

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 691 270**

51 Int. Cl.:

C07D 257/04 (2006.01)

A61K 31/397 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.06.2013 PCT/EP2013/063321**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2014 WO14001363**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.06.2013 E 13731350 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.07.2018 EP 2867215**

54 Título: **Derivados del tetrazol y su uso como moduladores de los canales de potasio**

30 Prioridad:

25.06.2012 DK 201270358

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

26.11.2018

73 Titular/es:

SANIONA A/S (100.0%)

Baltorpvej 154

2750 Ballerup, DK

72 Inventor/es:

DEMNITZ, JOACHIM y

JORGENSEN, SUSANNE

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 691 270 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados del tetrazol y su uso como moduladores de los canales de potasio

- 5 La presente invención se refiere a nuevos derivados del tetrazol, a un procedimiento para preparar los mismos, a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y a su uso para tratar, aliviar o prevenir enfermedades o trastornos relacionados con la actividad de los canales de potasio.

10 Los canales iónicos son proteínas transmembrana que catalizan el transporte de iones inorgánicos a través de las membranas celulares. Los canales iónicos participan en procesos muy diversos entre los cuales se encuentran la generación y sincronización de potenciales de acción, las transmisiones sinápticas, la secreción de hormonas o la contracción de los músculos.

15 Todas las células de los mamíferos expresan canales de potasio (K⁺) en sus membranas celulares, y los canales juegan un papel dominante en la regulación del potencial de membrana. En las células musculares y nerviosas influyen en la forma del potencial de acción, regulan la frecuencia y los patrones de disparo de los potenciales de acción, la liberación de neurotransmisores así como el grado de broncodilatación y vasodilatación. En las células no excitables los canales de K⁺ regulan la proliferación y migración celulares así como la secreción de citoquinas.

20 Desde un punto de vista molecular y funcional, los canales de K⁺ representan el grupo más grande y diverso de canales iónicos. Se pueden dividir en cuatro grandes familias:

- canales de K⁺ activados por voltaje (Kv),
- canales de K⁺ rectificadores entrantes (KIR),
- 25 • canales de K⁺ con dos poros (K2P),
- y canales de K⁺ activados por calcio (KCa).

En los canales KCa se pueden distinguir dos grupos principales:

- 30 • las familias dependientes de calmodulina, constituidas por los canales de baja conductancia (SK o KCa2.x) y de conductancia intermedia (IK o KCa3.1)
- y las familias reguladas por ligandos intracelulares, constituidas por el clásico canal activado por Ca²⁺ y el de elevada conductancia activado por voltaje (BK, KCa1.1) así como por los canales sensibles a otros iones intracelulares (KCa4.x; y KCa5.1).

35 El canal IK es el único canal KCa que está expresado básicamente en células no excitables, en concreto en células del sistema inmune entre las cuales se encuentran los linfocitos T y B, los macrófagos, las células microgliales, las células dentríticas y los mastocitos.

40 Se ha observado que la expresión de canales IK aumenta en células estimuladas por antígenos, y que su activación dependiente del Ca²⁺ ayuda a mantener el potencial de membrana negativo, permitiendo así un flujo entrante de Ca²⁺ continuo y permisivo, que probablemente es clave para la expansión clonal y la secreción selectiva de citoquinas proinflamatorias. Se ha demostrado que el bloqueo del canal IK es un principio antiinflamatorio en los modelos animales de enfermedades auto-inmunes, así como del asma. También se ha observado que la dediferenciación y pérdida del fenotipo contráctil de las células del músculo liso vascular va acompañada de la activación de la expresión de IK en estas células y que el bloqueo del canal puede conducir a una protección frente al desarrollo de aterosclerosis y restenosis. Los bloqueadores de los canales IK también han mostrado efectos beneficiosos en modelos de edema cerebral (activación de microgliales), diarrea, así como enfermedad renal poliquística (canales IK epiteliales).

50 Los trastornos inflamatorios se caracterizan por sus efectos sistémicos. La inflamación es la respuesta del organismo ante lesiones, infecciones o moléculas percibidas por el sistema inmune como extrañas. Desde un punto de vista clínico, la inflamación se caracteriza por dolor, enrojecimiento, calor, hinchazón y una función alterada del tejido afectado. Aunque la capacidad de desencadenar una respuesta inflamatoria es esencial para la supervivencia, la capacidad de controlar la inflamación también es necesaria para la salud. Ejemplos de trastornos inflamatorios crónicos incluyen la enfermedad inflamatoria de bowel (EIB), artritis reumatoide (AR), esclerosis múltiple (EM) y asma.

La enfermedad inflamatoria de bowel (EIB) es una enfermedad autoinmune crónica que afecta al tracto

- gastrointestinal con síntomas de dolor abdominal, vómitos, diarrea, hematoquecia y pérdida de peso. La EIB se manifiesta de dos formas principales, como colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC). La CU afecta exclusivamente al colon y el recto, mientras que la EC puede afectar a todo el tracto gastrointestinal. Desde un punto de vista histológico, la CU se caracteriza por una inflamación extendida de las mucosas, en contraste con la EC, en la cual lesiones parcheadas profundas afectan a todas las capas de la pared intestinal. La etapa inicial de la EIB actualmente se trata médicamente mediante esteroides tales como budesonida, mediante aminosalicilatos tales como sulfasalacina o mediante inmunosupresores generales tales como azatioprina, mientras que los casos graves de etapas tardías a menudo requieren cirugía en forma de colostomía. Recientemente, también se han usado en la práctica clínica anticuerpos contra TNF- α con cierto éxito.
- 10 La artritis reumatoide (AR) provoca inflamación crónica de las articulaciones e inflamación del tejido en torno a las articulaciones, así como de otros órganos del cuerpo.
- Aunque la artritis reumatoide es una enfermedad crónica, los pacientes pueden experimentar largos periodos sin síntomas. Sin embargo, habitualmente la artritis reumatoide es una enfermedad progresiva que tiene el potencial de provocar la destrucción de las articulaciones e inestabilidad funcional.
- 15 La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria crónica debilitante que afecta al sistema nervioso central. Las investigaciones actuales sugieren que la enfermedad comienza con una disfunción autoinmune, por la cual el organismo dirige de forma incorrecta determinados leucocitos contra proteínas de la vaina de mielina protectora que rodea a los nervios del cerebro y la médula espinal. El resultado es múltiples áreas de cicatrización o esclerosis. Eventualmente, el daño progresivo puede anular las señales nerviosas que controlan la coordinación muscular, la fuerza, la sensibilidad e incluso la visión.
- 20 El asma es una enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias crónica caracterizada por síntomas variables y recurrentes, la obstrucción reversible del flujo de aire y broncoespasmos. Los síntomas incluyen respiración sibilante, tos, opresión torácica y dificultad respiratoria.
- 25 Por consiguiente, los compuestos que actúan como agentes moduladores de los canales de potasio pueden ser muy útiles en el tratamiento, alivio y/o prevención de los trastornos inflamatorios crónicos.
- 30 Hasta la fecha hay disponibles diferentes opciones terapéuticas para el tratamiento, alivio o prevención de estas enfermedades.
- 35 Para la enfermedad inflamatoria de bowel (EIB) los tratamientos existentes permiten lograr su remisión y mantener a los pacientes en remisión, pero no permiten curar dicha enfermedad. Los tratamientos para lograr la remisión incluyen esteroides, los cuales, en virtud de sus ampliamente publicitados efectos secundarios, que también incluyen mayor susceptibilidad a infecciones, no son una opción para un tratamiento a largo plazo. Los ácidos 5-aminosalicílicos, por ejemplo en forma de *sulfasalacina*, se usan para tratamientos crónicos de mantenimiento de la remisión, siendo los principales inconvenientes la significativa proporción de pacientes de CU no respondedores, una peor función renal así como dosis frecuentes y elevadas, lo cual favorece una baja observancia, una necesidad principal no satisfecha en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria de bowel crónica. Se usan fármacos biológicos, tales como el inhibidor de TNF- α infliximab, para el tratamiento de la EIB. Sus inconvenientes incluyen un coste elevado, la incomodidad de aplicación (inyecciones), eficacia decreciente y favorecimiento de mayor riesgo de infección como consecuencia de su carácter inmunosupresor. Los inmunomoduladores usados en la enfermedad inflamatoria de bowel tales como asazatioprina, 6-mercaptopurina y metotrexato también aumentan el riesgo de infecciones y de algunos tipos de cáncer, y también son dañinos para el hígado. Antibióticos tales como metronidazol y ciprofloxacino se usan en algunos pacientes.
- 40 El tratamiento de primera línea de la artritis reumatoide (AR) está cubierto por los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) y fármacos biológicos. Éstos ayudan a controlar la enfermedad y disminuyen el daño a las articulaciones. Un segundo grupo de fármacos incluye fármacos analgésicos y antiinflamatorios tales como los corticosteroides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y otros medicamentos para el dolor, pero estos fármacos no disminuyen el daño a las articulaciones. Cuando hay daño articular avanzado se pueden usar la sustitución de articulaciones y otros procedimientos quirúrgicos. Los riegos del tratamiento con FARME incluyen propensión a infecciones, daño renal y/o hepático y el potencial de defectos congénitos (metotrexato, leflunomida). Las mujeres no deberían considerar el uso de estos fármacos durante el embarazo sin consultar a su médico. Los fármacos biológicos aumentan la susceptibilidad a infecciones incluyendo la tuberculosis. Algunos pacientes también muestran reacciones en el lugar de la inyección. Los esteroides pueden producir aumento de peso y pérdida ósea, aumentando así el riesgo de osteoporosis. De forma similar a los
- 45
- 50
- 55
- 60

