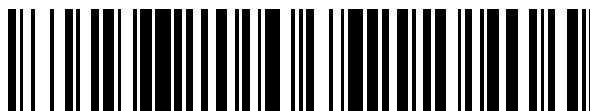


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 596 706**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 241/12 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 491/107 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2007** **E 12194476 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016** **EP 2592070**

54 Título: **Arilamidas con sustitución de tetrazol**

30 Prioridad:

29.06.2006 US 817298 P

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

11.01.2017

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

CHEN, LI;
DILLON, MICHAEL P.;
FENG, LICHUN;
HAWLEY, RONALD CHARLES y
YANG, MINMIN

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 596 706 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

Arilamidas con sustitución de tetrazol

5 La presente invención se refiere a compuestos útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas a receptores purinérgicos de P2X, y más particularmente a antagonistas de P2X₃ y/o P2X_{2/3} utilizables para el tratamiento de enfermedades, condiciones y trastornos genitourinarios, del dolor, gastrointestinales y respiratorios.

10 La vejiga urinaria es responsable de dos funciones fisiológicas importantes: almacenamiento de la orina y vaciado de la orina. Este procedimiento implica dos etapas principales: (1) la vejiga se llena progresivamente hasta que la tensión de sus paredes se eleva por encima de un nivel umbral, y (2) se produce un reflejo nervioso, denominado reflejo de micción, que vacía la vejiga o, si ello fracasa, por lo menos provoca un deseo consciente de orinar. Aunque el reflejo de micción es un reflejo autónomo de la médula espinal, también puede estar inhibido o mediado por centros situados en el córtex cerebral o en el cerebro.

15 Las purinas, actuando mediante purinorreceptores extracelulares, se las ha relacionado con una diversidad de funciones fisiológicas y patológicas (ver Burnstock, Drug Dev. Res. 28:195-206, 1993). El ATP, y en menor grado la adenosina, pueden estimular las terminaciones nerviosas sensoriales, resultando en dolor intenso y en un incremento marcado de la descarga sensorial nerviosa. Los receptores del ATP han sido clasificados en dos familias principales, los purinorreceptores P2Y y los purinorreceptores P2X, basándose en su estructura molecular, mecanismos de transducción y caracterización farmacológica. Los purinorreceptores P2Y son receptores acoplados a proteína G, mientras que los purinorreceptores P2X son una familia de canales iónicos activados por ATP. Los receptores purinérgicos, en particular los receptores P2X, es conocido que forman homomultímeros o heteromultímeros. Hasta hoy se han clonado los ADNc de varios subtipos de receptores P2X, entre ellos: seis receptores homoméricos, P2X₁, P2X₂, P2X₃, P2X₄, P2X₅ y P2X₇, y tres receptores heteroméricos: P2X_{2/3}, P2X_{4/6} y P2X_{1/5} (ver, por ejemplo, Chen et al., Nature 377:428-431, 1995; Lewis et al., Nature 377:432-435, 1995, y Burnstock, Neuropharmacol. 36:1127-1139). La estructura y mapeado cromosómico de la subunidad de ratón del receptor P2X₃ genómico también ha sido descrita (Souslova et al., Gene 195:101-111, 1997). In vitro, la coexpresión de las subunidades de receptor P2X₂ y P2X₃ resulta necesaria para producir corrientes activadas por ATP con las propiedades observadas en algunas neuronas sensoriales (Lewis et al., Nature 377:432-435, 1995).

20 Las subunidades de receptor P2X se encuentran en fibras aferentes en el urotelio de vejiga de roedor y humano. Existen datos que sugieren que podría liberarse ATP de las células epiteliales/endoteliales de la vejiga urinaria o de otros órganos huecos como resultado de la distensión (Burnstock, J. Anatomy 194:335-342, 1999, y Ferguson et al., J. Physiol. 505:503-511, 1997). El ATP liberado de esta manera puede presentar un papel de transmisión de la información a las neuronas sensoriales situadas en componentes subepiteliales, por ejemplo la lámina propia suburotelial (Namasivayam et al., BJU Intl. 84:854-860). Los receptores P2X han sido estudiados en varias neuronas, incluyendo las neuronas sensoriales, simpáticas, parasimpáticas, mesentéricas y centrales (Zhong et al., Br. J. Pharmacol. 125:771-781, 1998). Estos estudios indican que los receptores purinérgicos desempeñan un papel en la neurotransmisión aferente de la vejiga y que los moduladores de los receptores P2X resultan potencialmente útiles en el tratamiento de trastornos de la vejiga y de otras enfermedades o condiciones genitourinarias.

35 Algunas pruebas recientes sugieren además un papel de los receptores de ATP y purinérgicos endógenos en las respuestas nociceptivas en el ratón (Tsuda et al., Br. J. Pharmacol. 128:1497-1504, 1999). La activación inducida por ATP de los receptores P2X en las terminaciones nerviosas del ganglio de la raíz dorsal en la médula espinal se ha demostrado que estimula la liberación de glutamato, un neurotransmisor clave que participa en la señalización nociceptiva (Gu y MacDermott, Nature 389:749-753, 1997). Se han identificado receptores de P2X₃ en neuronas nociceptivas en la pulpa dentaria (Cook et al., Nature 387:505-508, 1997). El ATP liberado de las células dañadas puede conducir de esta manera a dolor mediante la activación de receptores que contienen P2X₃ y/o P2X_{2/3} sobre terminaciones de nervios sensoriales nociceptivos. Lo anterior es consistente con la inducción de dolor con ATP aplicado intradérmicamente en el modelo de base blíster humano (Bleehen, Br. J. Pharmacol. 62:573-577, 1978). Se ha demostrado que los antagonistas de P2X son analgésicos en modelos animales (Driessen y Starke, Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 350:618-625, 1994). Esta evidencia sugiere que P2X₂ y P2X₃ participan en la nocicepción y que los moduladores de los receptores P2X resultan potencialmente útiles como analgésicos.

45 Otros investigadores han demostrado que los receptores P2X₃ se expresan en el colon humano y que se expresan a niveles más altos en el colon inflamado que en el colon normal (Yiangou et al., Neurogastroenterol. Mot. 13:365-69, 2001). Otros investigadores han implicado el receptor P2X₃ en la detección de distensión o presión intraluminal del intestino y en el inicio de las contracciones reflejas (Bian et al., J. Physiol. 551.1:309-22, 2003) y lo han relacionado con la colitis (G. Wynn et al., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 287:G647-57, 2004).

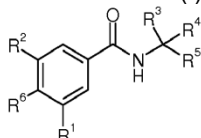
50 Inge Brouns et al. (Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 23:52-61, 2000) han encontrado que los receptores P2X₃ se expresan en los cuerpos neuroepiteliales pulmonares (CNP), relacionando este receptor con la transmisión del dolor en el pulmón. Más recientemente, otros han implicado los receptores P2X₂ y P2X₃ en la detección de pO₂ en los CNP pulmonares (Rong et al., J. Neurosci. 23(36):11315-21, 2003).

El documento n° WO9426709 se refiere a derivados de guanidina de fórmula y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que resultan útiles como medicamento.

5 El documento n° WO 2007/020194 se refiere a moduladores de P2X₃ útiles para el tratamiento del dolor y los trastornos genitourinarios, gastrointestinales y respiratorios.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, existe una necesidad de compuestos que actúen como moduladores de los receptores P2X, incluyendo antagonistas de los receptores P2X₃ y P2X_{2/3}, así como una necesidad de métodos para tratar enfermedades, condiciones y trastornos mediados por los receptores P2X₃ y/o P2X_{2/3}. La presente invención satisface dichas necesidades, así como otras.

La invención proporciona compuestos de fórmula (I):



- 15 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:
 R¹ es tetrazolilo sustituido opcionalmente,
 R² es fenilo sustituido opcionalmente, piridinilo sustituido opcionalmente, pirimidinilo sustituido opcionalmente, piridazinilo sustituido opcionalmente o tiofenilo sustituido opcionalmente, pirimidinilo, piridazinilo sustituido opcionalmente o tiofenilo sustituido opcionalmente,
 20 R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆ o ciano,
 R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o heteroalquilo C₁₋₆,
 o R³ y R⁴ conjuntamente con el átomo al que se encuentran unidos pueden formar un anillo carbocíclico C₃₋₆,
 25 R⁵ es alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₆,
 R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, halo, haloalquilo C₁₋₆ o ciano.

en los que la expresión "sustituido opcionalmente", utilizado en asociación con "arilo", "fenilo", "heteroarilo", "cicloalquilo" o "heterociclilo", se refiere a un arilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo que se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de entre alquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, hidroxialquilo, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, amino, acilamino, monoalquilamino, dialquilamino, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, -COR, en la que R es hidrógeno, alquilo, fenilo o fenilalquilo, -(CR'R")_n-COOR, en la que n es un número entero entre 0 y 5, R' y R" son independientemente hidrógeno o alquilo, y R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo, o -(CR'R")_n-CONR^aR^b, en la que n es un número entero entre 0 y 5, R' y R" son independientemente hidrógeno o alquilo, y R^a y R^b son, independientemente, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, métodos de utilización de los compuestos y métodos de preparación de los compuestos.

A menos que se indique lo contrario, las expresiones siguientes utilizadas en la presente solicitud, incluyendo la memoria y reivindicaciones, presentan las definiciones proporcionadas posteriormente. Debe indicarse que, tal como se utiliza en la memoria y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el" o "la" incluyen los referentes plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

El término "agonista" se refiere a un compuesto que incrementa la actividad de otro compuesto o sitio de receptor.

El término "alquilo" se refiere a la fracción hidrocarburo saturada lineal o ramificada monovalente que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que presenta entre uno y doce átomos de carbono. La expresión "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo de uno a seis átomos de carbono, es decir alquilo C₁-C₆. Entre los ejemplos de grupos alquilo se incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, n-hexilo, octilo y dodecilo.

El término "alqueno" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente ramificado de tres a seis átomos de carbono, que contiene por lo menos un doble enlace, por ejemplo etenilo y propenilo.

El término "alquino" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente ramificado de tres a seis átomos de carbono, que contiene por lo menos un triple enlace, por ejemplo etinilo y propinilo.

El término "alqueno" se refiere a un radical hidrocarburo divalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono

o un radical hidrocarburo divalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno y pentileno.

5 Los términos "alcoxi" y "alquiloxi", que pueden utilizarse intercambiamente, se refieren a una fracción de fórmula -OR, en la que R es una fracción alquilo tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de fracciones alcoxi se incluyen metoxi, etoxi e isopropoxi.

10 El término "alcoxialquilo" se refiere a una fracción de fórmula R^a-O-R^b , en la que R^a es alquilo y R^b es alquileo tal como se define en la presente memoria. Entre los grupos alcoxialquilo ejemplares se incluyen, a título de ejemplo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 1-metil-2-metoxietilo, 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo y 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo.

El término "alquilcarbonilo" se refiere a una fracción de fórmula $-R'-R''$, en la que R' es oxo y R'' es alquilo tal como se define en la presente memoria.

15 El término "alquilsulfonilo" se refiere a una fracción de fórmula $-R'-R''$, en la que R' es $-SO_2-$ y R'' es alquilo tal como se define en la presente memoria.

20 El término "alquilsulfonilalquilo" se refiere a una fracción de fórmula $-R'-R''-R'''$, en la que R' es alquileo, R'' es $-SO_2-$ y R''' es alquilo tal como se define en la presente memoria.

El término "alquilamino" se refiere a una fracción de fórmula $-NR-R'$, en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es alquilo tal como se define en la presente memoria.

25 El término "alcoxiamino" se refiere a una fracción de fórmula $-NR-OR'$, en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es alquilo tal como se define en la presente memoria.

El término "alquilsulfanilo" se refiere a una fracción de fórmula $-SR$, en la que R es alquilo tal como se define en la presente memoria.

30 El término "aminoalquilo" se refiere a un grupo $-R-R'$, en el que R' es amino y R es alquileo tal como se define en la presente memoria. El término "aminoalquilo" incluye aminometilo, aminoetilo, 1-aminopropilo y 2-aminopropilo. La fracción amino de "aminoalquilo" puede sustituirse una o dos veces con alquilo, proporcionando "alquilaminoalquilo" y "dialquilaminoalquilo", respectivamente. El término "alquilaminoalquilo" incluye metilaminometilo, metilaminoetilo, metilaminopropilo y etilaminoetilo, y similares. El término "dialquilaminoalquilo" incluye dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dimetilaminopropilo y N-metil-N-etilaminoetilo.

35

El término "aminoalcoxi" se refiere a un grupo $-OR-R'$, en el que R' es amino y R es alquileo tal como se define en la presente memoria.

40 El término "alquilsulfonilamido" se refiere a una fracción de fórmula $-NR'SO_2-R$, en la que R es alquilo y R' es hidrógeno o alquilo.

45 El término "aminocarboniloxialquilo" o "carbamilalquilo" se refiere a un grupo de fórmula $-R-O-C(O)-NR'R''$, en la que R es alquileo y R' , R'' son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo tal como se define en la presente memoria.

El término "alquilalcoxi" se refiere a un grupo de fórmula $-O-R-R'$, en la que R es alquileo y R' es alquililo tal como se define en la presente memoria.

50 El término "antagonista" se refiere a un compuesto que reduce o impide la acción de otro compuesto o sitio de receptor.

55 El término "arilo" se refiere a una fracción de hidrocarburo aromático cíclico monovalente que consiste de un anillo aromático mono-, bi- o tri-cíclico. El grupo arilo puede sustituirse opcionalmente tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de fracciones arilo se incluyen fenilo sustituido opcionalmente, naftilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azulenilo, oxodifenilo, bifenilo, metilendifenilo, aminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo, difenilisopropilidenilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzodioxililo, benzopiranilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperadinilo, benzopiperazinilo, benzopirrolidinilo, benzomorfolinilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo y similares, incluyendo derivados parcialmente hidrogenados de los mismos.

60

Los términos "arilalquilo" y "aralquilo", que pueden utilizarse intercambiamente, se refieren a un radical $-R^aR^b$, en el que R^a es un grupo alquileo y R^b es un grupo arilo tal como se define en la presente memoria, por ejemplo fenilalquilos tales como bencilo, feniletilo y 3-(3-clorofenil)-2-metilpentilo son ejemplos de arilalquilo.

65 El término "arilsulfonilo" se refiere a un grupo de fórmula $-SO_2-R$, en la que R es arilo tal como se define en la presente memoria.

El término "ariloxi" se refiere a un grupo de fórmula $-O-R$, en la que R es arilo tal como se define en la presente memoria.

5 El término "aralquilo" se refiere a un grupo de fórmula $-O-R-R'$, en la que R es alquileo y R' es arilo tal como se define en la presente memoria.

El término "cianoalquilo" se refiere a una fracción de fórmula $-R'-R''$, en la que R' es alquileo tal como se define en la presente memoria y R'' es ciano o nitrilo.

10 El término "cicloalquilo" se refiere a una fracción carbocíclica saturada monovalente que consiste de anillos mono- o bi-cíclicos. El término cicloalquilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes, en el que cada sustituyente es independientemente hidroxí, alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino, a menos que se indique específicamente lo contrario. Entre los ejemplos de fracciones cicloalquilo se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, incluyendo derivados parcialmente insaturados de los mismos.

El término "cicloalquilalquilo" se refiere a una fracción de fórmula $-R'-R''$, en la que R' es alquileo y R'' es cicloalquilo tal como se define en la presente memoria.

20 El término "heteroalquilo" se refiere a un radical alquilo tal como se define en la presente memoria, en la que uno, dos o tres átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste de $-OR^a$, $-NR^bR^c$ y $-S(O)_nR^d$ (en el que n es un número entero entre 0 y 2), bajo la condición de que el punto de unión del radical heteroalquilo es mediante un átomo de carbono, en el que R^a es hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo; R^b y R^c son, independientemente uno de otro, hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, y en el caso de que n sea 0, R^d es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, y en el caso de que n sea 1 ó 2, R^d es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, acilamino, monoalquilamino o dialquilamino. Entre los ejemplos representativos se incluyen 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxí-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-hidroximetiletilo, 3-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-hidroxí-1-metilpropilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilsulfoniletilo, aminosulfonilmetilo, aminosulfonilpropilo, metilamino-sulfonilmetilo, metilamino-sulfoniletilo y metilaminosulfonilpropilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos anulares que presentan por lo menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos anulares seleccionados de entre N, O o S, siendo C los átomos anulares restantes, bajo la condición de que el punto de unión del radical heteroarilo se encuentre en un anillo aromático. El anillo heteroarilo puede sustituirse opcionalmente tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de fracciones heteroarilo se incluyen imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, tienilo, benzotienilo, tiofenilo, furanilo, piranilo, piridilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzotiopiranilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzopiranilo, indolilo, isoindolilo, triazolilo, triazinilo, quinoxalinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolizínilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepínilo, diazepínilo y acridínilo sustituidos opcionalmente, incluyendo derivados parcialmente hidrogenados de los mismos.

45 El término "heteroarilalquilo" o "heteroaralquilo" se refiere a un grupo de fórmula $-R-R'$, en la que R es alquileo y R' es heteroarilo tal como se define en la presente memoria.

El término "heteroarilsulfonilo" se refiere a un grupo de fórmula $-SO_2-R$, en la que R es heteroarilo tal como se define en la presente memoria.

50 El término "heteroariloxi" se refiere a un grupo de fórmula $-O-R$, en la que R es heteroarilo tal como se define en la presente memoria.

El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo de fórmula $-O-R-R'$, en la que R es alquileo y R' es heteroarilo tal como se define en la presente memoria.

55 Los términos "halo", "halógeno" y "haluro", que pueden utilizarse intercambiamente, se refieren a un sustituyente flúor, cloro, bromo o yodo.

60 El término "haloalquilo" se refiere a alquilo tal como se define en la presente memoria en el que uno o más hidrógenos han sido sustituidos por un halógeno igual o diferente. Entre los haloalquilos ejemplares se incluyen $-CH_2Cl$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$ y perfluoroalquilo (por ejemplo $-CF_3$).

El término "haloalcoxi" se refiere a una fracción de fórmula $-OR$, en la que R es una fracción haloalquilo tal como se define en la presente memoria. Un haloalcoxi ejemplar es difluorometoxi.

65 El término "heterocicloamino" se refiere a un anillo saturado en el que por lo menos un átomo anular es N, NH o N-alquilo y los átomos anulares restantes forman un grupo alquileo.

- El término "heterociclilo" se refiere a una fracción saturada monovalente que consiste de uno a tres anillos, que incorpora uno, dos, tres o cuatro heteroátomos (seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno o azufre). El anillo heterociclilo puede sustituirse opcionalmente tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de fracciones heterociclilo se incluyen piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, tiadiazoliloidinilo, benzotiazolidinilo, benzoazoliloidinilo, dihidrofurilo, tetrahydrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinilosulfóxido, tiamorfolinilosulfona, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo y tetrahydroisoquinolinilo sustituidos opcionalmente.
- El término "heterociclilalquilo" se refiere a una fracción de fórmula $-R-R'$, en la que R es alquileo y R' es heterociclilo tal como se define en la presente memoria.
- El término "heterocicliloxi" se refiere a una fracción de fórmula $-OR$, en la que R es heterociclilo tal como se define en la presente memoria.
- El término "heterociclilalcoxi" se refiere a una fracción de fórmula $-OR-R'$, en la que R es alquileo y R' es heterociclilo tal como se define en la presente memoria.
- El término "hidroxialcoxi" se refiere a una fracción de fórmula $-OR$, en la que R es hidroxialquilo tal como se define en la presente memoria.
- El término "hidroxialquilamino" se refiere a una fracción de fórmula $-NR-R'$, en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es hidroxialquilo tal como se define en la presente memoria.
- El término "hidroxialquilaminoalquilo" se refiere a una fracción de fórmula $-R-NR'-R''$, en la que R es alquileo, R' es hidrógeno o alquilo y R'' es hidroxialquilo tal como se define en la presente memoria.
- El término "hidroxicarbonilalquilo" o "carboxialquilo" se refiere a un grupo de fórmula $-R-(CO)-OH$, en la que R es alquileo tal como se define en la presente memoria.
- El término "hidroxialquilo" se refiere a un grupo de fórmula $-R-C(O)-O-R-OH$, en la que cada R es alquileo y puede ser igual o diferente.
- El término "hidroxialquilo" se refiere a una fracción alquilo tal como se define en la presente memoria, sustituida con uno o dos, preferentemente uno, dos o tres grupos hidroxilo, con la condición de que el mismo átomo de carbono no porta más de un grupo hidroxilo. Entre los ejemplos representativos se incluyen hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilopropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-hidroxil-1-hidroximetiloeilo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo.
- El término "hidroxicicloalquilo" se refiere a una fracción cicloalquilo tal como se define en la presente memoria en la que uno, dos o tres átomos de hidrógeno en el radical cicloalquilo han sido sustituidos por un sustituyente hidroxilo. Entre los ejemplos representativos se incluyen 2-, 3- ó 4-hidroxiciclohexilo.
- El término "urea" o "ureido" se refiere a un grupo de fórmula $-NR'-C(O)-NR''R'''$, en la que R', R'' y R''', cada uno independientemente, es hidrógeno o alquilo.
- El término "carbamato" se refiere a un grupo de fórmula $-O-C(O)-NR'R''$, en la que R' y R'', cada uno independientemente, es hidrógeno o alquilo.
- El término "carboxi" se refiere a un grupo de fórmula $-O-C(O)-OH$.
- El término "sulfonamido" se refiere a un grupo de fórmula $-SO_2-NR'R''$, en la que R', R'' y R''', cada uno independientemente, es hidrógeno o alquilo.
- La expresión "sustituido opcionalmente", utilizada en asociación con "arilo", "fenilo", "heteroarilo", "cicloalquilo" o "heterociclilo", se refiere a un arilo, fenilo, heteroarilo, ciclohexilo o heterociclilo que se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cuatro sustituyentes, preferentemente uno o dos sustituyentes seleccionados de entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, hidroxialquilo, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, amino, acilamino, monoalquilamino, dialquilamino, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, $-COR$ (en la que R es hidrógeno, alquilo, fenilo o fenilalquilo), $-(CR'R'')_n-COOR$ (en la que n es un número entero entre 0 y 5, R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo, y R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo) o $-(CR'R'')_n-CONR^aR^b$ (en la que n es un número entero entre 0 y 5, R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo, y R^a y R^b son, independientemente, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo). Entre determinados sustituyentes opcionales preferentes para "arilo", "fenilo", "heteroarilo", "cicloalquilo" o

“heterocicilo” se incluyen alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, ciano, amino y alquilsulfonilo. Son sustituyentes más preferentes, metilo, flúor, cloro, trifluorometilo, metoxi, amino y metanosulfonilo.

5 La expresión “grupo saliente” se refiere al grupo con el significado asociado convencionalmente al mismo en química orgánica sintética, es decir, un átomo o grupo desplazable bajo condiciones de reacción de sustitución. Entre los ejemplos de grupos salientes se incluyen halógeno, alcano- o arilén-sulfonilo, tal como metanosulfonilo, etanosulfonilo, tiometilo, bencenosulfonilo, tosilo y tienilo, dihalofosfinoilo; bencilo, isopropilo y acilo sustituidos opcionalmente.

10 El término “modulador” se refiere a una molécula que interactúa con una diana. Entre las interacciones se incluyen agonista y antagonista, tal como se define en la presente memoria.

15 El término “opcional” u “opcionalmente” se refiere a que el suceso o circunstancia seguidamente indicado puede no producirse y que la descripción incluye casos en los que el suceso o circunstancia se produce y casos en los que no se produce.

“Enfermedad” o “estado de enfermedad” se refiere a cualquier enfermedad, condición, síntoma, trastorno o indicación.

20 La expresión “solvente orgánico inerte” o “solvente inerte” se refiere a que el solvente es inerte bajo las condiciones de reacción descritas conjuntamente con la misma, incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno o diclorometano, dicloroetano, éter dietílico, acetato de etilo, acetona, metil-etil-cetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, terc-butanol, dioxano y piridina. A menos que se indique lo contrario, los solventes utilizados en las reacciones de la presente invención son solventes inertes.

25 La expresión “farmacéuticamente aceptable” se refiere a que resulta útil para preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y no deseable biológicamente o de otro modo y que resulta aceptable para el uso farmacéutico veterinario así como humano.

30 La expresión “sales farmacéuticamente aceptables” de un compuesto se refiere a sales que son farmacéuticamente aceptables, tal como se define en la presente memoria, y que presentan una actividad farmacológica deseada del compuesto parental. Entre dichas sales se incluyen:

35 sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido canforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico y ácido trimetilacético, o

40 sales formadas al sustituir un protón ácido presente en el compuesto parental por un ión metálico, por ejemplo un ión metal alcalino, un ión alcalinotérreo o un ión de aluminio, o coordinados con una base orgánica o inorgánica. Entre las bases orgánicas aceptables se incluyen dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina y trometamina. Entre las bases inorgánicas aceptables se incluyen hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido potásico, carbonato sódico e hidróxido sódico.

