

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 442 797**

51 Int. Cl.:

C07D 413/06 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2010 E 10831876 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2013 EP 2501697**

54 Título: **Compuestos de benzoimidazol y sus utilizaciones**

30 Prioridad:

18.11.2009 US 262263 P

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

13.02.2014

73 Titular/es:

**NEOMED INSTITUTE (100.0%)
7171 Rue Frederick-Banting
Montréal QC H4S 1Z9 , CA**

72 Inventor/es:

**CANTIN, LOUIS-DAVID;
LUO, XUEHONG y
TOMASZEWSKI, MIROSLAW, JERZY**

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Luis Alfonso

ES 2 442 797 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de benzoimidazol y sus utilizaciones

5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUD DE PATENTE RELACIONADA

La presente patente reivindica el beneficio de prioridad a la solicitud de patente provisional de Estados Unidos No. 61/262.263 (presentada el 18 de noviembre de 2009).

10 SECTOR DE LA INVENCION

La presente invención se refiere, en general, a compuestos de benzoimidazol sustituidos, particularmente 2-((2-(2,6-difluoro-4-(metilcarbamoil)fenil)-5-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)morfolin-4-carboxilato de metilo y sus sales. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas y kits que comprenden dicho compuesto, 15 utilizaciones de dicho compuesto (incluyendo, por ejemplo, métodos de tratamiento y preparaciones de medicamentos), procesos para preparar dicho compuesto e intermedios utilizados en dichos procesos.

ANTECEDENTES

20 Los purinorreceptores P2X son una familia de canales iónicos que son activados por adenosín trifosfato (ATP) extracelular. Los purinorreceptores han estado implicados en diversas funciones biológicas, especialmente aquellas relacionadas con la sensibilidad al dolor. La subunidad del receptor P2X3 es un miembro de esta familia. Fue clonado originalmente de ganglios de la raíz dorsal de rata. Chen y otros, Nature, vol. 377, págs. 428-431 (1995). Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de P2X3, tanto de rata como de ser humano, son conocidas 25 actualmente. Lewis, y otros, Nature, vol. 377, págs. 432-435 (1995); y Garcia-Guzman, y otros, Brain Res. Mol. Brain Res., vol. 47, págs. 59-66 (1997).

P2X3 está supuestamente implicado en rutas aferentes que controlan los reflejos de volumen de la vejiga urinaria. Por consiguiente, la inhibición de P2X3 puede tener potencial terapéutico para tratar trastornos de almacenamiento y 30 vaciado de orina, tales como vejiga hiperactiva. Cockayne, y otros, Nature, vol. 407, págs. 1011-1015 (2000).

P2X3 también se expresa de forma selectiva en neuronas sensoriales de pequeño diámetro nociceptivas (es decir, neuronas que son estimuladas por el dolor o una lesión), lo que es consecuente con un papel en la sensibilidad al dolor. Y se ha descrito que el bloqueo de los receptores P2X3 es analgésico en modelos animales de dolor 35 inflamatorio y neuropático crónico. Jarvis, y otros, PNAS, 99, 17179-17184 (2002). Se cree, por lo tanto, que un método para reducir el nivel o actividad de P2X3 sería útil para modular la sensación de dolor en un sujeto que padece dolor.

También se han descrito diversos trastornos más como tratables utilizando compuestos que tienen actividad de P2X3. Véase, por ejemplo, el documento WO2008/136756. 40

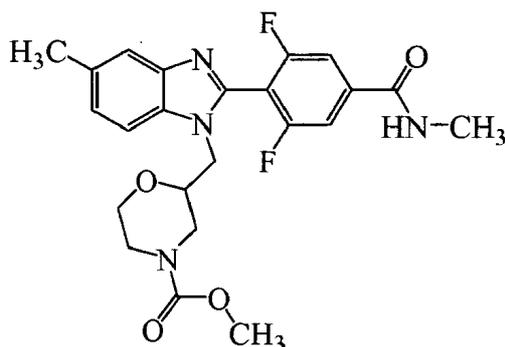
P2X3 también es capaz de formar heterodímeros P2X2/3 con P2X2, que es otro miembro de la familia de canales iónicos purinérgicos regulados por ligando P2X. P2X2/3 está altamente expresado en los terminales (centrales y periféricos) de neuronas sensoriales. Chen, y otros, Nature, vol. 377, págs. 428-431 (1995). Los resultados de 45 estudios recientes también sugieren que P2X2/3 se expresa de forma predominante (respecto a P2X3) en neuronas sensoriales relacionadas con la vejiga y es probable que desempeñe un papel en la detección del llenado de la vejiga urinaria y la nocicepción. Zhong, y otros, Neuroscience, vol. 120, págs. 667-675 (2003).

En vista de lo anterior, existe una necesidad de nuevos ligandos del receptor P2X3 y/o P2X2/3, particularmente 50 antagonistas, que pueden ser útiles y seguros para tratar diversos trastornos relacionados con P2X3 y/o P2X2/3.

CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

La presente invención comprende, *inter alia*, compuestos de benzoimidazol; compuestos de benzoimidazol para su 55 utilización para tratar diversos trastornos y como herramientas farmacológicas; utilización de los compuestos de benzoimidazol para preparar medicamentos; composiciones que comprenden los compuestos de benzoimidazol (por ejemplo, composiciones farmacéuticas); métodos para fabricar los compuestos de benzoimidazol; e intermedios utilizados en dichos métodos de fabricación.

60 En resumen, la presente invención se refiere, en parte, al compuesto de fórmula I o una sal del mismo. La fórmula I corresponde a:



(I).

La presente invención también se refiere, en parte, a una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En general, dicha composición comprende adicionalmente un ingrediente inerte farmacéuticamente aceptable (los ingredientes inertes se identifican a veces colectivamente en la presente patente como "vehículos, diluyentes o excipientes"). La composición puede comprender, además, uno o más ingredientes diferentes. Por ejemplo, la composición puede comprender, además, uno o más vehículos, diluyentes y/o excipientes adicionales. La composición también (o como alternativa) puede comprender uno o más ingredientes activos adicionales. Por ejemplo, dicha composición puede comprender más de una sal del compuesto de fórmula I. La composición también puede, por ejemplo, como alternativa o adicionalmente comprender uno o más ingredientes activos diferentes del compuesto de fórmula I o una sal del mismo.

La presente invención también se refiere, en parte, a un kit que comprende el compuesto de fórmula I o una sal del mismo.

La presente invención también se refiere, en parte, al compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su utilización como un medicamento.

La presente invención también se refiere, en parte, a la utilización del compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para preparar una composición farmacéutica (o "medicamento"). En general, dicha composición comprende adicionalmente un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición puede comprender, además, uno o más ingredientes diferentes. Por ejemplo, la composición puede comprender, además, uno o más vehículos, diluyentes y/o excipientes adicionales. La composición también (o como alternativa) puede comprender uno o más ingredientes activos adicionales. Por ejemplo, dicha composición puede comprender más de una sal del compuesto de fórmula I. La composición también puede, por ejemplo, como alternativa o adicionalmente comprender uno o más ingredientes activos diferentes del compuesto de fórmula I o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, el medicamento es útil para tratar una afección asociada con actividad (particularmente actividad excesiva) de P2X3 en un animal (por ejemplo, un ser humano).

En algunas realizaciones, el medicamento es útil para tratar una afección asociada con actividad (particularmente actividad excesiva) de P2X2/3 en un animal (por ejemplo, un ser humano).

En algunas realizaciones, el medicamento es útil para tratar dolor en un animal (por ejemplo, un ser humano).

En algunas realizaciones, el medicamento es útil para tratar un trastorno del tracto urinario en un animal (por ejemplo, un ser humano).

La presente invención también se refiere, en parte, a métodos para tratar un trastorno en un animal (por ejemplo, un ser humano) que necesita dicho tratamiento. Estos métodos comprenden administrar al animal el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Dichos métodos abarcan la administración del compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo solo. También abarcan administrar además otros ingredientes. Por ejemplo, el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administrará habitualmente como parte de una composición farmacéutica que también comprende uno o más vehículos, diluyentes o excipientes. El compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también puede administrarse con uno o más ingredientes activos adicionales. Por ejemplo, puede administrarse más de una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I. Como alternativa o adicionalmente, pueden administrarse uno o más ingredientes activos diferentes del compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el trastorno comprende un trastorno asociado con actividad (particularmente actividad excesiva) de P2X3.

En algunas realizaciones, el trastorno comprende un trastorno asociado con actividad (particularmente actividad excesiva) de P2X2/3.

En algunas realizaciones el trastorno comprende dolor.

En algunas realizaciones, el trastorno comprende un trastorno del tracto urinario.

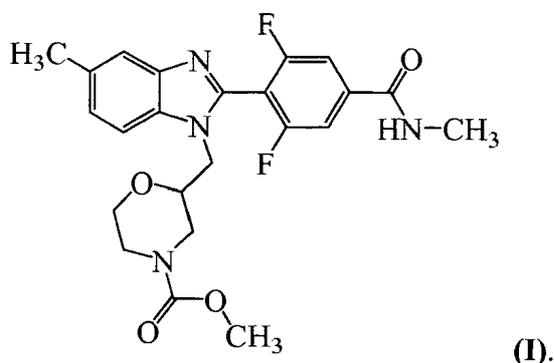
En general, cuando el compuesto de fórmula I o una sal del mismo se administra como el único ingrediente activo para tratar un trastorno diana, la cantidad administrada del compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es terapéuticamente eficaz para tratar el trastorno diana en el animal. Cuando, por el contrario, el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en combinación con uno o más ingredientes activos diferentes, la cantidad del compuesto de fórmula I o una sal del mismo y la cantidad o cantidades del otro ingrediente o ingredientes activos son, conjuntamente, terapéuticamente eficaces para tratar el trastorno diana en el mamífero.

Beneficios adicionales de la invención de los presentes solicitantes serán evidentes para un experto en la materia a partir de la lectura de la presente memoria descriptiva.

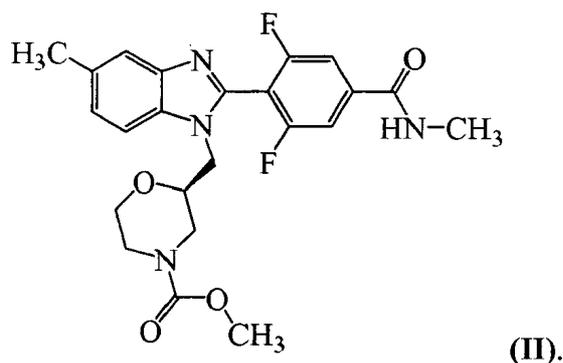
DESCRIPCIÓN DE REALIZACIONES ILUSTRATIVAS

La presente descripción de realizaciones ilustrativas pretende solamente familiarizar a otros expertos en la materia con la invención de los presentes solicitantes, sus principios y su aplicación práctica, de modo que otros expertos en la materia puedan adaptar y aplicar la invención en sus numerosas formas, dado que éstas pueden ser más adecuadas a los requisitos de una utilización particular. La presente descripción y sus ejemplos específicos, aunque indican realizaciones de la presente invención, tienen fines de ilustración solamente. La presente invención, por lo tanto, no está limitada a las realizaciones ilustrativas descritas en la presente memoria descriptiva, y puede modificarse de diversas maneras.