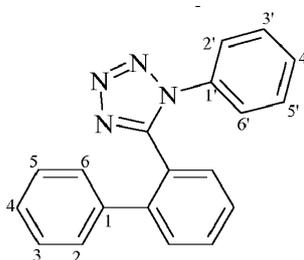
fármacos biológicos, los esteroides también pueden aumentar el riesgo de infección. También pueden empeorar la diabetes. En vista de tales efectos secundarios, los esteroides deberían ser evitados en tratamientos crónicos. Los AINE pueden producir sangrado estomacal y algunos se han relacionado con mayor riesgo de enfermedades cardíacas. Los AINE se deberían usar con precaución en personas con enfermedades cardíacas, hepáticas o renales.

Los objetivos de la terapia farmacológica para la esclerosis múltiple (EM) son disminuir la duración de los ataques o recaídas, aliviar los síntomas y ralentizar la progresión de la enfermedad disminuyendo la frecuencia de los ataques. Los tipos de fármacos usados dependen de la forma de EM del paciente e incluyen corticosteroides e inmunoterapia con fármacos tales como teriflunomida, interferón beta-1a, glatirámico acetato, fingolimod, mitoxantrona, dimetil fumarato y natalizumab. Aunque sin limitarse a los que se mencionan, los efectos secundarios y/o riesgos asociados a los fármacos anteriormente mencionados son los siguientes: teriflunomida - hepatotoxicidad, riesgo de defectos congénitos, neuropatía periférica, fallo renal y reacciones cutáneas; interferón beta-1a (depresión y pensamientos suicidas, convulsiones, problemas cardíacos, problemas hepáticos, reacciones alérgicas y síntomas similares a los de la gripe); glatirámico acetato (reacciones en el lugar de la inyección, sofocos, opresión torácica y palpitaciones); fingolimod (mayor riesgo de infección, problemas hepáticos, gripe y diarrea); mitoxantrona (cardiotoxicidad, leucemia mieloide aguda secundaria y riesgos de infección); dimetil fumarato (menor recuento de glóbulos blancos, elevadas enzimas hepáticas, sofocos y problemas gastrointestinales); natalizumab (leucoencefalopatía multifocal progresiva mortal y riesgo de infección).

Los tratamientos del asma incluyen agonistas beta-2 tales como salbutamol y salmeterol, anticolinérgicos tales como bromuro de ipratropio y antagonistas de leucotrienos tales como montelukast. Los antiinflamatorios más eficaces para el asma son corticosteroides tales como la beclometasona.

Algunos derivados del tetrazol se han desvelado en el pasado pero ninguno de ellos se ha descrito como poseedor de una actividad moduladora de los canales de potasio.

Por ejemplo, el documento EP-A-0495626 desvela derivados del tetrazol que se incluyen dentro de la fórmula general siguiente y su uso como inhibidores de la angiotensina (II):



Los compuestos desvelados en esta solicitud de patente están sustituidos en la posición 4 pero permanecen sin sustituir en la posición 2.

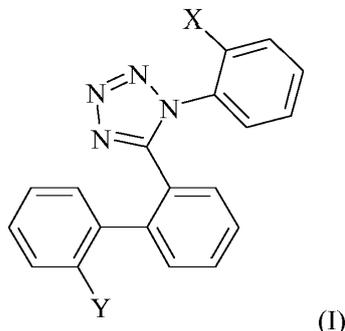
Wulff y col., 2008, Chem Rev, 5:1174-73; Wulff y col., 2007, Curr Med Chem, vol 14:1437-57, Lundby y col., Brit J Pharm, vol 160:2028-44 y el documento WO 2009/003921 (NeuroSearch) desvelan diversos moduladores del canal de potasio, entre los cuales algunos son compuestos basados en el tetrazol.

Resumen de la invención

Ahora se ha descubierto inesperadamente que los nuevos derivados del tetrazol se pueden usar como agentes moduladores de los canales de potasio y, por tanto, son útiles para el tratamiento, alivio o prevención de trastornos inflamatorios crónicos.

La invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas. Cualquier realización que no se encuentre dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas no forma parte de la invención.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a un nuevo derivado del tetrazol de fórmula general (I):



en la cual:

- 5 • X se elige de forma que sea hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆; y
- Y se elige de forma que sea hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, carbamoilo, formilo, acetilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, cianoalcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆, tioalcoxi C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, C₃-C₇-cicloalquil-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alcoxi-carbonil-C₁-C₆-alcoxi, acetil-C₁-C₆-alcoxi, N-(N,N-di-C₁-C₆-alquilamino)-C₁-C₆-alquilamino, N-C₁-C₆-alquil-carbonil-amino, N-(C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquil)-amino, N,N-di-C₁-C₆-alquilamino-C₁-C₆-alcoxi, N-C₁-C₆-alquilsulfonilamino, N,N-di-C₁-C₆-sulfonil-amino, amino-carbonil-C₁-C₆-alcoxi, hidroxilamina-C₁-C₆-alquilideno, bencilo o benzamida; así como sales farmacéuticamente aceptables del mismo y/ sus posibles estereoisómeros.
- 15 En el contexto de la presente descripción:
- "halógeno" significa cloro, bromo, yodo o flúor. Preferiblemente halógeno significa flúor o cloro;
 - "carbonilo" significa -C(=O)- ;
 - "metabolito" de un compuesto significa cualquier compuesto intermedio resultante de la transformación de dicho compuesto en el organismo durante un proceso metabólico;
- 20 • "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto designa cualesquiera sales "onio" de compuestos que contienen N o cualquier sal de adición de dicho principio activo con
- un ácido mineral u orgánico de entre el acético, clorhídrico, cinámico, cítrico, fórmico, bromhídrico, yodhídrico, fluorhídrico, malónico, metanosulfónico, oxálico, pícrico, maléico, láctico, nicotínico, fenilacético, fosfórico, succínico y ácido tártrico, amonio, dietilamina, piperacina, nicotinamida, urea, sodio, potasio, calcio, magnesio, cinc, litio, metilamino, dimetilamino, trimetilamino y ácido de tris(hidroximetil)aminometano; o
 - un catión de entre sodio, potasio, calcio, magnesio, cinc, aluminio, litio, colina, lisina y amonio.
- 30 • una "cantidad farmacéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto o de una composición que es capaz de prevenir, aliviar o tratar los síntomas de las diversas patologías descritas en el presente documento;
- "estereoisómero" de un compuesto designa sus enantiómeros, diastereoisómeros y/o isómeros cis-trans;
 - "alquilo C₁-C₆" designa un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono que puede ser lineal o ramificado tal como metilo, etilo, prop-1-ilo, prop-2-ilo, *iso*-propilo, *tert*-butilol, but-1-ilo, but-2-ilo, pent-1-ilo, pent-2-ilo, pent-3-ilo, 2-metilbut-1-ilo, 3-metilbut-1-ilo), hex-1-ilo o 2,3-dimetilbut-1-ilo. Preferiblemente, alquilo C₁-C₆ designa un metilo o etilo;
 - "alquilideno C₁-C₆" designa un grupo funcional divalente derivado de un alquilo C₁-C₆ mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono, siendo las valencias libres parte de un doble enlace;
 - "alcoxi C₁-C₆" designa un grupo -O-C₁-C₆-alquilo tal como metoxi, etoxi, 1-propoxi, 2-propoxi, 1-butoxi, 2-butoxi, 2-metil-2-propoxi, 1-pentoxi, 3-metil-1-butoxi, 2-pentoxi, 2-metil-2-butoxi, 1-hexoxi o 3-hexoxi. Preferiblemente, alcoxi C₁-C₆ designa un metoxi o etoxi;
 - "tioalcoxi C₁-C₆" designa un alcoxi C₁-C₆ en el cual el átomo de oxígeno se ha sustituido por un átomo de azufre;
 - "haloalquilo C₁-C₆" designa un alquilo C₁-C₆ sustituido por uno o más átomos de halógenos. Preferiblemente, haloalquilo C₁-C₆ designa un halometilo, más preferiblemente fluorometilo; "haloalquilo C₁-C₆" o "haloalcoxi C₁-C₆" designa respectivamente un alquilo C₁-C₆ o un alcoxi C₁-C₆ sustituido por uno más átomos de halógenos.
- 45 Preferiblemente, haloalcoxi C₁-C₆ designa un halometoxi o dihalometoxi, más preferiblemente fluorometoxi, clorometoxi, difluorometoxi o diclorometoxi;