45 Las sales farmacéuticamente aceptables preferentes son las sales formadas a partir de ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, sodio, potasio, calcio, cinc y magnesio.

50 Debe entenderse que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas de adición de solvente (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) tal como se define en la presente memoria, de la misma sal de adición de ácido.

55 La expresión “grupo protector” o “grupo de protección” se refiere a que el grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo en un compuesto multifuncional de manera que puede llevarse a cabo una reacción química selectivamente en otro sitio reactivo no protegido en el sentido convencionalmente asociado al mismo en química sintética. Determinados procedimientos de la presente invención se basan en los grupos protectores que bloquean los átomos reactivos de nitrógeno y/o oxígeno presentes en los reactivos. Por ejemplo, las expresiones “grupo protector de amino” y “grupo protector de nitrógeno” se utilizan intercambiabilmente en la presente memoria y se refiere a aquellos grupos orgánicos destinados a proteger el átomo de nitrógeno frente a reacciones no deseables durante los procedimientos sintéticos. Entre los grupos protectores de nitrógeno ejemplares se incluyen trifluoroacetilo, acetamido, bencilo (Bn), benciloxicarbonilo (carbobencilo, CBZ), p-metoxi-benciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo (BOC) y similares. El experto en la materia conocerá cómo seleccionar un grupo por la facilidad de eliminación y la capacidad de resistir las reacciones siguientes.

- 5 El término “solvatos” se refiere a formas de adición de solvente que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de solvente. Algunos compuestos presentan una tendencia a atrapar una proporción molar fija de moléculas de solvente en el estado sólido cristalino, formando de esta manera un solvato. En el caso de que el solvente sea agua, el solvato formado es un hidrato; en el caso de que el solvente sea alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman mediante la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en las que el agua conserva su estado molecular de H₂O, siendo esta combinación capaz de formar uno o más hidratos.
- 10 El término “sujeto” se refiere a mamíferos y a no mamíferos. El término “mamíferos” se refiere a cualquier miembro de la clase mamíferos, incluyendo el ser humano, primates no humanos tales como chimpancés y otras especies de simio y mono; animales de granja, tales como vacas, caballos, ovejas, cabras y cerdos; animales domésticos, tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio, incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y cobayas, y similares. Entre los ejemplos de no mamíferos se incluyen las aves. El término “sujeto” no se refiere a ninguna edad o sexo en particular.
- 15 La expresión “trastornos del tracto urinario” o “uropatía” utilizadas intercambiamente con “síntomas del tracto urinario” se refiere a cambios patológicos en el tracto urinario. Entre los ejemplos de trastornos del tracto urinario se incluyen incontinencia, hipertrofia prostática benigna (HPB), prostatitis, hiperreflexia del detrusor, obstrucción de la salida, frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad pélvica, incontinencia imperiosa, uretritis, prostatodinia, cistitis e hipersensibilidad idiopática de la vejiga.
- 20 La expresión “estados de enfermedad asociados al tracto urinario” o “estados de enfermedad del tracto urinario” o “uropatía” utilizados intercambiamente con “síntomas del tracto urinario” se refieren a los cambios patológicos en el tracto urinario, o a la disfunción del músculo liso de la vejiga urinaria o de su innervación que causan trastornos del almacenamiento o vaciado urinario. Entre los síntomas del tracto urinario se incluyen, aunque sin limitación, la vejiga hiperactiva (también conocida como hiperactividad del detrusor), la obstrucción de la salida, la insuficiencia de la salida y la hipersensibilidad pélvica.
- 25 La “vejiga hiperactiva” o “hiperactividad del detrusor” incluye los cambios que se manifiestan sintómicamente como urgencia, frecuencia, capacidad alterada de la vejiga, incontinencia, umbral de micción, contracciones inestables de la vejiga, espasticidad esfintérica, hiperreflexia del detrusor (vejiga neurogénica) e inestabilidad del detrusor.
- 30 La “obstrucción de la salida” incluye, aunque sin limitación, la hipertrofia prostática benigna (HPB), la enfermedad de estenosis uretral, tumores, tasas de flujo bajas, dificultad para iniciar la micción, urgencia y dolor suprapúbico.
- 35 La “insuficiencia de la salida” incluye la hipermotilidad uretral, la deficiencia esfintérica intrínseca, la incontinencia mixta y la incontinencia por estrés.
- 40 La “hipersensibilidad pélvica” incluye el dolor pélvico, la cistitis (celular) intersticial, la prostatodinia, la prostatitis, la vulvadinia, la uretritis, la orquialgia y la vejiga hiperactiva.
- El “trastorno respiratorio” se refiere a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), al asma y al broncoespasmo.
- 45 El “trastorno gastrointestinal” (“trastorno GI”) se refiere, aunque sin limitación, al síndrome del intestino irritable (SII), a la enfermedad del intestino inflamatorio (EII), a los cólicos biliares y a otros trastornos biliares, al cólico renal, al SII con diarrea dominante y al dolor asociado a la distensión GI.
- 50 El término “dolor” incluye dolor inflamatorio, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemaduras, migraña o cefaleas de racimo, lesión nerviosa, neuritis, neuralgias, envenenamiento, daño isquémico, cistitis intersticial, dolor del cáncer, infección vital, parasitaria o bacteriana, lesión post-traumática o dolor asociado al síndrome del intestino irritable.
- 55 La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad de un compuesto que, administrada en un sujeto para tratar un estado de enfermedad, resulta suficiente para llevar a cabo dicho tratamiento para el estado de enfermedad. La “cantidad terapéuticamente eficaz” variará dependiendo del compuesto, estado de enfermedad bajo tratamiento, la severidad o la enfermedad tratada, la edad y salud relativa del sujeto, la vía y forma de administración, el criterio del médico o profesional veterinario responsable, y otros factores.
- 60 Las expresiones “las definidas anteriormente” y “aquellas definidas en la presente memoria” en referencia a una variable incorporan mediante referencia la definición amplia de la variable así como las definiciones preferentes, más preferentes y todavía más preferentes, en caso de existir.
- El término “tratar” o “tratamiento” de un estado de enfermedad incluye:

1. (i) prevenir el estado de enfermedad, es decir, provocar que los síntomas clínicos del estado de enfermedad no se desarrollen en un sujeto que puede encontrarse expuesto o predispuesto al estado de enfermedad, pero que todavía no experimenta o manifiesta síntomas del estado de enfermedad.
2. (ii) Inhibir el estado de enfermedad, es decir, detener el desarrollo del estado de enfermedad o de sus síntomas clínicos, o
3. (iii) aliviar el estado de enfermedad, es decir, causar la regresión temporal o permanente del estado de enfermedad o de sus síntomas clínicos.

Los términos “tratar”, “contactar” y “reaccionar” en referencia a una reacción química se refieren a añadir o mezclar dos o más reactivos bajo condiciones apropiadas con el fin de producir el producto indicado y/o deseado. Debe apreciarse que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado pueden no resultar necesariamente de manera directa de la combinación de dos reactivos que han sido añadidos inicialmente, es decir, puede existir uno o más intermediarios que son producidos en la mezcla que conducen finalmente a la formación del producto indicado y/o deseado.

En general, la nomenclatura utilizada en la presente solicitud se basa en AUTONOM™ v.4.0, un sistema computerizado del Beilstein Institute para la generación de nomenclatura sistemática de la IUPAC. Las estructuras químicas mostradas en la presente memoria se prepararon utilizando el programa ISIS®, versión 2.2. Cualquier valencia abierta que aparezca en un átomo de carbono, oxígeno, azufre o nitrógeno en las estructuras en la presente memoria indica la presencia de un átomo de hidrógeno. En el caso de que exista un centro quiral en una estructura pero no se muestre una estereoquímica específica para el centro quiral, ambos enantiómeros asociados a la estructura quiral se encontrarán comprendidos en la estructura.

Todas las patentes y publicaciones identificadas en la presente memoria se incorporan en la presente memoria como referencia en su totalidad.

En muchas realizaciones de fórmula I, R² es fenilo sustituido opcionalmente, tal como fenilo sustituido opcionalmente una, dos o tres veces con cualquier de entre alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, halo, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆ o ciano.

En determinadas realizaciones, R² es fenilo sustituido una o dos veces con halo o metilo.

En muchas realizaciones de fórmula I, R² es fenilo sustituido en la posición 4 con metilo o halo y sustituido opcionalmente en las posiciones 2 y 6 con halo.

En muchas realizaciones de fórmula I, R² es fenilo sustituido en la posición 4 con metilo o halo y sustituido opcionalmente en la posición 2 con halo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es 4-metilfenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo ó 2-cloro-4-metilfenilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es 4-metilfenilo ó 4-clorofenilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es 4-metilfenilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es 2-fluoro-4-metilfenilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es 2-cloro-4-fluorofenilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es 4-cloro-2-fluorofenilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es 2,4-diclorofenilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es 2,4-difluorofenilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es 2-cloro-4-metilfenilo.

En muchas realizaciones de fórmula I, R² es piridinilo sustituido opcionalmente. Entre los piridinilos ejemplares se incluyen piridín-2-ilo y piridín-2-ona-1-ilo, cada uno sustituido opcionalmente una, dos o tres veces con cualquiera de entre alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, halo, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆ o ciano. Entre los piridilos preferentes se incluyen 4-metil-piridín-2-ilo, 4-fluoropiridín-2-ilo y 4-metilpiridín-2-ona-1-ilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es piridín-2-ilo sustituido con metilo o halo en la posición 5.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es piridín-2-ilo sustituido con metilo o halo en la posición 5 y sustituido opcionalmente con halo en la posición 3.

- En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es 5-metil-piridín-2-ilo, 5-cloro-piridín-2-ilo, 5-fluoro-piridín-2-ilo, 5-metil-3-fluoro-piridín-2-ilo, 5-metil-3-cloro-piridín-2-ilo, 3,5-difluoro-piridín-2-ilo ó 3,5-dicloro-piridín-2-ilo.
- 5 En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es 5-metil-piridín-2-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es 5-cloro-piridín-2-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es 5-fluoro-piridín-2-ilo.
- 10 En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es 5-metil-3-fluoro-piridín-2-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es 5-metil-3-cloro-piridín-2-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es 3,5-difluoro-piridín-2-ilo.
- 15 En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es 3,5-dicloro-piridín-2-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es piridazinilo sustituido opcionalmente. En dichas realizaciones R² puede ser 6-cloro-piridazinilo ó 6-metil-piridazinilo, preferentemente 6-cloro-piridazinilo.
- 20 En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es tienilo sustituido opcionalmente. En dichas realizaciones R² puede ser tiofén-2-ilo sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₆ o halo. Entre los tiofenilos preferentes se incluyen 3-metil-tiofén-2-ilo, 5-metil-tiofén-2-ilo y 5-cloro-tiofén-2-ilo.
- 25 En muchas realizaciones de fórmula I, R⁶ es hidrógeno. En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁶ puede ser metilo.
- En muchas realizaciones de fórmula I, R³ es hidrógeno.
- 30 En muchas realizaciones de fórmula I, R³ es alquilo C₁₋₆. Un alquilo-C₁₋₆ preferente en dichas realizaciones es metilo.
- En muchas realizaciones de fórmula I, R⁴ es alquilo C₁₋₆. Un alquilo-C₁₋₆ preferente en dichas realizaciones es metilo.
- En muchas realizaciones de fórmula I, R³ es hidrógeno y R⁴ es alquilo C₁₋₆, preferentemente metilo.
- 35 En determinadas realizaciones de fórmula I, R³ y R⁴ son hidrógenos.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R³ y R⁴ conjuntamente con el átomo al que se encuentran unidos pueden formar un anillo carbocíclico C₃₋₆.
- 40 En determinadas realizaciones de fórmula I, R³ y R⁴ conjuntamente con el átomo al que se encuentran unidos pueden formar un grupo ciclopropilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R³ es hidrógeno y R⁴ y R⁵ conjuntamente con el átomo al que se encuentran unidos forman un ciclopropilo.
- 45 En muchas realizaciones de fórmula I, R¹ es tetrazol-1-ilo sustituido opcionalmente en la posición 5 con alquilo C₁₋₆.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es tetrazol-5-ilo sustituido opcionalmente en la posición 1 con alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆ o ciano. Preferentemente en dichas realizaciones la posición 1 se sustituye con alquilo C₁₋₆.
- 50 En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es tetrazol-1-ilo sustituido opcionalmente en la posición 5 con alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆ o ciano.
- 55 En muchas realizaciones de fórmula I, R¹ es tetrazol-1-ilo sustituido opcionalmente en la posición 5 con alquilo C₁₋₆.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es tetrazol-1-ilo sustituido opcionalmente en la posición 5 con haloalquilo C₁₋₆.
- 60 En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es tetrazol-1-ilo sustituido en la posición 5 con heteroalquilo C₁₋₆ seleccionado de entre hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, o N,N-di-(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo C₁₋₆.
- 65 En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es tetrazol-1-ilo sustituido en la posición 5 con haloalquilo C₁₋₆.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es tetrazol-1-ilo sustituido opcionalmente en la posición 5 con metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclopropilometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1-metoxietilo, 1-etoxi-etilo, 2-metoxi-1-metiletilo, 1-hidroxietilo o dimetilaminometilo.

5 En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es tetrazol-1-ilo sustituido en la posición 5 con metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo o ciclopropilmetilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁵ es alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆. Un alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ preferente es metoximetilo.

10 En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁵ es hidroxi-alquilo C₁₋₆. Un hidroxi-alquilo-C₁₋₆ preferente es hidroximetilo.

15 En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁵ es hidroximetilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁵ es metoximetilo.

20 En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es tetrazol-1-ilo sustituido en la posición 5 con alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, N,N-di-(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; R² es 5-metil-piridín-2-ilo, 5-cloro-piridín-2-ilo, 5-fluoro-piridín-2-ilo, 5-metil-3-fluoro-piridín-2-ilo, 5-metil-3-cloro-piridín-2-ilo, 3,5-difluoro-piridín-2-ilo o 3,5-dicloro-piridín-2-ilo; R³ es hidrógeno; R⁴ es hidrógeno o metilo, y R⁵ es alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfanil-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonil-alquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, N-alquil C₁₋₆-aminoalquilo C₁₋₆, N,N-dialquil C₁₋₆-aminoalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo sustituido opcionalmente, heteroarilo o heterociclicil-alquilo C₁₋₆.

25 En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es tetrazol-1-ilo sustituido opcionalmente en la posición 5 con alquilo C₁₋₅, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; R² es 4-metilfenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo o 2-cloro-4-metilfenilo; R³ es hidrógeno; R⁴ es hidrógeno o metilo, y R⁵ es hidroximetilo, metoximetilo, morfólin-4-ilmetilo, piperidín-1-ilmetilo sustituido opcionalmente en la posición 4 con metilo, metanosulfonilo o acetilo, 1,1-dioxo-tiomorfólin-1-ilo, piperidín-1-il-metilo sustituido opcionalmente una o dos veces con un grupo o grupos seleccionados independientemente de entre metilo, metoxi o halo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo o tiazolilo, en el que cada uno de piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo y tiazolilo puede sustituirse opcionalmente una o dos veces con un grupo o grupos seleccionados independientemente de entre metilo, metilamino, dimetilamino y halo.

30 En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es tetrazol-1-ilo sustituido opcionalmente en la posición 5 con alquilo C₁₋₅, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆-alquilo, cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; R² es 5-metil-piridín-2-ilo, 5-cloro-piridín-2-ilo, 5-fluoro-piridín-2-ilo, 5-metil-3-fluoro-piridín-2-ilo, 5-metil-3-cloro-piridín-2-ilo, 3,5-difluoro-piridín-2-ilo o 3,5-dicloro-piridín-2-ilo; R³ es hidrógeno; R⁴ es hidrógeno o metilo, y R⁵ es hidroximetilo, metoximetilo, morfólin-4-ilmetilo, piperidín-1-ilmetilo sustituido opcionalmente en la posición 4 con metilo, metanosulfonilo o acetilo, 1,1-dioxo-tiomorfólin-1-ilo, piperidín-1-il-metilo sustituido opcionalmente una o dos veces con un grupo o grupos seleccionados independientemente de entre metilo, metoxi o halo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo o tiazolilo, en el que el piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo y tiazolilo pueden sustituirse opcionalmente, cada uno, una o dos veces con un grupo o grupos seleccionados independientemente de entre metilo, metilamino, dimetilamino y halo.

35 En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es tetrazol-1-ilo sustituido opcionalmente en la posición 5 con alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; R² es 4-metilfenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo o 2-cloro-4-metilfenilo; R³ es hidrógeno y R⁴ y R⁵ conjuntamente forman un grupo ciclopropilo.

40 En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es tetrazol-1-ilo sustituido en la posición 5 con alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; R² es 5-metil-piridín-2-ilo, 5-cloro-piridín-2-ilo, 5-fluoro-piridín-2-ilo, 5-metil-3-fluoro-piridín-2-ilo, 5-metil-3-cloro-piridín-2-ilo, 3,5-difluoro-piridín-2-ilo o 3,5-dicloro-piridín-2-ilo; R³ es hidrógeno, y R⁴ y R⁵ conjuntamente forman un grupo ciclopropilo.

45 En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es tetrazol-1-ilo sustituido opcionalmente en la posición 5 con alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, N,N-dialquil C₁₋₆-aminoalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; R² es 4-metilfenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo o 2-cloro-4-metilfenilo; R³ es hidrógeno, R⁴ es metilo y R⁵ es metoximetilo, hidroximetilo o piridazín-2-ilo.

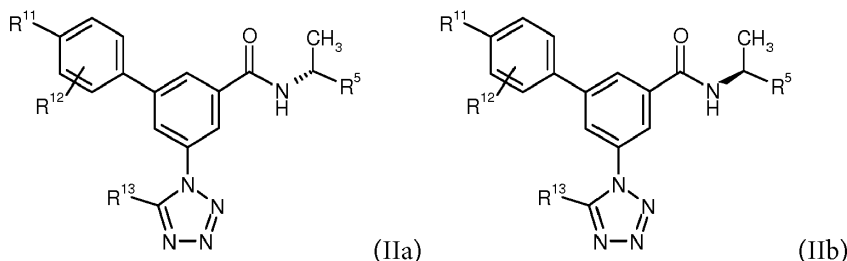
50 En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es tetrazol-1-ilo sustituido opcionalmente en la posición 5 con alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, N,N-dialquil C₁₋₆-

amino-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, R² es 5-metil-piridín-2-ilo, 5-cloro-piridín-2-ilo, 5-fluoro-piridín-2-ilo, 5-metil-3-fluoro-piridín-2-ilo, 5-metil-3-cloro-piridín-2-ilo, 3,5-difluoro-piridín-2-ilo o 3,5-dicloro-piridín-2-ilo; R³ es hidrógeno, R⁴ es metilo y R⁵ es metoximetilo, hidroximetilo o piridazín-2-ilo.

5 En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es tetrazol-1-ilo sustituido opcionalmente en la posición 5 con alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, N,N-dialquil C₁₋₆-aminoalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; R² es 4-metilfenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo o 2-cloro-4-metilfenilo; R³ y R⁴ son hidrógenos y R⁵ es 5-metil-piridazín-2-ilo.

10 En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es tetrazol-1-ilo sustituido opcionalmente en la posición 5 con alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, N,N-dialquil C₁₋₆-amino-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, R² es 5-metil-piridín-2-ilo, 5-cloro-piridín-2-ilo, 5-fluoro-piridín-2-ilo, 5-metil-3-fluoro-piridín-2-ilo, 5-metil-3-cloro-piridín-2-ilo, 3,5-difluoro-piridín-2-ilo o 3,5-dicloro-piridín-2-ilo; R³ y R⁴ son hidrógenos, y R⁵ es 5-metil-piridazín-2-ilo.

15 En determinadas realizaciones de la invención en las que R² es fenilo sustituido opcionalmente, R³ es hidrógeno y R⁴ es metilo, los compuestos de la invención pueden estar representados por la fórmula IIa o la fórmula IIb:



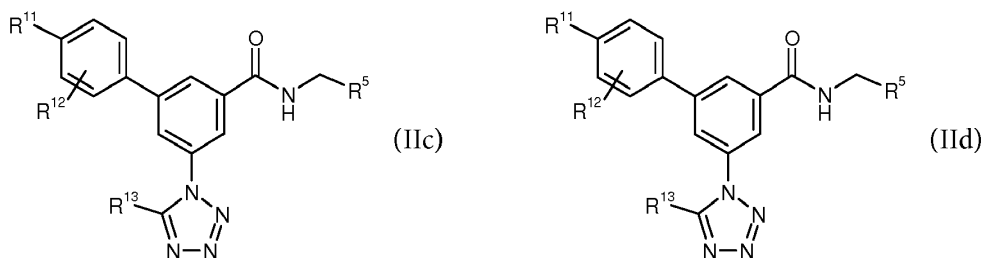
o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

R¹¹ y R¹², cada uno independientemente, es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, halo, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, alquil-C₁₋₆-sulfonilo o ciano,

25 R¹³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆ o ciano, y

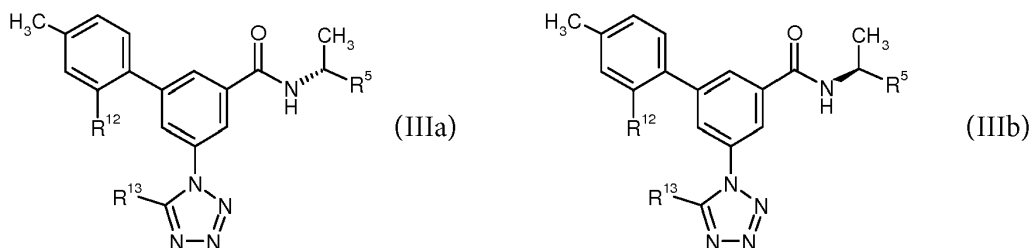
R⁵ es tal como se define en la presente memoria.

30 En determinadas realizaciones de la invención en las que R² es fenilo sustituido opcionalmente, y R³ y R⁴ son hidrógenos, los compuestos de la invención pueden estar representados por la fórmula IIc o la fórmula IId:



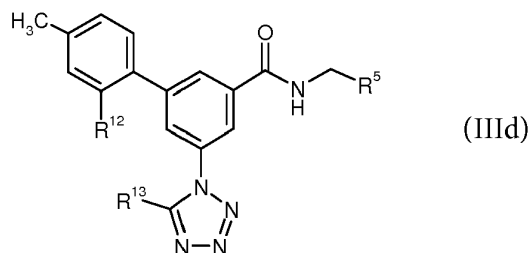
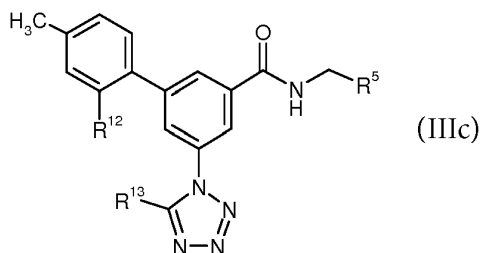
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que R⁵, R¹¹, R¹² y R¹³ son tal como se define en la presente memoria.

En determinadas realizaciones de la invención, los compuestos de la invención son de fórmula IIIa o IIIb:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que R⁵, R¹² y R¹³ son tal como se define en la presente memoria.

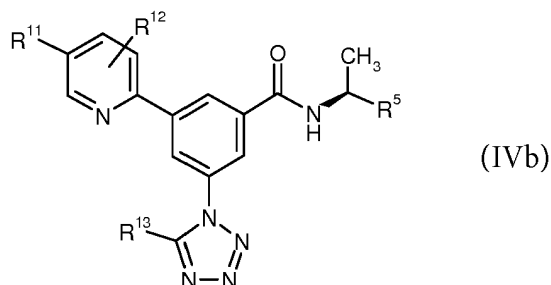
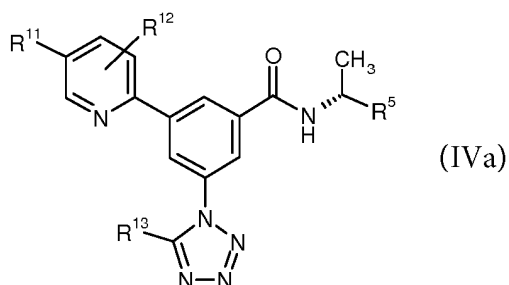
En determinadas realizaciones de la invención, los compuestos de la invención son de fórmula IIIc o IIId:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que R⁵, R¹² y R¹³ son tal como se define en la presente memoria.