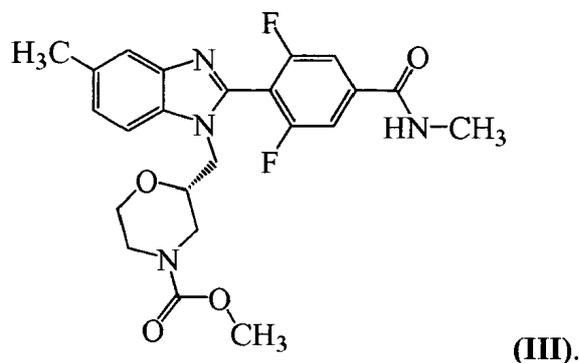
Tal como se ha indicado anteriormente, la presente invención se refiere, en parte, al compuesto de fórmula I o una sal del mismo. La fórmula I corresponde a:



Este compuesto comprende un carbono quiral. La fórmula I pretende abarcar cualquier isómero quiral correspondiente a la estructura, así como cualquier mezcla de isómeros quirales. Una mezcla de dichos isómeros puede ser, por ejemplo, una mezcla racémica, es decir, una mezcla en la que aproximadamente el 50% del compuesto está en forma del isómero S, y aproximadamente el 50% de la mezcla está en forma del isómero R. El enantiómero S (es decir, 2-((2,6-difluoro-4-(metilcarbamoyl)fenil)-5-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)morfolin-4-carboxilato de (S)-metilo) corresponde en estructura a la fórmula (II):

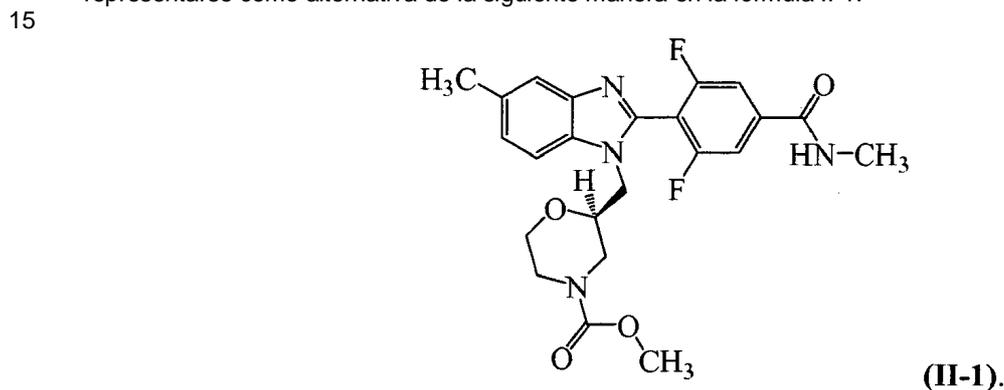


Y el enantiómero R (es decir, 2-((2-(2,6-difluoro-4-(metilcarbamoyl)fenil)-5-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)morfolin-4-carboxilato de (R)-metilo) corresponde en estructura a la fórmula (III):

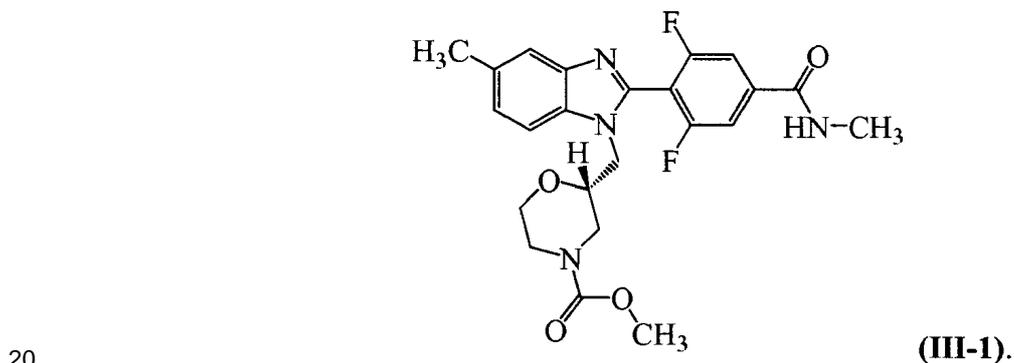


5 En algunas realizaciones, un único isómero quiral de fórmula (I) se obtiene aislándolo de una mezcla de isómeros (por ejemplo, un racemato) utilizando, por ejemplo, separación cromatográfica quiral. En otras realizaciones, un único isómero quiral se obtiene a través de síntesis directa a partir de, por ejemplo, un material de partida quiral. Este último se ilustra en los ejemplos más adelante.

10 En cada una de las fórmulas II y III, la dirección de uno de los sustituyentes del carbono quiral se representa con una cuña oscura o cuña rayada. El sustituyente orientado en la dirección opuesta es hidrógeno. Esta notación es coherente con las normas de nomenclatura de química orgánica convencionales. Por lo tanto, La fórmula II puede representarse como alternativa de la siguiente manera en la fórmula II-1:



Análogamente, la fórmula III puede representarse como alternativa de la siguiente manera en la fórmula III-1:



20 Las sales contempladas del compuesto de fórmula I incluyen tanto sales de adición de ácidos como sales de adición de bases. Una sal puede ser ventajosa debido a una o más de sus propiedades químicas o físicas, tales como estabilidad a diferentes temperaturas y humedades, o una solubilidad deseable en agua, aceite u otro disolvente. En algunos casos, puede utilizarse una sal para ayudar al aislamiento o purificación del compuesto. En algunas realizaciones (particularmente cuando la sal está destinada a administración a un animal, o es un reactivo para su utilización en la preparación de un compuesto o una sal destinada a la administración a un animal), la sal es farmacéuticamente aceptable.

En general, una sal de adición de ácidos puede prepararse utilizando diversos ácidos inorgánicos u orgánicos. Dichas sales puede formarse habitualmente, por ejemplo, mezclando el compuesto con un ácido (por ejemplo, una cantidad estequiométrica de ácido) utilizando diversos métodos conocidos en la técnica. Este mezclado puede producirse en agua, un disolvente orgánico (por ejemplo, éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo), o una mezcla acuosa/orgánica. Los ejemplos de ácidos inorgánicos que pueden utilizarse habitualmente para formar sales de adición de ácidos incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ejemplos de ácidos orgánicos incluyen, por ejemplo, clases alifática, cicloalifática, aromática, aralifática, heterocíclica, carboxílica y sulfónica de ácidos orgánicos. Los ejemplos específicos de sales orgánicas incluyen colato, sorbato, laurato, acetato, trifluoroacetato, formiato, propionato, succinato, glucolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, ácido tartárico (y sus derivados, por ejemplo, dibenzoiltartrato), citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, ácido antranílico, mesilato, estearato, salicilato, p-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato (y sus derivados), embonato (pamoato), etanosulfonato, bencenosulfonato, pantotenato, 2-hidroxietanosulfonato, sulfanilato, ciclohexilaminosulfonato, ácido algénico, ácido β -hidroxibutírico, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glucoheptanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalsulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato, tosilato y undecanoato. En algunas realizaciones, la sal comprende una sal de clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, metanosulfonato o *p*-toluenosulfonato.

El compuesto de fórmula I y sus sales pretenden abarcar cualquier tautómero que puedan formar. Un "tautómero" es cualquier otro isómero estructural que existe en equilibrio resultante de la migración de un átomo de hidrógeno, por ejemplo, tautomería amida-ácido imídico.

Se contempla que una amina del compuesto de fórmula I o una sal del mismo puede formar un N-óxido. Dicho N-óxido pretende estar abarcado por el compuesto de fórmula I y sus sales. Un N-óxido puede formarse en general tratando a una amina con un agente oxidante, tal como peróxido de hidrógeno o un perácido (por ejemplo, un ácido peroxycarboxílico). Véase, por ejemplo, *Advanced Organic Chemistry*, de Jerry March, 4ª Edición, Wiley Interscience. Los N-óxidos también pueden prepararse haciendo reaccionar a la amina con ácido m-cloroperóxibenzoico (MCPBA), por ejemplo, en un disolvente inerte, tal como diclorometano. Véase L. W. Deady, *Syn. Comm.*, 7, págs. 509-514 (1977).

Se contempla que el compuesto de fórmula I o una sal del mismo podría formar un atropisómero aislable en ciertos disolventes a ciertas temperaturas. El compuesto de fórmula I y sus sales pretenden abarcar cualquiera de dichos atropisómeros. Los atropisómeros pueden aislarse generalmente utilizando, por ejemplo, LC quiral.

El compuesto de fórmula I y sus sales pretenden abarcar cualesquiera derivados del compuesto de fórmula I o una sal del mismo marcados isotópicamente (o "radiomarcados"). Dicho derivado es un derivado del compuesto de fórmula I o una sal del mismo en el que uno o más átomos son sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o el número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de radionúclidos que pueden incorporarse incluyen ^2H (también escrito como "D" por deuterio), ^3H (también escrito como "T" por tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , y ^{18}F . El radionúclido que se utiliza dependerá de la aplicación específica de ese derivado radiomarcado. Por ejemplo, para ensayos *in vitro* de marcado y competencia del receptor, ^3H o ^{14}C a menudo son útiles. Para aplicaciones de radioimagenología, ^{11}C o ^{18}F a menudo son útiles. En algunas realizaciones, el radionúclido es ^3H . En algunas realizaciones, el radionúclido es ^{14}C . En algunas realizaciones, el radionúclido es ^{11}C . Y en algunas realizaciones, el radionúclido es ^{18}F .

El compuesto de fórmula I y sus sales pretenden abarcar todas las formas en estado sólido del compuesto de fórmula I y sus sales. El compuesto de fórmula I y sus sales también pretenden abarcar todas las formas solvatadas (por ejemplo, hidratadas) y no solvatadas del compuesto de fórmula I y sus sales.

El compuesto de fórmula I y sus sales también pretenden abarcar parejas de acoplamiento en las que el compuesto de fórmula I o una sal del mismo está enlazado a una pareja de acoplamiento estando, por ejemplo, químicamente acoplada al compuesto o una sal o físicamente asociado con él. Los ejemplos de parejas de acoplamiento incluyen una marca o molécula informadora, un sustrato de soporte, un vehículo o molécula de transporte, un efector, un fármaco, un anticuerpo o un inhibidor. Las parejas de acoplamiento pueden estar enlazadas covalentemente al compuesto de fórmula I o una sal del mismo mediante un grupo funcional apropiado en el compuesto, tal como un grupo hidroxilo, carboxilo o amino. Otros derivados incluyen formular el compuesto de fórmula I o una sal del mismo con liposomas.

Se han descrito, en parte, métodos para tratar diversos trastornos en animales, particularmente mamíferos. Los mamíferos incluyen, por ejemplo, seres humanos. Los mamíferos también incluyen, por ejemplo, animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos y caballos), animales de granja (por ejemplo, vacas y cerdos); animales de laboratorio (por ejemplo, ratones y ratas); y animales salvajes, de zoológico y de circo (por ejemplo, osos, leones, tigres, simios y monos).

65

- 5 Tal como se muestra más adelante en el **ejemplo 6**, se ha observado que los isómeros quirales del compuesto de fórmula I modulan y, en particular, actúan como un antagonista contra P2X3. Por consiguiente, se cree que el compuesto de fórmula I y sus sales puede usarse para modular P2X3 y/o P2X2/3 para tratar diversas afecciones mediadas por P2X3 y/o P2X2/3 (o asociadas de otra manera con los mismos). Se cree que el compuesto de fórmula I y sus sales muestran una o más de las siguientes características: potencia deseable, eficacia deseable, estabilidad deseable en almacenamiento, tolerabilidad deseable para una gama de pacientes y seguridad deseable.
- 10 Se cree que el compuesto de fórmula I o una sal del mismo puede utilizarse para tratar, por ejemplo, dolor. Dicho dolor puede ser, por ejemplo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor agudo, dolor de espalda, dolor asociado al cáncer, dolor causado por artritis reumatoide, migraña y dolor visceral.
- 15 También se contempla que el compuesto de fórmula I o una sal del mismo pueda utilizarse para tratar un trastorno del tracto urinario. Dichos trastornos incluyen, por ejemplo, vejiga hiperactiva (también conocida como incontinencia urinaria), hipersensibilidad pélvica y uretritis.
- También se contempla que el compuesto de fórmula I o una sal del mismo pueda utilizarse para tratar un trastorno gastrointestinal. Dichos trastornos incluyen, por ejemplo, estreñimiento y trastornos de la función gastrointestinal (por ejemplo, síndrome del colon irritable o dispepsia funcional).
- 20 También se contempla que el compuesto de fórmula I o una sal del mismo pueda utilizarse para tratar cáncer.
- También se contempla que el compuesto de fórmula I o una sal del mismo pueda utilizarse para tratar un trastorno cardiovascular o para cardioprotección después de un infarto de miocardio.
- 25 También se contempla que el compuesto de fórmula I o una sal del mismo pueda ser útil como inmunomodulador, especialmente para tratar una enfermedad autoinmunitaria (por ejemplo, artritis); para un injerto de piel, trasplante de órgano, o necesidad quirúrgica similar; para una enfermedad del colágeno; para una alergia; o como un agente antitumoral o antiviral.
- 30 También se contempla que el compuesto de fórmula I o una sal del mismo pueda utilizarse para tratar esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson y corea de Huntington.
- También se contempla que el compuesto de fórmula I o una sal del mismo pueda ser útil para tratar depresión, ansiedad, un trastorno relacionado con el estrés (por ejemplo, un trastorno de estrés postraumático, trastorno de pánico, fobia social o trastorno obsesivo compulsivo), eyaculación precoz, una dolencia mental, lesión cerebral traumática, apoplejía, enfermedad de Alzheimer, lesión medular, adicción a drogas (por ejemplo, tratamiento de abuso de alcohol, nicotina, opioides u otras drogas), o un trastorno del sistema nervioso simpático (por ejemplo, hipertensión).
- 35 También se contempla que el compuesto de fórmula I o una sal del mismo pueda utilizarse para tratar diarrea.
- También se contempla que el compuesto de fórmula I o una sal del mismo pueda ser útil para tratar un trastorno pulmonar, tal como, por ejemplo, tos o edema pulmonar.
- 45 También se contempla que el compuesto de fórmula I o una sal del mismo pueda utilizarse para tratar, por ejemplo, una enfermedad en la que la degeneración o la disfunción de receptores cannabinoideos esté presente o implicada en ese paradigma. Esto puede implicar, por ejemplo, la utilización de una versión marcada isotópicamente del compuesto de fórmula I o una sal del mismo en una técnica de diagnóstico y aplicación de imagenología, tal como tomografía por emisión de positrones (PET).
- 50 Se contempla que el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueda administrarse por vía oral, por vía bucal, por vía vaginal, por vía rectal, por inhalación, por insuflado, por vía intranasal, por vía sublingual, por vía tópica o por vía parenteral (por ejemplo, por vía intramuscular, por vía subcutánea, por vía intraperitoneal, por vía intratorácica, por vía intravenosa, por vía epidural, por vía intratecal, por vía intracerebroventricular o por inyección en las articulaciones).
- 55 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I o una sal del mismo se administra por vía oral.
- 60 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I o una sal del mismo se administra por vía intravenosa.
- En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I o una sal del mismo se administra por vía intramuscular.
- 65 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I o una sal del mismo se utiliza para preparar un medicamento (es decir, una composición farmacéutica). En general, la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o la sal. Las composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de fórmula I o una sal del mismo pueden variar ampliamente. Aunque se contempla que el compuesto de fórmula I o

una sal del mismo podría administrarse por sí mismo (es decir, sin ningún otro ingrediente activo o inactivo), la composición farmacéutica normalmente comprenderá, en su lugar, uno o más ingredientes activos y/o ingredientes inertes adicionales. Los ingredientes inertes presentes en las composiciones farmacéuticas de la presente invención se denominan a veces colectivamente como "vehículos, diluyentes y excipientes". Los métodos para preparar composiciones farmacéuticas y la utilización de vehículos, diluyentes y excipientes se conocen bien en la técnica. Véase, por ejemplo, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, 15ª Edición, 1975.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden variar ampliamente. Por ejemplo, se contempla que las composiciones puedan formularse para diversas vías y medios de administración adecuados, incluyendo administración oral, rectal, nasal, tópica, bucal, sublingual, vaginal, por inhalación, por insuflado o parenteral. Se contempla que dichas composiciones puedan estar, por ejemplo, en forma de sólidos, soluciones acuosas u oleosas, suspensiones, emulsiones, cremas, pomadas, brumas, geles, pulverizados nasales, supositorios, polvos finamente divididos y aerosoles o nebulizadores para inhalación. En algunas realizaciones, la composición comprende una forma de dosificación sólida o líquida que puede administrarse por vía oral.