"cianoalquilo C₁-C₆" o "cianoalcoxi C₁-C₆" designa respectivamente un alquilo C₁-C₆ o un alcoxi C₁-C₆ sustituido por uno o más grupos ciano;

• "hidroxialquilo C₁-C₆" o "hidroxialcoxi C₁-C₆" designa respectivamente un alquilo C₁-C₆ o un alcoxi C₁-C₆ sustituido por uno o más grupos hidroxilo;

- 5 • "cicloalquilo C₃-C₇" designa un anillo carbocíclico monocíclico saturado que contiene de 3 a 7 átomos de carbono tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

Los compuestos de la presente invención son activos como moduladores de los canales de potasio. Por tanto, son de gran interés para su uso en el tratamiento, alivio y/o prevención de trastorno inflamatorios crónicos.

10

La presente descripción se refiere a un compuesto de fórmula general (I). Preferiblemente el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la presente descripción tiene las siguientes características, consideradas individualmente o en combinación:

- 15 • X se elige de forma que sea hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆. Más preferiblemente, X se elige de forma que sea hidrógeno, flúor, cloro, hidroxilo, ciano, metoxi, fluorometoxi, clorometoxi, difluorometoxi o diclorometoxi; y/o

• Y se elige de forma que sea hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, carbamoilo, formilo, acetilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cianoalcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, tioalcoxi C₁-C₆, alquilsulfonilo

- 20 C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, C₃-C₇-cicloalquil-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alcoxi-carbonil-C₁-C₆-alcoxi, acetil-C₁-C₆-alcoxi, N,N-di-C₁-C₆-alquilamino, N-(N,N-di-C₁-C₆-alquilamino)-C₁-C₆-alquilamino, N-C₁-C₆-alquil-carbonil-amino, N-(C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquil)-amino, N,N-di-C₁-C₆-alquilamino-C₁-C₆-alcoxi, N-C₁-C₆-alquilsulfonil-amino, N,N-di-C₁-C₆-sulfonil-amino, amino-carbonil-C₁-C₆-alcoxi, hidroxilamina-C₁-C₆-alquilideno, bencilo benzamida.

Más preferiblemente, Y se elige de forma que sea halógeno, ciano, amino, formilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆,

- 25 haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cianoalcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, tioalcoxi C₁-C₆, C₃-C₇-cicloalquil-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alcoxi-carbonil-C₁-C₆-alcoxi, N,N-di-C₁-C₆-alquilamino, N-(C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquil)-amino, amino-carbonil-C₁-C₆-alcoxi o hidroxilamina-C₁-C₆-alquilideno. Aún más preferiblemente, Y se elige de forma que sea flúor, cloro, ciano, amino, formilo, etilo, metoxi, etoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, halometoxi, cianometoxi, tiometoxi, metoxi-etoxi, hidroxilamina-metilideno o benzamida.

30

Más preferiblemente, la presente descripción se refiere a un compuesto de fórmula general (I) tal como se define anteriormente en el cual

• X se elige de forma que sea hidrógeno, flúor, cloro, hidroxilo, ciano, metoxi, fluorometoxi, clorometoxi, difluorometoxi o diclorometoxi; y

35

• Y se elige de forma que sea halógeno, ciano, amino, formilo, etilo, metoxi, etoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, halometoxi, cianometoxi, tiometoxi, metoxi-etoxi, hidroxilamina-metilideno o benzamida.

Ejemplos adecuados de compuestos de acuerdo con la presente invención incluyen los siguientes derivados del tetrazol:

40

- 2-{2-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il]fenil}fenil;
- 5-[2-(2-Etoxifenil)fenil]-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3,4-tetrazol;
- 1-(2-Fluorofenil)-5-[2-[2-(2-metoxietoxi)fenil]fenil]-1H-1,2,3,4-tetrazol;
- 45 • 5-[2-[2-(Difluorometoxi)fenil]fenil]-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3,4-tetrazol;
- 1-(2-Fluorofenil)-5-(2-fenilfenil)-1H-1,2,3,4-tetrazol;
- 5-[2-[2-(Ciclopropilmetoxi)fenil]fenil]-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3,4-tetrazol;
- 2-(2-[2-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il]fenil]fenoxi)acetoneitrilo;
- metil 2-(2-[2-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il]fenil]fenoxi)acetato;
- 50 • 1-(2-Fluorofenil)-5-[2-[2-(propan-2-iloxi)fenil]fenil]-1H-1,2,3,4-tetrazol;
- 5-[2-[2-(Fluorometoxi)fenil]fenil]-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3,4-tetrazol;
- 1-(2-Fluorofenil)-5-[2-(2-metoxifenil)fenil]-1H-1,2,3,4-tetrazol;
- 1-(2-Fluorofenil)-5-[2-[2-(metiltio)fenil]fenil]-1H-1,2,3,4-tetrazol;
- 1-(2-Fluorofenil)-5-[2-[2-(trifluorometoxi)fenil]fenil]-1H-1,2,3,4-tetrazol;
- 55 • 1-(2-Fluorofenil)-5-[2-[2-(metoximetoxi)fenil]fenil]-1H-1,2,3,4-tetrazol;
- 2-(2-[2-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il]fenil]fenoxi)acetamida;
- 1-(2-Fluorofenil)-5-[2-(2-metilfenil)fenil]-1H-1,2,3,4-tetrazol;