En determinadas realizaciones de la invención en las que R² es piridinilo sustituido opcionalmente, R³ es hidrógeno y R⁴ es metilo, los compuestos de la invención pueden estar representados por la fórmula IVa o la fórmula IVb:

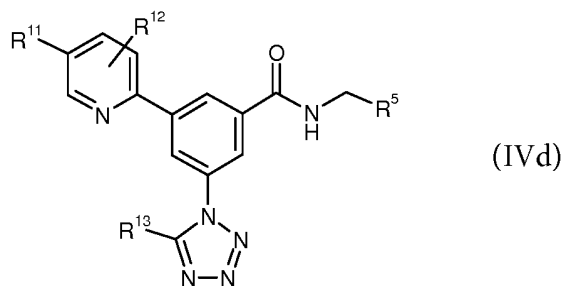
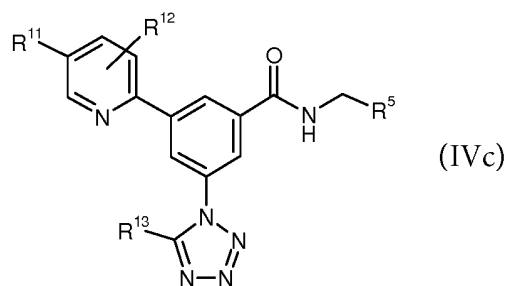
10



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que R⁵, R¹¹, R¹² y R¹³ son tal como se define en la presente memoria.

15

En determinadas realizaciones de la invención en las que R² es piridinilo sustituido opcionalmente, y R³ y R⁴ son hidrógenos, los compuestos de la invención pueden estar representados por la fórmula IVc o la fórmula IVd:



20

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que R⁵, R¹¹, R¹² y R¹³ son tal como se define en la presente memoria.

En determinadas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, IIa, IIb, IIc, IId, IVa, IVb, IVc o IVd, R¹¹ es halo o metilo y R¹² es hidrógeno, halo o metilo.

25

En determinadas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, IIa, IIb, IIc, IId, IIIa, IIIb, IIIc, IIIId, IVa, IVb, IVc o IVd, R⁵ es alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ seleccionado de entre metoximetilo, etoximetilo, 2-(metoxi)-etilo, 2-(etoxi)-etilo, 3-(metoxi)-propilo, 3-(etoxi)-propilo, 3-metoxi-3-metil-butilo, 4-metoxi-butilo o 4-metoxi-4-metil-pentilo.

30

En determinadas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, IIa, IIb, IIc, IId, IIIa, IIIb, IIIc, IIIId, IVa, IVb, IVc o IVd, R⁵ es hidroxilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ seleccionado de entre hidroximetilo, 2-hidroxi-etilo, 3-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-2-metil-propilo, 3-hidroxi-3-metil-butilo, 4-hidroxi-4-metil-pentilo, 2-hidroxi-2-etil-propilo, 3-hidroxi-3-etil-butilo y 4-hidroxi-4-etil-pentilo.

35

En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es tetrazol-1-ilo sustituido opcionalmente en la posición 5 con alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆; R² es fenilo sustituido una o dos veces con flúor, cloro o metilo; R³ y R⁶ son hidrógenos; R⁴ es metilo, y R⁵ es alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆. En dichas realizaciones, R⁵ puede

ser alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ seleccionado de entre metoximetilo, etoximetilo, 2-(metoxi)-etilo, 2-(etoxi)-etilo, 3-(metoxi)-propilo, 3-(etoxi)-propilo, 3-metoxi-3-metil-butilo, 4-metoxi-butilo y 4-metoxi-4-metil-pentilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es tetrazol-1-ilo sustituido opcionalmente en la posición 5 con alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆; R² es fenilo sustituido una o dos veces con flúor, cloro o metilo; R³ y R⁶ son hidrógenos; R⁴ es metilo, y R⁵ es hidroxialquilo C₁₋₆. En determinadas realizaciones, R⁵ es hidroxialquilo C₁₋₆ seleccionado de entre hidroximetilo, 2-hidroxi-etilo, 3-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-2-metil-propilo, 3-hidroxi-3-metil-butilo, 4-hidroxi-4-metil-pentilo, 2-hidroxi-2-etil-propilo, 3-hidroxi-3-etilbutilo y 4-hidroxi-4-etilpentilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es tetrazol-1-ilo sustituido opcionalmente en la posición 5 con alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆; R² es fenilo sustituido una o dos veces con flúor, cloro o metilo; R³ y R⁶ son hidrógenos; R⁴ es metilo, y R⁵ es heteroalquilo C₁₋₆ seleccionado de entre hidroximetilo, 2-hidroxi-2-metil-pentán-1-ilo y metoximetilo.

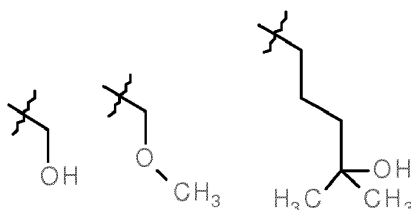
En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es tetrazol-1-ilo sustituido opcionalmente en la posición 5 con alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆; R² es fenilo sustituido una o dos veces con flúor, cloro o metilo; R³ y R⁶ son hidrógenos; R⁴ es metilo, y R⁵ es heteroalquilo C₁₋₆ seleccionado de entre hidroximetilo, 2-hidroxi-2-metil-pentán-1-ilo y metoximetilo.

En determinadas realizaciones de fórmula IIa o IIb, R¹¹ es flúor, cloro o metilo, R¹² es hidrógeno, flúor o cloro, R¹³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o ciclopropilo y R⁵ es alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆. En dichas realizaciones, R⁵ puede ser alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ seleccionado de entre metoximetilo, etoximetilo, 2-(metoxi)-etilo, 2-(etoxi)-etilo, 3-(metoxi)-propilo, 3-(etoxi)-propilo, 3-metoxi-3-metil-butilo, 4-metoxi-butilo y 4-metoxi-4-metil-pentilo.

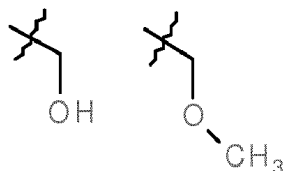
En determinadas realizaciones de fórmula IIa o IIb, R¹¹ es flúor, cloro o metilo, R¹² es hidrógeno, flúor o cloro, R¹³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o ciclopropilo y R⁵ es hidroxialquilo C₁₋₆. En determinadas realizaciones, R⁵ es hidroxialquilo C₁₋₆ seleccionado de entre hidroximetilo, 2-hidroxi-etilo, 3-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-2-metil-propilo, 3-hidroxi-3-metil-butilo, 4-hidroxi-4-metil-pentilo, 2-hidroxi-2-etil-propilo, 3-hidroxi-3-etilbutilo y 4-hidroxi-4-etilpentilo.

En determinadas realizaciones de fórmula IIa o IIb, R¹¹ es flúor, cloro o metilo, R¹² es hidrógeno, flúor o cloro, R¹³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o ciclopropilo y R⁵ es heteroalquilo C₁₋₆ seleccionado de entre hidroximetilo, 2-hidroxi-2-metil-pentán-1-ilo y metoximetilo.

En determinadas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, IIa, IIb, IIc, IId, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IVa, IVb, IVc o IVd, R⁵ es:



En determinadas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, IIa, IIb, IIc, IId, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IVa, IVb, IVc o IVd, R⁵ es:



en la que R^e es tal como se define en la presente memoria.

En las que cualquiera de entre R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R^a, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ, R^j, R^k, R^m, Rⁿ, R^o, R^p, R^q o R^r es alquilo o contiene una fracción alquilo, dicho alquilo preferentemente es alquilo inferior, es decir alquilo C₁₋₆ y más preferentemente alquilo C₁₋₄.

La solicitud proporciona además métodos para tratar una enfermedad o condición mediada por un antagonista de receptor P2X₃, un antagonista de receptor P2X_{2/3}, o ambos, comprendiendo el método la administración en un sujeto que lo necesita, de una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I) a (VIII). La enfermedad puede ser una enfermedad genitourinaria o una enfermedad del tracto urinario. En otros casos la enfermedad puede

5 ser una enfermedad que cursa con dolor. La enfermedad del tracto urinario puede ser: capacidad reducida de la vejiga, micción frecuente, incontinencia imperiosa, incontinencia por estrés, hiperreactividad de la vejiga, hipertrofia prostática benigna, prostatitis, hiperreflexia del detrusor, frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad pélvica, uretritis, prostatitis, síndrome del dolor pélvico, prostatodinia, cistitis o hipersensibilidad idiopática de la vejiga. La enfermedad que cursa con dolor puede ser: dolor inflamatorio, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemaduras, migraña o cefaleas de racimo, lesión nerviosa, neuritis, neuralgias, envenenamiento, daño isquémico, cistitis intersticial, dolor del cáncer, infección vital, parasitaria o bacteriana, lesión post-traumática o dolor asociado al síndrome del intestino irritable. La enfermedad puede ser un trastorno respiratorio, tal como el trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC), asma o broncoespasmo o un trastorno gastrointestinal (GI), tal como el síndrome del intestino irritable (SII), la enfermedad intestinal inflamatoria (EII), cólicos biliares y otros trastornos biliares, cólico renal, SII con diarrea dominante, dolor asociado a distensión GI.

10 Se muestran compuestos representativos según los métodos de la invención en la Tabla 1.

15

TABLA 1

Nº	Nombre (Autonom™)	Mp o M+H
8	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	352
16	(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	338
35	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-bromo-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	417
37	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-etil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	366
38	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2',4'-dimetil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	366
39	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-4'-fluoro-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	390
40	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-cloro-3'-fluoro-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	390
41	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida 3'-fluoro-4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	370
42	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-fluoro-4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	370
43	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2',4'-dicloro-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	406
44	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2',4'-difluoro-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	374
45	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-cloro-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	372
46	(1-hidroxi-metil-2-metil-propil)-amida de ácido 4'-Metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	366
56	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-cloro-2'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	386
73	(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	338
74	(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	352
75	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	352
76	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-fluoro-4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	370
79	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-4'-fluoro-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	390
87	(5-hidroxi-1,5-dimetil-hexil)-amida de 4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	408
88	(5-hidroxi-1,5-dimetil-hexil)-amida de ácido 2'-fluoro-4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	426
89	(5-hidroxi-1,5-dimetil-hexil)-amida de ácido 2'-cloro-4'-fluoro-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	446
94	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-cloro-2'-fluoro-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	390
119	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-cloro-2'-fluoro-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	390
123	(2-etoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	366
124	(3-metoxi-1-metil-propil)-amida de ácido 4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	366
125	(3-hidroxi-1-metil-propil)-amida de ácido 4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	352
133	N-(2-Metoxi-1-metil-etil)-3-(5-metil-piridín-2-il)-5-tetrazol-1-il-benzamida	353
140	N-(2-Metoxi-1-metil-etil)-3-(5-metil-piridín-2-il)-5-tetrazol-1-il-benzamida	353
164	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	386
187	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	366
188	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-etil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	380
207	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-(5-propil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	394
213	(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-etil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	366
217	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	394
219	(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	380
221	(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	85,5-88,5°C
230	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	420
231	(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	406
232	(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-ciclopropil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	378

ES 2 596 706 T3

233	(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-(5-propil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	380
234	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-ciclopropil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	392
243	(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-(5-propil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	380
244	(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-ciclopropil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	378
246	(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	406
251	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-metoximetil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	396
252	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-etoximetil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	410
253	(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-etoximetil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	396
254	(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-metoximetil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	382
255	(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-metoximetil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	382
256	(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-etoximetil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	396
266	(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-4'-fluoro-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	390
267	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-4'-fluoro-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	404
270	(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-5-(5-etil-tetrazol-1-il)-4'-fluoro-bifenil-3-carboxílico	404
271	(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-5-(5-etil-tetrazol-1-il)-4'-fluoro-bifenil-3-carboxílico	404
272	(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-4'-fluoro-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	390
274	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-5-(5-etil-tetrazol-1-il)-4'-fluoro-bifenil-3-carboxílico	418
275	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-5-(5-etil-tetrazol-1-il)-4'-fluoro-bifenil-3-carboxílico	418
280	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	366
281	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-etil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	380
282	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-(5-propil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	394
283	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	394
284	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-ciclopropil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	392
285	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-metoximetil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	396
286	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-etoximetil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	410
287	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	420
288	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-4'-fluoro-5-(5-propil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	432
289	(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-4'-fluoro-5-(5-propil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	418
290	(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-4'-fluoro-5-(5-propil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	418
291	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-4'-fluoro-5-(5-propil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	432
296	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-cloro-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	386
297	(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-cloro-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	372
298	(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-cloro-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	372
301	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-etil-tetrazol-1-il)-6,4'-dimetil-bifenil-3-carboxílico	394
302	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-cloro-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	414
303	(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-cloro-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	400
305	(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-cloro-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	400
309	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-6,4'-dimetil-bifenil-3-carboxílico	408
317	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(1-etil-1H-tetrazol-5-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	380

ES 2 596 706 T3

334	((R)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-[5-(1-etoxi-etil)-tetrazol-1-il]-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	424
335	((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-[5-(1-etoxi-etil)-tetrazol-1-il]-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	410
340	((S)-2-hidroxi-1-metil-propil)-amida de ácido 5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	380
359	((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-[5-((R)-2-metoxi-1-metil-etil)-tetrazol-1-il]-4'-metilbifenil-3-carboxílico	410
362	((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-[5-((S)-1-metoxi-etil)-tetrazol-1-il]-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	396
368	((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-[5-((R)-1-metoxi-etil)-tetrazol-1-il]-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	396
373	((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-fluoro-5-[5-(1-hidroxi-etil)-tetrazol-1-il]-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	400
379	((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-fluoro-5-[5-(1-metoxi-etil)-tetrazol-1-il]-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	414
382	((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-[5-(1-dimetilamino-etil)-tetrazol-1-il]-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	409
385	((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-[5-((S)-1-hidroxi-etil)-tetrazol-1-il]-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	382
388	((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-dimetilaminometil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	395
400	<i>N</i> -((S)-2-Hidroxi-1-metil-etil)-3-[5-(1-metoxi-etil)-tetrazol-1-il]-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida	397
425	3-(3,5-Dimetil-piridín-2-il)- <i>N</i> -((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-benzamida	395
426	<i>N</i> -((S)-2-Hidroxi-1-metil-etil)-3-(5-isobutil-tetrazol-1-il)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida	395
430	3-(5-Isobutil-tetrazol-1-il)- <i>N</i> -((R)-2-metoxi-1-metil-etil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida	409
433	3-(3-Cloro-5-metil-piridín-2-il)- <i>N</i> -((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-benzamida	110,0-112,0°C
436	3-(3-Fluoro-5-metil-piridín-2-il)- <i>N</i> -((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-benzamida	399
439	3-(5-Etil-tetrazol-1-il)-5-(3-fluoro-5-metil-piridín-2-il)- <i>N</i> -((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-benzamida	385
442	<i>N</i> -((S)-2-Hidroxi-1-metil-etil)-3-(5-metil-piridín-2-il)-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-benzamida	184,3-185,1°C (Sal HCl)
447	3-(5-Cloro-piridín-2-il)- <i>N</i> -((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-benzamida	124,0-125,0°C
450	<i>N</i> -((S)-2-Hidroxi-1-metil-etil)-3-(5-metil-piridín-2-il)-5-(5-pentafluoroetil-tetrazol-1-il)-benzamida	193,0-193,5°C (Sal HCl)
454	3-[5-(1,1-Difluoro-etil)-tetrazol-1-il]- <i>N</i> -((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida	207,5-208,5°C (Sal HCl)
457	3-(5-Cloro-piridín-2-il)- <i>N</i> -((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-benzamida	172,0-173,0°C (Sal HCl)
462	3-(3-Fluoro-5-metil-piridín-2-il)- <i>N</i> -((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-benzamida	425
466	3-(5-Cloro-piridín-2-il)- <i>N</i> -((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-5-(5-isobutil-tetrazol-1-il)-benzamida	94,5-96,0°C (Sal HCl)
472	3-(5-Butil-tetrazol-1-il)- <i>N</i> -((R)-2-metoxi-1-metil-etil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida	409
474	3-(5-Butil-tetrazol-1-il)- <i>N</i> -((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida	395
480	3-(3,5-Difluoro-piridín-2-il)- <i>N</i> -((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-benzamida	403
488	3-(5-Fluoro-piridín-2-il)- <i>N</i> -((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-benzamida	104,5-105,0°C (Sal HCl)
492	3-(3,5-Difluoro-piridín-2-il)- <i>N</i> -((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-5-(5-isobutil-tetrazol-1-il)-benzamida	417

ES 2 596 706 T3

495	3-(5- <i>terc</i> -Butil-tetrazol-1-il)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-2-metoxi-1-metil-etil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida	409
497	3-(5- <i>terc</i> -Butil-tetrazol-1-il)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-2-hidroxi-1-metil-etil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida	395
506	3-(5-Cloro-piridín-2-il)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-2-hidroxi-1-metil-etil)-5-(5-propil-tetrazol-1-il)-benzamida	401
508	3-(5-Ciclopropilmetil-tetrazol-1-il)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-2-hidroxi-1-metil-etil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida	393
515	<i>N</i> -((<i>S</i>)-2-Hidroxi-1-metil-etil)-3-(5-metil-piridín-2-il)-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-benzamida	192,3-193,4°C (Sal HCl)
520	<i>N</i> -((<i>S</i>)-2-Hidroxi-1-metil-etil)-3-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-5-(5-metil-pirimidín-2-il)-benzamida	382
531	3-(5-Cloro-piridín-2-il)-5-(5-etil-tetrazol-1-il)- <i>N</i> -(2-hidroxi-1-metil-etil)-benzamida	89,0-90,0°C (Sal HCl)
534	3-(5-Cloro-piridín-2-il)-5-(5-ciclopropil-tetrazol-1-il)- <i>N</i> -(2-hidroxi-1-metil-etil)-benzamida	399
538	3-(5-Ciclopropil-tetrazol-1-il)- <i>N</i> -(2-hidroxi-1-metil-etil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida	379
544	((<i>S</i>)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-4'-fluoro-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	418
545	((<i>S</i>)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-5-(5-ciclopropil-tetrazol-1-il)-4'-fluoro-bifenil-3-carboxílico	416
546	((<i>S</i>)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-5-(5-ciclopropil-tetrazol-1-il)-4'-fluoro-bifenil-3-carboxílico	430
547	((<i>S</i>)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-4'-fluoro-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	431
552	(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-5-(5-ciclopropil-tetrazol-1-il)-4'-fluoro-bifenil-3-carboxílico	416
553	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-5-(5-ciclopropil-tetrazol-1-il)-4'-fluoro-bifenil-3-carboxílico	430
554	(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-4'-fluoro-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	418
557	((<i>S</i>)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-4'-fluoro-5-(5-isobutil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	446
558	((<i>S</i>)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-4'-fluoro-5-(5-isobutil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	432
559	(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-4'-fluoro-5-(5-isobutil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	432
560	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-4'-fluoro-5-(5-isobutil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	446
565	((<i>S</i>)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-isobutil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	408
566	((<i>S</i>)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-isobutil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	394
567	(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-isobutil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	394
568	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-isobutil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	408
570	(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-4'-fluoro-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	444
571	((<i>S</i>)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-4'-fluoro-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	444
574	((<i>S</i>)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-fluoro-4'-metil-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	370
575	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-cloro-5-(5-etil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	400
576	(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-fluoro-4'-metil-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	370
577	(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-cloro-5-(5-etil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	386
578	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-fluoro-4'-metil-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	384
579	((<i>S</i>)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-cloro-5-(5-etil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	396
581	((<i>R</i>)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-cloro-5-(5-etil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	386
582	((<i>R</i>)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-cloro-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	400
585	((<i>S</i>)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-5-(5-etil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	400
586	(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-5-(5-etil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	400

ES 2 596 706 T3

587	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-5-(5-etil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	414
591	((R)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-etil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	380
592	((R)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	366
593	((R)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-(5-propil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	394
594	((R)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-metoximetil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	396
595	((R)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-etoximetil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	410
596	((R)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	420
597	((R)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-isobutil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	408
599	(1-hidroximetil-2-metil-propil)-amida de ácido 5-(5-etil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	422
601	(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida de ácido 5-(5-etil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	380
602	((S)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-4'-fluoro-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	458
603	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-4'-fluoro-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	458
608	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-ciclopropil-tetrazol-1-il)-2',4'-difluoro-bifenil-3-carboxílico	414
609	((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-etil-tetrazol-1-il)-2',4'-difluoro-bifenil-3-carboxílico	388
612	((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-Ciclopropil-tetrazol-1-il)-2',4'-difluoro-bifenil-3-carboxílico	400
614	3-(5-Etil-tetrazol-1-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida	367
615	N-((S)-2-Hidroxi-1-metil-etil)-3-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida	381
617	((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2',4'-difluoro-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	374
619	3-(5-Etil-tetrazol-1-il)-N-(2-metoxi-1-metil-etil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida	381
620	5-(5-Etil-tetrazol-1-il)-2',4'-difluoro-bifenil-3-carboxílico (2-metoxi-1-metil-etil)-amida	402
621	((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2',4'-difluoro-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	402
622	3-(5-Isopropil-tetrazol-1-il)-N-(2-metoxi-1-metil-etil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida	395
623	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2',4'-dicloro-5-(5-etil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	434
624	(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2',4'-dicloro-5-(5-etil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	420
625	((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2',4'-dicloro-5-(5-etil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	420
628	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2',4'-difluoro-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	416
629	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2',4'-difluoro-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	388
630	((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-fluoro-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	120,0-121,0°C
631	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-fluoro-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	412
633	((R)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-fluoro-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	412
634	((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-etil-tetrazol-1-il)-2'-fluoro-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	384
635	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-etil-tetrazol-1-il)-2'-fluoro-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	398
636	((R)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-etil-tetrazol-1-il)-2'-fluoro-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	398
644	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-cloro-5-(5-etil-tetrazol-1-il)-2'-fluoro-bifenil-3-carboxílico	418
645	((R)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-cloro-5-(5-etil-tetrazol-1-il)-2'-fluoro-bifenil-3-carboxílico	418
646	(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-cloro-5-(5-etil-tetrazol-1-il)-2'-fluoro-bifenil-3-carboxílico	404
647	((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-cloro-5-(5-etil-tetrazol-1-il)-2'-fluoro-bifenil-3-carboxílico	404

649	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-cloro-2'-fluoro-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	432
650	((R)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-cloro-2'-fluoro-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	432
651	(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-cloro-2'-fluoro-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	418
652	((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-cloro-2'-fluoro-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	418
653	(1-pyrazin-2-il-etil)-amida de ácido 4'-cloro-2'-fluoro-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	466
654	(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-cloro-2'-fluoro-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	404
656	(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-cloro-2'-fluoro-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	390
657	((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-cloro-2'-fluoro-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	390
659	(2-metoxi-etil) -amida de ácido 5-(5-etil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	366
660	acid [2-(2-hidroxi-etoxi)-etil] -amida de ácido 5-(5-Etil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	394
662	(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-etil-tetrazol-1-il)-2'-fluoro-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	384
666	(2-hidroxi-2-metil-propil)-amida de ácido 5-(5-etil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	380
668	((R)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-etil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	366
669	(2-hidroxi-etil)-amida de ácido 5-(5-etil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	352
670	(2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-(5-etil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	366
679	((R)-2-hidroxi-1-metoximetil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	114,3-115,0°C
680	((R)-2-hidroxi-1-metoximetil-etil)-amida de ácido 5-(5-etil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	396
681	((R)-2-hidroxi-1-metoximetil-etil)-amida de ácido 5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	410
682	(5-hidroxi-1,5-dimetil-hexil)-amida de ácido 5-(5-etil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	436
683	(5-hidroxi-1,5-dimetil-hexil)-amida de ácido 5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	450
685	(2,3-dihidroxi-propil)-amida de ácido 5-(5-etil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	382
710	((R)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-Cloro-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	428
711	(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-Cloro-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	414
712	2'-Cloro-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida	414
717	((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-fluoro-4'-metil-5-(5-propil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	398
719	((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-cloro-5-(5-propil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	400
742	((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-cloro-2'-fluoro-5-(5-propil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	58,0-60,3°C
744	3-(6-Cloro-piridazín-3-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-benzamida	402
789	((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-[5-(1-hidroxi-etil)-tetrazol-1-il]-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	382
795	((R)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-[5-(1-metoxi-etil)-tetrazol-1-il]-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	410

Pueden prepararse compuestos de la presente invención mediante una diversidad de métodos ilustrados en los esquemas ilustrativos de reacción sintética mostrados y descritos posteriormente.