Las composiciones en forma sólida pueden incluir, por ejemplo, polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, comprimidos oblongos y supositorios. Un vehículo sólido puede comprender una o más sustancias. Dichas sustancias son generalmente inertes. Un vehículo también puede actuar, por ejemplo, como diluyente, agente aromatizante, solubilizante, lubricante, conservante, estabilizante, agente de suspensión, aglutinante o agente disgregante. También puede actuar, por ejemplo, como material encapsulante. Los ejemplos de vehículos a menudo adecuados incluyen manitol, lactosa, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar (por ejemplo, glucosa y sacarosa), pectina, dextrina, almidón, tragacanto, celulosa, derivados de celulosa (por ejemplo, metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica), sacarina sódica, cera de bajo punto de fusión y manteca de cacao de calidad farmacéutica.

En los polvos, el vehículo es habitualmente un sólido finamente dividido, que está mezclado con el componente activo finamente dividido. En comprimidos, el componente activo está habitualmente mezclado con el vehículo que tiene las propiedades de unión deseables en proporciones adecuadas y compactado en la forma y tamaño deseados.

Para preparar composiciones de supositorio, una cera de bajo punto de fusión (por ejemplo, una mezcla de glicéridos de ácido graso y manteca de cacao) habitualmente se funde en primer lugar, seguido por dispersión del ingrediente activo en su interior mediante, por ejemplo, agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte, a continuación, en moldes de tamaño conveniente y se le deja enfriar y solidificarse. Los ejemplos de excipientes no irritantes que pueden estar presentes en composiciones de supositorio incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, gelatina glicerina, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol.

Las composiciones líquidas pueden prepararse disolviendo o dispersando, por ejemplo, el compuesto de fórmula I o una sal del mismo en un vehículo, tal como, por ejemplo, agua, soluciones de agua/propilenglicol, dextrosa acuosa salina, glicerol o etanol. En algunas realizaciones, pueden prepararse soluciones acuosas para administración oral disolviendo el compuesto de fórmula I o una sal del mismo en agua con un solubilizante (por ejemplo, un polietilenglicol). También pueden añadirse colorantes, agentes aromatizantes, estabilizantes y agentes espesantes, por ejemplo. En algunas realizaciones, pueden prepararse suspensiones acuosas para utilización oral dispersando el compuesto de fórmula I o una sal del mismo en una forma finamente dividida en agua, junto con un material viscoso, tal como, por ejemplo, una o más gomas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica u otros agentes de suspensión naturales o sintéticos. Si se desea, la composición líquida también puede contener otros ingredientes inertes auxiliares no tóxicos, tales como, por ejemplo, agentes humectantes o emulsionantes, agentes reguladores del pH y similares, por ejemplo, acetato sódico, monolaurato de sorbitán, trietanolamina acetato sódico, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina, etc. Dichas composiciones también pueden contener otros ingredientes, tales como, por ejemplo, uno o más adyuvantes farmacéuticos.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente el 0,05% a aproximadamente el 99% (en peso) del compuesto de fórmula I o una sal del mismo. En algunas de dichas realizaciones, por ejemplo, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente el 0,10% a aproximadamente el 50% (en peso) del compuesto de fórmula I o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente el 0,05% a aproximadamente el 99% (en peso) del isómero S (es decir, el compuesto de fórmula II) o una sal del mismo. En algunas de dichas realizaciones, por ejemplo, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente el 0,10% a aproximadamente el 50% (en peso) del isómero S o una sal o sales del mismo.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente el 0,05% a aproximadamente el 99% (en peso) del isómero R (es decir, el compuesto de fórmula III) o una sal del mismo. En

algunas de dichas realizaciones, por ejemplo, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente el 0,10% a aproximadamente el 50% (en peso) del isómero R o una sal o sales del mismo.

5 En algunas realizaciones, se prepara una composición en la que, como mínimo, aproximadamente el 50% (en peso) de la composición es el isómero S o una sal o sales del mismo. En algunas de dichas realizaciones, la concentración es mayor de aproximadamente el 70% (en peso), mayor de aproximadamente el 85% (en peso), mayor de aproximadamente el 90% (en peso), mayor de aproximadamente el 95% (en peso), mayor de aproximadamente el 98% (en peso), mayor de aproximadamente el 99% (en peso), o mayor de aproximadamente el 99,5% (en peso).
10 Dicha composición puede ser, por ejemplo, una composición farmacéutica o una composición utilizada en la preparación de una composición farmacéutica (por ejemplo, una composición que se dispersa, por ejemplo, en un vehículo, diluyente o excipiente antes de ser administrada).

15 En algunas realizaciones, se prepara una composición en la que, como mínimo, aproximadamente el 50% (en peso) de la composición es el isómero R o una sal o sales del mismo. En algunas de dichas realizaciones, la concentración es mayor de aproximadamente el 70% (en peso), mayor de aproximadamente el 85% (en peso), mayor de aproximadamente el 90% (en peso), mayor de aproximadamente el 95% (en peso), mayor de aproximadamente el 98% (en peso), mayor de aproximadamente el 99% (en peso), o mayor de aproximadamente el 99,5% (en peso).
20 Dicha composición puede ser, por ejemplo, una composición farmacéutica o una composición utilizada en la preparación de una composición farmacéutica (por ejemplo, una composición que se dispersa, por ejemplo, en un vehículo, diluyente o excipiente antes de ser administrada).

25 En algunas realizaciones, la relación molar del isómero S (o una sal o sales del mismo) con respecto al isómero R (o una sal o sales del mismo) en una composición farmacéutica de la presente invención es de aproximadamente 1:1, es decir, la composición comprende una mezcla racémica.

30 En algunas realizaciones, la relación molar del isómero S (o una sal o sales del mismo) con respecto al isómero R de fórmula I (o una sal o sales del mismo) en una composición farmacéutica de la presente invención es mayor de aproximadamente 70:30. En algunas de dichas realizaciones, la relación es mayor de aproximadamente 85:15, mayor de aproximadamente 90:10, mayor de aproximadamente 95:5, mayor de aproximadamente 98:2, mayor de aproximadamente 99:1 o mayor de aproximadamente 99,5:0,5.

35 En algunas realizaciones, la relación molar del isómero R (o una sal o sales del mismo) con respecto al isómero S de fórmula I (o una sal o sales del mismo) en una composición farmacéutica de la presente invención es mayor de aproximadamente 70:30. En algunas de dichas realizaciones, la relación es mayor de aproximadamente 85:15, mayor de aproximadamente 90:10, mayor de aproximadamente 95:5, mayor de aproximadamente 98:2, mayor de aproximadamente 99:1 o mayor de aproximadamente 99,5:0,5.

40 Cuando el compuesto de fórmula I o una sal del mismo se administra como una única terapia para tratar un trastorno, una "cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad suficiente para reducir o aliviar completamente los síntomas u otros efectos perjudiciales del trastorno; curar el trastorno; invertir, detener completamente o ralentizar el avance del trastorno; reducir el riesgo de que el trastorno empeore; o retrasar o reducir el riesgo de aparición del trastorno.

45 La dosificación y frecuencia de administración óptimas dependerán de la afección particular que está siendo tratada y de su gravedad; la especie del paciente; la edad, el tamaño y el peso, la dieta y el estado físico general del paciente particular; la relación de peso del cerebro/del cuerpo; otros medicamentos que el paciente pueda estar tomando; la vía de administración; la formulación; y diversos otros factores conocidos por facultativos (en el contexto de pacientes humanos), veterinarios (en el contexto de pacientes no humanos) y otros expertos en la materia.

50 Se contempla que, en algunas realizaciones, la cantidad óptima del compuesto de fórmula I o una sal del mismo es, como mínimo, de aproximadamente 10 pg/kg de peso corporal al día. En algunas realizaciones, la cantidad óptima no es mayor de aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día. En algunas realizaciones, la cantidad óptima es de aproximadamente 10 pg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día. En algunas realizaciones,
55 la cantidad óptima es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día. En algunas realizaciones, la cantidad óptima es de aproximadamente 2 a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal al día. En algunas realizaciones, la cantidad óptima es de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 8 mg/kg de peso corporal al día. En otras realizaciones más, la cantidad óptima es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 2,5 mg/kg de peso corporal al día.

60 Se contempla que las composiciones farmacéuticas puedan estar en una o más formas de dosificación unitaria. Por consiguiente, la composición puede dividirse en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del compuesto activo. La forma de dosificación unitaria puede ser, por ejemplo, una cápsula, comprimido oblongo o un comprimido en sí mismo, o puede ser la cantidad apropiada de cualquiera de éstas en formas envasadas. La forma de dosificación unitaria puede ser, como alternativa, una preparación envasada en la que el envase contiene cantidades
65 discretas de la composición, tales como, por ejemplo, comprimidos envasados, cápsulas o polvos en frascos o

ampollas. Las formas de dosificación unitaria pueden prepararse mediante, por ejemplo, diversos métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

5 Se contempla que una dosificación pueda administrarse una vez al día o en dosis divididas, tales como, por ejemplo, de 2 a 4 veces al día. En algunas realizaciones, la dosis se formula convencionalmente en una forma de dosificación oral mezclando de aproximadamente 5 a aproximadamente 250 mg por unidad de dosificación con, por ejemplo, uno o más ingredientes inertes o activos utilizando prácticas farmacéuticas aceptadas.

10 El compuesto de fórmula I o una sal del mismo se administra de forma concurrente, de forma simultánea, de forma secuencial o por separado con uno o más compuestos farmacéuticamente activos diferentes. En algunas de dichas realizaciones, el compuesto o compuestos farmacéuticamente activos diferentes se selecciona o seleccionan entre los siguientes:

15 (i) Antidepresivos, que se contempla que incluyen, por ejemplo, uno o más de agomelatina, amitriptilina, amoxapina, bupropión, citalopram, clomipramina, desipramina, doxepina duloxetina, elzasonan, escitalopram, fluvoxamina, fluoxetina, gepirona, imipramina, ipsapirona, maprotilina, mirtazeprina, nortriptilina, nefazodona, paroxetina, fenelzina, protriptilina, ramelteon, reboxetina, robalzotan, selegilina, sertralina, sibutramina, tionisoxetina, tranilcipromaina, trazodona, trimipramina, venlafaxina y equivalentes o un isómero o isómeros y un metabolito o metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos.

20 (ii) Antipsicóticos, que se contempla que incluyen, por ejemplo, uno o más de quetiapina y un isómero o isómeros y un metabolito o metabolitos farmacéuticamente activos de la misma; y amisulprida, aripiprazol, asenapina, benzisoxidil, bifeprunox, carbamazepina, clozapina, clorpromazina, debenzapina, dibenzapina, divalproex, droperidol, duloxetina, eszopiclona, flufenazina, haloperidol, iloperidona, lamotrigina, litio, loxapina, mesoridazina, molindona, olanzapina, paliperidona, perlapina, perfenazina, fenotiazina, fenilbutilpiperidina, pimozida, proclorperazina, risperidona, sertindol, sulpirida, suproclona, suriclona, tioridazina, tiotixeno, trifluoperazina, trimetozina, valproato, ácido valproico, zopiclona, zotepina, ziprasidona y equivalentes de los mismos.

