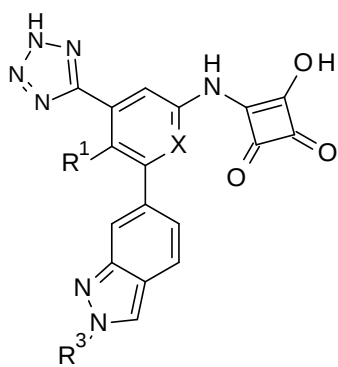
(3b);



(3c);



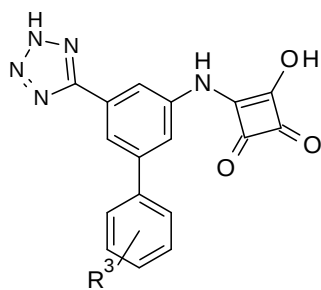
(3d);



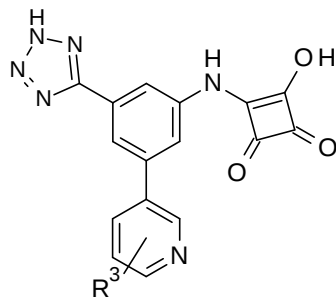
(3e);

o una sal o tautómero del mismo.

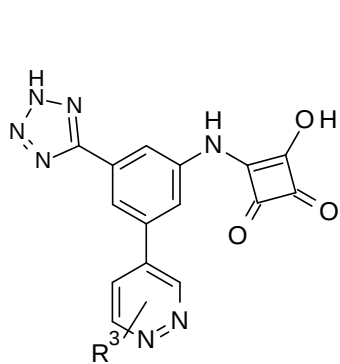
12. El compuesto de conformidad con la reivindicación 9 o la reivindicación 10, CARACTERIZADO porque es un compuesto de la fórmula (4a), (4b), (4c), (4d) o (4e):



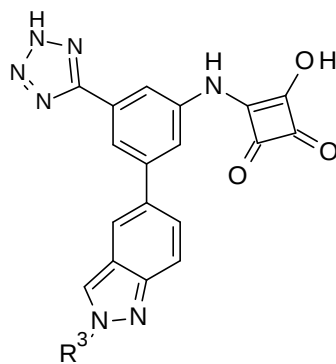
(4a);



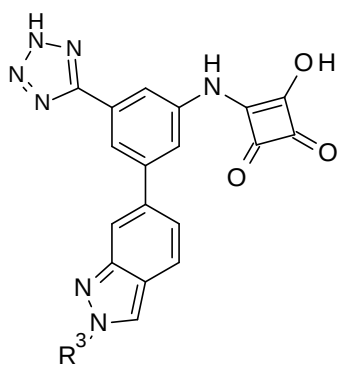
(4b);



(4c);



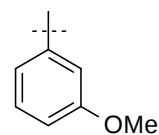
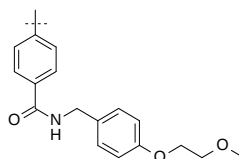
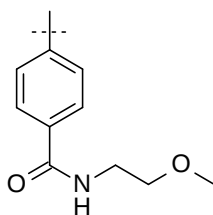
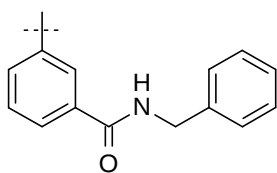
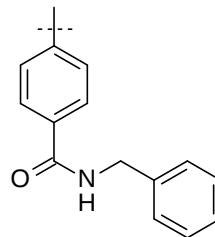
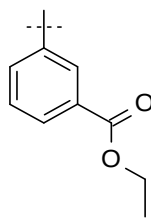
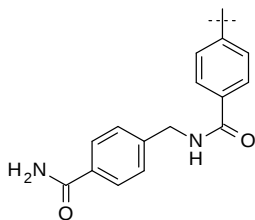
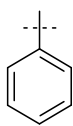
(4d);