- 5-[2-(2-Etilfenil)fenil]-1-(2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3,4-tetrazol;
- 2-{2-[1-(2-Fluorofenil)-1*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-il]fenil}benzaldehído;
- 1-(2-Fluorofenil)-5-[2-[2-(trifluorometil)fenil]fenil]-1*H*-1,2,3,4-tetrazol;
- 5-[2-(2-Bromofenil)fenil]-1-(2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3,4-tetrazol;
- 5 • 5-[2-(2-Clorofenil)fenil]-1-(2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3,4-tetrazol;
- 1-(2-Fluorofenil)-5-[2-(2-fluorofenil)fenil]-1*H*-1,2,3,4-tetrazol;
- 2-{2-[1-(2-Fluorofenil)-1*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-il]fenil}-*N,N*-dimetilanimilina;
- 2-{2-[1-(2-Fluorofenil)-1*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-il]fenil}anilina; 1-(2-Fluorofenil)-5-[2-[2-(metoximetil)fenil]fenil]-1*H*-1,2,3,4-tetrazol;
- 10 • (2-{2-[1-(2-Fluorofenil)-1*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-il]fenil}fenil)metanol;
- (*E*)-*N*[(2-{2-[1-(2-Fluorofenil)-1*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-il]fenil}fenil)metilideno]hidroxilamina;
- 2-{2-[1-(2-Fluorofenil)-1*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-il]fenil}benzonitrilo;
- 5-{2-[2-(Difluorometil)fenil]fenil}-1-(2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3,4-tetrazol;
- 5-{2-[2-(Fluorometil)fenil]fenil}-1-(2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3,4-tetrazol;
- 15 • 2-{2-[1-(2-Fluorofenil)-1*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-il]fenil}-*N*-(2-metoxietil)anilina;
- 1-(2-Clorofenil)-5-[2-(2-fluorofenil)fenil]-1*H*-1,2,3,4-tetrazol;
- 1-(2-Clorofenil)-5-[2-(2-metoxifenil)fenil]-1*H*-1,2,3,4-tetrazol;
- 1-(2-Metoxifenil)-5-[2-(2-metoxifenil)fenil]-1*H*-1,2,3,4-tetrazol;
- 2-{5-[2-(2-Metoxifenil)fenil]-1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il}fenol;
- 20 • 5-[2-(2-Fluorofenil)fenil]-1-(2-metoxifenil)-1*H*-1,2,3,4-tetrazol;
- 2-{5-[2-(2-Metoxifenil)fenil]-1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il}benzonitrilo;
- 1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-5-[2-(2-fluorofenil)fenil]-1*H*-1,2,3,4-tetrazol;
- 1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-5-[2-(2-metoxifenil)fenil]-1*H*-1,2,3,4-tetrazol;
- 2-(5-{2-[2-(Difluorometoxi)fenil]fenil}-1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)benzonitrilo; y
- 25 • 1-fenil-5-(2-fenilfenil)-1*H*-1,2,3,4-tetrazol.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden preparar de acuerdo con cualquier procedimiento convencional de síntesis química conocido por los expertos en la materia. Los materiales de partida para los procedimientos descritos en la presente solicitud son conocidos o se pueden preparar mediante procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la materia a partir de productos químicos comercialmente disponibles.

Los productos finales de las reacciones descritas en el presente documento se pueden aislar mediante técnicas convencionales tales como extracción, cristalización, destilación o cromatografía.

35 La presente descripción también se refiere a una composición farmacéutica que comprende, como un ingrediente activo, una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (I) como se describe anteriormente. Preferiblemente, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente descripción contiene de 0,5 a 2000 mg de un compuesto de fórmula (I) como se describe anteriormente.

40 La presente descripción también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (I) asociado a uno o más inmunosupresores conocidos o al ácido 5-amino salicílico para el tratamiento o alivio de una enfermedad, trastorno o estado relacionado con una disfunción del sistema inmune, o para obtener la supresión inmune. Ejemplos de inmunosupresores para combinar con los compuestos de fórmula (I) incluyen anfotericina, budesonida, busulfano, 45 co-trimoxazol, clorambucilo, factores estimulantes de colonias, corticosteroides, ciclofosfamida, fluconazol, ácido folínico, ganciclovir, inmunoglobulinas antilinfocitos, inmunoglobulinas normales, metotrexato, metilprednisolona, octreotida, oxpentifilina, tacrolimus (FK506), talidomida, zolimomab aritox y los inhibidores de calcineurina (inhibidores de la proteína fosfatasa 2B), en concreto ciclosporina.

50 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente descripción se pueden formular en cualquiera de sus formas generalmente usadas en el campo farmacéutico. Como ejemplo, estas pueden incluir vectores farmacéuticos tales como sales o electrolitos, sales de ácido ascórbico, agua o soluciones tampón, soluciones coloidales, sustancias basadas en celulosa, polietileno glicol, poliácridatos, ceras, proteínas o cualquier otra sustancia capaz de disolver o hacer que el compuesto activo esté disponible para su acción terapéutica.

55 Las composiciones de la presente descripción se pueden administrar de forma inyectable o mediante vía oral o parenteral, mediante vía nasal en forma de spray, mediante vía rectal o vaginal, mediante implantación de un

reservorio o dispensador o de cualquier otra forma usada en el campo farmacéutico.

Las formas inyectables de estas composiciones pueden ser suspensiones acuosas u oleosas. Estas suspensiones se pueden formular de acuerdo con cualquier procedimiento usado en este campo usando disolventes o diluyentes no tóxicos tales como 1,3-butanediol, por ejemplo. Entre los disolventes aceptables, es posible usar agua, soluciones tampón, soluciones de Ringer o soluciones de sales isotónicas. Otros diluyentes aceptables pueden estar formados por mono o diglicéridos sintéticos, alcoholes de cadena larga o dispersantes, tales como carboximetil celulosa o cualquier otro diluyente o emulsificante usado en la formación de suspensiones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas de la presente descripción administradas mediante vía oral pueden estar en forma de cápsulas, comprimidos o suspensiones acuosas o en forma de emulsiones. Estas formulaciones pueden contener posiblemente compuestos químicos previstos para atenuar o mejorar el sabor.

Las composiciones farmacéuticas de la presente descripción se pueden administrar en forma de supositorios mezclando el producto con un excipiente no irritante y no alergénico, sólido a temperatura ambiente y líquido a la temperatura rectal para liberar el compuesto activo. Tales formulaciones pueden usar, por ejemplo, cera de abeja, polietilén glicoles o manteca de cacao.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente descripción es útil para su uso en el tratamiento, alivio y/o prevención de trastornos inflamatorios crónicos. Dicha composición, de hecho, permite la modulación del canal de potasio. Por consiguiente, la presente descripción también se refiere a una composición farmacéutica como se definió anteriormente para su uso para el tratamiento, alivio y/o prevención de trastornos inflamatorios crónicos. Ejemplos de trastornos inflamatorios crónicos incluyen la enfermedad inflamatoria de bowel (EIB) que incluye la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC), artritis reumatoide (AR), esclerosis múltiple (EM) y asma.

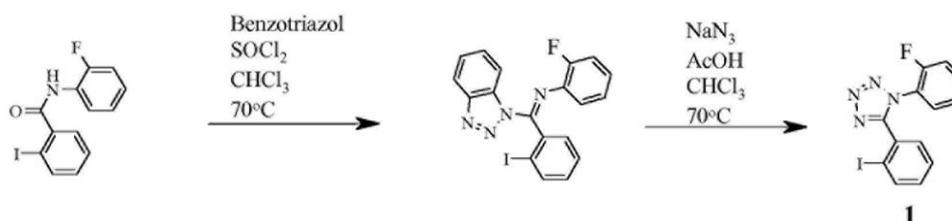
La presente descripción se refiere además al uso de un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente para la preparación de un medicamento para el tratamiento, alivio y/o prevención de trastornos inflamatorios crónicos. La presente descripción también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente para la preparación de un medicamento para el tratamiento, alivio y/o prevención de la enfermedad inflamatoria de bowel (EIB) que incluye la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC), artritis reumatoide (AR), esclerosis múltiple (EM) y asma.

Finalmente, la presente descripción se refiere además a los compuestos de la invención para su uso en un procedimiento de tratamiento, alivio y/o prevención de trastornos inflamatorios crónicos, comprendiendo dicho procedimiento la administración a un individuo de un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente. La presente descripción también se refiere a los compuestos de la invención para su uso en un procedimiento de tratamiento, alivio y/o prevención de la enfermedad inflamatoria de bowel (EIB) que incluye la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC), artritis reumatoide (AR), esclerosis múltiple (EM) y asma, comprendiendo dicho procedimiento la administración a un individuo de un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente.

Los ejemplos que no se encuentren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas no forman parte de la invención.

Ejemplo 1 - Procedimientos para preparar compuestos de acuerdo con la presente descripción

Ejemplo 1.1 - Procedimiento para preparar 1-(2-fluorofenil)-5-(2-yodofenil)-1H-1,2,3,4-tetrazol (compuesto 1)



A una disolución de *N*-(2-fluorofenil)-2-yodobenzamida (10 g) en cloroformo (80 ml) se añadieron cloruro de tionilo (5,4 ml) y benzotriazol (14,1 g) y la mezcla de reacción se calentó en un tubo a presión a 70°C. Después de 20 horas la mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con etil acetato (250 ml*3). La capa orgánica se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio al 10% (75 ml*3), agua (100 ml) y solución salina (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto intermedio

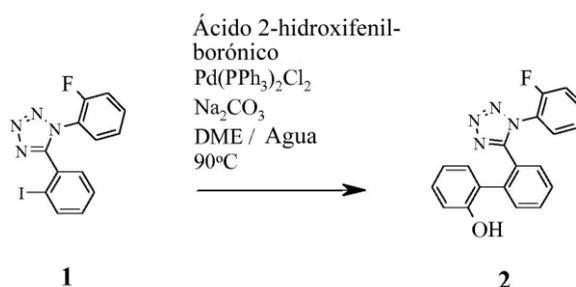
benzotriazolil (14 g) como una goma marrón.