25 (iii) Ansiolíticos, que se contempla que incluyen, por ejemplo, uno o más de alnespirona, azapironas, benzodiazepinas, barbitúricos, tales como adinazolam, alprazolam, balezepam, bentazepam, bromazepam, brotizolam, buspirona, clonazepam, clorazepato, clordiazepóxido, ciprazepam, diazepam, difenhidramina, estazolam, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fosazepam, lorazepam, lormetazepam, meprobamato, midazolam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, reclazepam, suriclona, tracazolato, trepipam, temazepam, triazolam, uldazepam, zolazepam y equivalentes o un isómero o isómeros y un metabolito o metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos.

30 (iv) Anticonvulsivos, que se contempla que incluyen, por ejemplo, uno o más de carbamazepina, oxcarbazepina, valproato, lamotrogina, gabapentina, topiramato, fenitoina, etoxuximida, y equivalentes o un isómero o isómeros y un metabolito o metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos.

35 (v) Terapias para enfermedad de Alzheimer, que se contempla que incluyen, por ejemplo, donepezilo, galantamina, memantina, rivastigmina, tacrina y equivalentes o un isómero o isómeros y un metabolito o metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos.

40 (vi) Terapias para enfermedad de Parkinson y agentes para el tratamiento de síntomas extrapiramidales, que se contempla que incluyen, por ejemplo, uno o más de levodopa, carbidopa, amantadina, pramipexol, ropinirol, pergolida, cabergolina, apomorfina, bromocriptina, inhibidores de MAOB (por ejemplo, selegina y rasagilina), inhibidores de COMT (por ejemplo, entacapona y tolcapona), inhibidores de alfa-2, anticolinérgicos (por ejemplo, benztropina, biperideno, orfenadrina, prociclidina, y trihexifenidilo), inhibidores de la recaptación de dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de nicotina, agonistas de dopamina e inhibidores de óxido nítrico sintasa neuronal, y equivalentes o un isómero o isómeros y un metabolito o metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos.

45 (vii) Terapias para apoplejía, que se contempla que incluyen, por ejemplo, uno o más de abciximab, activasa, disufentón sódico, citicolina, crobenetina, desmoteplasa, repinotan, traxoprodilo, y equivalentes o un isómero o isómeros y un metabolito o metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos.

50 (viii) Terapias para incontinencia urinaria, que se contempla que incluyen, por ejemplo, uno o más de darafenacina, diciclomina, falvoxato, imipramina, desipramina, oxibutinina, propiverina, propantedina, robalzotan, solifenacina, alfazosina, doxazosina, terazosina, tolterodina y equivalentes o un isómero o isómeros y un metabolito o metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos.

55 (ix) Terapias para insomnio, que se contempla que incluyen, por ejemplo, uno o más de alobarbital, alonimida, amobarbital, benzocetamina, butabarbital, capurida, cloral, cloperidona, cloretato, dexclamol, estazolam, eszopiclona, etclorvinol, etomidato, flurazepam, glutetimida, halazepam, hidroxizina, meclocualona, melatonina, mefobarbital, metacualona, midafur, midazolam, nisobamato, pagoclona, pentobarbital, perlapina, fenobarbital, propofol, cuazepam, ramelteon, roletamida, suproclona, temazepam, triazolam, triclofos, secobarbital, zaleplon, zolpidem, zopiclona y equivalentes o un isómero o isómeros y un metabolito o metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos.

60 (x) Estabilizantes del estado de ánimo, que se contempla que incluyen, por ejemplo, uno o más de carbamazepina, divalproex, gabapentina, lamotrigina, litio, olanzapina, quetiapina, valproato, ácido valproico, verapamilo y equivalentes o un isómero o isómeros y un metabolito o metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos.

65

(xi) Medicamentos para tratar obesidad, tales como, por ejemplo, orlistat, sibutramina, rimonabant y equivalentes o un isómero o isómeros y un metabolito o metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos.

(xii) Agentes para tratar ADHD (trastorno por déficit de atención por hiperactividad), que se contempla que incluyen, por ejemplo, uno o más de anfetamina, metanfetamina, dextroanfetamina, atomoxetina, metilfenidato, dexmetilfenidato, modafinilo y equivalentes o un isómero o isómeros y un metabolito o metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos.

(xiii) Agentes utilizados para tratar trastornos de abuso de sustancias, dependencia y síndrome de abstinencia, que se contempla que incluyen, por ejemplo, uno o más de terapias de sustitución de nicotina (por ejemplo, chicles, parches y spray nasal); agonistas, agonistas parciales y antagonistas del receptor nicotinérgico, (por ejemplo, vareniclina); acomprosato; bupropión; clonidina; disulfiram; metadona; naloxona; naltrexona; y equivalentes o un isómero o isómeros y un metabolito o metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos.

En algunas realizaciones, el otro ingrediente o ingredientes farmacéuticamente activos comprenden un agente antipsicótico atípico. Los agentes antipsicóticos atípicos incluyen, por ejemplo, olanzapina (comercializada como Zyprexa), aripiprazol (comercializado como Abilify), risperidona (comercializada como Risperdal), quetiapina (comercializada como Seroquel), clozapina (comercializada como Clozaril), ziprasidona (comercializada como Geodon) y olanzapina/fluoxetina (comercializada como Symbyax).

En algunas realizaciones, el otro ingrediente o ingredientes farmacéuticamente activos comprenden un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (o "inhibidor de recaptación específico de serotonina" o SSRI). Dichos agentes incluyen, por ejemplo, fluoxetina (comercializada como, por ejemplo, Prozac), paroxetina (comercializada como, por ejemplo, Paxil), citalopram (comercializado como, por ejemplo, Celexa), dapoxetina, mesembrina, excitalopram (comercializado como, por ejemplo, Lexapro), fluvoxamina (comercializada como, por ejemplo, Luvox), zimelidina (comercializada como, por ejemplo, Zelmid) y sertralina (comercializada como, por ejemplo, Zoloft).

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I o una sal del mismo es para su utilización para ser administrado como parte de una terapia de combinación con radioterapia.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I o una sal del mismo es para su utilización para ser administrado como una terapia de combinación con quimioterapia. Dicha quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

(i) Fármacos antiproliferativos/antineoplásicos, que se contempla que incluyen, por ejemplo, agentes alquilantes, tales como cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucilo, busulfán, temozolamida, y nitrosoureas; antimetabolitos, tales como gemcitabina y antifolatos (por ejemplo, fluoropirimidinas (como 5-fluorouracilo y tegafur), raltitrexed, metotrexato, citosina arabinósido e hidroxiaurea); antibióticos antitumorales, tales como antraciclinas (por ejemplo, adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos, tales como alcaloides de vinca (por ejemplo, vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina), taxoides (por ejemplo, taxol y taxotere), e inhibidores de poloquinasa; e inhibidores de topoisomerasa, tales como epipodofilotoxinas (por ejemplo, etopósido y tenipósido), amsacrina, topotecán, y camptotecina.

(ii) Agentes citostáticos, que se contempla que incluyen, por ejemplo, antioestrógenos, tales como tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, y yodoxifeno; antiandrógenos, tales como bicalutamida, flutamida, nilutamida, y acetato de ciproterona; antagonistas de LHRH; agonistas de LHRH, tales como goserelina, leuprorelina, y buserelina; progestógenos, tales como acetato de megestrol; inhibidores de aromatasas, tales como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano; e inhibidores de 5 α -reductasa, tales como finasterida.

(iii) Agentes antiinvasión, que se contempla que incluyen, por ejemplo, inhibidores de la familia de c-Src quinasa, tales como 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (AZD0530, publicación de solicitud de patente internacional WO01/94341), N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-{6-[4-(2-hidroxiethyl)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-ilamino}tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825, J. Med. Chem., vol. 47, págs. 6658-6661 (2004)), y bosutinib (SKI-606); inhibidores de metaloproteinasas, tales como marimastat; inhibidores de la función de activación del plasminógeno de uroquinasa; y anticuerpos para heparanasa.

(iv) Inhibidores de la función del factor de crecimiento, que se contempla que incluyen, por ejemplo, anticuerpos para el factor de crecimiento; anticuerpos para el receptor del factor de crecimiento, tales como el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab (Herceptin™), el anticuerpo anti-EGFR panitumumab, el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab (Erbix, C225), y anticuerpos para el factor de crecimiento o el receptor del factor de crecimiento dados a conocer por Stem y otros, Critical reviews in oncology/haematology, vol. 54, págs. 11-29 (2005); inhibidores de tirosina quinasa, tales como inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, inhibidores de tirosina quinasa de la familia de EGFR como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, ZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774), y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033)) e inhibidores de tirosina quinasa erbB2 (por ejemplo, lapatinib); inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos; inhibidores de la familia del factor de crecimiento de insulina; inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas, tales como imatinib y nilotinib (AMN107); inhibidores de

serina/treonina quinasas, tales como inhibidores de señalización Ras/Raf (por ejemplo, inhibidores de farnesil transferasa como sorafenib (BAY 43-9006), tipifarnib (R115777), y lonafarnib (SCH66336)); inhibidores de la señalización celular a través de MEK y/o AKT quinasas; inhibidores de c-kit; inhibidores de abl quinasa, inhibidores de PI3 quinasa; inhibidores de Plt3 quinasa; inhibidores de CSF-1R quinasa; inhibidores del receptor de IGF (factor de crecimiento similar a insulina) quinasa); inhibidores de aurora quinasa, tales como AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 y AX39459; e inhibidores de quinasa dependientes de ciclina, tales como inhibidores de CDK2 y CDK4.

(v) Agentes antiangiogénicos, que se contempla que incluyen, por ejemplo, aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, tales como anticuerpo anti-factor de crecimiento endotelial vascular bevacizumab (Avastin™) y un inhibidor de tirosina quinasa del receptor VEGF (por ejemplo, vandetanib (ZD6474), vatalanib (PTK787), sunitinib (SU11248), axitinib (AG-013736), pazopanib (GW 786034), y 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171, ejemplo 240 en la publicación de solicitud de patente internacional WO 00/47212); compuestos dados a conocer en las publicaciones de solicitud de patente internacional WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354; y compuestos que funcionan mediante otros mecanismos, tales como linomida, inhibidores de la función de integrina $\alpha\beta3$ y angiostatina.

(vi) Agentes que causan daño vascular, que se contempla que incluyen, por ejemplo, combretastatina A4 y compuestos dados a conocer en las publicaciones de solicitud de patente internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213.

(vii) Antagonistas del receptor de endotelina, que se contempla que incluyen, por ejemplo, zibotentan (ZD4054) y atrasentan.

(viii) Terapias antisentido, que se contempla que incluyen, por ejemplo, aquellas que están dirigidas a las dianas enumeradas anteriormente, tales como ISIS 2503 (un antisentido anti-ras).

(ix) Estrategias de terapia génica, que se contempla que incluyen, por ejemplo, estrategias para sustituir genes aberrantes, tales como p53, BRCA 1 o BRCA2 aberrante; estrategias de GDEPT (terapia con pro-fármaco enzimático dirigido por genes), tales como aquellas que utilizan citosina desaminasa, timidina quinasa, o una enzima nitrorreductasa bacteriana; y estrategias para incrementar la tolerancia del paciente a quimioterapia o radioterapia, tales como terapia génica de resistencia a múltiples fármacos.

(x) Estrategias de inmunoterapia, que se contempla que incluyen, por ejemplo, estrategias *ex-vivo* e *in-vivo* para incrementar la inmunogenicidad de células tumorales del paciente, tales como transfección con citoquinas (por ejemplo, interleuquina 2, interleuquina 4 o factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos); estrategias para reducir la anergia de células T; estrategias que utilizan células inmunitarias transfectadas, tales como células dendríticas transfectadas con citoquina; estrategias que utilizan líneas celulares tumorales transfectadas con citoquina; y estrategias que utilizan anticuerpos antiidiotípicos.

También se contempla que el compuesto de fórmula I o una sal del mismo puede ser útil como agente analgésico para su utilización durante atención con anestesia general o anestesia monitorizada. Combinaciones de agentes con diferentes propiedades se utilizan a menudo para conseguir un equilibrio de efectos necesarios para mantener el estado anestésico (por ejemplo, amnesia, analgesia, relajación muscular y sedación). Dicha combinación puede incluir, por ejemplo, uno o más anestésicos, hipnóticos, ansiolíticos, bloqueantes neuromusculares y/o opioides inhalados.

En algunas realizaciones en las que se utiliza una terapia de combinación, la cantidad del compuesto de fórmula I o una sal del mismo y la cantidad del otro agente o agentes farmacéuticamente activos son, cuando se combinan, terapéuticamente eficaces para tratar un trastorno diana en el paciente animal. En este contexto, las cantidades combinadas son "cantidad terapéuticamente eficaz" si son, cuando se combinan, suficientes para reducir o aliviar completamente los síntomas u otros efectos perjudiciales del trastorno; curar el trastorno; invertir, detener completamente, o ralentizar el avance del trastorno; reducir el riesgo de que el trastorno empeore; o retardar o reducir el riesgo de aparición del trastorno. Habitualmente, dichas cantidades pueden ser determinadas por un experto en la materia comenzando, por ejemplo, con el intervalo de dosificación descrito en la presente patente para el compuesto de fórmula I o una sal del mismo y un intervalo o intervalos de dosificación aprobado o publicado de otro modo del otro compuesto o compuestos farmacéuticamente activos.