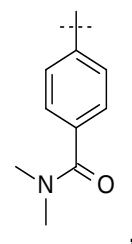
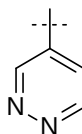
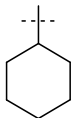
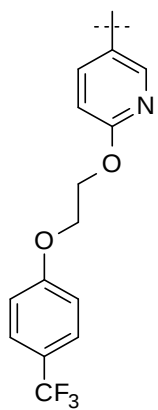
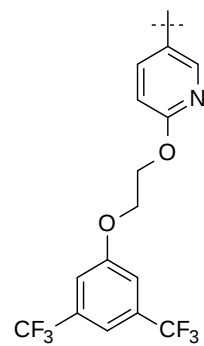
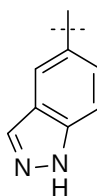
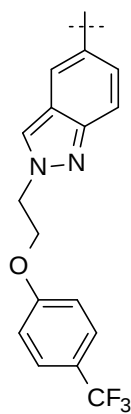
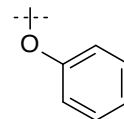
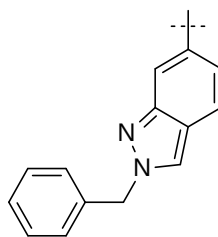
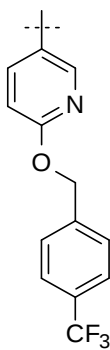
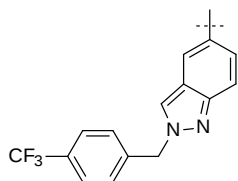
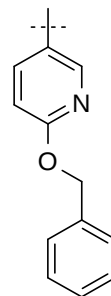
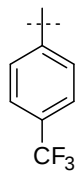
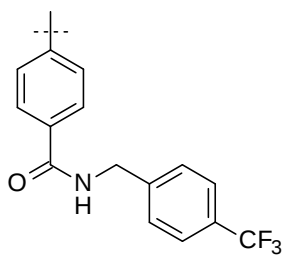
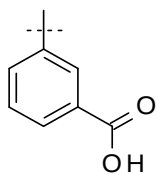


(4e);

o una sal o tautómero del mismo.

13. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, CARACTERIZADO porque R^2 se selecciona del grupo que consiste en:





o una sal o tautómero del mismo.

14. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque se selecciona del grupo que consiste en:

- 3-((3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-4-hidroxiciclobut-3-eno-1,2-diona;
- 3-((3-(1H-tetrazol-5-il)-5-(trifluorometil)fenil)amino)-4-hidroxiciclobut-3-eno-1,2-diona;
- 3-((5-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-4-hidroxiciclobut-3-eno-1,2-diona;
- 3'-((2-hidroxi-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il) amino)-5'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de etilo;
- N-bencil-3'-((2-hidroxi-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il)amino)-5'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida;
- N-bencil-3'-((2-hidroxi-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il)amino)-5'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida;
- 3'-((2-hidroxi-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il)amino)-N-(2-metoxietil)-5'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida;
- 3'-((2-hidroxi-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il)amino)-N-(4-(2-metoxietoxi)bencil)-5'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida;
- 3-hidroxi-4-((3'-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)ciclobut-3-eno-1,2-diona;
- 3-((3-etil-5-(1H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-4-hidroxiciclobut-3-eno-1,2-diona;
- ácido 3'-((2-hidroxi-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il)amino)-5'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico;
- 3'-((2-hidroxi-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il)amino)-5'-(1H-tetrazol-5-il)-N-(4-(trifluorometil)bencil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida;
- 3-((4-fluoro-3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-4-hidroxiciclobut-3-eno-1,2-diona;
- 3-((4-cloro-3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-4-hidroxiciclobut-3-eno-1,2-diona;
- 3-((5-(1H-tetrazol-5-il)-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-4-hidroxiciclobut-3-eno-1,2-diona;
- 3-((3-(6-(benciloxi)piridin-3-il)-5-(1H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-4-hidroxiciclobut-3-eno-1,2-diona;
- 3-hidroxi-4-((6-metoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)piridin-2-il)amino)ciclobut-3-eno-1,2-diona;
- 3-hidroxi-4-((6-fenil-4-(1H-tetrazol-5-il)piridin-2-il)amino)ciclobut-3-eno-1,2-diona;