A una disolución de 10 g de este material en cloroformo (100 ml) se añadió azida de sodio (5,9 g) seguida de ácido acético (2,6 ml) lo que da como resultado un precipitado blanco turbio. La mezcla de reacción se calentó a 60°C.

- 5 Después de 48 horas la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para eliminar el ácido acético. El residuo se diluyó con cloroformo (350 ml), se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio al 10% (50 ml*3) y solución salina (50 ml*3).

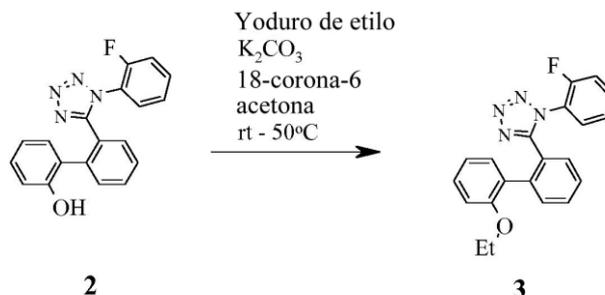
- La fase orgánica se secó entonces sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 10,2 g de una goma amarilla que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 230-400, eluyente: CHCl₃) para proporcionar el deseado 1-(2-fluorofenil)-5-(2-yodofenil)-1*H*-1,2,3,4-tetrazol (1) como un sólido blanquecino (7,8 g, 90%).

15 **Ejemplo 1.2 - Procedimiento para preparar 2-[2-(2-Fluorofenil)-1*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-il]fenil}fenol (Compuesto 2)**



- A una disolución de **1** (1 g) y ácido 2-hidroxifenilborónico (753 mg) en una mezcla de 1,2 dimetoxietano (12 ml) y agua (4 ml) se añadió carbonato de sodio (724 mg). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 min y, a continuación, se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (96 mg). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 3 h y a temperatura ambiente durante 41 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con cloroformo (50 ml*3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el fenol acoplado como una goma negra (1,1 g) que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 230-400, eluyente: MeOH al 3% en cloroformo) para proporcionar **2** como un sólido blanquecino (580 mg, 64%, TF = 209,9-211,2°C; MH⁺(hallado) = 333,11466, MH⁺(calc) = 333,114619).

30 **Ejemplo 1.3 - Procedimiento para preparar 5-[2-(2-Etoxfenil)fenil]-1-(2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3,4-tetrazol (Compuesto 3)**



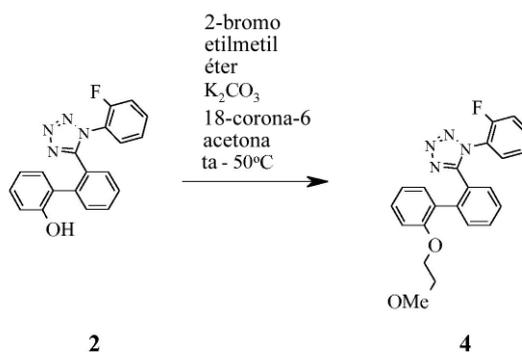
- A una disolución de **2** (300 mg) en acetona (10 ml) se añadieron carbonato de potasio (312 mg) y 18-corona-6 (24 mg). La mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió una disolución de yodoetano (0,14 ml) en acetona (5 ml). Tras la finalización de la adición la mezcla de reacción se agitó con un calentamiento lento hasta ta. Después de 14 horas la mezcla de reacción se enfrió de nuevo hasta 0°C y se añadió una disolución de yodoetano (0,07 ml) en acetona (5 ml). Tras la finalización de la adición la mezcla de reacción se agitó con un calentamiento lento hasta ta.

- 40 La mezcla de reacción se calentó a 50°C. Después de 24 horas la mezcla de reacción se concentró a presión

reducida para eliminar la acetona y el residuo se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con etil acetato (3*50 ml).

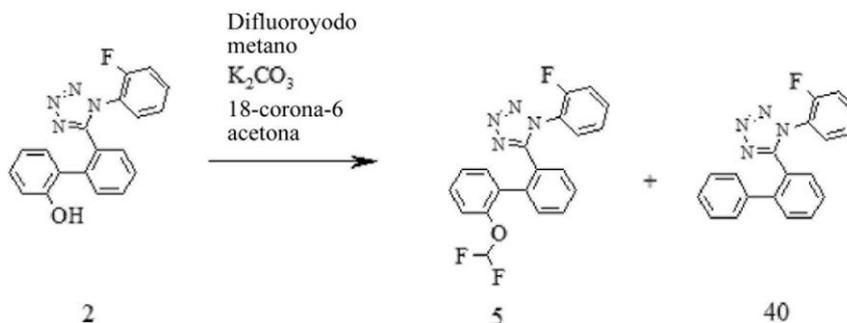
La capa orgánica combinada se lavó con solución salina (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar una goma incolora (290 mg) que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 230-400, eluyente: etil acetato al 8% en hexano) para proporcionar el etil éter **3** como un sólido blanquecino (135 mg, 42%, TF = 133,2-134,8°C; MH⁺(hallado) = 361,14645, MH⁺(calc) = 361,145919).

Ejemplo 1.4 - Procedimiento para preparar 1-(2-Fluorofenil)-5-{2-[2-(2-metoxietoxi)fenil]fenil}-1H-1,2,3,4-tetrazol (Compuesto 4)

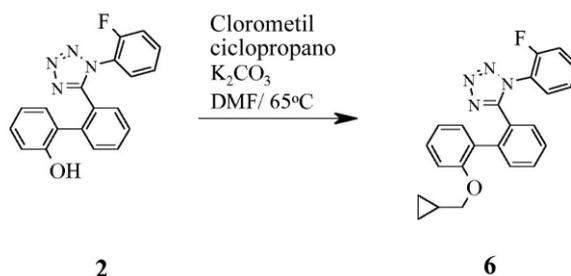


El compuesto **4** se preparó con un rendimiento del 67% como un sólido blanco (TF = 76,6-78,1°C; MH⁺(hallado) = 391,15657, MH⁺(calc) = 391,156484) a partir de **2** de una forma similar a la del Compuesto **3**, usando 2-bromo etilmetil éter.

Ejemplo 1.5 - Procedimiento para preparar 5-{2-[2-(Difluorometoxi)fenil]fenil}-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3,4-tetrazol (Compuesto 5) y 1-(2-Fluorofenil)-5-(2-fenilfenil)-1H-1,2,3,4-tetrazol (Compuesto 40)

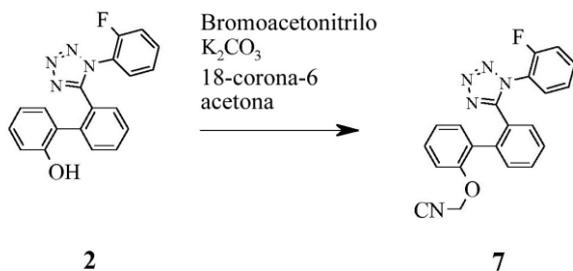


El compuesto **5** se preparó con un rendimiento del 69% como un sólido blanquecino (TF = 88-90°C; MH⁺(hallado) = 383,11189, MH⁺(calc) = 383,111425) a partir de **2** de una forma similar a la del Compuesto **3**, usando difluoroyodometano. El compuesto **40** se aisló como una muy pequeña cantidad de producto secundario (1%) en una preparación a gran escala de **5** usando **2** y freón en propanol que contenía hidróxido de sodio al 5% ac.