Cuando se utiliza en una terapia de combinación, se contempla que el compuesto de fórmula I o una sal del mismo y los otros ingredientes activos puedan administrarse en una única composición, composiciones completamente diferentes, o una combinación de las mismas. También se contempla que los ingredientes activos puedan administrarse de forma concurrente, simultáneamente, secuencialmente o por separado. La composición o composiciones y frecuencia o frecuencias de dosificación particulares de la terapia de combinación dependerán de diversos factores, incluyendo, por ejemplo, la vía de administración, la afección que está siendo tratada, la especie del paciente, cualesquiera interacciones potenciales entre ingredientes activos cuando se combinan en una única composición, cualesquiera interacciones entre los ingredientes activos cuando son administrados al paciente animal, y diversos otros factores conocidos por facultativos (en el contexto de pacientes humanos), veterinarios (en el contexto de pacientes no humanos) y otros expertos en la materia.

La presente invención también se refiere, en parte, a un kit que comprende el compuesto de fórmula I o una sal del mismo. En algunas realizaciones, el kit comprende, además, uno o más componentes adicionales, tales como, por

ejemplo: (a) un aparato para administrar el compuesto de fórmula I o una sal del mismo; (b) instrucciones para administrar el compuesto de fórmula I o una sal del mismo; (c) un vehículo, diluyente o excipiente (por ejemplo, un agente de resuspensión); y (d) un ingrediente activo adicional, que puede estar en la misma y/o diferentes formas de dosificación que el compuesto de fórmula I o una sal del mismo. En algunas realizaciones (particularmente cuando el kit está destinado a utilización para administrar el compuesto de fórmula I o una sal del mismo a un paciente animal), la sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos de realizaciones de la invención, y no son limitantes para el resto de la presente divulgación de ninguna manera.

En algunos casos en los siguientes ejemplos, las estructuras de compuesto están asociadas con nombres de compuesto. En general, dichos nombres se generaron a partir de las estructuras utilizando AutoNom 2000 dentro de ISIS/Draw o ChemDraw 9.0.7. AutoNom (*Automatic Nomenclature*) y ChemDraw contienen programas que asignan nombres químicos IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*) sistemáticos a estructuras representadas gráficamente al pulsar un botón. En algunos casos, sin embargo, los nombres químicos se revisaron de forma manual para garantizar que se cumplen las convenciones de nomenclatura de la ICPAC. Si existe alguna diferencia entre una estructura y un nombre para un compuesto, el compuesto debe identificarse mediante la estructura a menos que el contexto indique otra cosa.

Preparación de compuestos

Los **ejemplos 1-5**, a continuación, ilustran la preparación del compuesto de fórmula I o una sal del mismo e intermedios para preparar dichos compuestos. Se espera que un experto en la materia de la síntesis orgánica, después de leer estos ejemplos solos o en combinación con el conocimiento general en la técnica, pueda adaptar y aplicar los métodos según se desee. El conocimiento general en la técnica incluye, por ejemplo:

A) Procedimientos convencionales para utilizar grupos protectores y ejemplos de grupos protectores adecuados, que se describen en, por ejemplo, el documento *Protective Groups in Organic Synthesis*, T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, Nueva York (1999).

B) Las referencias que describen diversas reacciones de síntesis orgánica, incluyen libros de texto de química orgánica, tales como, por ejemplo, *Advanced Organic Chemistry*, March 4^a ed, McGraw Hill (1992); y *Organic Synthesis*, Smith, McGraw Hill, (1994). Éstas también incluyen, por ejemplo, R.C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2^a ed., Wiley-VCH: Nueva York (1999); F.A. Carey; R.J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*, 2^a ed., Plenum Press: Nueva York (1984); L.S. Hegedus, *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*, 2^a ed., University Science Books: Mill Valley, CA (1994); L. A. Paquette, Ed., *The Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley: Nueva York (1994); A.R. Katritzky, O. Meth-Cohn, CW. Rees, Eds., *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, Pergamon Press: Oxford, Reino Unido (1995); G. Wilkinson; F.G. A. Stone; E.W. Abel, Eds., *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Pergamon Press: Oxford, Reino Unido (1982); B.M. Trost; I. Fleming, *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon Press: Oxford, Reino Unido (1991); A.R. Katritzky, CW. Rees Eds., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press: Oxford, Reino Unido (1984); A.R. Katritzky; CW. Rees, E.F.V. Scriven, Eds., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Pergamon Press: Oxford, Reino Unido (1996); C. Hansen; P.G. Sammes; J.B. Taylor, Eds., *Comprehensive Medicinal Chemistry*: Pergamon Press: Oxford, Reino Unido (1990). Además, revisiones periódicas de metodología de síntesis y temas relacionados incluyen: *Organic Reactions*, John Wiley: Nueva York; *Organic Syntheses*; John Wiley: Nueva York; *The Total Synthesis of Natural Products*, John Wiley: Nueva York; *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*, John Wiley: Nueva York; *Annual Reports in Organic Synthesis*, Academic Press: San; y *Hethoden der Organischen Chemie (Houben-Weil)*, Thieme: Stuttgart, Alemania.

C) Las referencias que describen química heterocíclica incluyen, por ejemplo, *Heterocyclic Chemistry*, J.A. Joule, K. Mills, G.F. Smith, 3^a ed., Cheapman and Hall, págs. 189-225 (1995); y *Heterocyclic Chemistry*, T.L. Gilchrist, 2^a ed. Longman Scientific and Technical, págs. 248-282 (1992).

D) Bases de datos de transformaciones sintéticas, incluyendo *Chemical Abstracts*, en la que puede buscarse utilizando CAS Online o SciFinder; y *Handbuch der Organischen Chemie (Beilstein)*, en la que puede buscarse utilizando SpotFire.

Todos los materiales de partida en los siguientes ejemplos de preparación de compuestos están disponibles en el mercado o descritos en la bibliografía. Aire y líquidos y soluciones sensibles a la humedad se transfirieron mediante una jeringa o una cánula, y se introdujeron en recipientes de reacción a través de septos de caucho. Se utilizaron reactivos y disolventes de calidad comercial sin purificación adicional. Las expresiones "concentración a presión reducida" y "evaporado a presión reducida" o "concentrado al vacío" se refieren a la utilización de un evaporador rotatorio Buchi a aproximadamente 15 mm de Hg.

El calentamiento con microondas se realizó en un aparato CEM Discover LabMate o en un Biotage Initiator System a la temperatura indicada en los tubos de microondas recomendados.

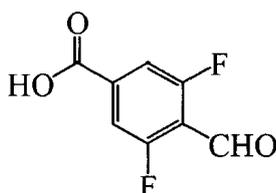
Donde se indica en el texto, se realizó cromatografía en columna (cromatografía ultrarrápida) utilizando cartuchos de 32-63 micrómetros, 60 Å, rellenos previamente con gel de sílice (en un sistema Biotage o ISCO), o una columna de vidrio y presión del aire. Se realizaron HPLC o LCMS preparativa (pH alto o pH bajo) utilizando una columna X-bridge Prep C₁₈ OBD de Waters (tamaño de columna: 30 X 50 mm; tamaño de partícula: 5 µm; fase móvil A: agua NH₄HCO₃ 10 mM (pH 10) o agua con TFA al 0,1%; y fase móvil B: MeCN).

Los espectros de masa se registraron utilizando espectrómetros de masas Single-Quad equipados con una fuente de electropulverización iónica (ES) accionada en un modo iónico positivo o negativo o un espectrómetro de masas Triple-Quad configurado con una fuente de iones de ionización química por presión atmosférica (APCI) accionada en modo iónico positivo y negativo. Los espectrómetros de masas fueron barridos entre *m/z* 100-1000 con un tiempo de barrido de 0,3 segundos.

Los espectros de ¹H RMN se registraron en un espectrómetro de RMN Varian a 300 MHz, 400 MHz o, como alternativa, en un espectrómetro de RMN Bruker Avance 500 a 500 MHz.

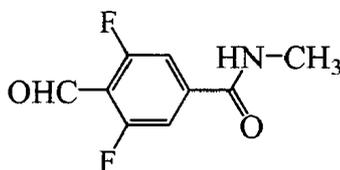
A menos que se especifique otra cosa, los análisis de HRMS se realizaron en una HPLC Agilent 1100 con un espectrómetro de masas Agilent MSD-TOF y un detector de matriz de diodos Agilent 1100 utilizando una columna Zorbax C-18 (tamaño de la columna: 30 x 4,6 mm; tamaño de partícula: 1,8 µm, gradiente: B al 5-95% en 4,5 min.; caudal: 3,5 ml/min.; temperatura: 70°C, eluyentes A: TFA al 0,05% en H₂O; y eluyente B: TFA al 0,05% en CH₃CN).

Ejemplo 1. Preparación de ácido 3,5-difluoro-4-formilbenzoico.



A una solución de ácido 3,5-difluorobenzoico (291 g, 1,84 mol) en 2-metiltetrahidrofurano (4,35 l) se le añadió TMEDA (604 ml, 4,03 mol) a temperatura ambiente. La solución resultante se enfrió a -78°C. Seguidamente, se añadió gota a gota *n*-BuLi (2,5 M en hexano) (1,77 l, 4,43 mol), durante lo cual la temperatura de la mezcla permanecía en menos de -65°C. La mezcla se agitó, a continuación, a -78°C durante 1,5 h. Se añadió gota a gota MeOCHO anhidro (239 ml, 3,88 mol) a una velocidad que permitía que la temperatura se mantuviera a menos de -65°C. La solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente, y a continuación, se mantuvo a temperatura ambiente mientras se agitaba durante 18 h. La mezcla se enfrió, a continuación, a 0-5°C, y el exceso de base se inactivó con HCl acuoso 6 M (2,2 l, 13,2 mol). Las fases se separaron a continuación, y la capa acuosa se extrajo 3 veces con 2-metiltetrahidrofurano (3 x 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (350 ml) a la temperatura de reflujo y se enfrió a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron hexanos (480 ml), y la mezcla resultante se enfrió adicionalmente a -15°C. El sólido se recogió por filtración, se aclaró con hexanos, y se secó al vacío mecánico para formar el compuesto del título (122 g, 35%) como un sólido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,63-7,70 (m, 2 H), 10,23 (s, 1 H); MS *m/z* 187,17 [M+H]⁺ (ESI).

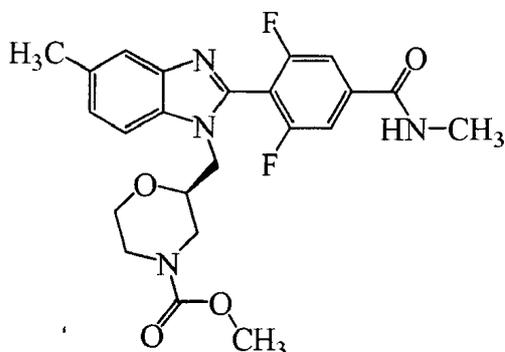
Ejemplo 2. Preparación de 3,5-difluoro-4-formil-N-metilbenzamida.



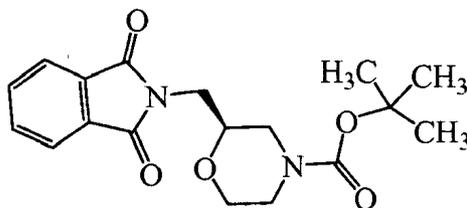
A una solución enfriada con hielo de ácido 3,5-difluoro-4-formilbenzoico (120 g, 645 mmol) en diclorometano (1,5 l) y N,N-dimetilformamida (2,0 g, 27 mmol) se le añadió cloruro de oxalilo (90 g, 709 mmol) gota a gota a una velocidad que permitía que la mezcla no superara una temperatura interna de 10°C. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 0,5 h, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h adicionales. La solución se enfrió, a continuación, a 0°C, y se añadió gota a gota metilamina acuosa (40%, 168 ml, 1,94 mol) a una velocidad que permitía que la mezcla no superara una temperatura interna de 7°C. Seguidamente, la mezcla se inactivó con HCl acuoso (2 M, 335 ml, 670 mmol) y se calentó a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó, se lavó con solución saturada de cloruro sódico (500 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El sólido residual resultante se recogió en MTBE (500 ml), y la mezcla resultante se calentó a la temperatura de reflujo durante 0,5 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se agitó durante 18 h. Seguidamente, la mezcla se enfrió a 0°C, se filtró, se aclaró con pentano y se secó al vacío para formar el compuesto del título (103 g, 80%) como un sólido.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,03 (d, $J = 4,86$ Hz, 3 H), 6,37 (s ancho, 1 H), 7,36-7,42 (m, 2 H), 10,36 (s, 1 H); MS m/z 200,06 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ESI).