3-((3-(1H-tetrazol-5-il)-5-(2-(4-(trifluorometil)bencil)-2H-indazol-5-il)fenil)amino)-4-hidroxiciclobut-3-eno-1,2-diona;

3-((3-(1H-tetrazol-5-il)-5-(6-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)piridin-3-il)fenil)amino)-4-hidroxiciclobut-3-eno-1,2-diona;

3-((3-(2-bencil-2H-indazol-5-il)-5-(1H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-4-hidroxiciclobut-3-eno-1,2-diona;

3-hidroxi-4-((6-fenoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)piridin-2-il)amino)ciclobut-3-eno-1,2-diona;

3-((3-(1H-tetrazol-5-il)-5-(2-(2-(4-(trifluorometil)fenoxi)etil)-2H-indazol-6-il)fenil)amino)-4-hidroxiciclobut-3-eno-1,2-diona;

3-((3-ciclopropil-5-(1H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-4-hidroxiciclobut-3-eno-1,2-diona;

3-((3-(1H-indazol-5-il)-5-(1H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-4-hidroxiciclobut-3-eno-1,2-diona;

3-((3-(6-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenoxi)etoxi)piridin-3-il)-5-(1H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-4-hidroxiciclobut-3-eno-1,2-diona;

3-((3-(1H-tetrazol-5-il)-5-(6-(2-(4-(trifluorometil)fenoxi)etoxi)piridin-3-il)fenil)amino)-4-hidroxiciclobut-3-eno-1,2-diona;

3-((3-ciclohexil-5-(1H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-4-hidroxiciclobut-3-eno-1,2-diona;

3-hidroxi-4-((3-(piridazin-4-il)-5-(1H-tetrazol-5-il)fenil)amino)ciclobut-3-eno-1,2-diona;

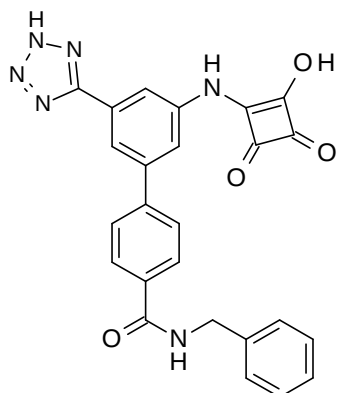
3'-((2-hidroxi-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il)amino)-N,N-dimetil-5'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida;

N-(4-carbamoilbencil)-3'-((2-hidroxi-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il)amino)-5'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida;

o una sal o tautómero del mismo.

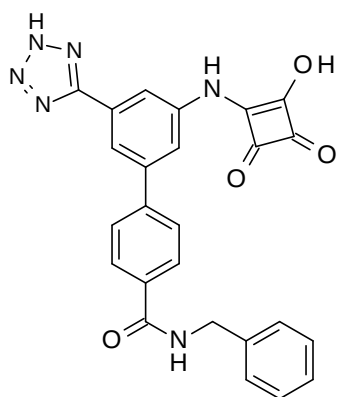
15. La sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, CARACTERIZADA porque es una sal farmacéuticamente aceptable.

16. El compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque el compuesto es

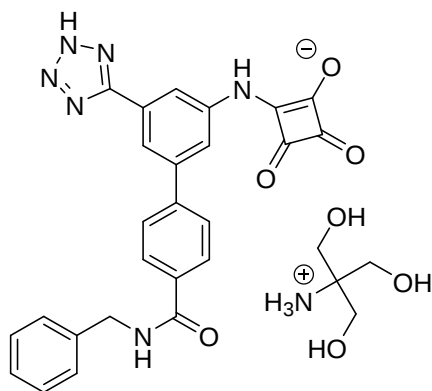


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

17. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque el compuesto es



18. La sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 16, CARACTERIZADA porque es una sal de trometamina que tiene la estructura:



19. El compuesto o sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para usarse en terapia.

20. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA porque comprende el compuesto o sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

21. El compuesto, sal o composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para usarse en el tratamiento de trastornos de mastocitos, condiciones de dolor agudo y crónico o enfermedades asociadas con enfermedades alérgicas o inflamatorias tanto en el sistema gastrointestinal como en el pulmón.