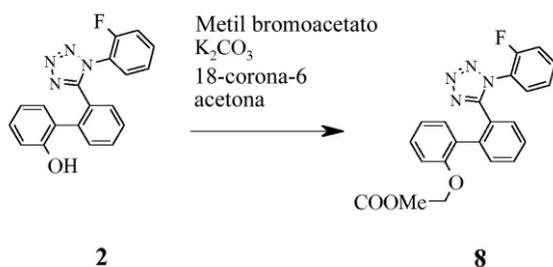
Ejemplo 1.6 - Procedimiento para preparar 5-{2-[2-(Ciclopropilmetoxi)fenil]fenil}-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3,4-tetrazol (Compuesto 6)

5

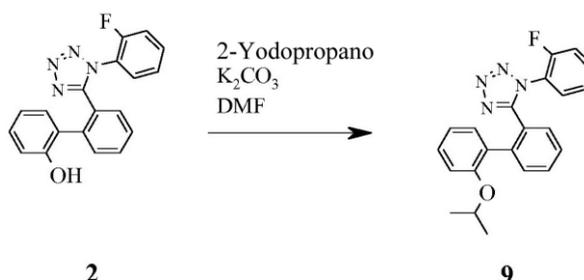
El compuesto **6** se preparó con un rendimiento del 57% como un sólido amarillo claro (TF = 120,3-121,7°C; MH⁺(hallado) = 387,16241, MH⁺(calc) = 387,161569) a partir de **2** de una forma similar a la del Compuesto **3**, usando clorometilciclopropano.

10 Ejemplo 1.7 - Procedimiento para preparar 2-(2-{2-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il]fenil}fenoxi)acetonitrilo (Compuesto 7)

15 El compuesto **7** se preparó con un rendimiento del 77% como un sólido blanquecino (TF = 125,2-127,1°C; MH⁺(hallado) = 372,12597, MH⁺(calc) = 372,125518) a partir de **2** de una forma similar a la del Compuesto **3**, usando bromoacetonitrilo.

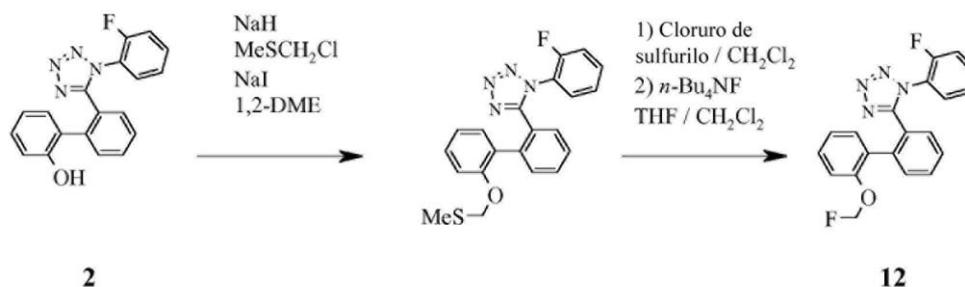
20 Ejemplo 1.8 - Procedimiento para preparar Metil 2-(2-{2-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il]fenil}fenoxi)acetato (Compuesto 8)

25 El compuesto **8** se preparó con un rendimiento del 79% como un sólido blanco (TF = 165,1-166,8°C; MH⁺(hallado) = 405,13449, MH⁺(calc) = 405,135749) a partir de **2** de una forma similar a la del Compuesto **3**, usando bromoacetato.

Ejemplo 1.9 - Procedimiento para preparar 1-(2-Fluorofenil)-5-{2-[2-(propan-2-iloxi)fenil]fenil}-1H-1,2,3,4-tetrazol (Compuesto 9)

5

El compuesto **9** se preparó con un rendimiento del 75% como un sólido marrón (TF = 128,4-129,6°C; MH⁺(hallado) = 375,16299, MH⁺(calc) = 375,161569) a partir de **2** de una forma similar a la del Compuesto **3**, usando 2-yodopropano.

10 Ejemplo 1.10 - Procedimiento para preparar 5-{2-[2-(Fluorometoxi)fenil]fenil}-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3,4-tetrazol (Compuesto 12)

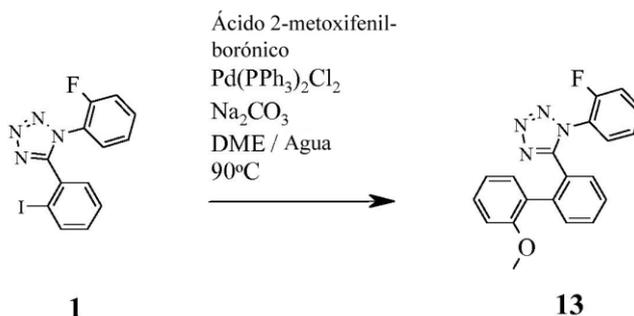
15 A una suspensión de hidruro de sodio (181 mg) en 1,2-dimetoxietano (25 ml) se añadió el Compuesto (**2**) (1 g) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a 0°C. Después de 15 minutos se añadieron sulfuro de clorometil metilo (0,38 ml) seguido de yoduro de sodio (45 mg) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó con un calentamiento lento hasta ta. Después de 14 horas, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada (75 ml). El producto se extrajo entonces con diclorometano (100 ml*3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 ml) y solución salina (50 ml), se

20 secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar el crudo correspondiente (metil)metil éter como una goma marrón (1,32 g). A 1 gramo de este producto crudo en diclorometano (25 ml) se añadió cloruro de sulfurilo (0,32 ml) a 0°C. Tras la finalización de la adición la mezcla de reacción se agitó con un calentamiento lento hasta ta. Después de 1,5 horas, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada (75 ml). El producto se extrajo entonces con diclorometano (100 ml*3). La capa orgánica combinada se

25 secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio crudo clorometil éter como una goma marrón (1,2 g) que se disolvió en diclorometano (25 ml) y se trató con una disolución 1M de fluoruro de tetrabutolamonio en THF (2,3 ml) a 0°C. Tras la finalización de la adición, la mezcla de reacción se agitó con un calentamiento lento hasta ta. Después de 2,5 horas, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada (75 ml). El producto crudo se extrajo entonces con diclorometano (100 ml*3). La capa orgánica

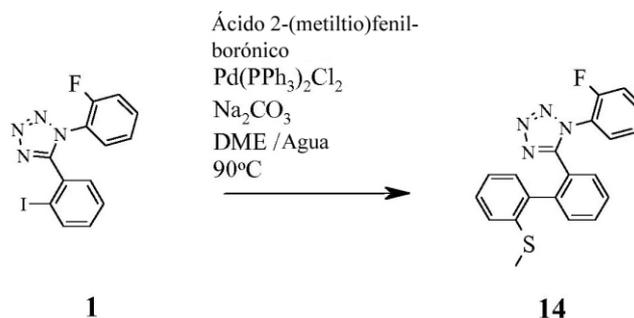
30 combinada se lavó con solución salina (75 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar una goma marrón (1,4 g) que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 230-400, eluyente: etilacetato al 8% en hexano) para proporcionar una goma amarillenta (460 mg) que se disolvió en una mezcla de dietil éter:hexano (1:1,2 ml). El sólido blanquecino formado se filtró, se lavó con hexano y se secó al vacío para proporcionar el fluorometil éter deseado (**12**) (412 mg, 43%, rendimiento). (TF = 88,8-

35 90,1°C; MH⁺(hallado) = 365,12112, MH⁺(calc) = 365,120847).

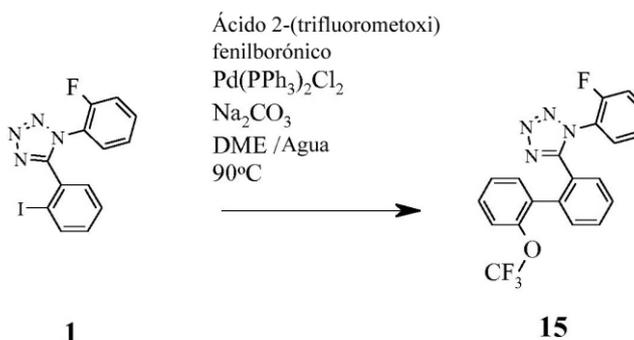
Ejemplo 1.11 - Procedimiento para preparar 1-(2-Fluorofenil)-5-[2-(2-metoxifenil)fenil]-1H-1,2,3,4-tetrazol (Compuesto 13)

5

El compuesto **13** se preparó con un rendimiento del 52% como un sólido blanco (TF = 123,3-124,8°C; MH⁺(hallado) = 347,12944, MH⁺(calc) = 347,130269) a partir de **1** de una forma similar a la del Compuesto **2**, usando ácido 2-metoxifenilborónico.