5 **Ejemplo 3. Preparación de 2-((2-(2,6-difluoro-4-(metilcarbamoyl)fenil)-5-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)morfolin-4-carboxilato de (S)-metilo.**

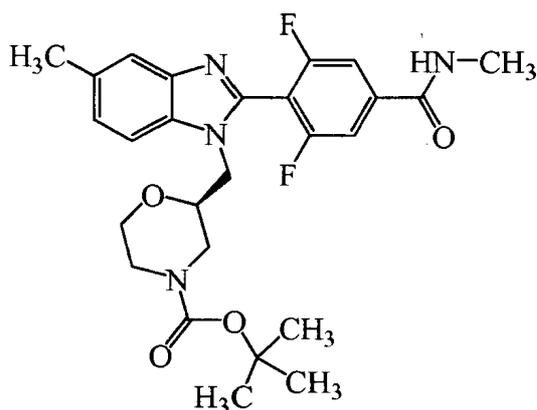


10 **Parte A. Preparación de 2-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)morfolin-4-carboxilato de (S)-tert-butilo.**



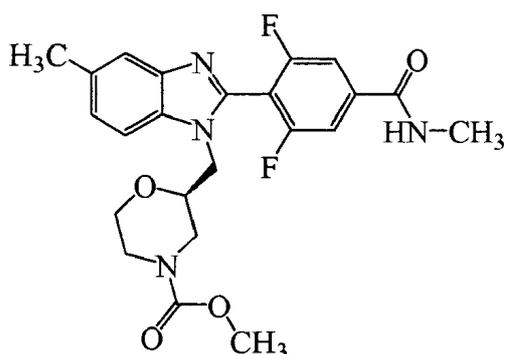
15 Una mezcla de 2-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de (R)-tert-butilo (750 g, 3,45 mol) se agitó con trietilamina (577 ml, 4,14 mol) y tolueno (6000 ml) a 3°C en N_2 . Se añadió cloruro de metanosulfonilo (321 ml, 4,14 mol) durante 2,5 h, manteniendo la temperatura a menos de 15°C . Cuando la adición se terminó, la temperatura se incrementó a 35°C , y se añadió agua (2000 ml). Las fases se mezclaron durante 10 min., y a continuación, se les dejó reposar. La fase acuosa se extrajo y se añadió agua (1500 ml). Las fases se mezclaron de nuevo durante 10 min., y a continuación, la fase acuosa se retiró. Se añadió tolueno (4000 ml) al recipiente, y 2000 ml de destilado se retiraron a presión reducida a 50°C . La temperatura se redujo, a continuación, a 20°C , y se añadieron ftalimida potásica (864 g, 4,66 mol) y bromuro de tetrabutilamonio (111 g, 0,35 mol). La mezcla se agitó a 108°C durante 4 h, y a continuación, se enfrió a 20°C . Se añadieron agua (1000 ml) y NaOH acuoso al 5% (2500 ml). La mezcla resultante se agitó durante 10 min. A continuación, se dejó reposar a las fases, y la fase acuosa se retiró. Se añadió agua (2000 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 10 min., adicionales. La fase acuosa se retiró a continuación. Un total de 7 l de destilado se retiraron a presión reducida a una temperatura que variaba entre 60 y 85°C . El recipiente se enfrió a 65°C , y se añadieron heptanos (3000 ml). La temperatura se redujo adicionalmente a 25°C , y la solución se sembró con una muestra cristalina del compuesto del título. La mezcla se agitó durante 1 h hasta que la cristalización estaba ya en marcha. Después de añadir los heptanos (2500 ml), la mezcla se enfrió a 10°C y, a continuación, se agitó durante 24 h adicionales. Seguidamente, la mezcla se filtró, y el sólido se lavó con 800 ml de una solución fría de tolueno al 10% en heptanos y se secó en un horno al vacío mecánico a 45°C durante 16 h para producir 2-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)morfolin-4-carboxilato de (S)-tert-butilo (614 g, 51%) como un sólido. ^1H RMN (500 MHz, cloroformo- d) δ ppm 1,38 (s, 9 H), 2,69 (s. ancho, 1 H), 2,92 (s. ancho, 1 H), 3,37 (td, $J = 11,51, 2,76$ Hz, 1 H), 3,60 (dd, $J = 13,75, 4,53$ Hz, 1 H), 3,63-4,01 (m, 5 H), 7,66 (dd, $J = 5,32, 3,03$ Hz, 2 H), 7,79 (dd, $J = 5,04, 3,07$ Hz, 2 H).

35 **Parte B. Preparación de 2-((2-(2,6-difluoro-4-(metilcarbamoyl)fenil)-5-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)morfolin-4-carboxilato de (S)-tert-butilo.**



Una mezcla de 2-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)morfolin-4-carboxilato de (S)-tert-butilo (50 g, 144,35 mmol), etanolamina (43,7 ml, 721,76 mmol) y 2-metiltetrahidrofurano (250 ml) se agitó a 40°C en N₂ durante 6 h. Seguidamente, la temperatura se redujo a 25°C. La agitación continuó, a continuación, durante 16 h adicionales. Se añadió una solución de NaOH al 5% en agua (250 ml), seguida por 2-metiltetrahidrofurano (200 ml). La mezcla se agitó durante 10 min., y a continuación, se le dejó reposar. La fase acuosa se retiró y se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (250 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con una mezcla de agua (100 ml) y solución saturada de cloruro sódico (100 ml). La mezcla resultante se concentró a presión reducida, y a continuación, se añadieron dimetilsulfóxido (110 ml), carbonato cálcico (12,51 g, 125,03 mmol) y 4-fluoro-3-nitrotolueno (15,37 ml, 125,03 mmol). Después de agitar la mezcla a 110°C durante 20 h, ésta se enfrió a 47°C y se añadieron ditionita sódica (65,3 g, 375,09 mmol), 3,5-difluoro-4-formil-N-metilbenzamida (24,9 g, 125,03 mmol) y etanol (330 ml). La mezcla se agitó, a continuación, a 80°C durante 26 h, y se enfrió a 35°C. La mezcla se filtró sobre tierra de diatomeas y se lavó dos veces con etanol (50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida, y la solución resultante se cargó de vuelta en el reactor. Se añadieron EtOAc (250 ml) y agua (150 ml), y la mezcla se agitó durante 5 min. A continuación, se dejó separar a las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una mezcla de agua (75 ml) y solución saturada de cloruro sódico (75 ml). La fase orgánica se transfirió a un matraz de fondo redondo y se concentró a presión reducida para formar una espuma, que, a su vez, se secó al vacío mecánico a 45°C para producir el compuesto del título (58,4 g, 117 mmol, 81%). ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 1,39 (s, 9 H), 2,38 (t, *J* = 11,59 Hz, 1 H), 2,50-2,57 (m, 3 H), 2,72 (d, *J* = 10,01 Hz, 1 H), 3,00 (d, *J* = 4,65 Hz, 3 H), 3,23 (s. ancho, 1 H), 3,49-3,82 (m, 4 H), 3,82-4,15 (m, 2 H), 7,23 (d, *J* = 8,20 Hz, 1 H), 7,36-7,49 (m, 3 H), 7,63 (s, 1 H), 8,96-9,06 (m, 1 H).

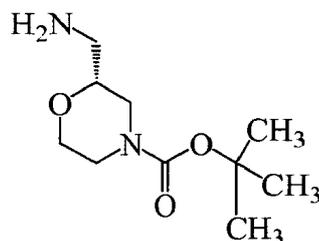
Parte C. Preparación de 2-((2-(2,6-difluoro-4-(metilcarbamoyl)fenil)-5-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)morfolin-4-carboxilato de (S)-metilo.



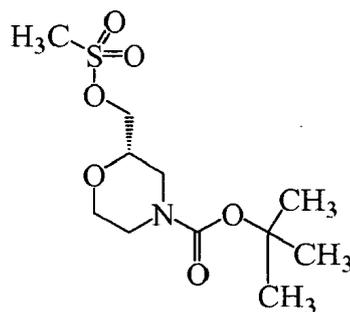
Una mezcla de 2-((2-(2,6-difluoro-4-(metilcarbamoyl)fenil)-5-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)morfolin-4-carboxilato de (S)-tert-butilo (58,3 g, 116,5 mmol) y MeOH (65 ml) se agitó a 20°C mientras se añadía HCl (4,0 N acuoso) (300 ml, 1200 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 6 h, y a continuación, se añadió diclorometano (300 ml). Las fases se mezclaron durante 5 min., y a continuación, se les dejó reposar. La fase orgánica se retiró, y se añadió diclorometano (600 ml). La mezcla se agitó a 15°C mientras se añadía una solución acuosa de NaOH al 25% (300 ml) durante 20 min., mientras se mantenía la temperatura a menos de 25°C. Se dejó reposar a las fases, y la fase acuosa se retiró y se extrajo con diclorometano (300 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida a un volumen de 750 ml. La mezcla resultante se enfrió a 5°C, y se añadió diisopropilamina (20,3 ml, 116,38 mmol). A continuación, se añadió cloroformiato de metilo (9,9 ml, 128,02 mmol) durante 10 min., manteniendo la temperatura a menos de 15°C. Después de 20 min., la mezcla se inactivó añadiendo agua (200 ml). La mezcla se agitó a 20°C. A continuación, se dejó reposar a las fases, y la capa acuosa se retiró. La fase orgánica se concentró a presión reducida, y se añadió MeOH (400 ml). La mezcla se agitó a 40°C mientras se añadía agua

(500 ml) hasta que se formó una mezcla turbia. La mezcla se calentó a 60°C y, a continuación, se enfrió a 43°C, momento en el que se añadieron semillas del producto del título. La temperatura se redujo, a continuación, a 36°C, y la mezcla se agitó durante 16 h. La temperatura se redujo, a continuación, a 20°C, y la agitación continuó durante 16 h adicionales. Los sólidos se recuperaron por filtración, se lavaron con una solución 1:9 de MeOH/agua (50 ml), y se secaron en el vacío mecánico a 45°C durante 16 h para proporcionar 2-((2-(2,6-difluoro-4-(metilcarbamoyl)fenil)-5-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)morfolin-4-carboxilato de (S)-metilo (33,9 g, 63%). ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,47 (s. ancho, 1 H), 2,55 (s, 3 H), 2,79 (s. ancho, 1 H), 3,02 (d, *J* = 4,65 Hz, 3 H), 3,25 (s. ancho, 1 H), 3,53-3,86 (m, 6 H), 3,87-4,15 (m, 3 H), 7,24 (d, *J* = 8,12 Hz, 1 H), 7,39 (d, *J* = 8,20 Hz, 1 H), 7,46 (d, *J* = 8,51 Hz, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 8,73 (s. ancho, 1 H). El producto se analizó en HPLC MS analítica utilizando un método de gradiente de pH elevado (fase móvil: B al 0-95%; A: H₂O con NH₄OAc 10 mM en CH₃CN al 5%, B: CH₃CN; serie de 9 min.; X-Bridge C18; tamaño de la columna: 3,00 x 100 mm; y tamaño de partícula: 3,5 μm). R_t = 4,03 min. MS (ESI) m/z calculado para C₂₄H₂₄F₂N₄O₄ 459,48 [M+H]⁺, encontrado 459,2.

Ejemplo 4. Preparación de 2-(aminometil)morfolin-4-carboxilato de (R)-*tert*-butilo.

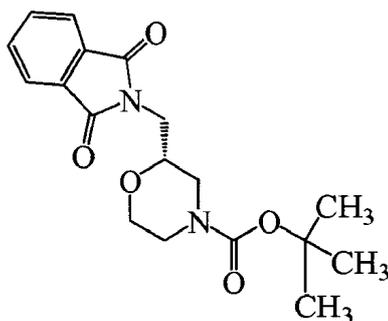


Parte A. Preparación de 2-((metilsulfoniloxi)metil)morfolin-4-carboxilato de (S)-*tert*-butilo.



Se añadió cloruro de metanosulfonilo (12 ml, 0,15 mol) a una solución de 2-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de (S)-*tert*-*t*-butilo (28 g, 0,13 mmol) en CH₂Cl₂ (172 ml) y trietilamina (23,4 ml, 0,17 mol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a una temperatura de 0°C a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se diluyó, a continuación, con agua (35 ml), y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre MgSO₄ y se filtró sobre una almohadilla de gel de sílice, que se aclaró con CH₂Cl₂. El filtrado se concentró a presión reducida al producto del título (37,7 g, 99%) como un aceite. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,55 (s, 9 H), 2,77-2,91 (m, 1 H), 2,97-3,09 (m, 1 H), 3,14-3,15 (m, 3 H), 3,57-3,67 (m, 1 H), 3,73-3,81 (m, 1 H), 3,85-4,10 (m, 3 H), 4,31 (d, *J* = 4,79 Hz, 2 H).

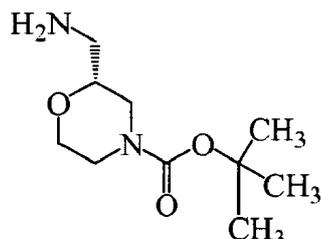
Parte B. Preparación de 2-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)morfolin-4-carboxilato de (R)-*tert*-butilo.