22. El compuesto, sal o composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para usarse en el tratamiento de trastornos o condiciones gastrointestinales, síntomas de dolor asociados con enfermedad gastrointestinal u otras condiciones viscerales, o enfermedades o condiciones pulmonares.

23. El compuesto, sal o composición para usarse de conformidad con la reivindicación 20, CARACTERIZADO porque el trastorno o condición gastrointestinal se selecciona del grupo que consiste en: alergia alimentaria, intolerancia alimentaria y trastornos alérgicos, enfermedad celíaca, síntomas gastrointestinales asociados con mastocitosis sistémica y otros trastornos relacionados con mastocitos (síndrome de activación de mastocitos, trastorno de mastocitos clonales, síndrome de activación de mastocitos monoclonales, urticaria idiopática, anafilaxia idiopática), colitis mastocítica, síndrome del intestino irritable (IBS), trastornos de motilidad gastrointestinal, trastornos gastrointestinales funcionales, enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD), reflujo duodenogástrico, enfermedades diarreicas, gastroenteritis eosinofílica, esofagitis eosinofílica, diarrea infecciosa (tal como *Clostridium difficile*, *Salmonella*, toxina de *Shigella*), colitis microscópica, enfermedades gastrointestinales inmunomediadas, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino, dolor abdominal visceroso.

24. El compuesto, sal o composición para usarse de conformidad con la reivindicación 20, CARACTERIZADO porque los síntomas de dolor se asocian con una enfermedad gastrointestinal u otra condición visceral seleccionada del grupo que consiste en: enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis por

radiación, cistitis por radiación, enfermedad celíaca, enteropatía por gluten, cistitis por radiación, cistitis intersticial, síndrome de vejiga dolorosa, cáncer, enfermedad por reflujo gastroesofágico, mucositis por quimioterapia y radioterapia, pancreatitis, prostatitis, dolor pélvico, endometriosis, hepatitis, fibrosis hepática y cirrosis.

25. El compuesto, sal o composición para usarse de conformidad con la reivindicación 20, CARACTERIZADO porque la enfermedad o condición pulmonar se selecciona del grupo que consiste en: enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, asma, bronquitis crónica, fibrosis quística, enfisema, tos idiopática crónica, trastorno de las vías respiratorias hiperactivas y fibrosis pulmonar idiopática.

26. Un método para tratar enfermedades, condiciones o trastornos en un sujeto en necesidad del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 25, CARACTERIZADO porque comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto, sal o composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20.

27. El método de conformidad con la reivindicación 26, CARACTERIZADO porque el sujeto es un humano.

28. La sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 18, CARACTERIZADA porque la sal está en una forma cristalina.

29. La forma cristalina de conformidad con la reivindicación 28, CARACTERIZADA porque es un hidrato.

30. La forma cristalina de conformidad con la reivindicación 29, CARACTERIZADA porque tiene un patrón de XRPD sustancialmente de acuerdo con la Figura 1.

31. La forma cristalina de conformidad con la reivindicación 29, CARACTERIZADA porque tiene un patrón de XRPD que comprende ángulos de difracción a $3,9 \pm 0,2$, $7,7 \pm 0,2$, $10,0 \pm 0,2$ y $15,8 \pm 0,2$ °2 θ , cuando se mide usando radiación de Cu K α .

32. La forma cristalina de conformidad con la reivindicación 29, CARACTERIZADA porque tiene un patrón de XRPD sustancialmente de acuerdo con la

Figura 4.

33. La forma cristalina de conformidad con la reivindicación 29, CARACTERIZADA porque tiene un patrón de XRPD que comprende ángulos de difracción a $4,4 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$ y $23,9 \pm 0,2$ °2 θ , cuando se mide usando radiación de Cu K α .