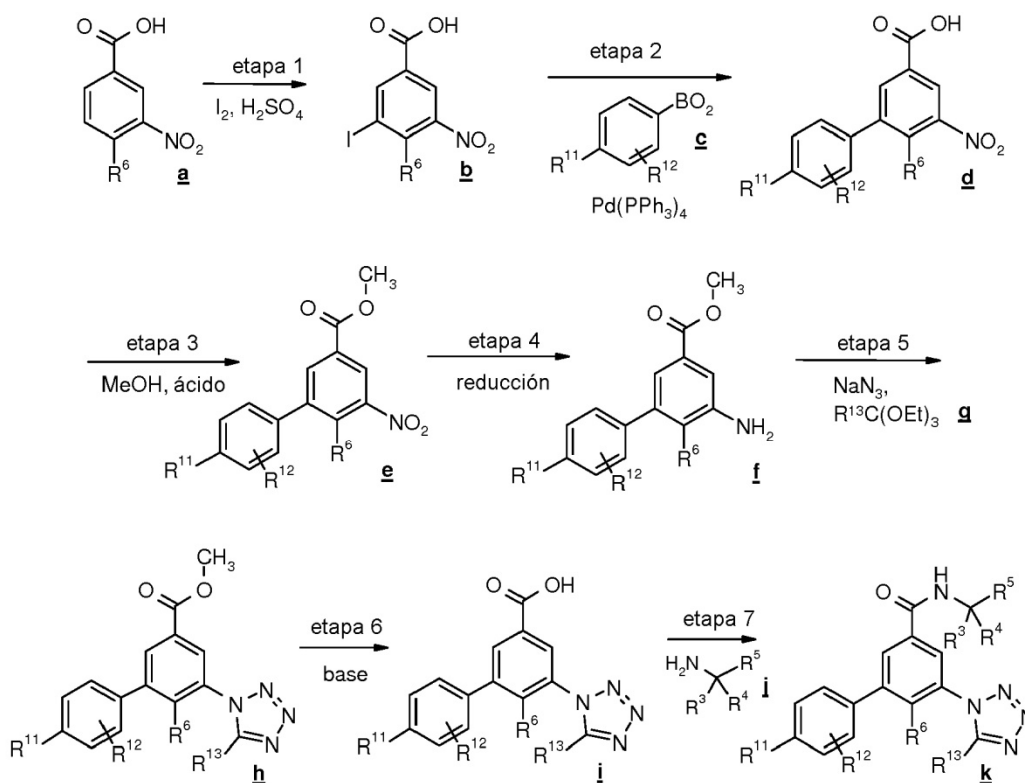
- 5 Los materiales de partida y reactivos utilizados para la preparación de dichos compuestos generalmente se encuentran disponibles de proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., o se preparan mediante métodos conocidos por el experto en la materia siguiendo procedimientos descritos en referencias tales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Wiley & Sons: New York, 1991, volúmenes 1 a 15; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, volúmenes 1 a 5 y suplementos, y Organic Reactions, Wiley & Sons: New York, 1991, volúmenes 1 a 40. Los esquemas de reacción sintética siguientes son meramente ilustrativos de algunos métodos mediante los que pueden sintetizarse los compuestos de la presente invención y
- 10

pueden llevarse a cabo diversas modificaciones de estos esquemas de reacción sintética y podrán ser concebidos por el experto en la materia tras hacer referencia a la exposición contenida en la presente solicitud.

5 Los materiales de partida e intermediarios de los esquemas de reacción sintética pueden aislarse y purificarse si se desea utilizando técnicas convencionales, incluyendo la filtración, la destilación, la cristalización y la cromatografía. Dichos materiales pueden caracterizarse utilizando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

10 A menos que se indique lo contrario, las reacciones indicadas en la presente memoria preferentemente se llevan a cabo bajo una atmósfera inerte a presión atmosférica en un intervalo de temperaturas de reacción de entre aproximadamente -78°C y aproximadamente 150°C , más preferentemente de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 125°C , y más preferente y convenientemente a aproximadamente temperatura de laboratorio (o ambiente) (TA), por ejemplo a aproximadamente 20°C .

15 El Esquema A a continuación ilustra un procedimiento sintético utilizable para preparar compuestos específicos de fórmula I, en la que R^6 , R^{11} , R^{12} y R^{13} son tal como se define en la presente memoria.

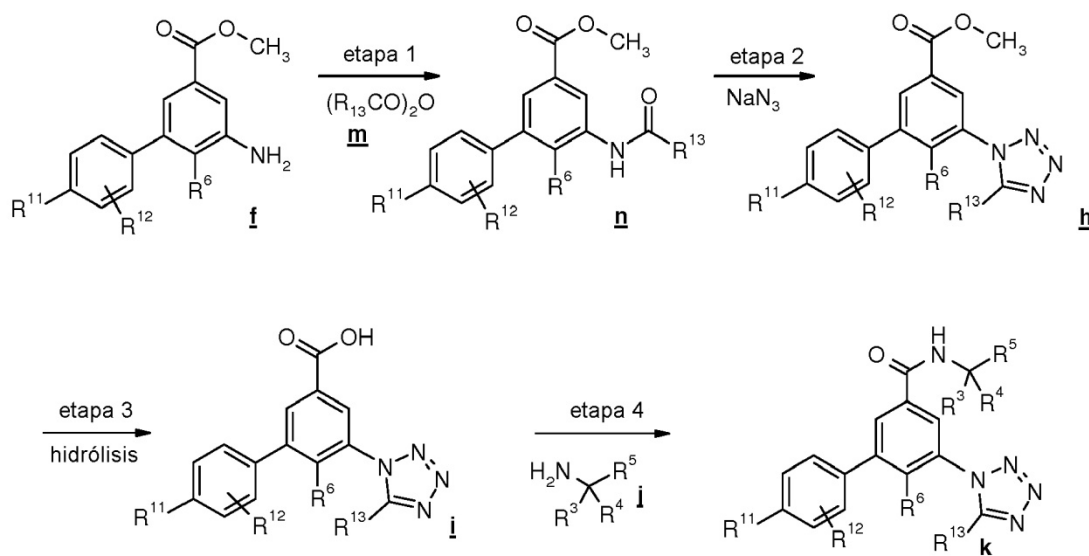


ESQUEMA A

20 En la etapa 1 del Esquema A, se somete el ácido nitrobenzoico **a** a yodación bajo condiciones de ácido sulfúrico, proporcionando ácido yodonitrobenzoico **b**. El compuesto ácido benzoico **b** se hace reaccionar con compuesto ácido arilborónico **c** en presencia de catalizador tetrakis-(trifenilfosfina)paladio, proporcionando el compuesto ácido bifenílico **d**. El grupo ácido del ácido bifenílico **d** se protege mediante esterificación en la etapa 3, formando el metil-éster de ácido bifenílico **e**. A continuación, el éster bifenílico **e** se somete a reducción, formando bifenilamina **f** en la etapa 4. Se lleva a cabo una reacción de ciclización en la etapa 5 mediante el tratamiento de la bifenilamina **f** con azida sódica y compuesto acetal **g**, proporcionando compuesto bifeníl-tetrazol **h**. En la etapa 6, el grupo éster del compuesto **h** se hidroliza, proporcionando el compuesto ácido **i**. En la etapa 7, se lleva a cabo la formación de amida mediante la reacción del compuesto bifeníl-tetrazol **i** con amina **j** en presencia de carbodiimida, proporcionando el compuesto **k**, que es un compuesto de fórmula I según la invención.

30 Resultan posibles muchas variaciones del Esquema A, que podrá concebir el experto en la materia. El ácido arilborónico se muestra en la etapa 2 como ácido fenilborónico, pero puede sustituirse por ácidos piridinil-borónicos en otras realizaciones de la invención. En muchas realizaciones, el compuesto amina **h** es una amina secundaria con estereoquímica específica. En determinadas realizaciones, la formación de amida de la etapa 7 puede llevarse a cabo antes de la formación de tetrazol en la etapa 5. El metanol en la etapa 3 puede sustituirse por otros alcoholes inferiores.

El Esquema B a continuación ilustra un procedimiento sintético utilizable para preparar compuestos específicos de fórmula (I), en la que R^6 , R^{11} , R^{12} y R^{13} son tal como se define en la presente memoria.



ESQUEMA B

5 En la etapa 1 del Esquema B, el compuesto bifeníl-amina **f** experimenta N-acilación mediante reacción con el anhídrido **m**, proporcionando el compuesto amida **n**. El anhídrido **m** puede ser sustituido por el cloruro de ácido correspondiente en muchas realizaciones. La amida **n** experimenta ciclización en la etapa 2 mediante reacción con azida sódica, rindiendo el compuesto bifeníl-tetrazol **h**. Siguiendo el procedimiento del Esquema A, anteriormente, el compuesto **h** seguidamente puede hidrolizarse en la etapa 3, formando el compuesto ácido **i**, que se hace reaccionar con la amina **j**, proporcionando el compuesto **k**, que es un compuesto de fórmula I, tal como se ha indicado anteriormente.

15 Tal como en el Esquema A, resultan posibles muchas variaciones del Esquema B, que podrán ser concebidas por el experto en la materia.

En la sección de Ejemplos, posteriormente, se indican detalles concretos para producir los compuestos de la invención.

20 Los compuestos de la invención son utilizables para el tratamiento de un amplio abanico de enfermedades, condiciones y trastornos genitourinarios, incluyendo estados de enfermedad del tracto urinario asociados a la obstrucción de la salida de la vejiga y condiciones de incontinencia urinaria, tales como una capacidad reducida de la vejiga, micción frecuente, incontinencia imperiosa, incontinencia por estrés, hiperreactividad de la vejiga, hipertrofia prostática benigna (HPB), prostatitis, hiperreflexia del detrusor, frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad pélvica, uretritis, prostatitis, síndrome del dolor pélvico, prostatodinia, cistitis e hipersensibilidad idiopática de la vejiga y otros síntomas relacionados con la vejiga hiperactiva.

30 Los compuestos de la invención se espera que resulten útiles como analgésicos en el tratamiento de enfermedades y condiciones que cursan con dolor por una amplia diversidad de causas, incluyendo, aunque sin limitación, dolor inflamatorio, tal como dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemaduras, migraña o cefaleas de racimo, lesión nerviosa, neuritis, neuralgias, envenenamiento, lesión isquémica, cistitis intersticial, dolor de cáncer, infección vírica, parasitaria o bacteriana, lesiones post-traumáticas (incluyendo fracturas y lesiones deportivas) y dolor asociado a trastornos funcionales del intestino, tales como el síndrome del intestino irritable.

35 Además, los compuestos de la invención resultan útiles para tratar trastornos respiratorios, incluyendo el trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC), el asma, el broncoespasmo y similares.

40 Además, los compuestos de la invención resultan útiles para tratar los trastornos gastrointestinales, incluyendo el síndrome del intestino irritable (SII), la enfermedad del intestino inflamatorio (EII), los cólicos biliares y otros trastornos biliares, el cólico renal, el SII con diarrea dominante, el dolor asociado a la distensión GI y similares.

45 La invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto de la presente invención o un isómero individual, mezclas racémicas o no racémicas de isómeros o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, conjuntamente con por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

En general, los compuestos de la invención se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz mediante cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que sirven utilidades similares. Los intervalos de dosis adecuados típicamente son de entre 1 y 500 mg diarios, preferentemente de entre 1 y 100 mg diarios, y más preferentemente de entre 1 y 30 mg diarios, según numerosos factores, tales como la severidad de la enfermedad que debe tratarse, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, la vía y forma de administración, la indicación a la que está destinada la administración y las preferencias y experiencias del profesional médico participante. El experto ordinario en la materia del tratamiento de dichas enfermedades podrá, sin necesidad de experimentación indebida y basándose en los conocimientos personales y la exposición de la presente solicitud, determinar una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad dada.

Los compuestos de la invención pueden administrarse como formulaciones farmacéuticas, incluyendo las adecuadas para la administración oral (incluyendo bucal y sublingual), rectal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal o parenteral (incluyendo intramuscular, intraarterial, intratecal, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para la administración mediante inhalación o insuflado. El modo de administración preferente generalmente es oral al utilizar un régimen de dosificación diaria conveniente que puede ajustarse según el grado de la aflicción.

Puede introducirse un compuesto o compuestos de la invención, conjuntamente con uno o más adyuvantes, portadores o diluyentes convencionales, en la forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitaria pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales y las formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del ingrediente activo proporcionales al intervalo de dosis diaria que se pretende utilizar. Las composiciones farmacéuticas pueden utilizarse como sólidos, tales como tabletas o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas para la utilización oral, o en forma de supositorios para la administración rectal o vaginal o en forma de soluciones inyectables estériles para la utilización parenteral. Las formulaciones que contienen aproximadamente un (1) miligramo de ingrediente activo o, más ampliamente, aproximadamente 0,01 a aproximadamente cien (100) miligramos, por cada tableta, son, por consiguiente, formas de dosificación unitaria representativas adecuadas.

Los compuestos de la invención pueden formularse en una amplia diversidad de formas de dosificación de administración oral. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación pueden comprender un compuesto o compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como el componente activo. Los portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Entre las preparaciones en forma sólida se incluyen polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, tabletas, supositorios y gránulos dispersables. Un portador sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizadores, lubricantes, agentes de suspensión, ligantes, conservantes, agentes desintegrantes de tableta o un material de encapsulado. En forma de polvos, el portador generalmente es un sólido finamente dividido que es una mezcla con el componente activo finamente dividido. En tabletas, el componente activo generalmente se mezcla con el portador que presenta la capacidad ligante necesaria en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados. Los polvos y tabletas preferentemente contienen entre aproximadamente uno (1) y aproximadamente setenta (70) por ciento del compuesto activo. Entre los portadores adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material de encapsulado como portador, proporcionando una cápsula en la que el componente activo, con o sin portadores, se encuentra circundado por un portador, que se encuentra asociado con el mismo. De manera similar se incluyen obleas y pastillas. Las tabletas, polvos, cápsulas, píldoras, obleas y pastillas pueden resultar como formas sólidas adecuadas para la administración oral.

Entre otras formas adecuadas para la administración oral se incluyen preparaciones de forma líquida, incluyendo emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas o preparaciones en forma sólida que están destinadas a ser convertidas poco antes de la utilización en preparaciones en forma líquida. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo en soluciones acuosas de propilenglicol o pueden contener agentes emulsionantes, por ejemplo, tales como la lecitina, el monooleato de sorbitán o la acacia. Pueden prepararse soluciones acuosas mediante la disolución del componente activo en agua y la adición de colorantes adecuados, saborizantes, estabilizantes y agentes espesantes. Pueden prepararse suspensiones acuosas mediante la dispersión del componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión bien conocidos. Entre las preparaciones en forma sólida se incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, y pueden contener, además del componente activo, colorantes, saborizantes, estabilizadores, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizadores y similares.

Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración parenteral (por ejemplo mediante inyección, por ejemplo la inyección de bolo o la infusión continua) y pueden presentarse en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas prerrellenas, infusión de volumen reducido o recipientes multidosis con un conservante

- añadido. Las composiciones pueden presentar dichas formas, tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Entre los ejemplos de portadores, diluyentes, solventes o vehículos aceitosos o no acuosos se incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (por ejemplo aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (por ejemplo oleato de etilo) y pueden contener agentes de formulación, tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizadores y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede encontrarse en forma de polvos, obtenidos mediante aislamiento aséptico de un sólido estéril o mediante liofilización a partir de solución para la constitución antes de la utilización con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril sin pirógenos.
- 5
- 10 Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración tópica en la epidermis como pomadas, cremas o lociones, o como parche transdérmico. Las pomadas y cremas pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa o aceitosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las lociones pueden formularse con una base acuosa o aceitosa y en general contendrán además uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizadores, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes.
- 15 Entre las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca se incluyen pastillas que comprenden agentes activos en una base saborizada, habitualmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia, y lavados bucales que comprenden el ingrediente activo en un portador líquido adecuado.
- 20 Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración como supositorios. Una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácido graso o manteca de cacao en primer lugar se funde y el componente activo se dispersa homogéneamente, por ejemplo mediante agitación. La mezcla homogénea fundida seguidamente se vierte en moldes de tamaño conveniente, se dejan enfriar y solidificar.
- 25 Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración vaginal. Los pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o sprays que contienen además del ingrediente activo, son portadores que es conocido de la técnica que resultan apropiados.
- 30 Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente en la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo con un cuentagotas, pipeta o spray. Las formulaciones pueden proporcionarse en forma de dosis individual o multidosis. En este último caso, de un cuentagotas o pipeta, lo anterior puede ser llevado a cabo por el paciente administrando un volumen predeterminado apropiado de la solución o suspensión. En el caso de un pulverizador, lo anterior puede llevarse a cabo, por ejemplo mediante una bomba de pulverización-atomización dosificadora.
- 35 Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración de aerosol, particularmente en el tracto respiratorio e incluyendo la administración intranasal. El compuesto generalmente presenta un tamaño de partícula reducido, por ejemplo del orden de cinco (5) micrómetros o inferior. Dicho tamaño de partícula puede obtenerse por medios conocidos de la técnica, por ejemplo mediante micronización. El ingrediente activo se proporciona en un paquete presurizado con un propelente adecuado, tal como clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano o dióxido de carbono u otro gas adecuado. El aerosol puede contener también convenientemente un surfactante tal como lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse con una válvula dosificadora. Alternativamente, los ingredientes activos pueden proporcionarse en una forma de polvos secos, por ejemplo una mezcla de polvos del compuesto en una base de polvos adecuada, tal como lactosa, almidón, derivados de almidón, tal como hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). El portador de polvos formará un gel en la cavidad nasal. La composición de polvos puede presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina, o paquetes blíster a partir de los que pueden administrarse los polvos mediante un inhalador.
- 40
- 45
- 50 En caso de que se desee, las formulaciones pueden prepararse con recubrimientos entéricos adaptados para la administración de liberación sostenida o controlada del ingrediente activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos de administración transdérmica o subcutánea de fármaco. Estos sistemas de administración resultan ventajosos en el caso de que resulte necesaria la liberación sostenida del compuesto y en el caso de que el cumplimiento del paciente de un régimen de tratamiento resulte crucial. Los compuestos en los sistemas de administración transdérmica frecuentemente se unen a un soporte sólido adhesivo en la piel. El compuesto de interés también puede combinarse con un intensificador de la penetración, por ejemplo azona (1-dodecil-azacicloheptán-2-ona). Los sistemas de administración de liberación sostenida se insertan subcutáneamente en la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos encapsulan el compuesto en una membrana soluble en lípidos, por ejemplo goma de silicona, o un polímero biodegradable, por ejemplo ácido poliláctico.
- 55
- 60
- Las preparaciones farmacéuticas preferentemente se presentan en formas de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación empaquetada, conteniendo el paquete cantidades discretas de preparación, tales como tabletas empaquetadas, cápsulas y polvos en viales o ampollas. Además, la forma de
- 65

dosificación unitaria puede ser una cápsula, tableta, oblea o pastilla, o puede ser el número apropiado de cualquiera de ellas en forma empaquetada.

5 Otros portadores farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 1995, editado por Martin, Mack Publishing Company, 19a edición, Easton, Pennsylvania. Las formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la presente invención se describen posteriormente.

10 **EJEMPLOS**

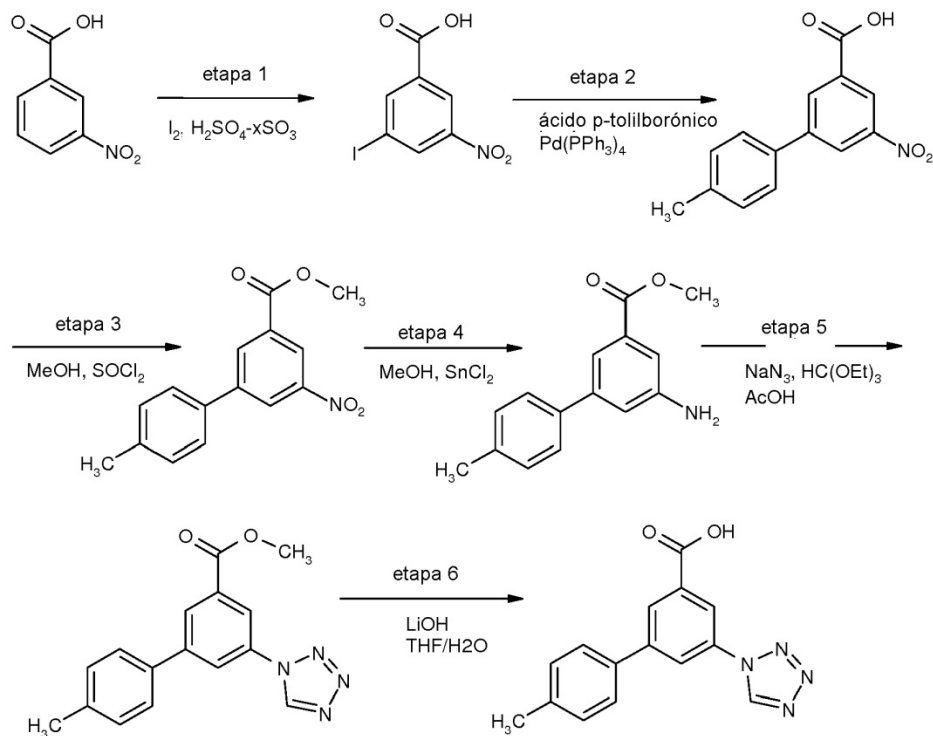
Las preparaciones y ejemplos siguientes se proporcionan para permitir que el experto en la materia entienda más claramente y ponga en práctica la presente invención.

15 A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas, incluyendo los puntos de fusión (es decir, PF), se expresan en grados Celsius (°C). Debe apreciarse que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado pueden no resultar necesariamente de manera directa de la combinación de dos reactivos que han sido añadidos inicialmente, es decir, puede existir uno o más intermediarios que son producidos en la mezcla que conducen finalmente a la formación del producto indicado y/o deseado. Pueden utilizarse las abreviaturas siguientes en las Preparaciones y Ejemplos.

20 Abreviaturas: DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DCM: diclorometano/cloruro de metileno; DMF: N,N-dimetilformamida, DMAP: 4-dimetilaminopiridina; EDCI: 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida; EtOAc: acetato de etilo, EtOH: etanol; cg: cromatografía de gases, HMPA: hexametilfosforamida, HOBt: N-hidroxibenzotriazol; Hplc: cromatografía líquida de alto rendimiento, IPA: ácido m-cloroperbenzoico, MeCN: acetonitrilo, NMP: N-metilpirrolidinona, TEA: trietilamina, THF: tetrahidrofurano, LDA: diisopropilamina de litio, CCF: cromatografía de capa fina

25 Preparación 1: Ácido 4'-metil-5-tetrazol-1-il-fenil-3-carboxílico

30 El procedimiento sintético utilizado en la presente preparación se describe de manera general a continuación, en el Esquema C.



ESQUEMA C

Etapa 1 Ácido 3-yodo-5-nitrobenzoico

A una solución bajo agitación de yodo (137,95 g, 0,5436 mmoles) en ácido sulfúrico fumante (250 ml) se añadió ácido m-nitrobenzoico (64,6 g, 0,3866 mmoles) a TA. La mezcla de reacción se calentó lentamente a 85°C durante 2 horas y se agitó a la misma temperatura durante 12 horas adicionales. La mezcla de reacción se enfrió hasta la TA y se vertió en hielo y la solución acuosa se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se separó y se lavó con agua, solución 2,0 M de Na₂S₂O₃ y solución hipersalina y después se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el solvente bajo presión reducida, rindiendo ácido 3-yodo-5-nitrobenzoico en forma de sólido amarillo pálido, 111 g, rendimiento: 98%. EM (M+H)=294.

Etapa 2 Ácido 4'-metil-5-nitro-bifenil-3-carboxílico

A una solución bajo agitación de ácido 3-yodo-5-nitrobenzoico (15,48 g, 52,83 mmoles) y Pd(Ph₃P)₄ (1,84 g, 1,69 mmoles) en 300 ml de tolueno y 50 ml de etanol se añadió ácido p-tolilborónico (7,87 g, 58,11 mmoles) y una solución de Cs₂CO₃ (18,89 g, 58,11 mmoles) en 20 ml de agua a TA. La reacción se llevó a reflujo durante 18 horas y después se enfrió hasta la TA. A la solución se añadió NaOH 2 N y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se ajustó a pH<4 utilizando HCl 12 N. El precipitado sólido resultante se filtró y se lavó con tolueno, proporcionando 13,2 g de ácido 4'-metil-5-nitro-bifenil-3-carboxílico en forma de sólido amarillo pálido (97,2%). EM (M+H)=258.

Etapa 3 Metil-éster de ácido 4'-metil-5-nitro-bifenil-3-carboxílico

A una solución de ácido 4'-metil-5-nitro-bifenil-3-carboxílico (10,00 g, 0,039 moles) en metanol se añadió SOCl₂ (5,09 g, 0,043 moles) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó que se calentase hasta la TA y después se calentó bajo reflujo durante 2 horas. Se eliminó el solvente bajo vacío, proporcionando metil-éster de ácido 4'-metil-5-nitro-bifenil-3-carboxílico (9,72 g, 92%) en forma de sólido amarillo pálido. EM (M+H)=273.