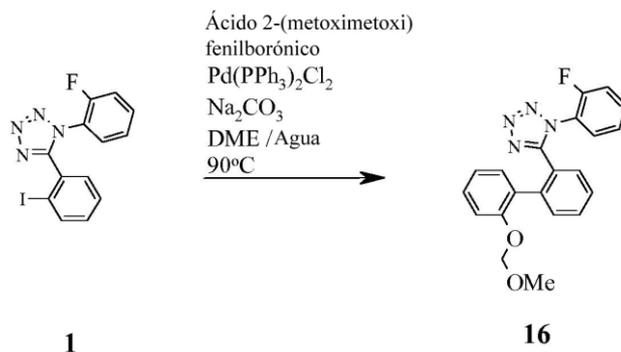
10 Ejemplo 1.12 - Procedimiento para preparar 1-(2-Fluorofenil)-5-[2-(2-(metiltio)fenil)fenil]-1H-1,2,3,4-tetrazol (Compuesto 14)

15 El compuesto **14** se preparó con un rendimiento del 62% como un sólido blanco (TF = 127,2-129,1°C; MH⁺(hallado) = 363,10696, MH⁺(calc) = 363,107425) a partir de **1** de una forma similar a la del Compuesto **2**, usando ácido 2-(metiltio)fenilborónico.

20 Ejemplo 1.13 - Procedimiento para preparar 1-(2-Fluorofenil)-5-[2-(2-(trifluorometoxi)fenil)fenil]-1H-1,2,3,4-tetrazol (Compuesto 15)

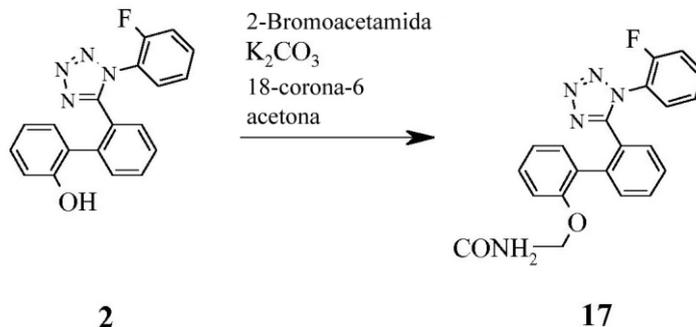
El compuesto **15** se preparó con un rendimiento del 37% como un sólido blanquecino (TF = 107,2-108,8°C; MH⁺(hallado) = 401,10176, MH⁺(calc) = 401,102003) a partir de **1** de una forma similar a la del Compuesto **2**, usando ácido 2-(trifluorometoxi) fenil-borónico.

5 **Ejemplo 1.14 - Procedimiento para preparar 1-(2-Fluorofenil)-5-{2-[2-(metoximetoxi)fenil]fenil}-1H-1,2,3,4-tetrazol (Compuesto 16)**

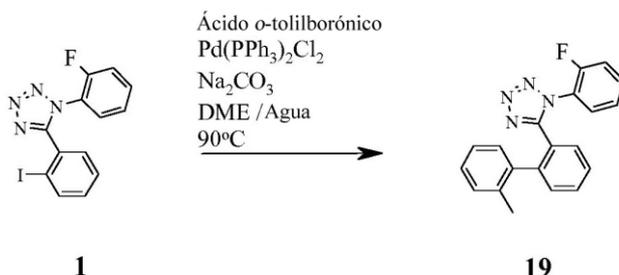


10 El compuesto **16** se preparó con un rendimiento del 82% como un sólido blanquecino (TF = 120,1-121,2°C; MH⁺(hallado) = 399,12361, MH⁺(calc) = 399,122804) a partir de **1** de una forma similar a la del Compuesto **2**, usando ácido 2-(metoximetoxi) fenilborónico.

15 **Ejemplo 1.15 - Procedimiento para preparar 2-(2-{2-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il]fenil}fenoxy)acetamida (Compuesto 17)**

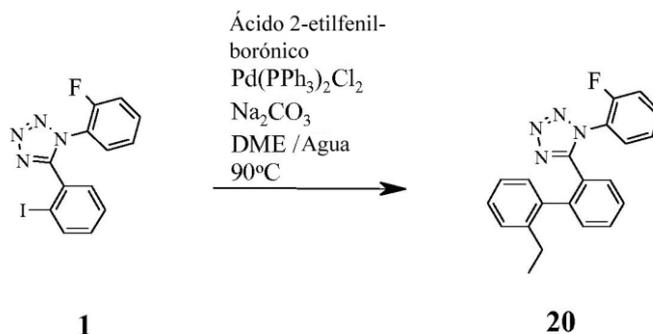


20 El compuesto **17** se preparó con un rendimiento del 37% como un sólido blanquecino (TF = 174,4-176,2°C; MH⁺(hallado) = 390,13646, MH⁺(calc) = 390,136083) a partir de **2** de una forma similar a la del Compuesto **3**, usando 2-bromoacetamida.

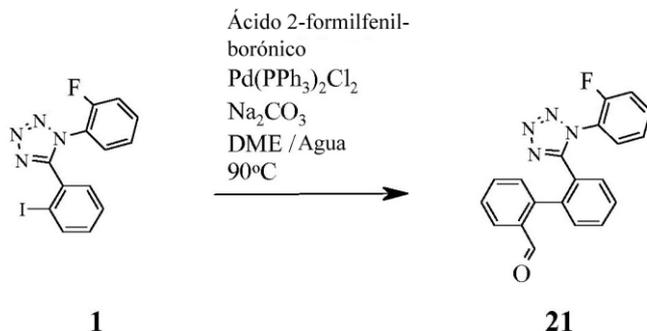
Ejemplo 1.16 - Procedimiento para preparar 1-(2-Fluorofenil)-5-[2-(2-metilfenil)fenil]-1H-1,2,3,4-tetrazol (Compuesto 19)

5

El compuesto **19** se preparó con un rendimiento del 35% como un sólido blanquecino (TF = 129,5-130,9°C; MH⁺(hallado) = 331,13559, MH⁺(calc) = 331,135354) a partir de **1** de una forma similar a la del Compuesto **2**, usando ácido o-tolilborónico.

10 Ejemplo 1.17 - Procedimiento para preparar 5-[2-(2-Etilfenil)fenil]-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3,4-tetrazol (Compuesto 20)

15 El compuesto **20** se preparó con un rendimiento del 30% como un sólido blanquecino (TF = 118,2-119,6°C; MH⁺(hallado) = 345,15129, MH⁺(calc) = 345,151004) a partir de **1** de una forma similar a la del Compuesto **2**, usando ácido 2-etilfenilborónico.

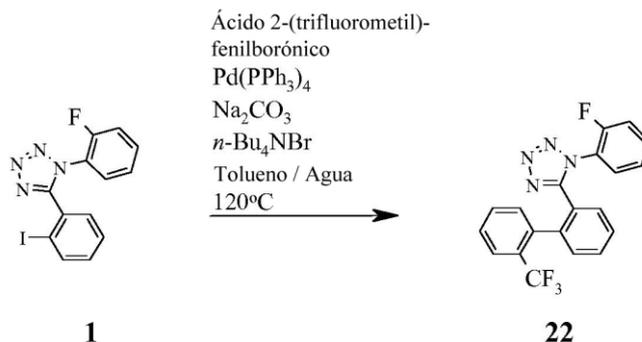
20 Ejemplo 1.18 - Procedimiento para preparar 2-[2-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il]fenil]benzaldehído (Compuesto 21)

25 El compuesto **21** se preparó con un rendimiento del 74% como un sólido blanquecino (TF = 148,2-149,2°C; MH⁺(hallado) = 345,11457, MH⁺(calc) = 345,114619) a partir de **1** de una forma similar a la del Compuesto **2**, usando

ácido 2-etilfenilborónico.