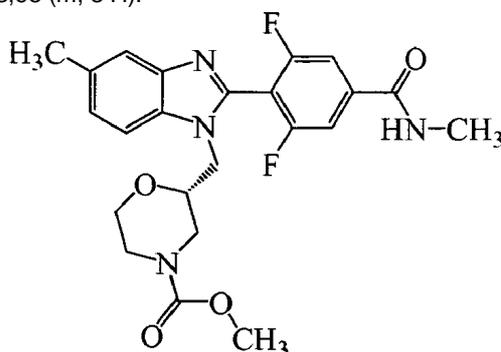
Se añadió ftalimida potásica (28,4 g, 0,15 mol) a una solución de 2-((metilsulfoniloxi)metil)morfolin-4-carboxilato de (S)-*tert*-*t*-butilo (37,7 g, 0,13 mmol) en DMF (256 ml). La mezcla resultante se agitó a 110-115°C durante 16 h, y a continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (500 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron, a continuación, con solución saturada de cloruro sódico,

se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se diluyó en hexanos (200 ml) y, a continuación, se agitó vigorosamente mientras se añadía lentamente Et_2O (100 ml). El aceite se convirtió en un sólido, que se filtró en un embudo Buchner. La torta del filtro se lavó con hexanos y se secó a presión reducida. El licor madre se concentró, y el residuo impuro se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc al 10-60% en hexanos) para producir una segunda cosecha de sólido. Ambos sólidos se combinaron para proporcionar el compuesto del título (38,9 g, 88%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,45 (s, 9 H), 2,68-2,82 (m, 1 H), 2,91-3,04 (m, 1 H), 3,44 (dt, $J = 11,45, 2,81$ Hz, 1 H), 3,63-3,79 (m, 3 H), 3,82-4,03 (m, 3 H), 7,70-7,78 (m, 2 H), 7,84-7,88 (m, 2 H).

10 **Parte C. Preparación de 2-(aminometil)morfolin-4-carboxilato de (R)-tert-butilo.**

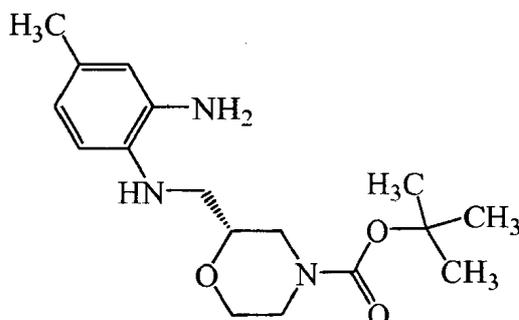


15 Una solución de 2-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)morfolin-4-carboxilato de (R)-tert-butilo (37,9 g, 0,11 mol) en etanolamina (250 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Seguidamente, la mezcla se vertió en agua (500 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml), y a continuación, las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc al 100% a continuación, MeOH al 0-10% en CH_2Cl_2 (con NH_4OH al 1%)) para proporcionar el compuesto del título (17,2 g, 73%) como un aceite. HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ 217,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado 217,28. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,28 (s, 2 H), 1,46 (s, 9 H), 2,56-2,70 (m, 1 H), 2,73-2,76 (m, 2 H), 2,85-2,98 (m, 1 H), 3,30-3,39 (m, 1 H), 3,52 (td, $J = 11,61, 2,82$ Hz, 1 H), 3,78-3,95 (m, 3 H).



25 **Ejemplo 5. Preparación de 2-((2-(2,6-difluoro-4-(metilcarbamoil)fenil)-5-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)morfolin-4-carboxilato de (R)-metilo.**

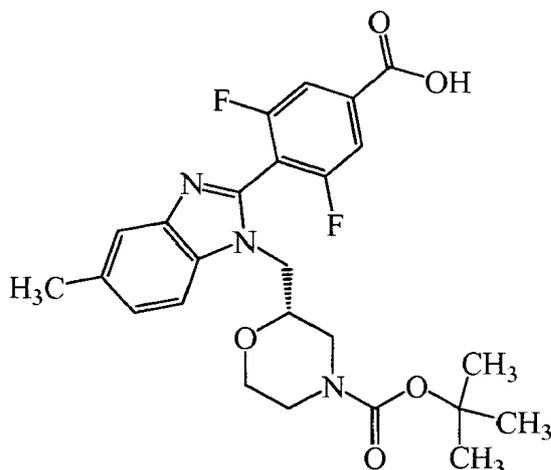
Parte A. Preparación de 2-((2-amino-4-metilfenilamino)metil)morfolin-4-carboxilato de (R)-tert-butilo.



30 Una mezcla de 2-(aminometil)morfolin-4-carboxilato de (R)-tert-butilo (0,715 g, 3,31 mmol), DIPEA (0,577 ml, 3,31 mmol) y 1-fluoro-4-metil-2-nitrobenceno (0,513 g, 3,31 mmol) en MeOH (14 ml) se calentó a 140°C en un reactor de microondas durante 30 min., y a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió ácido acético (1,9 ml, 33,1 mmol), seguido por zinc (2,162 g, 33,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 min., para dar el producto 2-((2-amino-4-metilfenilamino)metil)morfolin-4-carboxilato de (R)-tert-butilo (1,06 g), que se

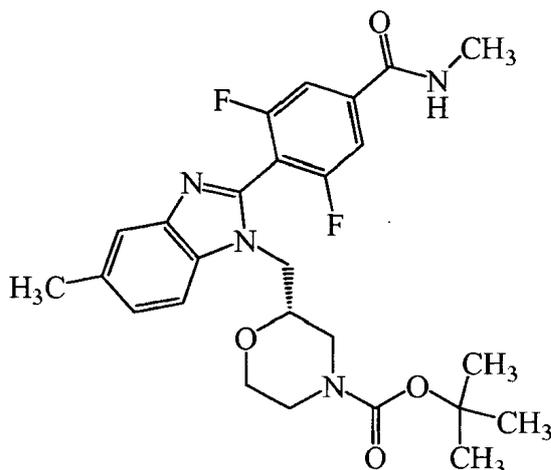
utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa. El producto se analizó en HPLC MS analítica utilizando el método de gradiente de pH elevado (fase móvil: B al 5-95%; A: H₂O con NH₄CO₃ 10 mM y NH₄OH al 0,375% v/v; B: CH₃CN; serie de 2,25 min.; X-Bridge C18; tamaño de la columna: 2,1 x 30 mm; y tamaño de partícula: 5 µm). MS *m/z* 322,4 [M+H]⁺ (ESI), R_t 1,80 min.

5 **Parte B. Preparación de ácido (*R*)-4-(1-((4-(*tert*-butoxicarbonil)morfolin-2-il)metil)-5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3,5-difluorobenzoico.**



10 Una mezcla de 2-((2-amino-4-metilfenilamino)metil)morfolin-4-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (600 mg, 1,87 mmol), ácido 3,5-difluoro-4-formilbenzoico (347 mg, 1,87 mmol) y ácido acético (0,534 ml, 9,33 mmol) en metanol (15,0 ml) se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, a continuación, a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con mezclas de EtOAc y heptano, para dar ácido (*R*)-4-(1-((4-(*tert*-butoxicarbonil)morfolin-2-il)metil)-5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3,5-difluorobenzoico (750 mg, 82%) como un aceite. El aceite se analizó en HPLC MS analítica utilizando el método de gradiente de pH elevado (fase móvil: B al 5-95%; A: H₂O con NH₄CO₃ 10 mM y NH₄OH al 0,375% v/v; B: CH₃CN; serie de 2,25 min.; X-Bridge C 18; tamaño de la columna: 2,1 x 30 mm; tamaño de partícula: 5 µm). MS *m/z* 488,4 [M+H]⁺ (ESI), R_t 1,56 min.

20 **Parte C. Preparación de 2-((2-(2,6-difluoro-4-(metilcarbamoil)fenil)-5-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)morfolin-4-carboxilato (*R*)-*tert*-butilo.**

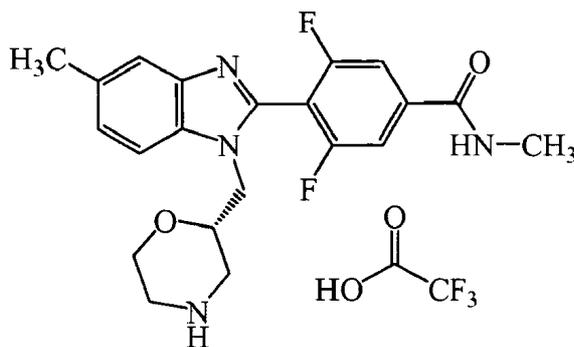


25 Se añadió ácido (*R*)-4-(1-((4-(*tert*-butoxicarbonil)morfolin-2-il)metil)-5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3,5-difluorobenzoico (750 mg, 1,54 mmol) a DMT-MM (408 mg, 1,69 mmol) en DMF (30,00 ml) en N₂. La suspensión resultante se agitó durante 30 min. Seguidamente, se añadió una solución al 33% (en peso) de metilamina en etanol absoluto (0,458 ml, 1,69 mmol), y la mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla se concentró, a continuación, a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en EtOAc y se lavó secuencialmente con agua y solución saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material impuro se purificó en HPLC MS preparativa utilizando el método de gradiente superficial de pH elevado corto (fase móvil: 30-50% B; A: H₂O con NH₄CO₃ 10 mM y NH₄OH al 0,375% v/v; B: CH₃CN; serie de 10 min.; XBridge Prep

30

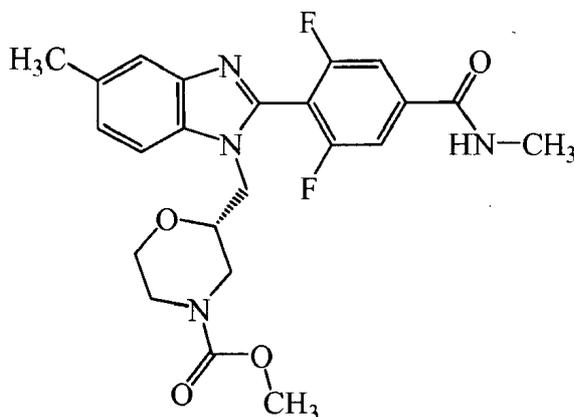
C18 OBD, columna de fase inversa de Waters; tamaño de la columna: 30 x 50 mm; y tamaño de partícula 5 μ m). Esto produjo 2-((2-(2,6-difluoro-4-(metilcarbamoil)fenil)-5-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)morfolin-4-carboxilato de (S)-tert-butilo como un aceite, que se utilizó sin purificación adicional (1,4 g, rendimiento > 100%) en la siguiente etapa. El aceite se analizó en HPLC MS analítica utilizando el método de gradiente de pH elevado (fase móvil: B al 5-95%; A: H₂O con NH₄CO₃ 10 mM y NH₄OH al 0,375% v/v; B: CH₃CN; serie de 2,25 min.; X-Bridge C18; tamaño de la columna: 2,1 x 30 mm, tamaño de partícula: 5 μ m). MS m/z 501,4 [M+H]⁺ (ESI), R_t 1,85 min.

Parte D. Preparación de sal del ácido (S)-3,5-difluoro-N-metil-4-(5-metil-1-(morfolin-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)benzamida trifluoroacético.



Se disolvió 2-((2-(2,6-difluoro-4-(metilcarbamoil)fenil)-5-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)morfolin-4-carboxilato de (R)-tert-butilo (770 mg, 1,54 mmol) en DCM (10,0 ml). Seguidamente, se añadió TFA (2,00 ml) a la mezcla a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y, a continuación, se concentró a presión reducida. El producto de sal del ácido (S)-3,5-difluoro-N-metil-4-(5-metil-1-(morfolin-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)benzamida trifluoroacético impuro se utilizó sin purificación adicional (790 mg) en la siguiente etapa. Éste se analizó en HPLC MS analítica utilizando el método de gradiente de pH elevado (fase móvil: B al 5-95%; A: H₂O con NH₄CO₃ 10 mM y NaOH al 0,375% v/v; B: CH₃CN; serie de 2,25 min.; X-Bridge C18; tamaño de la columna: 2,1 x 30 mm; tamaño de partícula: 5 μ m). MS m/z 401,3 [M+H]⁺ (ESI), R_t 1,37 min.

Parte E. Preparación de 2-((2-(2,6-difluoro-4-(metilcarbamoil)fenil)-5-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)morfolin-4-carboxilato de (R)-metilo.