Etapa 4 Metil-éster de ácido 5-amino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

A una solución de metil-éster de ácido 4'-metil-5-nitro-bifenil-3-carboxílico (10,00 g, 36,9 mmoles) en metanol se añadió SnCl₂ (27,98 g, 147,6 mmoles) a TA. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 horas y después se enfrió. Se eliminó el solvente bajo vacío y el residuo se disolvió en H₂O, después se basificó mediante la adición de Na₂CO₃ hasta pH=9. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ y la fase orgánica se lavó con agua, seguido de solución hipersalina y se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el solvente bajo vacío, proporcionando metil-éster de ácido 5-amino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (8,48 g, 95%) en forma de aceite amarillo. EM (M+H)=242.

Etapa 5 Metil-éster de ácido 4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico

A una solución de metil-éster de ácido 5-amino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (10 g, 41,5 mmoles) y NaN₃ (4,99 g, 76,76 moles) en AcOH (80 ml) se añadió HC(OEt)₃ (29,5 g, 199,2 mmoles) a TA, después se calentó bajo reflujo durante 4 h. Se eliminó el solvente bajo vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, proporcionando metil-éster de ácido 4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico en forma de sólido amarillo pálido (11,22 g, 92%). EM (M+H)=295.

Etapa 6 Ácido 4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico

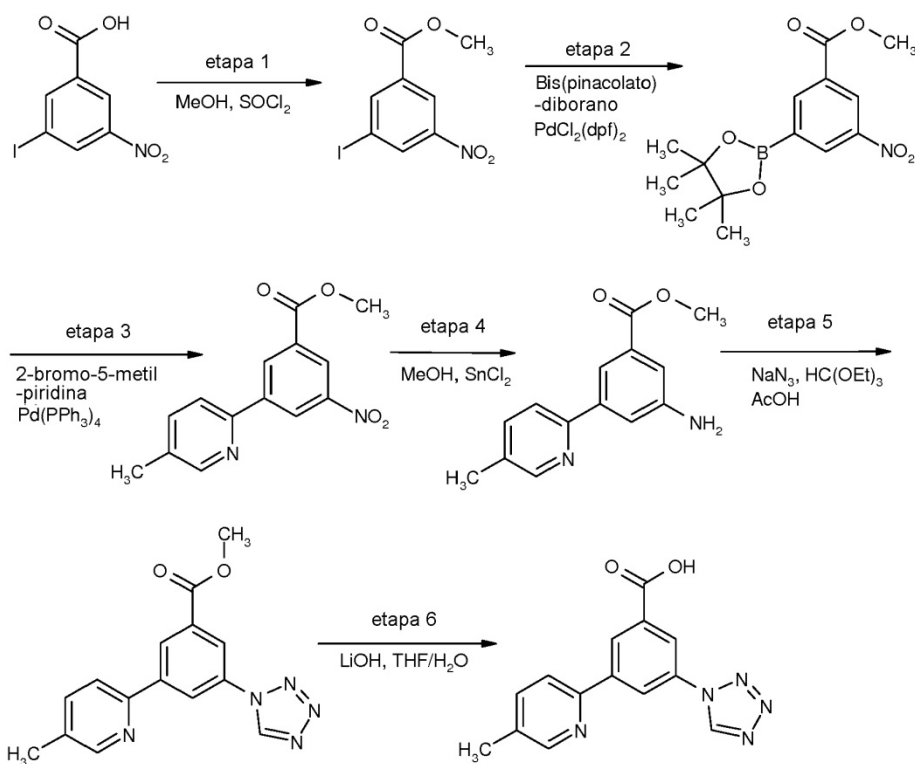
Una solución de LiOH·H₂O (1,86 g, 44,2 mmoles) en H₂O (40 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de metil-éster de ácido 4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico (10 g, 34 mmoles) en THF (25 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó que se calentase hasta la TA y se agitó hasta clarificar la solución de reacción. Se eliminó el solvente bajo vacío y la solución acuosa se acidificó mediante adición de HCl al 10% hasta pH=3. Se recogió el precipitado resultante y se secó, proporcionando ácido 4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico en forma de sólido blanco (8,85 g, 93%). EM (M+H)=281.

Se prepararon de manera similar, utilizando los ácidos fenilborónicos apropiadamente sustituidos en la etapa 2:

ácido 2'-fluoro-4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico, EM (M+H) = 299,
 ácido 2'-cloro-4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico, EM (M+H) = 315,
 ácido 2',4'-difluoro-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico, EM (M+H) = 303,
 ácido 2'-cloro-4'-fluoro-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico, EM (M+H) = 319,
 ácido 2',4'-dicloro-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico, EM (M+H) = 335 y
 ácido 4'-cloro-2'-fluoro-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico, EM (M+H) = 319.

Preparación 2: Ácido 3-(5-metil-piridín-2-il)-5-tetrazol-1-il-benzoico

El procedimiento sintético utilizado en la presente preparación se describe de manera general en el Esquema D.



ESQUEMA D

Etapa 1: metil-éster de ácido 3-yodo-5-nitrobenzoico

5 A una solución de ácido 3-yodo-5-nitrobenzoico (20,00 g, 0,068 moles) en metanol (50 ml) se añadió SOCl_2 (5,45 ml, 0,075 moles) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó que se calentase hasta la TA y después se calentó bajo reflujo durante 2 horas. La reacción se enfrió y el solvente se eliminó al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 3-yodo-5-nitrobenzoico en forma de sólido amarillo pálido (20,67 g, 99%). EM (M+H)=309.

Etapa 2: metil-éster de ácido 3-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-benzoico

15 A una solución bajo agitación de metil-éster de ácido 3-yodo-5-nitro-benzoico (5,0 g, 0,016 moles), bis(pinacolato)diboro (4,55 g, 0,018 moles) y KOAc (4,80 g, 0,049 moles) en DMSO (50 ml) se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dpf})_2$ (0,40 g, 0,50 mmoles). La mezcla se enjuagó con N_2 y se calentó a 80°C durante 2 h. Tras enfriar la mezcla de reacción hasta la TA, se añadió H_2O (20 ml) y la mezcla se extrajo con Et₂O (3x30 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con H_2O y solución hipersalina, y se secó sobre Na_2SO_4 . Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (EtOAc/hexano=1:3), proporcionando metil-éster de ácido 3-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-benzoico en forma de un sólido blanco (3,30 g, 67%) EM (M+H)=308.

Etapa 3: metil-éster de ácido 3-(5-metil-piridín-2-il)-5-nitro-benzoico

25 A una solución de metil-éster de ácido 3-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-benzoico (100 mg, 0,326 mmoles), 2-bromo-5-metil-piridina (56 mg, 0,326 mmoles), K_3PO_4 (138 mg, 0,652 mmoles) en dimetoxi-etileno (3 ml) y agua (1 ml) se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (11,3 mg, 0,001 mmoles). La mezcla se enjuagó con N_2 y se calentó bajo microondas a 130°C durante 30 min. Se enfrió la mezcla de reacción, se eliminó el solvente bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (EtOAc/hexano=1:3), proporcionando metil-éster de ácido 3-(5-metil-piridín-2-il)-5-nitrobenzoico en forma de un sólido blanco (50 mg, 56%). EM (M+H)=273.

Etapa 4: metil-éster de ácido 3-amino-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico

35 A una solución de metil-éster de ácido 3-(5-metil-piridín-2-il)-5-nitro-benzoico (410 mg, 36,9 mmoles) en metanol se añadió SnCl_2 (1,36 g, 6,03 mmoles) a TA. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 horas y después se enfrió. Se eliminó el solvente bajo vacío y el residuo se disolvió en H_2O y se basificó mediante la adición de Na_2CO_3 hasta pH=9. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 y la fase orgánica se lavó con agua, solución hipersalina y se secó sobre Na_2SO_4 . Se eliminó el solvente bajo vacío, proporcionando metil-éster de ácido 3-amino-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico (362 mg, 100%) en forma de aceite amarillo. EM (M+H)=244.

Etapa 5: metil-éster de ácido 3-(5-metil-piridín-2-il)-5-tetrazol-1-il-benzoico

5 A una solución de metil-éster de ácido 3-amino-5-(5-metil-piridín-2-il)-5-nitro-benzoico (362 mg, 1,51 mmoles) y NaN_3 (182 g, 2,8 mmoles) en AcOH se añadió $\text{HC}(\text{OEt})_3$ (1.074 mg, 7,25 mmoles) a TA. La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 4 horas y después se enfrió hasta la TA. Se eliminó el solvente bajo vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, proporcionando metil-éster de ácido 3-(5-metil-piridín-2-il)-5-tetrazol-1-il-benzoico en forma de sólido amarillo pálido (440 mg, 100%). EM (M+H)=296.

Etapa 6: ácido 3-(5-metil-piridín-2-il)-5-tetrazol-1-il-benzoico

10 Una solución de hidrato de LiOH (82 mg, 1,94 mmoles) en H_2O (7 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de metil-éster de ácido 3-(5-metil-piridín-2-il)-5-tetrazol-1-il-benzoico (440 mg, 1,49 mmoles) en THF (4 ml) a 0°C . La mezcla de reacción se dejó que se calentase hasta la TA y se agitó hasta clarificar la solución de reacción. Se eliminó el solvente bajo vacío y la solución acuosa resultante se acidificó con HCl al 10% hasta $\text{pH}=6\sim 7$. Se recogió el precipitado resultante y se secó, proporcionando ácido 3-(5-metil-piridín-2-il)-5-tetrazol-1-il-benzoico en forma de sólido amarillo (390 mg, 93%). EM (M+H)=282.

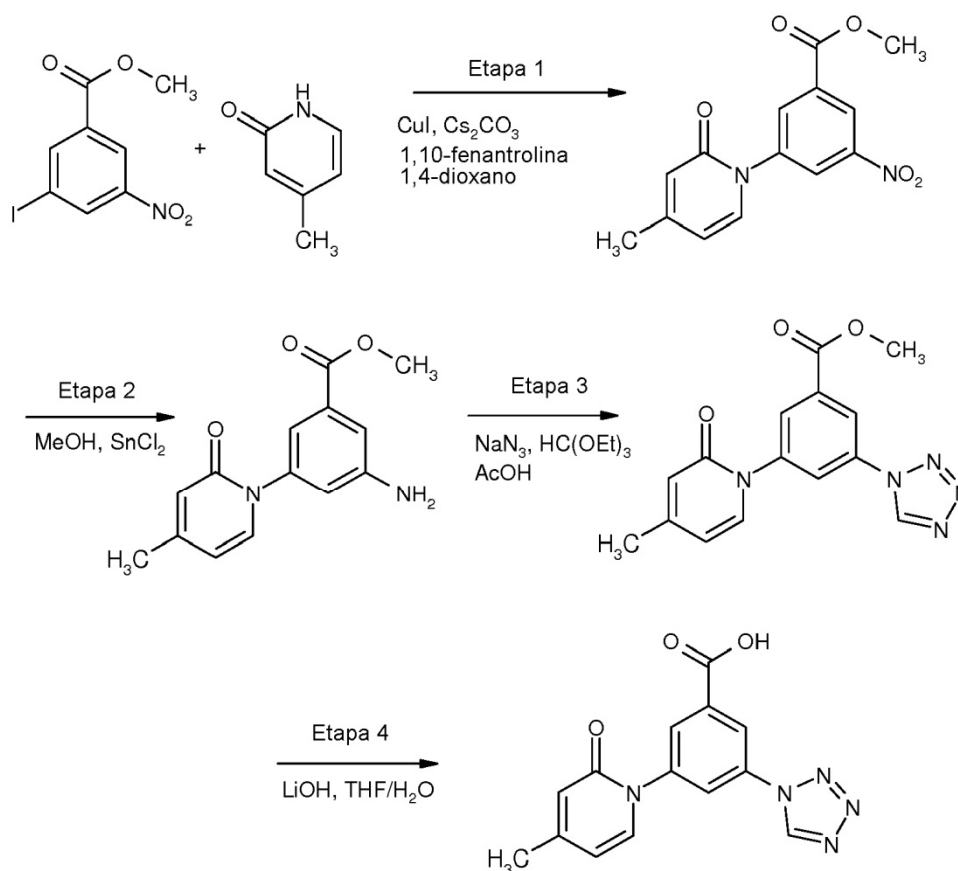
20 De manera similar se preparó 3-(5-fluoro-piridín-2-il)-N-(1-metil-2-morfolín-4-il-etil)-5-tetrazol-1-il-benzamida, EM (M+H)=412.

De manera similar se preparó, aunque omitiendo la etapa 6, ácido 3-amino-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico, EM (M+H)=229.

25 De manera similar se preparó, aunque sustituyendo 2-bromo-5-metil-piridina por 2,5-dicloro-piridina en la etapa 3 y omitiendo la etapa 6, ácido 3-amino-5-(5-cloro-piridín-2-il)-benzoico, EM (M+H)=249.

Preparación 3: ácido 3-(4-metil-2-oxo-2H-piridín-1-il)-5-tetrazol-1-il-benzoico

30 El procedimiento sintético utilizado en la presente preparación se describe de manera general a continuación, en el Esquema E.



ESQUEMA E

Etapa 1: metil-éster de ácido 3-(4-metil-2-oxo-2H-piridín-1-il)-5-nitro-benzoico

5 A un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió 2-hidroxi-4-metilpiridina (17,9 mg, 0,164 mmoles), metil-éster de ácido 3-yodo-5-nitrobenzoico (40 mg, 0,137 mmoles), CuI (5,2 mg, 0,027 mmoles) y 1,4-dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min. para disolver 2-hidroxi-4-metilpiridina y metil-éster de ácido 3-yodo-5-nitrobenzoico, añadiendo seguidamente 1,10-fenantrolina (9,84 mg, 0,055 mmoles) seguido de K₃PO₄ (174 mg, 0,082 mmoles). La mezcla de reacción se enjuagó con N₂ y se calentó a 110°C durante 24 horas. Tras enfriar hasta la TA, la mezcla se diluyó con H₂O y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash, proporcionando metil-éster de ácido 3-(4-metil-2-oxo-2H-piridín-1-il)-5-nitro-benzoico en forma de un sólido amarillo pálido (39,45 mg, 61%). EM (M+H)=289.

Etapa 2: metil-éster de ácido 3-amino-5-(4-metil-2-oxo-2H-piridín-1-il)benzoico

15 A una solución de metil-éster de ácido 3-(4-metil-2-oxo-2H-piridín-1-il)-5-nitro-benzoico (1.000 mg, 3,47 mmoles) en metanol se añadió SnCl₂ (2,63 g, 13,9 mmoles) a TA. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 horas y después se enfrió hasta la TA. Se eliminó el solvente bajo vacío y el residuo se disolvió en H₂O y se basificó mediante la adición de Na₂CO₃ hasta pH=9. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ y la fase orgánica agrupada se lavó con agua, solución hipersalina y se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el solvente bajo vacío, proporcionando metil-éster de ácido 3-amino-5-(4-metil-2-oxo-2H-piridín-1-il)benzoico (895 mg, 100%) en forma de sólido amarillo. EM (M+H)=260.

Etapa 3: metil-éster de ácido 3-(4-metil-2-oxo-2H-piridín-1-il)-5-tetrazol-1-il-benzoico

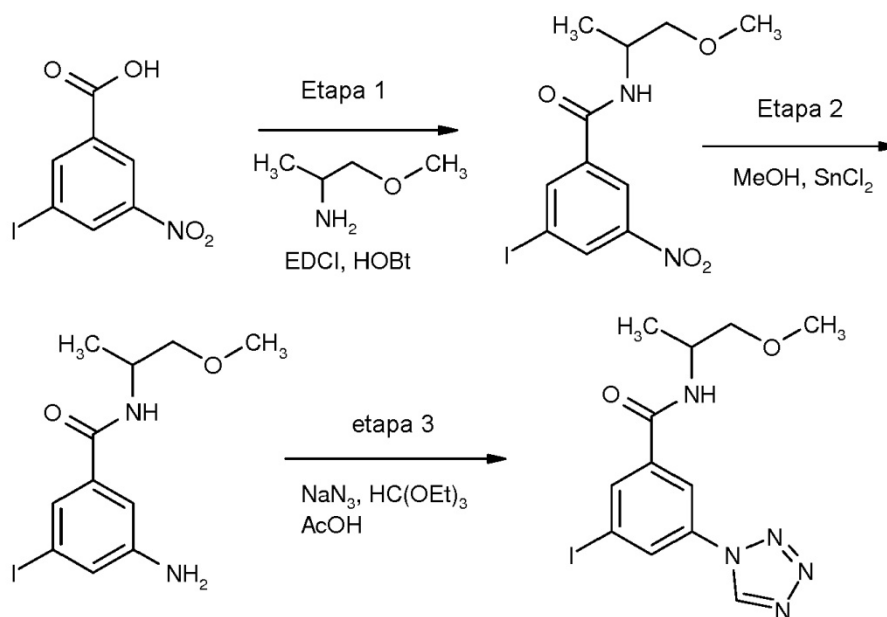
25 A una solución de metil-éster de ácido 3-amino-5-(4-metil-2-oxo-2H-piridín-1-il)-benzoico (500 mg, 1,93 mmoles) y NaN₃ (233 g, 3,58 mmoles) en AcOH se añadió HC(OEt)₃ (1.378,6 mg, 9,3 mmoles) a TA. La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 4 horas y después se enfrió hasta la TA. Se eliminó el solvente bajo vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, proporcionando metil-éster de ácido 3-(4-metil-2-oxo-2H-piridín-1-il)-5-tetrazol-1-il-benzoico en forma de sólido amarillo pálido (602 mg, 100%). EM (M+H)=312.

Etapa 4: ácido 3-(4-metil-2-oxo-2H-piridín-1-il)-5-tetrazol-1-il-benzoico

35 Una solución de LiOH·H₂O (95 mg, 2,25 mmoles) en H₂O (7 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de metil-éster de ácido 3-(4-metil-2-oxo-2H-piridín-1-il)-5-tetrazol-1-il-benzoico (500 mg, 1,61 mmoles) en THF (4 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó que se calentase hasta la TA y se agitó hasta clarificar la solución de reacción. Se eliminó el solvente bajo vacío y la solución acuosa resultante se acidificó con HCl al 10% hasta pH=2. Se recogió el precipitado resultante y se secó, proporcionando ácido 3-(4-metil-2-oxo-2H-piridín-1-il)-5-tetrazol-1-il-benzoico en forma de sólido amarillo (453 mg, 95%). EM (M+H)=298.

Preparación 4: 3-yodo-N-(2-metoxi-1-metil-etil)-5-tetrazol-1-il-benzamida

40 El procedimiento sintético utilizado en la presente preparación se describe de manera general a continuación, en el Esquema F.



ESQUEMA F

Etapa 1 3-yodo-N-(2-metoxi-1-metil-etil)-5-nitro-benzamida

5 Se añadió EDCI (7,07 g, 36,9 mmoles) en partes a una solución bajo agitación de ácido 3-yodo-5-nitro-benzoico (2,31 g, 24,6 mmoles), HOBT (4,985 g, 36,9 mmoles) y 2-amino-1-metoxipropano (2,73 ml, 24,6 mmoles) en NMP (4,06 ml, 36,9 mmoles) en CH_2Cl_2 (120 ml) y DMF (10 ml) a 0°C . La reacción se dejó que se calentase hasta la TA y se agitó durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se lavó con NaOH 2 N, agua y solución hipersalina, y se secó sobre Na_2SO_4 . Se eliminó el solvente bajo vacío, proporcionando 2,50 g de 3-yodo-N-(2-metoxi-1-metil-etil)-5-nitro-benzamida en forma de un sólido amarillo, EM (M+H)=365. Este material se utilizó sin purificación adicional.

Etapa 2: 3-yodo-5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-fenil-amonio

15 A una solución de 3-yodo-N-(2-metoxi-1-metil-etil)-5-nitro-benzamida (8,05 g, 20,5 mmoles) en metanol se añadió SnCl_2 (17,34 g, 76,87 mmoles) a TA. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 horas. Se eliminó el solvente bajo vacío y el residuo se disolvió en H_2O y se basificó mediante la adición de Na_2CO_3 hasta pH=9. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 y la fase orgánica se lavó con agua, solución hipersalina y se secó sobre Na_2SO_4 . Se eliminó el solvente bajo vacío, proporcionando 3-yodo-5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-fenil-amonio (7,40 g, 92,5%) en forma de aceite amarillo. EM (M+H)=336.

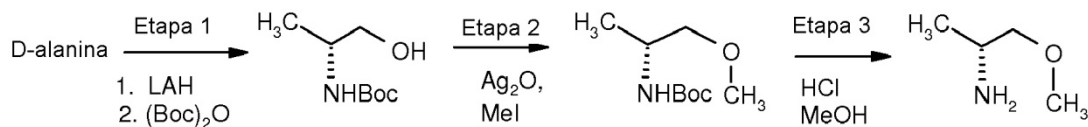
Etapa 3: 3-yodo-N-(2-metoxi-1-metil-etil)-5-tetrazol-1-il-benzamida

25 A una solución de 3-yodo-5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-fenil-amonio (7,47 g, 22,4 mmoles) y NaN_3 (2,68 g, 41,2 mmoles) en AcOH (100 ml) se añadió $\text{HC}(\text{OEt})_3$ (18,3 ml, 110 mmoles) a TA. La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 4 horas y después se enfrió hasta la TA. Se eliminó el solvente bajo vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, proporcionando 3-yodo-N-(2-metoxi-1-metil-etil)-5-tetrazol-1-il-benzamida en forma de un sólido blanco (6,30 g, 72%). EM (M+H)=388.

30 Se prepararon de manera similar, utilizando las aminas apropiadas en la etapa 1:
 N-(1-furán-2-il-etil)-3-yodo-5-tetrazol-1-il-benzamida, EM (M+H)=410, y
 3-yodo-N-(1-metil-2-morfolin-4-il-etil)-5-tetrazol-1-il-benzamida, EM (M+H)=443.

35 Preparación 5: (S)-2-Metoxi-1-metil-etilamina

El procedimiento sintético utilizado en la presente preparación se describe de manera general a continuación, en el Esquema G.



ESQUEMA G

Etapa 1: (S)-Boc-2-amino-propanol

5 Se añadió D-alanina (3,5 g, 39,3 mmoles) en partes pequeñas a una suspensión de LiAlH_4 (2,89 g, 76,26 mmoles) en THF bajo reflujo. Se continuó con el reflujo durante 12 horas, después la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y el exceso de reactivo se inhibió mediante la adición cuidadosa de una solución acuosa de NaOH al 15% (3 ml) y agua (9 ml). Tras agitar a TA durante 10 minutos, se añadió una solución de $(\text{Boc})_2\text{O}$ (8,31 g, 38,13 mmoles) en CH_2Cl_2 (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 6 horas, se enfrió hasta la TA, se filtró a través de una almohadilla de Na_2SO_4 anhidro y el filtrado se concentró bajo vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice proporcionó (S)-Boc-2-amino-propanol en forma de un sólido blanco, rendimiento: 63%. EM (M+H)=176.

15 Etapa 2: (S)-Boc-2-Metoxi-1-metil-etilamina

A una solución de (S)-Boc-2-amino-propanol (2,00 g, 11,4 mmoles) se añadió sucesivamente Ag_2O (5,89 g, 25,4 mmoles) y yoduro de metilo (16,00 g, 112,7 mmoles) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 días. Se separó el sólido mediante filtración y el filtrado se concentró bajo vacío, proporcionando (S)-Boc-2-metoxi-1-metil-etilamina en forma de un aceite incoloro que se utilizó sin purificación adicional.

Etapa 3: (S)-2-Metoxi-1-metil-etilamina

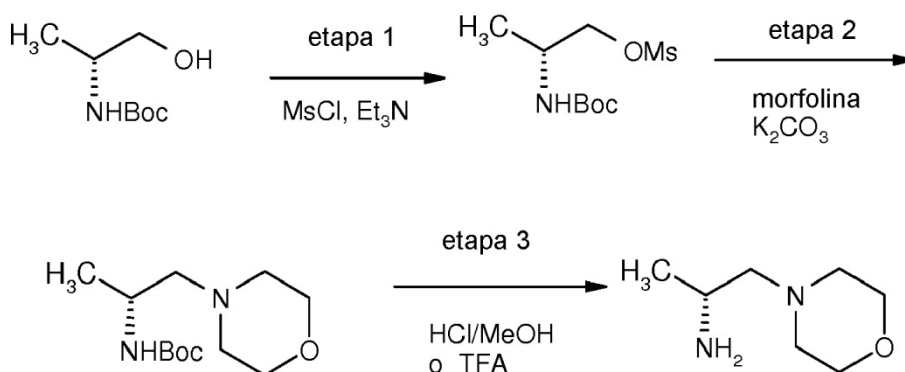
25 Se disolvió (S)-Boc-2-metoxi-1-metil-etilamina en MeOH (40 ml) y se añadió HCl 3 M (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA, después se eliminó el solvente bajo presión reducida y el residuo se coevaporó con EtOH adicional (20 ml), proporcionando (S)-2-metoxi-1-metil-etilamina en forma de aceite marrón pálido en forma hidrocloreto (1,42 g, 100%). EM (M+H)=90.

De manera similar se preparó (S)-2-etoxi-1-metil-etilamina.

De manera similar se preparó a partir de L-alanina, (R)-2-metoxi-1-metil-etilamina y (R)-2-etoxi-1-metil-etilamina.

Preparación 6: (S)-1-Metil-2-morfolín-4-il-etilamina

35 El procedimiento sintético utilizado en la presente preparación se describe de manera general a continuación, en el Esquema H.



ESQUEMA H

40

Etapa 1: 2-terc-butoxicarbonilamino-propil-éster de ácido metanosulfónico

5 A una solución de (S)-Boc-2-amino-propanol (4,91 g, 0,028 moles), Et₃N (1,5 equiv.) en CH₂Cl₂ a 0°C se añadió cloruro de metanosulfonylo (1,1 a 1,2 equiv.). La reacción se agitó a 0°C durante 30 min. Se añadió agua (5 ml) y la capa orgánica se separó, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, solución hipersalina y se secó con MgSO₄. Se eliminó el solvente bajo vacío, proporcionando 2-terc-butoxicarbonilamino-propil-éster de ácido metanosulfónico en forma de un sólido blanco, rendimiento: 98%. EM (M+H)=254.

Etapa 2: terc-butil-éster de ácido (1-metil-2-morfolín-4-il-etil)-carbámico

10 A una solución de 2-terc-butoxicarbonilamino-propil-éster de ácido metanosulfónico (23 mmoles) en CH₃CN (20 ml) se añadió morfolina (28 mmoles) y K₂CO₃ (23 mmoles) a TA. La mezcla de reacción se llevó a 50°C y se mantuvo a la misma temperatura durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se eliminó el solvente bajo presión reducida y el residuo se trató con CH₂Cl₂ (50 ml) y H₂O (50 ml). Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂. La capa orgánica agrupada se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (acetato de etilo), proporcionando terc-butil-éster de ácido (1-metil-2-morfolín-4-il-etil)-carbámico en forma de líquido viscoso, rendimiento: 62%. EM (M+H)=245.

Etapa 3: (S)-1-metil-2-morfolín-4-il-etilamina

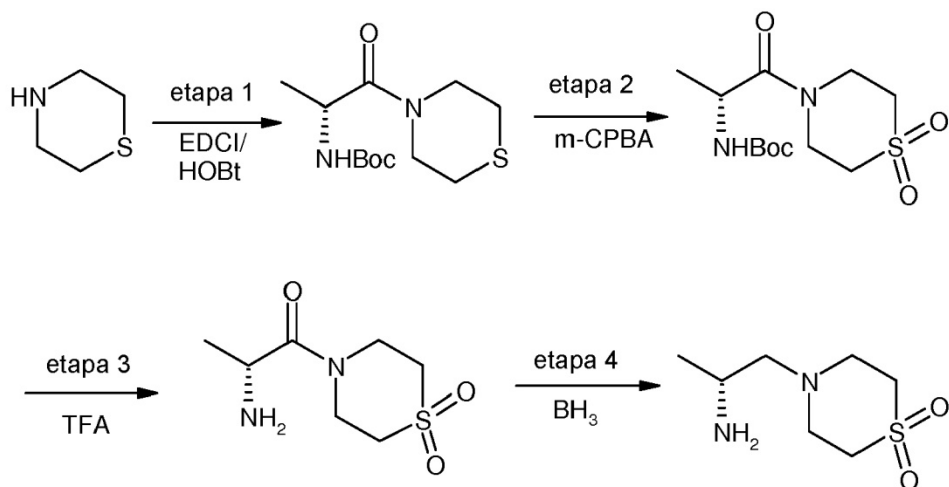
20 A una solución de terc-butil-éster de ácido (1-metil-2-morfolín-4-il-etil)-carbámico (0,30 g, 1,22 mmoles) en metanol (10 ml) se añadió HCl 2 N (5 ml) a 0°C. Se dejó que se calentase la mezcla de reacción hasta la TA y se agitó durante la noche. Se eliminó el solvente bajo vacío, proporcionando (S)-1-metil-2-morfolín-4-il-etilamina en forma de un sólido amarillo pálido (250 mg, 96%). EM (M+H)=145.

25 Se prepararon de manera similar:

30 (S)-1-metil-2-tiomorfolín-4-il-etilamina,
 (S)-1-[4-(2-amino-propil)-piperazín-1-il]-etanona,
 (S)-1-(2-amino-propil)-piperidín-4-ol,
 (S)-1-(2-amino-propil)-piperidín-3-ol,
 (S)-1-metil-2-(4-metil-piperazín-1-il)-etilamina,
 (S)-1-metil-2-(4-metanosulfonyl-piperazín-1-il)-etilamina,
 (S)-4-(2-amino-propil)-piperazín-2-one,
 1-metil-2-piperidín-1-il-etilamina,
 1-(2-amino-propil)-pirrolidín-3-ol,
 (S)-2-(4-metoxi-piperidín-1-il)-1-metil-etilamina,
 (S)-2-(3-metoxi-piperidín-1-il)-1-metil-etilamina,
 (S)-2-(4-metanosulfonyl-piperidín-1-il)-1-metil-etilamina, y otros 2-amino-1-heterocicli-propanos.

Preparación 7: (S)-2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolín-4-il)-1-metil-etilamina

40 El procedimiento sintético utilizado en la presente preparación se describe de manera general a continuación, en el Esquema I.



45

ESQUEMA I

Etapa 1: terc-butil-éster de ácido (1-metil-2-oxo-2-tiomorfolín-4-il-etil)-carbámico

5 A una solución de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (3,5 g, 18,5 mmoles), HOBt (22,2 mmoles), NMP (22,2 mmoles) y EDCI (22,2 mmoles) en CH₂Cl₂ se añadió tiomorfolina (2,29 g, 22,2 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante la noche, después se lavó con solución acuosa al 2% de NaOH, agua, solución hipersalina y se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el solvente bajo vacío, proporcionando terc-butil-éster de ácido (1-metil-2-oxo-2-tiomorfolín-4-il-etil)-carbámico (5,0 g), rendimiento: 98%. EM (M+H)=275.

Etapa 2: terc-butil-éster de ácido [2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolín-4-il)-1-metil-2-oxo-etil]-carbámico

10 A una solución de terc-butil-éster de ácido (1-metil-2-oxo-2-tiomorfolín-4-il-etil)-carbámico (5,0 g, 18,2 mmoles) en CH₂Cl₂ se añadió m-CPBA (11,4 g, 46,25 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. Se eliminaron los sólidos mediante filtración y el filtrado se lavó con Na₂S₂O₃ y se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el solvente bajo vacío, proporcionando terc-butil-éster de ácido [2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolín-4-il)-1-metil-2-oxo-etil]-carbámico (5,6 g), rendimiento: 100%. EM (M+H)=307.

Etapa 3: 2-amino-1-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolín-4-il)-propán-1-ona

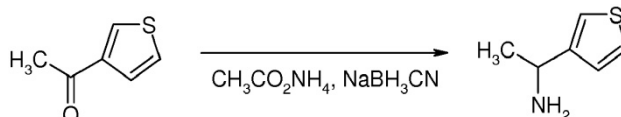
20 A una solución de terc-butil-éster de ácido [2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolín-4-il)-1-metil-2-oxo-etil]-carbámico (5,6 g, 18,2 mmoles) en CH₂Cl₂ (70 ml) se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a 0°C. Se dejó que se calentase la mezcla de reacción hasta la TA y se agitó durante 3 horas. Tras la eliminación del CH₂Cl₂ y el exceso de ácido trifluoroacético bajo presión reducida, se obtuvo 2-amino-1-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolín-4-il)-propán-1-ona (6,0 g, rendimiento: 100%) en forma de un sólido blanco. EM (M+H)=207.

Etapa 4: (S)-2-(1,1-Dioxo-1λ⁶-tiomorfolín-4-il)-1-metil-etilamina

25 Una mezcla de 2-amino-1-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolín-4-il)-propán-1-ona (6,0 g, 18,2 mmoles) y BH₃ (1 M en THF, 110 ml) se calentó bajo reflujo durante 48 h, después se enfrió hasta la TA y se inhibió con MeOH. Se eliminó el volátil bajo vacío. Se añadió HCl 2 N (100 ml) al residuo y se calentó bajo reflujo durante 18 h. Se eliminó el solvente bajo vacío, proporcionando (S)-2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolín-4-il)-1-metil-etilamina (4,5 g) en forma de sólido blanco, rendimiento: 90%. EM (M+H)=193.

Preparación 8: 1-tiofén-3-il-etilamina

35 El procedimiento sintético utilizado en la presente preparación se describe de manera general a continuación, en el Esquema J.



ESQUEMA J

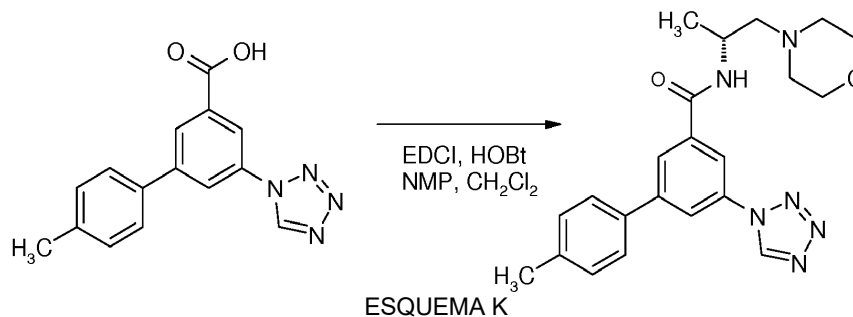
40 A una solución de 3-acetilthiopheno (2,0 g, 15,85 mmoles) y acetato amónico (12,2 g, 158,5 mmoles) en metanol (50 ml) se añadió cianoborohidruro sódico (0,7 g, 11,1 mmoles) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. Tras la eliminación del metanol, se añadió agua (20 ml) al residuo y la solución resultante se basificó mediante adición de hidróxido sódico a pH=13. La solución acuosa se extrajo con diclorometano y la fase orgánica agrupada se secó sobre sulfato sódico. La eliminación del solvente bajo presión reducida proporcionó 1,5 g de 1-tiofén-3-il-etilamina, rendimiento: 75%. EM (M+H)=128.

45 Preparados de manera similar a partir de las heteroaril-metil-cetonas o fenil-metil-cetonas apropiadas se proporcionan:

- 1-Piridín-2-il-etilamina,
- 1-Piridín-3-il-etilamina,
- 50 1-Piridín-4-il-etilamina,
- 1-(2-Fluoro-fenil)-etilamina,
- 1-(3-Fluoro-fenil)-etilamina,
- 1-(4-metanosulfonil-fenil)-etilamina,
- 1-furan-2-il-etilamina,
- 55 1-(5-metil-furan)-2-il-etilamina,
- 1-thiazol-2-il-etilamina,
- 1-thien-2-il-etilamina,
- 1-Pyrazin-2-il-etilamina,
- 1-Pirimidín-2-il-etilamina,
- 60 1-piridazín-4-il-etilamina, y otras 1-heteroaril-etilaminas y 1-aril-etilaminas.

Ejemplo 1: (1-metil-2-morfolín-4-il-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico (compuesto de referencia)

5 El procedimiento sintético utilizado en el presente ejemplo se describe de manera general a continuación, en el Esquema K.

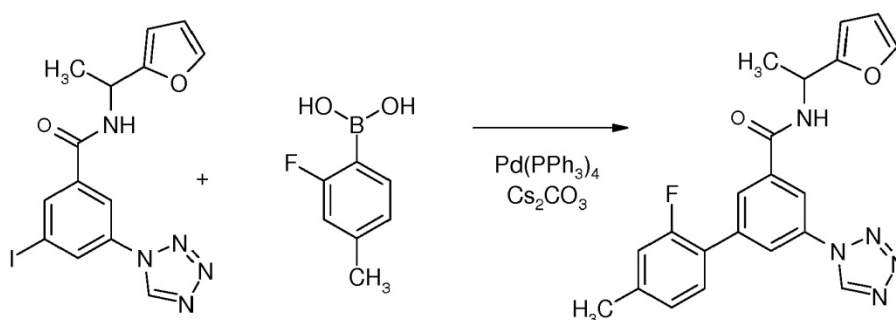


10 Se añadió EDCI (54,0 mg, 0,282 mmoles) en una parte a 0°C a una solución de ácido 4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico (60,0 mg, 0,214 mmoles), HOBt (40,0 mg, 0,296 mmoles) y NMP (101,5 mg, 1,000 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml). Tras la agitación de la reacción a 0°C durante 1 hora, se añadió (S)-1-metil-2-morfolín-4-il-etilamina (50,0 mg, 0,230 mmoles). La mezcla de reacción se dejó que se calentase hasta la TA y se agitó durante la noche. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (EtOAc), proporcionando (1-metil-2-morfolín-4-il-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico en forma de un sólido blanco (70 mg, 81%): EM (M+H)=407.

15 Se muestran en la Tabla 1 compuestos adicionales preparados mediante el procedimiento del Ejemplo 1, utilizando la amina y los ácidos tetrazol-bifenil-carboxílicos apropiados.

20 Ejemplo 2: (1-furán-2-il-etil)-amida de ácido 2'-fluoro-4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico (compuesto de referencia)

25 El procedimiento sintético utilizado en el presente ejemplo se describe de manera general a continuación, en el Esquema L.

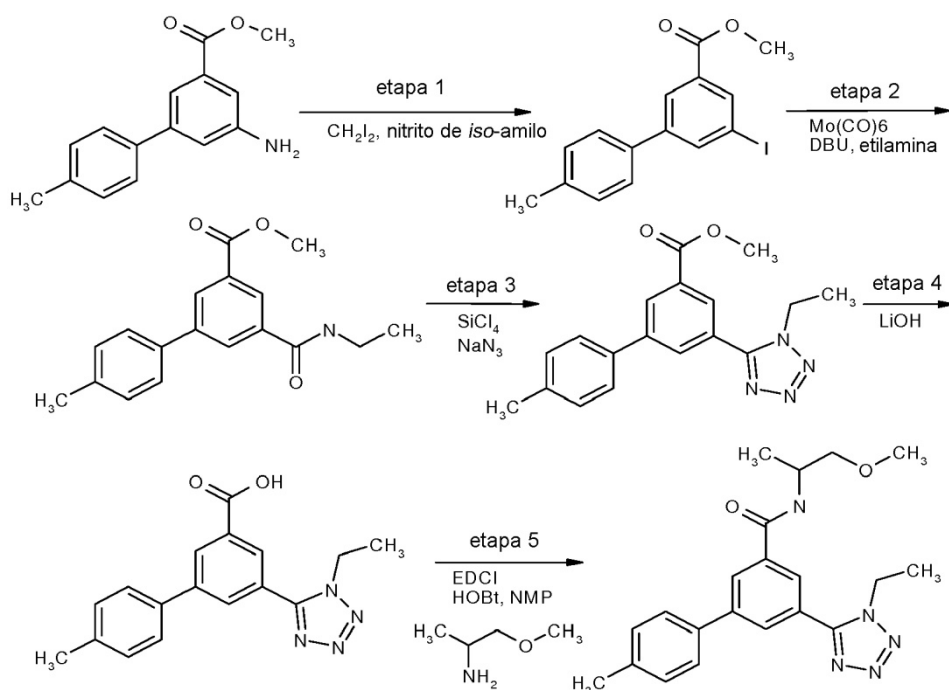


30 Una mezcla de N-(1-furán-2-il-etil)-3-yodo-5-tetrazol-1-il-benzamida (60 mg, 0,146 mmoles), ácido 2-fluoro-4-metil-fenilborónico (27,1 mg, 0,176 mmoles), Cs₂CO₃ (0,35 ml, 0,5 N, 0,176 mmoles) y Pd(PPh₃)₄ (8,5 mg, 0,00735 mmoles) en tolueno (1,5 ml) y THF (1,5 ml) se agitó bajo calentamiento con microondas durante 30 min. a 130°C. Tras enfriar la mezcla de reacción, se eliminó el solvente bajo vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (hexano/EtOAc=1:2), proporcionando (1-furán-2-il-etil)-amida de ácido 2'-fluoro-4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico en forma de un sólido blanco (57 mg, 98%). EM (M+H)=392.

35 Los compuestos adicionales preparados utilizando el procedimiento del Ejemplo 2 se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo 3: (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(1-etil-1H-tetrazol-5-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

40 El procedimiento sintético utilizado en el presente ejemplo se describe de manera general a continuación, en el Esquema M.



ESQUEMA M

Etapa 1: metil-éster de ácido 5-yodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

5 Una mezcla de metil-éster de ácido 5-amino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (10,9 g, 45,2 mmoles), nitrito de isoamilo (36,5 ml, 271,4 mmoles) y diyodometano (23 ml, 271,4 mmoles) se agitó a TA durante 1 hora. A continuación, la mezcla se calentó a 65°C y después se mantuvo a dicha temperatura durante 8 horas. La mezcla de reacción se llevó a TA y después se añadió una solución bajo agitación de piperidina/CH₃CN (V: V = 90 ml: 90 ml). Se produjo una reacción exotérmica vigorosa. Se eliminaron los reactivos volátiles en exceso mediante evaporación rotatoria. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico al 10%, agua, solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash, eluyendo con n-hexano, seguido de n-hexano/acetato de etilo (20:1), proporcionando metil-éster de ácido 5-yodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico en forma de un sólido blanco-amarillo (10,5 g, 66%).

Etapa 2: metil-éster de ácido 5-etilcarbamoil-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

20 Se cargó un vial de 20 ml con metil-éster de ácido 5-yodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (500 mg, 1,42 mmoles), Pd(OAc)₂ (9,6 mg, 0,043 mmoles), Mo(CO)₆ (413,5 mg, 1,566 mmoles), etilamina (2,0 M en MeOH, 1,068 ml, 2,136 mmoles), DBU (426 µl, 2,848 mmoles) y THF seco (10 ml). El vial se tapó inmediatamente con un septo de Teflon bajo aire y se irradió con microondas hasta alcanzar 100°C durante 15 min. Tras el enfriamiento, la mezcla de reacción se filtró a través de un filtro corto de Celite y el solvente y el exceso de DBU se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando 210 mg de metil-éster de ácido 5-etilcarbamoil-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (rendimiento: 50%). EM (M+H)=298.

Etapa 3: metil-éster de ácido 5-(1-etil-1H-tetrazol-5-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

25 Se añadió azida sódica (145,8 mg, 16,2 mmoles) a una solución de metil-éster de ácido 5-etilcarbamoil-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (210 mg, 0,7 mmoles) y SiCl₄ (0,62 ml, 5,4 mmoles) en acetonitrilo seco (14 ml). Tras agitar la reacción a TA durante 24 horas, la mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada fría de Na₂CO₃. Dicha mezcla se extrajo con acetato de etilo y se secó con Na₂SO₄ anhidro. Se eliminó el solvente bajo presión reducida, proporcionando 200 mg de metil-éster de ácido 5-(1-etil-1H-tetrazol-5-il)-4'-metilbifenil-3-carboxílico (rendimiento: 89%). EM (M+H)=323.

Etapa 4: ácido 5-(1-etil-1H-tetrazol-5-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

35 Una solución de LiOH·H₂O (39,1 mg, 0,931 mmoles) en H₂O (8 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de metil-éster de ácido 5-(1-etil-1H-tetrazol-5-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (200 mg, 0,621 mmoles) en THF (5 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó que se calentase hasta la TA y se agitó hasta clarificar la mezcla. Se eliminó el THF bajo

vacío y la solución acuosa se acidificó mediante adición de HCl al 10% hasta pH=3. Se recogió el precipitado y se secó, proporcionando ácido 5-(1-etil-1H-tetrazol-5-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico en forma de sólido blanco (162 mg, 84%). EM (M+H)=309.

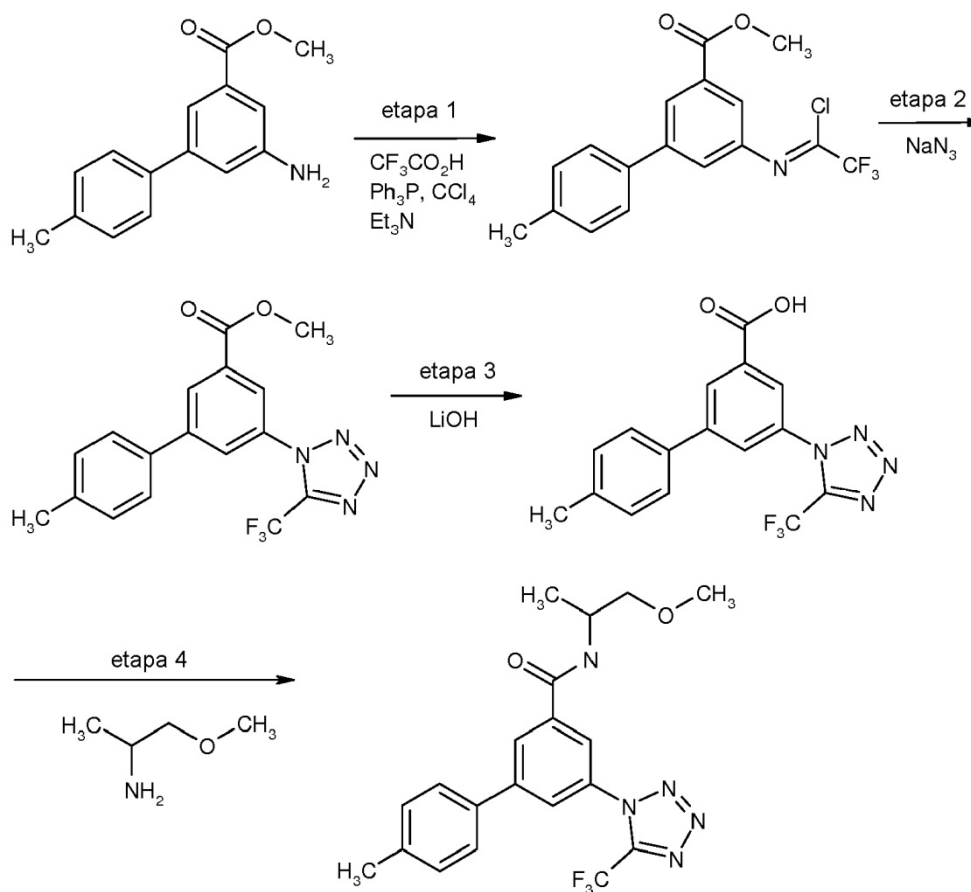
5 Etapa 5: (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(1-etil-1H-tetrazol-5-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

Se añadió EDCI (54,0 mg, 0,282 mmoles) en una parte a una solución de ácido 5-(1-etil-1H-tetrazol-5-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (70,0 mg, 0,229 mmoles), HOBT (40,0 mg, 0,296 mmoles) y NMP (101,5 mg, 1,000 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) a 0°C. Tras agitar la reacción a la misma temperatura durante 1 hora, se añadió 2-metoxi-1-metil-etilamina (64,3 mg, 0,72 mmoles). La mezcla se dejó que se calentase hasta la TA y se agitó durante la noche. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(1-etil-1H-tetrazol-5-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico en forma de sólido blanco (40 mg, 46%): EM (M+H)=380.

15 Los compuestos adicionales preparados utilizando el procedimiento anterior se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo 4: (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico

20 El procedimiento sintético utilizado en el presente ejemplo se describe de manera general a continuación, en el Esquema N.



ESQUEMA N

25 Etapa 1: metil-éster de ácido 5-[1-cloro-2,2,2-trifluoro-et(Z)]ilidén-amino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

Una mezcla de CF_3COOH (5,19 mmoles, 398 ml), PPh_3 (15,56 mmoles, 4,08 g) y NEt_3 (6,22 mmoles, 868 μl) en 10 ml de CCl_4 se agitó a 0°C durante 10 min. A continuación, se añadió metil-éster de ácido 5-amino-4'-metilbifenil-3-carboxílico (1,5 g, 6,22 mmoles) a la mezcla de reacción y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 horas. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna, eluyendo con n-hexano: acetato de etilo (10:1), proporcionando metil-éster de ácido 5-[1-cloro-2,2,2-trifluoro-et(Z)]ilidén-amino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico en forma de aceite amarillo pálido (1,3 g, rendimiento de 60%).