Una mezcla de sal del ácido (S)-3,5-difluoro-N-metil-4-(5-metil-1-(morfolin-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)benzamida trifluoroacético (150 mg, 0,37 mmol), clorofornato de metilo (0,058 ml, 0,75 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (0,072 ml, 0,41 mmol) en DCM (10,00 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró, a continuación, a presión reducida, y el residuo se purificó en HPLC MS preparativa utilizando el método de gradiente superficial de pH elevado corto (fase móvil: 30-50% B; A: H₂O con NH₄CO₃ 10 mM y NH₄OH al 0,375% v/v; B: CH₃CN; serie de 10 min.; XBridge Prep C18 OBD, columna de fase inversa de Waters; tamaño de la columna: 30 x 50 mm; tamaño de partícula: 5 μ m). Esto se produjo para dar 2-((2-(2,6-difluoro-4-(metilcarbamoil)fenil)-5-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)morfolin-4-carboxilato de (R)-metilo (41,7 mg, rendimiento del 24%) como un sólido. El sólido se analizó en HPLC MS analítica utilizando el método de gradiente de pH elevado (fase móvil: B al 5-95%; A: H₂O con NH₄CO₃ 10 mM y NH₄OH al 0,375% v/v; B: CH₃CN; serie de 2,25 min.; X-Bridge C 18; tamaño de la columna: 2,1 x 30 mm; y tamaño de partícula: 5 μ m). MS m/z 459,3 [M+H]⁺ (ESI), R_t 1,58 min. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,50 (s, 3 H) 2,54 (dd, J = 4,49, 3,71 Hz, 1 H) 2,69 - 2,84 (m, 1 H) 2,96 (s, 3 H) 3,25 (td, J = 11,91, 2,73 Hz, 1 H), 3,55 - 3,64 (m, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 3,74 (d, J = 12,89 Hz, 1 H), 3,96 (d, J = 12,89 Hz, 1 H), 4,16 (dd, J = 15,23, 7,42 Hz, 1 H), 4,37 (dd, J = 15,23, 3,12 Hz, 1 H), 7,26 (dd, J = 8,59, 1,17

Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,58 (d, $J = 8,59$ Hz, 1 H), 7,64 (d, $J = 8,59$ Hz, 2 H), HRMS m/z calculado para $C_{23}H_{25}F_2N_4O_4$ 459,1838 $[M+H]^+$, encontrado 459,1849.

Ejemplo 6. Evaluación biológica de compuestos como antagonistas en el receptor P2X3 humano *in vitro*.

Las propiedades antagonistas de los compuestos en la presente invención se evaluaron como inhibidores del incremento de calcio intracelular inducido por la activación de hP2X3 (receptores Purinérgicos P2X humanos del subtipo 3, número de registro AB016608 para el clon A y número de registro NM_002559 para el clon B), expresado en células RLE (endotelio de hígado de rata, ATCC. Las células RLE/hP2X3 se cultivaron en medio de William 1X (Gibco, 12551-032), suplementado con suero fetal bovino al 10% (Wisent, 090850), L-Glutamina 2 mM (Wisent, 609-065-EL), y 600 $\mu\text{g/ml}$ de Geneticina G-418 (Wisent, 61234) en una incubadora humidificada (CO_2 al 5% y 37°C).

Método 1. En un ensayo, se realizó el ensayo Fluo-4 en FDSS7000 (Hamamatsu) utilizando células RLE criopreservadas que expresan de forma estable hP2X3 colocadas en placas de 384 pocillos, 24 h antes del experimento a una densidad apropiada para obtener la confluencia final deseada. Después de procesar las placas de las células con Fluo-4 y realizar una incubación posterior seguida por etapas de lavado, se llevó a cabo una adición doble. La primera adición incluía los compuestos de ensayo diluidos en tampón HBSS que contenía CaCl_2 2 mM preincubado durante 20 min., antes de una segunda adición. La segunda adición incluía 2 μM de ATP. La movilización del calcio se midió con el FDSS7000 durante un periodo de tiempo de 3 min., y los recuentos fluorescentes se exportaron para el análisis. Esto dio como resultado una pCl_{50} , que se calculó en la base Activity con ExcelFit.; Los coeficientes de Hill y los % de inhibición también pueden determinarse.

Método 2. En otro ensayo, se utilizó un procedimiento similar al Método 1 en células RLE que expresaban de forma estable hP2X3. En este método, sin embargo, se utilizó α,β metileno-ATP (Sigma M6517) en lugar de ATP como agonista de hP2X3.

Método 3. En un tercer ensayo, células que expresaban hP2X3 se mantuvieron en cultivo y el día antes del experimento, las células se colocaron en placas recubiertas de polilisina de 384 pocillos de fondo negro (Becton/Dickinson, 356663) a 8000 células/pocillo en 50 μl /pocillo en medio de William sin Geneticina, y a continuación, se colocaron en una incubadora durante 24 h. El día del experimento, las células y los compuestos de ensayo se prepararon de la siguiente manera. Para los compuestos, α,β -metileno-ATP (500 nM, concentración final) y los compuestos de referencia (que abarcaban un intervalo de 10 diluciones, separadas por tres veces) se diluyeron a una concentración 4 veces más alta que la concentración final deseada, en el tampón de ensayo hP2X3 (cloruro de colina 125 mM, Glucosa 5 mM, 0,2 g/l de BSA, Hepes 25 mM, KCl 5 mM, MgCl_2 1 mM, CaCl_2 1,5 mM, pH 7,4) o como alternativa en el tampón de ensayo P2X3 de rata y P2X2/3 de rata (HBSS: NaCl 125 mM, Glucosa 5 mM, 0,2 g/l de BSA, Hepes 25 mM, KCl 5 mM, MgCl_2 1 mM, CaCl_2 1,5 mM, pH 7,4). Después de preparar los compuestos, el medio se retiró de las placas de células mediante inversión. Una solución de carga de 30 μl de tampón de ensayo que contenía 4 μM del colorante indicador de calcio FLUO-4 AM (Molecular Probes F14202) se añadió a cada pocillo utilizando un aparato Multidrop (Labsystems). Las placas de las células se incubaron, a continuación, a temperatura ambiente durante 30-40 min., para permitir la carga del colorante en el interior de las células. La incubación se interrumpió lavando las células cuatro veces en tampón de ensayo utilizando un aparato Skatron Embla (Molecular Devices), y dejando 25 μl de tampón de ensayo en cada pocillo. Las placas con las células se transfirieron, a continuación, al FLIPR. Los experimentos se iniciaron midiendo una lectura de fluorescencia de referencia durante 10 segundos, seguido por la adición de 12,5 μl de los compuestos y el muestreo de datos durante un total de 280 segundos. Los experimentos se interrumpieron añadiendo 12,5 μl de un agonista de referencia (500 nM (α,β -metileno-ATP) o tampón, produciendo un volumen de ensayo final de 50 μl , y muestreando los datos durante 280 segundos adicionales. Durante todo el experimento, la emisión de fluorescencia se leyó mediante la cámara CCD a bordo del FLIPR utilizando un filtro con una longitud de onda de emisión de 520-545 nm. Esto dio como resultado un pCl_{50} , que se calculó en la base Activity con ExcelFit. También pueden determinarse los coeficientes de Hill y los % de inhibición.

Las Cl_{50} obtenidas utilizando los métodos anteriores se muestran en la **tabla 1**.

TABLA 1

Cl_{50} Observadas para los compuestos de los ejemplos 3 y 5			
Ej	Cl_{50} de P2X3 humano (μM) Método 1	Cl_{50} de P2X3 humano (μM) Método 2	Cl_{50} de P2X3 humano (μM) Método 3
3	0,007	0,014	0,016
5			0,016

A menos que se indique otra cosa, deben utilizarse las siguientes definiciones cuando se lea la presente patente:

La nomenclatura química utilizada en la presente patente generalmente sigue los ejemplos y las normas indicadas en el documento Nomenclature of Organic Chemistry, Secciones A, B, C, D, E, F y H, Pergamon Press, Oxford, 1979.

- La expresión “farmacéuticamente aceptable” se utiliza para caracterizar un resto (por ejemplo, una sal, forma de dosificación, vehículo, diluyente o excipiente) como siendo apropiado para su utilización según un juicio médico sólido. En general, un resto farmacéuticamente aceptable tiene uno o más beneficios que pesan más que cualquier efecto perjudicial que el resto pueda tener. Los efectos perjudiciales pueden incluir, por ejemplo, toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, y otros problemas y complicaciones.
- 5 “d” significa doblete.
- 10 “DCM” significa diclorometano.
- “dd” significa doblete de dobletes.
- 15 “DMEA” significa dimetiletilamina.
- “DMF” significa *N,N*-dimetilformamida.
- “DMSO-*d*₆” significa dimetilsulfóxido-*d*₆.
- 20 “DMT-MM” significa cloruro de 4-(4,6-Dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio.
- “ESI” significa ionización por electropulverización.
- 25 “Et” significa etilo.
- “EtOAc” significa acetato de etilo.
- “EtOH” significa etanol.
- 30 “Ej” significa ejemplo.
- “g” significa gramo.
- 35 “h” significa hora u horas.
- “¹H RMN” significa resonancia magnética nuclear de protones.
- “HPLC” significa cromatografía de líquidos de alta resolución.
- 40 “HRMS” significa espectrometría de masas de alta resolución.
- “l” significa litro.
- 45 “LCMS” significa cromatografía de líquidos / espectrometría de masas.
- “m” significa múltiplete.
- “M” significa molar.
- 50 “ml” significa mililitro.
- “Me” significa metilo.
- 55 “MeCN” significa acetonitrilo.
- “MeOH” significa metanol.
- “mg” significa miligramo.
- 60 “MHz” significa megahercio.
- “min.” significa minuto o minutos.
- 65 “mmol” significa milimoles.
- “mol” significa moles.

"MS" significa espectrometría de masas.

5 "MTBE" significa éter metil *tert*-butílico.

"N" significa normal.

"ppm" significa partes por millón.

10 "Pr" significa propilo.

"c" significa cuádruplete.

15 "qt" significa quintuplete.

"R_t" significa tiempo de retención (HPLC).

"s" significa singlete.

20 "SFC" significa cromatografía de fluido supercrítico.

"t" significa triplete.

25 "TFA" significa ácido trifluoroacético.

"TLC" significa cromatografía en capa fina.

"TMEDA" significa N,N,N',N'-tetrametil-1,2-etilendiamina.

30 "UV" significa ultravioleta.

"vol" significa volumen.

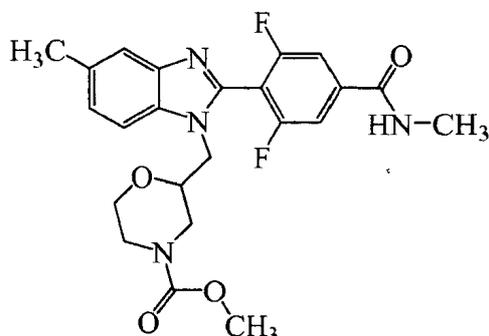
35 Las referencias hechas en singular también pueden incluir el plural. Por ejemplo, "un" y "uno" pueden referirse a uno o más de uno.

40 Las palabras "comprenden", "comprende" y "que comprende" en la presente patente (incluyendo las reivindicaciones) deben interpretarse de forma inclusiva en lugar de de forma excluyente. Esta interpretación pretende ser la misma que la interpretación que se le da a estas palabras según la ley de patentes estadounidense.

45 La descripción anterior de realizaciones ilustrativas pretende solamente familiarizar a otro experto en la materia con la presente invención, sus principios y su aplicación práctica de modo que otros expertos en la materia puedan adaptar y aplicar la presente invención en sus numerosas formas, como mejor se adecuen a los requisitos de una utilización particular. La presente invención, por lo tanto, no está limitada a las realizaciones anteriores.

REIVINDICACIONES

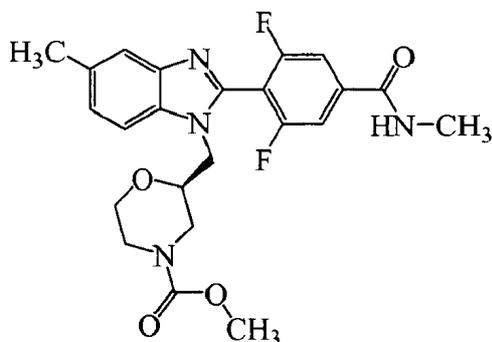
1. Compuesto de fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto de fórmula I corresponde a:



(I).

5

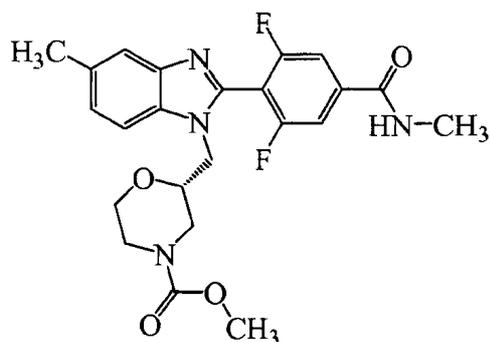
2. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, en el que el compuesto corresponde a la fórmula II:



(II).

10

3. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, en el que el compuesto corresponde a la fórmula III:



(III).

15 4. Composición farmacéutica, en la que la composición comprende:
un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
un vehículo, diluyente o excipiente.

20 5. Kit, en el que el kit comprende:
un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3; y
un aparato para administrar el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable a un paciente animal;
instrucciones para administrar el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable a un paciente animal; un
vehículo, diluyente o excipiente; o un ingrediente farmacéuticamente activo diferente del compuesto o sal
25 farmacéuticamente aceptable.

6. Compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su utilización como medicamento.

7. Compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su utilización en el tratamiento de una afección asociada con la actividad de P2X3 en un animal.
- 5 8. Compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su utilización en el tratamiento de una afección asociada con la actividad de P2X2/3 en un animal.
9. Compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su utilización en el tratamiento del dolor en un animal.
- 10 10. Compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su utilización en el tratamiento de un trastorno del tracto urinario en un animal.
11. Compuesto para su utilización, según una cualquiera de las reivindicaciones 7-10, en el que el animal es un ser humano.
- 15