30

Etapa 2: metil-éster de ácido 4'-metil-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico

Una mezcla de NaN_3 (481 mg, 7,4 mmoles) y metil-éster de ácido 5-[1-cloro-2,2,2-trifluoro-et-(Z)-ilidén-amino]-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (1,3 g, 3,7 mmoles) en 10 ml de ACN seco se agitó a TA durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa helada de Na_2CO_3 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El metil-éster de ácido 4'-metil-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico en bruto resultante (1,34 g, rendimiento de 99%) se utilizó directamente en la etapa siguiente.

10 Etapa 3: ácido 4'-metil-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico

A una solución bajo agitación de metil-éster de ácido 4'-metil-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico (3,7 mmoles, 1,34 g) en 50 ml de THF se añadió una solución de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (18,5 mmoles, 776,3 mg) en 12 ml de agua. La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 3,5 horas y después se enfrió hasta la TA. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y se ajustó el pH del residuo líquido a 2,0 mediante la adición de solución acuosa 2 N de HCl. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y las capas de acetato de etilo agrupadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío, proporcionando ácido 4'-metil-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico en forma de sólido amarillo pálido (1,25 g, rendimiento de 97%).

20 Etapa 4: (2-metoxi-1-metil)-amida de ácido 4'-metil-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico

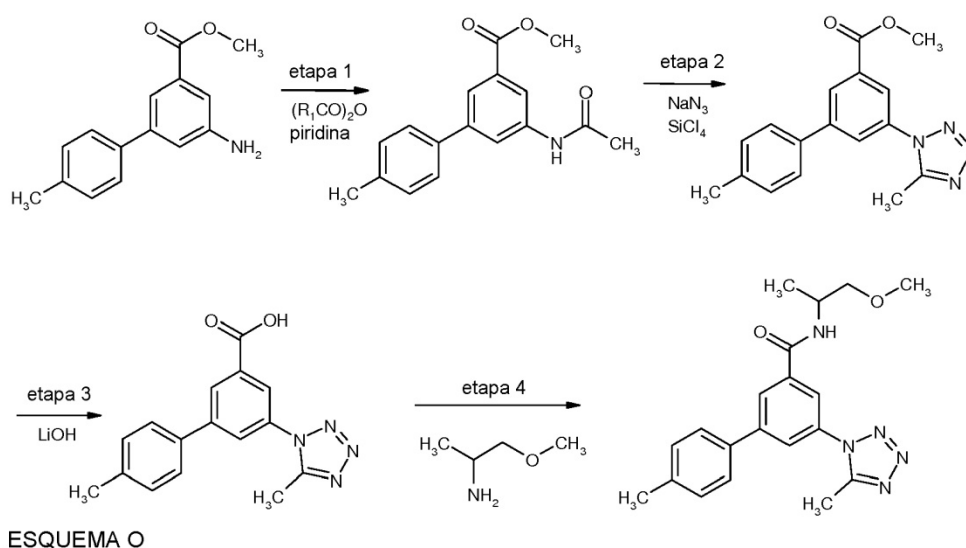
Se hizo reaccionar (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico con 2-metoxi-1-metil-etilamina utilizando el procedimiento de la etapa 4 del Ejemplo 3, proporcionando ácido 4'-metil-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico. EM (M+H)=420.

Se preparó de manera similar, aunque sustituyendo el metil-éster de ácido 5-amino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico por metil-éster de ácido (5-metil-piridín-2-il)-benzoico en la etapa 1, y sustituyendo 2-metoxi-1-metil-etilamina por C-(5-metil-pirazín-2-il)-metilamina en la etapa 4, se preparó N-(5-metil-pirazín-2-ilmetil)-3-(5-metil-piridín-2-il)-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-benzamida, EM (M+H)=455.

Los compuestos adicionales preparados utilizando el procedimiento anterior se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo 5: (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico

El procedimiento sintético utilizado en el presente ejemplo se describe de manera general a continuación, en el Esquema O.

40 Etapa 1: metil-éster de ácido 5-acetilamino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

A una solución bajo agitación de metil-éster de ácido 5-amino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (3,672 mmoles, 884,9 mg) y piridina (36,7 mmoles, 3 ml) en 8 ml de CH_2Cl_2 seco se añadió anhídrido acético (7,3 mmoles) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 1 hora y después se diluyó con acetato de etilo (150 ml). La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de CuSO_4 , solución hipersalina, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 5-acetilamino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (rendimiento cuant.) que se utilizó directamente en la etapa siguiente.

Etapa 2: metil-éster de ácido 4'-metil-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico

Una mezcla de tetraclorosilano (10,07 mmol, 2 mmoles), NaN_3 (30,21 mmoles, 1,96 g) y metil-éster de ácido 5-acetilamino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (3,36 mmoles, 950,9 mg) en 10 ml de acetonitrilo seco se agitó a TA durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa helada de Na_2CO_3 y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El metil-éster de ácido 4'-metil-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico en bruto resultante se utilizó directamente en la etapa siguiente (880 mg, rendimiento de 85%).

Etapa 3: ácido 4'-metil-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico

A una solución bajo agitación de metil-éster de ácido 4'-metil-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico (1 mmol, 308 mg) en 10 ml de THF se añadió una solución de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (5 mmoles, 210 mg) en 2 ml de agua. La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 3,5 horas y después se enfrió hasta la TA. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y se ajustó el pH del residuo líquido a 2,0 mediante la adición de solución acuosa 2 N de HCl. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y las capas de acetato de etilo agrupadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío, proporcionando ácido 4'-metil-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico en forma de sólido blanco (279 mg, rendimiento de 95%).

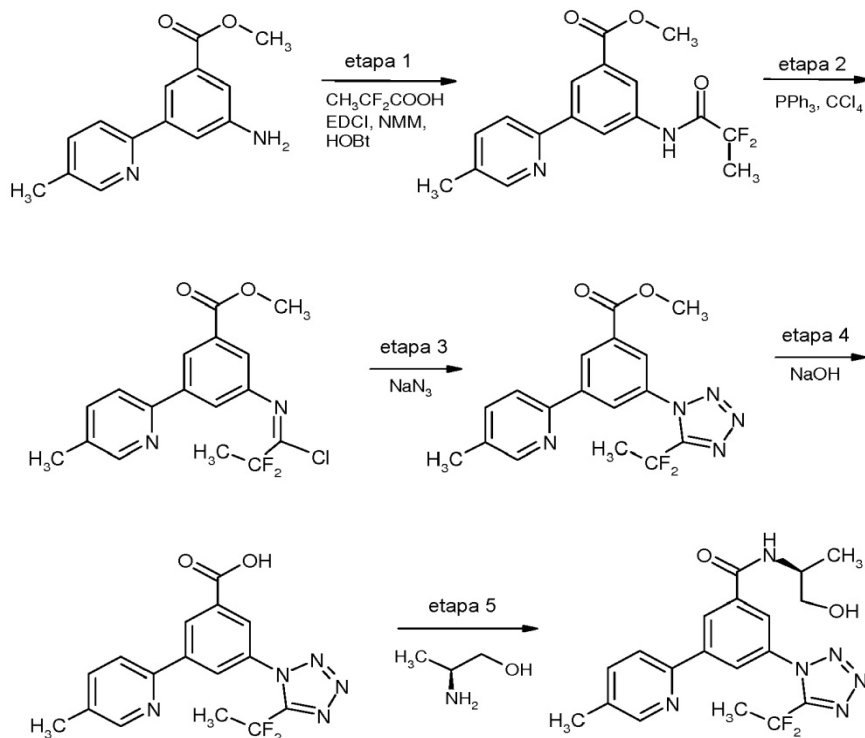
Etapa 4: (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico

A una solución bajo agitación de ácido 4'-metil-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico (0,3402 mmoles, 100 mg), HOBt (0,6804 mmoles, 91,9 mg), 2-metoxi-1-metil-etilamina (0,4083 mmoles, 43 μl) y NMP (1,0206 mmoles, 112 μl) en CH_2Cl_2 (1 ml) y DMF (0,5 ml) se añadió EDCI (0,6804 mmoles, 130,4 mg) a TA, y la mezcla se agitó a TA durante 18 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con solución acuosa 2 N de NaOH, solución acuosa 1 N de HCl, solución hipersalina, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna, eluyendo con n-hexano: acetato de etilo (4: 1), proporcionando (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico (polvos blancos, rendimiento de 90%). EM (M+H)=366.

Los compuestos adicionales preparados utilizando el procedimiento anterior se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo 6: 3-[5-(1,1-difluoro-etil)-tetrazol-1-il]-N-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida

El procedimiento sintético utilizado en el presente ejemplo se describe de manera general a continuación, en el Esquema P.



ESQUEMA P

Etapa 1: metil-éster de ácido 3-(2,2-difluoro-propionilamino)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico

Se añadió metil-éster de ácido 3-amino-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico (0,7 g, 2,89 mmoles, de la Preparación 2), ácido 2,2-difluoropropiónico (0,370 g, 2,89 mmoles), EDCI (4,34 mmoles) y HOBt (4,34 mmoles) y NMM (14,45 mmoles) a 25 ml de acetonitrilo. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 21 horas y después se eliminó el acetonitrilo bajo presión reducida. El residuo se dividió entre agua y EtOAc y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc/hexanos 35:1), proporcionando 0,630 g de metil-éster de ácido 3-(2,2-difluoro-propionilamino)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico en forma de un sólido blanco, EM (M+H)=335.

Etapa 2: metil-éster de ácido 3-(1-cloro-2,2-difluoro-propilidén-amino)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico

Se añadió metil-éster de ácido 3-(2,2-difluoro-propionilamino)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico (0,630 g, 1,88 mmoles) y trifenilfosfina (0,989 g, 3,77 mmoles) a 15 ml de CCl₄. La mezcla de reacción se calentó a 95°C y se agitó bajo nitrógeno durante 48 horas. Se filtró la mezcla de reacción y el filtrado se concentró bajo presión reducida, proporcionando 0,612 g de metil-éster de ácido 3-(1-cloro-2,2-difluoro-propilidén-amino)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico, que se utilizó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 3: metil-éster de ácido 3-[5-(1,1-difluoro-etil)-tetrazol-1-il]-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico

Se añadió metil-éster de ácido 3-(1-cloro-2,2-difluoro-propilidén-amino)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico (0,611 g, 1,732 mmoles) y NaN₃ (0,225 g, 3,464 mmoles) a 10 ml de acetonitrilo y la mezcla se agitó a TA durante 90 min. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y el residuo se dividió entre agua y EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando 0,605 g de metil-éster de ácido 3-[5-(1,1-difluoro-etil)-tetrazol-1-il]-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico en forma de unos polvos blancos, EM (M+H)=360.

Etapa 4: ácido 3-[5-(1,1-difluoro-etil)-tetrazol-1-il]-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico

Se añadió metil-éster de ácido 3-[5-(1,1-difluoro-etil)-tetrazol-1-il]-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico (0,605 g, 0,68 mmoles) a una mezcla de metanol (10 ml), cloruro de metileno (2 ml) y solución acuosa 3 N de NaOH (0,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 18 horas y después se eliminó el solvente bajo presión reducida. Se diluyó el residuo líquido con agua y se acidificó a pH 5 mediante la adición de solución acuosa 1 N de HCl. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando 0,552 g de ácido 3-[5-(1,1-difluoro-etil)-tetrazol-1-il]-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico.

Etapa 5: 3-[5-(1,1-difluoro-etil)-tetrazol-1-il]-N-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida

Se hizo reaccionar ácido 3-[5-(1,1-difluoro-etil)-tetrazol-1-il]-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico con (R)-2-amino-propán-1-ol utilizando el procedimiento de la etapa 4 del Ejemplo 5, proporcionando 3-[5-(1,1-difluoro-etil)-tetrazol-1-il]-N-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida, EM (M+H)=403.

De manera similar, aunque sustituyendo el (R)-2-amino-propán-1-ol en la etapa 4 por C-(5-metil-pirazín-2-il)-metilamina, se encuentra 3-[5-(1,1-difluoro-etil)-tetrazol-1-il]-N-(5-metil-pirazín-2-ilmetil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida, EM (M+H)=451.

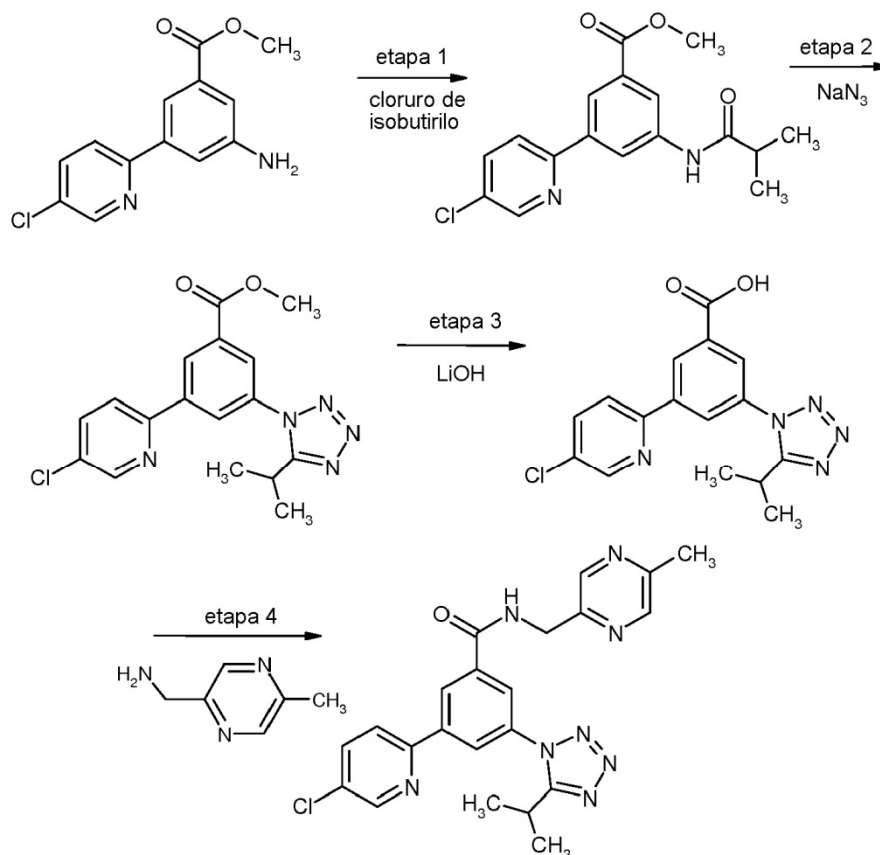
De manera similar, aunque sustituyendo el (R)-2-amino-propán-1-ol en la etapa 4 con 1-pirazín-2-il-etilamina, se encuentra 3-[5-(1,1-difluoro-etil)-tetrazol-1-il]-N-(5-metil-piridín-2-il)-N-(1-pirazín-2-il-etil)-benzamida, EM (M+H)=451.

De manera similar, aunque sustituyendo el (R)-2-amino-propán-1-ol en la etapa 4 con ciclopropamina, se encuentra N-ciclopropil-3-[5-(1,1-difluoro-etil)-tetrazol-1-il]-N-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida, EM (M+H)=385.

Los compuestos adicionales preparados utilizando el procedimiento anterior se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo 7: 3-(5-cloro-piridín-2-il)-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-N-(5-metil-pirazín-2-ilmetil)-benzamida (compuesto de referencia)

El procedimiento sintético utilizado en el presente ejemplo se describe de manera general a continuación, en el Esquema Q.



ESQUEMA Q

Etapa 1: metil-éster de ácido 3-(5-cloro-piridín-2-il)-5-isobutirilamino-benzoico

5 Se disolvió metil-éster de ácido 3-amino-5-(5-cloro-piridín-2-il)-benzoico (1,5 g, 5,71 mmoles, de la Preparación 2) y Et_3N (2,39 ml, 17,13 mmoles) en 30 ml de cloruro de metileno y se añadió cloruro de isobutirilo (72 ml, 6,85 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante dos horas y después se dividió entre agua y cloruro de metileno. Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando 1,29 g de metil-éster de ácido 3-(5-cloro-piridín-2-il)-5-isobutiril-amino-benzoico, EM (M+H)=333.

Etapa 2: metil-éster de ácido 3-(5-cloro-piridín-2-il)-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-benzoico

15 Se disolvió metil-éster de ácido 3-(5-cloro-piridín-2-il)-5-isobutirilamino (1,90 g, 5,71 mmoles) en acetonitrilo y NaN_3 (3,71 g, 5,71 mmoles) y se añadió SiCl_4 (1,64 ml, 14,28 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 18 horas, después se enfrió y se vertió en solución acuosa saturada fría de NaHCO_3 . La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando 1,84 g de metil-éster de ácido 3-(5-cloro-piridín-2-il)-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-benzoico, EM (M+H)=358.

Etapa 3: ácido 3-(5-cloro-piridín-2-il)-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-benzoico

25 Se disolvió metil-éster de ácido 3-(5-cloro-piridín-2-il)-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-benzoico (1,84 g, 5,14 mmoles) en una mezcla de MeOH (15 ml), agua (2 ml) y THF (2 ml) y LiOH (308 mg, 12,86 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 18 horas y después se dividió entre agua y HCl acuoso 1 N. Las capas orgánicas agrupadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando 1,70 g de ácido 3-(5-cloro-piridín-2-il)-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-benzoico, p.f.= $179,5^\circ\text{C}$ a $181,2^\circ\text{C}$, EM (M+H)=344.

Etapa 4: 3-(5-cloro-piridín-2-il)-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-N-(5-metil-pirazín-2-ilmetil)-benzamida

30 Se añadió ácido 3-(5-cloro-piridín-2-il)-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-benzoico (650 mg, 1,89 mmoles), C-(5-metil-pirazín-2-il)-metilamina (233 mg, 1,89 mmoles), EDCI (362 mg, 1,89 mmoles), HOBt (255 mg, 1,89 mmoles) y Et_3N (1,32 ml, 9,45 mmoles) a 10 ml de cloruro de metileno. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 18 horas y después se dividió entre agua y cloruro de metileno. Las capas orgánicas agrupadas se secaron (MgSO_4), se

filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc al 80-100%/hexanos), proporcionando 492 mg de 3-(5-cloro-piridín-2-il)-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-N-(5-metil-pirazín-2-ilmetil)-benzamida, EM (M+H)=449.

5 De manera similar, aunque sustituyendo C-(5-metil-pirazín-2-il)-metilamina con 1-pirazín-2-il-etilamina en la etapa 4, se encuentra 3-(5-cloro-piridín-2-il)-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-N-(1-pirazín-2-il-etil)-benzamida, EM (M+H)=449.

De manera similar, aunque sustituyendo la C-(5-metil-pirazín-2-il)-metilamina por 3,5-difluoro-piridín-2-ilmetilamina en la etapa 4, se encuentra 3-(5-cloro-piridín-2-il)-N-(3,5-difluoropiridín-2-ilmetil)-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-benzamida, p.f.=80,0°C a 82,0°C. De manera similar, aunque sustituyendo C-(5-metil-pirazín-2-il)-metilamina por (S)-2-hidroxi-1-metil-etilamina en la etapa 4, se encuentra 3-(5-cloro-piridín-2-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-benzamida, p.f.=124,0°C a 125,0°C.

15 Preparado de manera similar, aunque sustituyendo C-(5-metil-pirazín-2-il)-metilamina por ciclopropilamina en la etapa 4, se encuentra 3-(5-cloro-piridín-2-il)-N-ciclopropil-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-benzamida, P.f.=107,0°C a 108°C.

Preparado de manera similar, aunque sustituyendo el metil-éster de ácido 3-amino-5-(5-cloro-piridín-2-il)-benzoico por metil-éster de ácido 3-amino-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzoico, se encuentra 3-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-N-(5-metil-pirazín-2-ilmetil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida, EM (M+H)=429.

Preparado de manera similar, aunque sustituyendo el cloruro de isobutirilo en la etapa 1 por cloruro de 3-metil-butirilo, se encuentra 3-(5-cloro-piridín-2-il)-5-(5-isobutil-tetrazol-1-il)-N-(5-metil-pirazín-2-ilmetil)-benzamida, EM (M+H)=463.

Preparado de manera similar, aunque sustituyendo el metil-éster de ácido 3-amino-5-(5-cloro-piridín-2-il)-benzoico por metil-éster de ácido 5-amino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico en la etapa 1, se encuentra (5-metil-pirazín-2-ilmetil)-amida de ácido 5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, p.f.=152°C a 154,5°C.

30 Los compuestos adicionales preparados utilizando el procedimiento anterior se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo 8: formulaciones

Se formularon preparaciones farmacéuticas para la administración por diversas vías tal como se muestra en las Tablas, posteriormente. La expresión "ingrediente activo" o "compuesto activo" tal como se utiliza en las Tablas se refiere a uno o más de los compuestos de fórmula I.

Composición para la administración oral

Ingrediente	% p/p
Ingrediente activo	20,0%
Lactosa	79,5%
Estearato de magnesio	0,5%

40 Se mezclaron los ingredientes y se dispensaron en cápsulas que contenían aproximadamente 100 mg cada una; una cápsula era aproximadamente una dosis diaria total.

Composición para la administración oral

45

Ingrediente	% p/p
Ingrediente activo	20,0%
Estearato de magnesio	0,5%
Croscarmelosa sódica	2,0%
Lactosa	76,5%
PVP (polivinilpirrolidona)	1,0%

Se agruparon los ingredientes y se granularon utilizando un solvente, tal como metanol. A continuación la formulación se secó y se formó en tabletas (que contenían aproximadamente 20 mg de compuesto activo) con una tableteadora apropiada.

50

Composición para la administración oral

Ingrediente	Cantidad
Compuesto activo	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g

Cloruro sódico	2,0 g
Metilparabén	0,15 g
Propilparabén	0,05 g
Azúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (solución al 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Saborizante	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	c.s. para 100 ml

Se mezclaron los ingredientes para formar una suspensión para la administración oral.

Formulación parenteral

5

Ingrediente	% p/p
Ingrediente activo	0,25 g
Cloruro sódico	c.s. para hacer isotónico
Agua para inyección	100 ml

El ingrediente activo se disolvió en una porción del agua para inyección. A continuación se añadió una cantidad suficiente de cloruro sódico bajo agitación para que la solución fuese isotónica. Se completó la solución hasta el peso final con el resto del agua para inyección, se filtró a través de un filtro de membrana de 0,2 micrómetros y se empaquetó bajo condiciones estériles.

10

Formulación de supositorio

Ingrediente	% p/p
Ingrediente activo	1,0%
Polietilenglicol-1000	74,5%
Polietilenglicol-4000	24,5%

Se fundieron juntos los ingredientes y se mezclaron en un baño de vapor y se vertieron en moldes que contenían 2,5 g de peso total.

15

Formulación tópica

Ingredientes	Gramos
Compuesto activo	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2
Aceite mineral	5
Petrolato	10
Metilparabén	0,15
Propilparabén	0,05
BHA (hidroxianisol butilado)	0,01
Agua	c.s. 100

Se agruparon todos los ingredientes, excepto el agua, y se calentaron hasta aproximadamente 60°C bajo agitación. A continuación se añadió una cantidad suficiente de agua a aproximadamente 60°C bajo agitación vigorosa para emulsionar los ingredientes y seguidamente se añadió agua, c.s. hasta aproximadamente 100 g.

20

Formulaciones de spray nasal

Se prepararon varias suspensiones acuosas que contenían entre aproximadamente 0,025 y 0,5 por ciento de compuesto activo como formulaciones de spray nasal. Las formulaciones contenían opcionalmente ingredientes inactivos, tales como, por ejemplo, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, dextrosa y similares. Puede añadirse ácido clorhídrico para ajustar el pH. Las formulaciones de spray nasal pueden administrarse mediante una bomba dosificadora de spray nasal que administra típicamente aproximadamente 50 a 100 microlitros de formulación por accionamiento. Un programa de dosificación típico es de 2 a 4 sprays cada 4 a 12 horas.

30

Ejemplo 9: ensayo de FLIPR P2X₃/P2X_{2/3} (lector de placas de imágenes de fluorimétricas)

Se transfectaron células CHO-K1 con subunidades de receptor P2X₃ de rata o P2X_{2/3} humano clonadas y se subcultivaron en matraces. 18 a 24 horas antes del experimento de FLIPR, se desprendieron las células de los matraces, se centrifugaron y se resuspendieron en medio nutritivo a una densidad de 2,5x10⁵ células/ml. Se dividieron las células en alícuotas en placas de 96 pocillos de paredes negras a una densidad de 50.000

35

células/pocillo y se incubaron durante la noche con 5% de CO₂ a 37°C. El día del experimento, las células se lavaron en tampón de FLIPR (solución salina equilibrada de Hank sin calcio ni magnesio, HEPES 10 mM, CaCl₂ 2 mM, probenecid 2,5 mM, FB). Cada pocillo recibió 100 µl de FB y 100 µl de pigmento fluorescente Fluo-3 AM [conc. final: 2 µM]. Tras una hora de incubación de carga de pigmento de 1 hora a 37°C, se lavaron 4 veces las células con FB y se dejó en cada pocillo 75 µl/pocillo finales de FB.

Se añadieron los compuestos de ensayo (disueltos en DMSO a una concentración de 10 mM y diluidos en serie con FB) o vehículo a cada pocillo (25 µl de una solución 4X) y se dejó que se equilibrasen durante 20 minutos a TA. A continuación las placas se introdujeron en el FLIPR y se obtuvo una medición de línea base de la fluorescencia (excitación a 488 nm y emisión a 510-570 nm) durante 10 segundos antes de la adición de 100 µl/pocillo de agonista o vehículo. El agonista era una solución 2X de α,β-meATP que produjo una concentración final de 1 µM (P2X₃) ó 5 µM (P2X_{2/3}). Se midió la fluorescencia durante 2 minutos adicionales a intervalos de 1 segundo tras la adición de agonista. Se llevó a cabo una adición final de yonomicina (5 µM, concentración final) a cada pocillo de la placa de ensayo de FLIPR para establecer la viabilidad celular y fluorescencia máxima del calcio citosólico unido a pigmento. Se midió la fluorescencia pico en respuesta a la adición de α,β-meATP (en ausencia y en presencia de compuestos de ensayo) y se generaron curvas de inhibición utilizando regresión no lineal. Como control positivo se utilizó PPADS, un antagonista de P2X estándar.

Utilizando el ensayo anteriormente indicado, se determinó que la totalidad de los compuestos de la Tabla 1 eran activos para el receptor P2X₃. La mayoría de los compuestos presentaba una IC₅₀ de entre aproximadamente 6,0 y aproximadamente 8,0 para P2X₃. Muchos de los compuestos presentaba una IC₅₀ de entre aproximadamente 8,0 y aproximadamente 8,8 para P2X₃. Por ejemplo, la ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-isobutil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico mostraba una IC₅₀ de aproximadamente 8,8.

Utilizando el ensayo anteriormente indicado, se determinó que la totalidad de los compuestos de la Tabla 1 eran activos para el receptor P2X₃. La mayoría de los compuestos presentaba una IC₅₀ de entre aproximadamente 5,5 y aproximadamente 8,1 para P2X_{2/3}. Muchos de los compuestos presentaban una IC₅₀ de entre aproximadamente 7,0 y aproximadamente 8,1 para P2X_{2/3}. Por ejemplo, (1-pirazín-2-il-etil)-amida de ácido 5-(5-etil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico mostraba una IC₅₀ de aproximadamente 8,1.

Ejemplo 10: ensayo *in vivo* de asma y función pulmonar

Se inmunizaron ratones BALB/cj con un protocolo de inmunización estándar. Brevemente, se inmunizaron ratones (N=8/grupo) i.p. con ovalbúmina (OVA, 10 µg) en alum los días 0 y 14. A continuación se retaron los ratones con OVA aerosolizado (al 5%) los días 21 y 22. Los animales recibieron vehículo (p.o.) o un compuesto de la invención (100 mg/kg p.o.), todos desde el día 20.

Se evaluó la función pulmonar el día 23 utilizando el sistema Buxco para medir PenH en respuesta a un reto de aerosol de metacolina. A continuación se eutanizaron los ratones y se recogieron muestras de plasma al final del estudio.

Ejemplo 11: ensayo de contracción de vejiga inducida por volumen

Se anestesiaron ratas Sprague-Dawley hembra (200 a 300 g) con uretano (1,5 g/kg, s.c.). Los animales fueron traqueotomizados y se canuló una arteria carótida y una vena femoral para la medición de la presión sanguínea y la administración de fármaco, respectivamente. Se llevó a cabo una laparotomía y se ligaron los uréteres y se seccionaron proximalmente a la ligación. Se ligó el meato uretral externo con sutura de seda y se canuló la vejiga urinaria por la cúpula para la infusión de solución salina y la medición de la presión de la vejiga.

Tras un periodo de estabilización de 15 a 30 minutos, la vejiga se infundió con solución salina a TA a 100 µl/min. hasta observar contracciones continuas de la vejiga inducidas por volumen (CVIV). A continuación, se redujo la tasa de infusión a 3-5 µl/min durante 30 minutos antes de vaciar la vejiga y dejar en reposo durante 30 min. Todas las infusiones posteriores se llevaron a cabo tal como se indica, excepto en que se mantuvo la tasa de infusión más baja durante sólo 15 min. en lugar de 30 min. Se repitieron los ciclos de llenado y vaciado de la vejiga hasta que los volúmenes umbral (VU; volumen necesario para iniciar la primera contracción de micción de la vejiga) variasen en menos de 10% en dos líneas base consecutivas y la frecuencia de contracción se encontraba dentro de 2 contracciones durante un periodo de 10 min. tras la tasa de infusión más baja. Tras establecer VU y CVIV reproducibles, se vació la vejiga y el animal recibió una dosis de fármaco o de vehículo (0,5 ml/kg, i.v.) 3 minutos antes de iniciar la siguiente infusión programada.

Ejemplo 12: ensayo de dolor con formalina

Se introdujeron ratas Sprague-Dawley macho (180 a 220 g) en cilindros de metacrilato individuales y se dejó que se aclimasen al ambiente de ensayo durante 30 min. Se administró vehículo, fármaco o control positivo (morfina, 2 mg/kg) subcutáneamente a una dosis de 5 ml/kg. 15 min después de la dosificación se inyectó formalina (al 5% en 50 µl) en la superficie plantar de la pata trasera derecha utilizando una aguja de calibre 26. Las ratas se devolvieron

inmediatamente a la cámara de observación. Unos espejos situados en torno a la cámara permitían una observación sin obstáculos de la pata en la que se había inyectado formalina. Un observador ciego a los tratamientos registró la duración del comportamiento nocifensivo de cada animal utilizando un temporizador automático de comportamiento. Se registró el lamido de patas traseras y la agitación/levantamiento separadamente en periodos de 5 min durante un total de 60 min. La suma del tiempo dedicado a lamer o agitar en segundos entre los tiempos 0 y 5 min se consideró la etapa temprana, mientras que la etapa tardía se consideró la suma de los segundos dedicados a lamer o agitar entre 15 y 40 min. Se recogió una muestra de plasma.

Ejemplo 13: ensayo de dolor de colon

Se alojaron ratas Sprague-Dawley macho adultas (350 a 425 g, Harlan, Indianapolis, IN), 1 a 2 en cada jaula, en unas instalaciones de cuidado animal. Las ratas fueron anestesiadas profundamente con pentobarbital sódico (45 mg/kg) administrado por vía intraperitoneal. Se colocaron electrodos y se fijaron en la musculatura oblicua externa para el registro electromiográfico (EMG). Los cables de los electrodos se condujeron subcutáneamente y se exteriorizaron en la nuca para el acceso posterior. Tras la cirugía, las ratas se alojaron separadamente y se dejó que se recuperasen durante 4 a 5 días antes de los ensayos.

El colon descendente y el recto se distendieron mediante hinchado de presión controlada de un balón de látex flexible de 7 a 8 cm de longitud atado en torno a un tubo flexible. Se lubricó el balón, se insertó en el colon por el ano y se ancló con cinta el catéter con balón a la base de la cola. Se consiguió la distensión colorrectal (DCR) mediante la abertura de una válvula solenoide a un depósito de aire a presión constante. Se controló la presión intracolónica y se realizó un seguimiento continuo con un dispositivo de control de la presión. Se cuantificó la respuesta como la respuesta visceromotora (RVM), una contracción de la musculatura abdominal y de las patas traseras. La actividad EMG producida por la contracción de la musculatura oblicua externa se cuantificó utilizando el software Spike2 (Cambridge Electronic Design). Cada prueba de distensión duró 60 s y la actividad EMG se cuantificó durante 20 s antes de la distensión (línea base), durante 20 s la distensión y durante 20 s después de la distensión. El incremento del número total de recuentos registrados durante la distensión superior a la línea base se define como la respuesta. Las respuestas de línea base estables a la DCR (10, 20, 40 y 80 mmHg, 20 segundos, separados por 4 min.) se obtuvieron en ratas conscientes, no sedadas, antes de cualquier tratamiento.

Se evaluaron los compuestos para los efectos sobre las respuestas a la distensión del colon inicialmente en un modelo de nocicepción visceral aguda y en un modelo de hipersensibilidad del colon producida por el tratamiento intracolónico con zimósán (25 mg, 25 mg/ml) instilado en el colon con una aguja de alimentación insertada hasta una profundidad de aproximadamente 6 cm. Los grupos experimentales consistían de 8 ratas cada uno.

Nocicepción visceral aguda: para someter a ensayo los efectos del fármaco sobre la nocicepción visceral aguda, se administraron 1 de 3 dosis de fármaco, vehículo o control positivo (morfina, 2,5 mg/kg) tras establecer las respuestas de línea base; se realizó un seguimiento de las respuestas a la distensión durante los siguientes 60 a 90 minutos.

Hipersensibilidad visceral: para someter a ensayo los efectos de fármaco o vehículo tras el tratamiento intracolónico con zimósán, se proporcionó tratamiento intracolónico tras establecer las respuestas de línea base. Antes del ensayo con fármacos a las 4 horas, se evaluaron las respuestas a la distensión para establecer la presencia de hipersensibilidad. En las ratas tratadas con zimósán, se administró 1 de 3 dosis de fármaco, vehículo o control positivo (morfina, 2,5 mg/kg) 4 horas después del tratamiento de zimósán y se realizó un seguimiento de las respuestas a la distensión durante los siguientes 60 a 90 minutos.

Ejemplo 14: alodinia al frío en ratas con lesión de constricción crónica del nervio ciático

Se determinaron los efectos de los compuestos de la presente invención sobre la alodinia al frío utilizando el modelo de lesión de constricción crónica (LCC) del dolor neuropático en ratas, en el que se midió la alodinia al frío en un baño de agua fría con un suelo de placa metálica y agua de una profundidad de 1,5 a 2,0 cm y una temperatura de 3°C a 4°C (Gogas K.R. et al., Analgesia 3:1-8, 1997).

Concretamente se anestesiaron ratas de LCC; se localizó la trifurcación del nervio ciático y se aplicaron 4 ligaduras (gut crómico 4-0 ó 5-0) en torno al nervio ciático próximo a la trifurcación. A continuación se dejó que las ratas se recuperasen de la cirugía. Los días 4 a 7 después de la cirugía las ratas fueron evaluadas inicialmente para alodinia inducida por frío introduciendo individualmente los animales en el baño de agua fría y registraron el número total de levantamientos de la pata lesionada durante un periodo de tiempo de 1 min: Levantan la pata lesionada fuera del agua. No se registraron los levantamientos de pata asociados a la locomoción o recolocación del cuerpo. Las ratas que mostraron 5 levantamientos por minuto o más el día 4-7 tras la cirugía se consideró que mostraban alodinia al frío y se utilizaron en los estudios posteriores. En los estudios agudos, se administró por vía subcutánea (s.c.) el compuesto o compuestos de referencia de la presente invención 30 minutos antes de los ensayos. Se determinaron los efectos de la administración repetida de los compuestos de la presente invención sobre la alodinia al frío 14, 20 ó 38 h después de la última dosis oral del régimen siguiente: administración oral (p.o.) de vehículo, referencia o de un compuesto de la presente invención a intervalos de ~12 h (BID) durante 7 días.

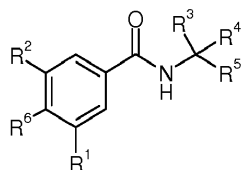
Ejemplo 16: dolor de cáncer hueso en ratones C3H/HeJ

Se determinaron los efectos de los compuestos de la presente invención sobre el dolor óseo entre los días 7 y 18 tras la inyección intramedular de células de sarcoma 2472 en el fémur distal de ratones C3H/HeJ.

5 Concretamente, se cultivaron células tumorales NCTC 2472 (American Type Culture Collection, ATCC), las cuales se ha demostrado previamente que forman lesiones líticas en el hueso tras la inyección intramedular, y se cultivaron y mantuvieron siguiendo las recomendaciones de la ATCC. Se inyectaron aproximadamente 10^5 células
10 directamente en la cavidad medular del fémur distal en ratas C3H/HeJ anestesiadas. Desde aproximadamente el día 7, se evaluaron los ratones para comportamientos nocifensivos espontáneos (evitación y defensa), comportamientos nocifensivos inducidos por palpación (evitación y defensa), defensa ambulatoria forzada y utilización de las extremidades. Se determinaron los efectos de los compuestos de la presente invención tras una única administración aguda (s.c.) el día 7-día 15. Además, se determinaron los efectos de la administración repetida (BID)
15 de compuestos de la presente invención entre los días 7 y 15 en la primera hora posterior a la primera dosis los días 7, 9, 11, 13 y 15.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



(I)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

R^1 es tetrazolilo sustituido opcionalmente,

R^2 es fenilo sustituido opcionalmente, piridinilo sustituido opcionalmente, pirimidinilo sustituido opcionalmente, piridazinilo sustituido opcionalmente o tienilo sustituido opcionalmente,

R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o heteroalquilo C_{1-6} o ciano,

R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o heteroalquilo C_{1-6} ,

o R^3 y R^4 conjuntamente con el átomo al que se encuentran unidos forman un anillo carbocíclico C_{3-6} ,

R^5 es alquilo C_{1-6} -alquilo C_{1-6} o hidroxialquilo C_{1-6} ,

R^6 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , halo, haloalquilo C_{1-6} o ciano.

en los que la expresión “sustituido opcionalmente”, utilizado en asociación con “arilo”, “fenilo”, “heteroarilo”, “cicloalquilo” o “heterociclilo”, se refiere a un arilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo que se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, hidroxialquilo, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, amino, acilamino, monoalquilamino, dialquilamino, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, -COR, en la que R es hidrógeno, alquilo, fenilo o fenilalquilo, $-(CR'R'')_n-COOR$, en la que n es un número entero entre 0 y 5, R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo, y R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo, o $-(CR'R'')_n-CONR^aR^b$, en la que n es un número entero entre 0 y 5, R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo, y R^a y R^b son, independientemente, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo.

2. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en el que R^1 es tetrazol-1-ilo sustituido opcionalmente en la posición 5 con alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} .

3. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en el que R^2 es 4-metil-fenilo o 5-metil-piridín-2-ilo.

4. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en el que R^3 es hidrógeno.

5. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en el que R^4 es hidrógeno o metilo.

6. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en el que R^5 es hidroximetilo.

7. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en el que R^6 es hidrógeno.

8. Utilización de compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades asociadas a receptores purinérgicos de P2X, y más particularmente a receptores purinérgicos P2X₃ y/o P2X_{2/3} para el tratamiento de enfermedades, condiciones y trastornos genitourinarios, del dolor, gastrointestinales y respiratorios.

9. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1.

10. Compuesto seleccionado de entre el grupo que consiste de:

[1-metil-2-(4-pirimidín-2-il-piperazín-1-il)-etil] -amida de ácido 4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico, metil-éster de ácido 2-[(4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carbonil)-amino]-propiónico,

(1-metil-3-fenil-propil)-amida de ácido 4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,

etil-éster de ácido 3-[(4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carbonil)-amino]-butírico,

[1-metil-2-(3-oxo-piperazín-1-il)-etil]-amida de ácido 4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,

[1-metil-2-(1-oxo-1λ⁴-tiomorfolín-4-il)-etil]-amida de ácido 4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,

N-(1-metil-2-morfolín-4-il-etil)-3-(4-metil-2-oxo-2H-piridín-1-il)-5-tetrazol-1-il-benzamida,

(1-metil-2-morfolín-4-il-etil)-amida de ácido 5-(5-etoximetil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,

(1-metil-2-morfolín-4-il-etil)-amida de ácido 5-(5-metoximetil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,

- [2-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolín-4-il)-1-metil-etil]-amida de ácido 5-(5-metoximetil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 [2-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolín-4-il)-1-metil-etil]-amida de ácido 5-(5-etoximetil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 5 (2-oxo-1,2-dihidro-pirimidín-4-il)-amida de ácido 5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 (2-oxo-1,2-dihidro-pirimidín-4-il)-amida de ácido 5-(5-etil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 (5-metil-2-oxo-1,2-dihidro-pirimidín-4-il)-amida de ácido 5-(5-Isopropil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 (1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-pirimidín-4-il)-amida de ácido 5-(5-Isopropil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 10 3-(5-metil-piridín-2-il)-N-[2-(3-oxo-piperazín-1-il)-etil]-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-benzamida,
 [2-(1-acetil-azetidín-3-il)-1-metil-etil] -amida de ácido 5-(5-etil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 {(R)-2-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-1-metil-etil}-amida de ácido 5-(5-Etil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 15 [2-(2-hidroxi-etoxi)-etil] -amida de ácido 5-(5-etil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 [2-(1-acetil-azetidín-3-il)-1-metil-etil] -amida de ácido 2'-cloro-5-(5-etil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 {(R)-1-[bis-(2-hidroxi-etil)-carbamoil]-etil}-amida de ácido 5-(5-etil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 20 {1-[3-(2-cloro-fenil)-[1,2,4] oxadiazol-5-il]-etil}-amida de ácido 5-(5-etil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 [1-(3-piridín-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-etil]-amida de ácido 5-(5-etil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 (R)-2-[[5-(5-etil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carbonil]-amino]-propil-éster de ácido metanosulfónico,
 25 [1-(3-piridín-3-il-[1,2,4] oxadiazol-5-il)-etil]-amida de ácido 5-(5-Etil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico y
 (3-oxo-2,3-dihidro-isoxazol-5-ilmetil)-amida de ácido 5-(5-Isopropil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico.
11. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo que consiste de:
- 30 (2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 (1-hidroximetil-2-metil-propil)-amida de ácido 4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 (2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 35 (5-hidroxi-1,5-dimetil-hexil)-amida de ácido 4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 (5-hidroxi-1,5-dimetil-hexil)-amida de ácido 2'-fluoro-4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 (5-hidroxi-1,5-dimetil-hexil)-amida de ácido 2'-cloro-4'-fluoro-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 (3-hidroxi-1-metil-propil)-amida de ácido 4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 (2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-etil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 40 (2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 (2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico,
 (2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-ciclopropil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 (2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-(5-propil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico,
 (2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-ciclopropil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 45 (2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico,
 (2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-etoximetil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 (2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-metoximetil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 (2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-metoximetil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 (2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-etoximetil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 50 (2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-4'-fluoro-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico,
 (2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-5-(5-etil-tetrazol-1-il)-4'-fluoro-bifenil-3-carboxílico,
 (2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-4'-fluoro-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico,
 (2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-4'-fluoro-5-(5-propil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico,
 (2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-cloro-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico,
 55 (2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-cloro-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico,
 (1-hidroximetil-ciclopropil)-amida de ácido 5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-[5-(1-etoxi-etil)-tetrazol-1-il]-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 ((S)-2-hidroxi-1-metil-propil)-amida de ácido 5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-[5-((R)-2-metoxi-1-metil-etil)-tetrazol-1-il]-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 60 ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-[5-((S)-1-metoxi-etil)-tetrazol-1-il]-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-[5-((R)-1-metoxi-etil)-tetrazol-1-il]-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-fluoro-5-[5-(1-hidroxi-etil)-tetrazol-1-il]-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 65 ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-fluoro-5-[5-(1-metoxi-etil)-tetrazol-1-il]-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,

(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-etil-tetrazol-1-il)-2'-fluoro-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 (2-hidroxi-2-metilpropil)-amida de ácido 5-(5-etil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 ((R)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-etil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 (2-hidroxi-etil)-amida de ácido 5-(5-etil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 5 (2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-(5-etil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 {(R)-2-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-1-metil-etil} -amida de ácido 5-(5-etil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-
 carboxílico,
 (5-hidroxi-1,5-dimetilhexil)-amida de ácido 5-(5-etil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 (5-hidroxi-1,5-dimetil-hexil)-amida de ácido 5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 10 (2,3-dihidroxi-propil)-amida de ácido 5-(5-etil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 {(R)-2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino-1-metil-etil]} -amida de ácido 5-(5-etil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-
 carboxílico,
 (2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 15 ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-fluoro-4'-metil-5-(5-propil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico,
 ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-cloro-5-(5-propil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico,
 ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-cloro-2'-fluoro-5-(5-propil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico,
 3-(6-cloro-piridazín-3-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-benzamida,
 ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-[5-(1-hidroxi-etil)-tetrazol-1-il]-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 20 ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-[5-(1-metoxi-etil)-tetrazol-1-il]-4'-metil-bifenil-3-carboxílico y
 ((S)-2-hidroxi-1,2-dimetil-propil)-amida de ácido 5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico.

12. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo que consiste de:

25 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-bromo-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-etil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2',4'-dimetil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 30 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-4'-fluoro-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-cloro-3'-fluoro-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 3'-fluoro-4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-fluoro-4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2',4'-dicloro-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 35 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2',4'-difluoro-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-cloro-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-cloro-2'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-fluoro-4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-4'-fluoro-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 40 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-cloro-2'-fluoro-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 (2-etoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 (3-metoxi-1-metil-propil)-amida de ácido 4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 N-(2-metoxi-1-metil-etil)-3-(5-metil-piridín-2-il)-5-tetrazol-1-il-benzamida,
 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 45 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-(5-propil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico,
 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-etil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico,
 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-ciclopropil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 50 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-metoximetil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-etoximetil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-4'-fluoro-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico,
 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-5-(5-etil-tetrazol-1-il)-4'-fluoro-bifenil-3-carboxílico,
 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico,
 55 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-ctil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-(5-propil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico,
 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-ciclopropil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-metoximetil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 60 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-etoximetil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico,
 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-4'-fluoro-5-(5-propil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico,
 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-4'-fluoro-5-(5-propil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico,
 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-cloro-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico,
 65 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-etil-tetrazol-1-il)-6,4'-dimetil-bifenil-3-carboxílico,
 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-cloro-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico,

(2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-6,4'-dimetil-bifenil-3-carboxílico,
 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(1-etil-1H-tetrazol-5-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 3-(5-butiril-tetrazol-1-il)-N-((R)-2-metoxi-1-metil-etil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida,
 5 3-(5-*terc*-butiril-tetrazol-1-il)-N-((R)-2-metoxi-1-metil-etil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida,
 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-cloro-5-(5-etil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico,
 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-5-(5-etil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 ((R)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-etil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 ((R)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico,
 ((R)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-(5-propil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico,
 10 ((R)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-metoximetil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 ((R)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-etoximetil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 ((R)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico,
 ((R)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-isobutil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 15 ((S)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-4'-fluoro-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-
 carboxílico,
 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-4'-fluoro-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico,
 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-ciclopropil-tetrazol-1-il)-2',4'-difluoro-bifenil-3-carboxílico,
 3-(5-etil-tetrazol-1-il)-N-(2-metoxi-1-metil-etil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida,
 20 5-(5-etil-tetrazol-1-il)-2',4'-difluoro-bifenil-3-carboxílico (2-metoxi-1-metil-etil)-amida,
 3-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-N-(2-metoxi-1-metil-etil)-5-(5-metil-piridín-2-il)-benzamida,
 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2',4'-cicloro-5-(5-etil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico,
 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2',4'-cifluoro-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico,
 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2',4'-cifluoro-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico,
 25 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-fluoro-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 ((R)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-fluoro-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-etil-tetrazol-1-il)-2'-fluoro-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 ((R)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-(5-etil-tetrazol-1-il)-2'-fluoro-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-cloro-5-(5-etil-tetrazol-1-il)-2'-fluoro-bifenil-3-carboxílico,
 30 ((R)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-cloro-5-(5-etil-tetrazol-1-il)-2'-fluoro-bifenil-3-carboxílico,
 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-cloro-2'-fluoro-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico,
 ((R)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4'-cloro-2'-fluoro-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico,
 (2-metoxi-etil)-amida de ácido 5-(5-etil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 [2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-amida de ácido 5-(5-etil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 35 ((R)-2-hidroxi-1-metoximetil-etil)-amida de ácido 4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 ((R)-2-hidroxi-1-metoximetil-etil)-amida de ácido 5-(5-etil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 ((R)-2-hidroxi-1-metoximetil-etil)-amida de ácido 5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 ((R)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2'-cloro-5-(5-isopropil-tetrazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico y
 ((R)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 5-[5-(1-hidroxi-etil)-tetrazol-1-il]-4'-metil-bifenil-3-carboxílico.