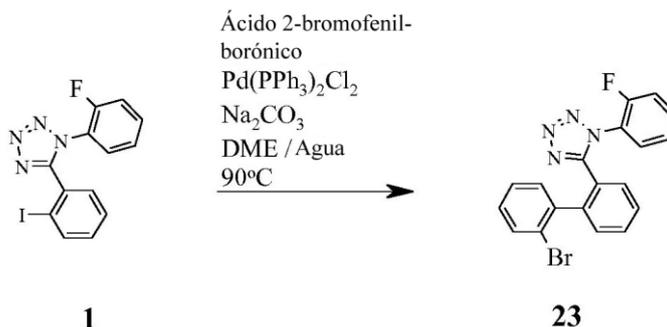
Ejemplo 1.19 - Procedimiento para preparar 1-(2-Fluorofenil)-5-[2-[2-(trifluorometil)fenil]fenil]-1H-1,2,3,4-tetrazol (Compuesto 22)

5



El compuesto **22** se preparó con un rendimiento del 9% como un sólido blanquecino (TF = 97,3-99,8°C; MH^+ (hallado) = 385,10701, MH^+ (calc) = 385,107088) a partir de **1** de una forma similar a la del Compuesto **2**, usando ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico.

Ejemplo 1.20 - Procedimiento para preparar 5-[2-(2-Bromofenil)fenil]-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3,4-tetrazol (Compuesto 23)

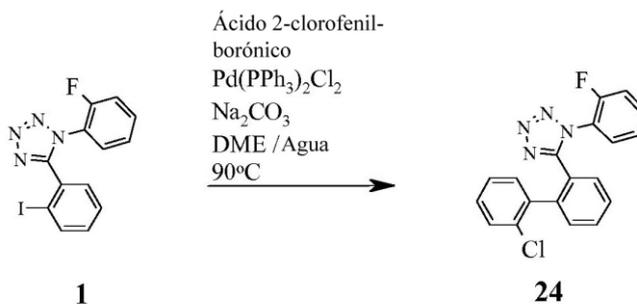


15

El compuesto **23** se preparó con un rendimiento del 66% como un sólido blanquecino (TF = 81,6-83,5°C; MH^+ (hallado) = 395,02985, MH^+ (calc) = 395,030217) a partir de **1** de una forma similar a la del Compuesto **2**, usando ácido 2-bromofenilborónico.

20

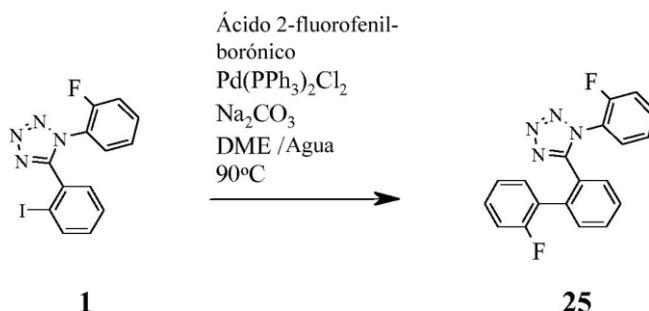
Ejemplo 1.21 - Procedimiento para preparar 5-[2-(2-Clorofenil)fenil]-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3,4-tetrazol (Compuesto 24)



El compuesto **24** se preparó con un rendimiento del 36% como un sólido blanco (TF = 102,5-103,7°C; MH⁺(hallado) = 351,08082, MH⁺(calc) = 351,080732) a partir de **1** de una forma similar a la del Compuesto **2**, usando ácido 2-clorofenilborónico.

5

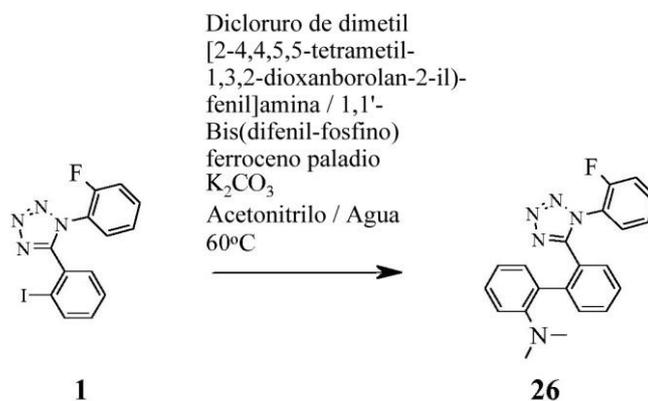
Ejemplo 1.22 - Procedimiento para preparar 1-(2-Fluorofenil)-5-[2-(2-fluorofenil)fenil]-1H-1,2,3,4-tetrazol (Compuesto 25)



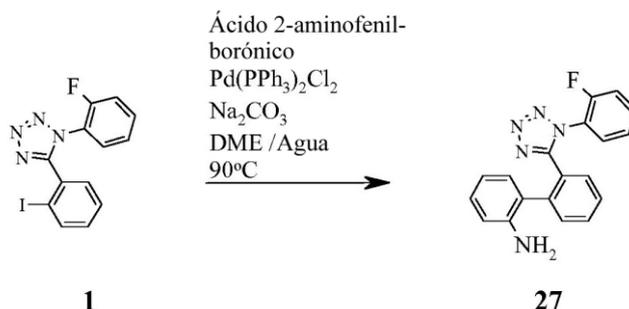
10

El compuesto **25** se preparó con un rendimiento del 60% como un sólido blanco (TF = 139,6-141,9°C; MH⁺(hallado) = 335,10986, MH⁺(calc) = 335,110282) a partir de **1** de una forma similar a la del Compuesto **2**, usando ácido 2-fluorofenilborónico.

15 Ejemplo 1.23 - Procedimiento para preparar 2-{2-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il]fenil}-N,N-dimetilanilina (Compuesto 26)

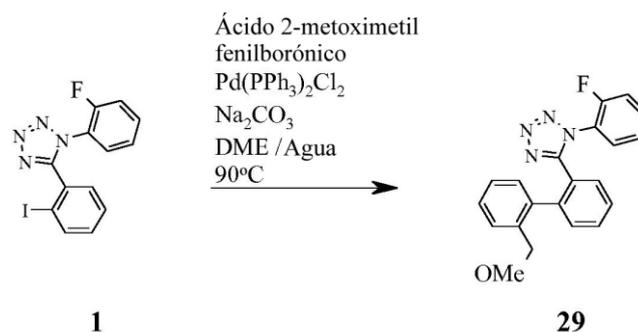


20 El compuesto **26** se preparó y se aisló como su sal hidrocloreto con un rendimiento del 18% como un sólido blanquecino (TF = 139,8-141,7°C; MH⁺(hallado) = 360,16183, MH⁺(calc) = 360,161903) a partir de **1** de una forma similar a la del Compuesto **2**, usando dimetil[2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil]amina.

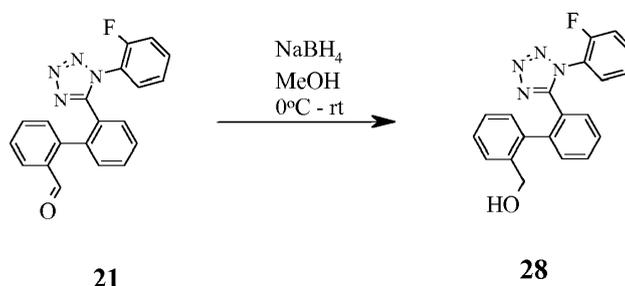
Ejemplo 1.24 - Procedimiento para preparar 2-[2-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il]fenil]anilina (Compuesto 27)

5

El compuesto **27** se preparó con un rendimiento del 60% como un sólido marrón (TF = 131,1-132,4°C; MH^+ (hallado) = 332,13062, MH^+ (calc) = 332,130603) a partir de **1** de una forma similar a la del Compuesto **2** usando ácido 2-aminofenilborónico.

10 Ejemplo 1.25 - Procedimiento para preparar 1-(2-Fluorofenil)-5-[2-[2-(metoximetil)fenil]fenil]-1H-1,2,3,4-tetrazol (Compuesto 29)

15 El compuesto **29** se preparó con un rendimiento del 32% como un sólido rojizo-marrón (TF = 88,4-89,9°C; MH^+ (hallado) = 361,14571, MH^+ (calc) = 361,145919) a partir de **1** de una forma similar a la del Compuesto **2**, usando ácido 2-metoximetilfenilborónico.

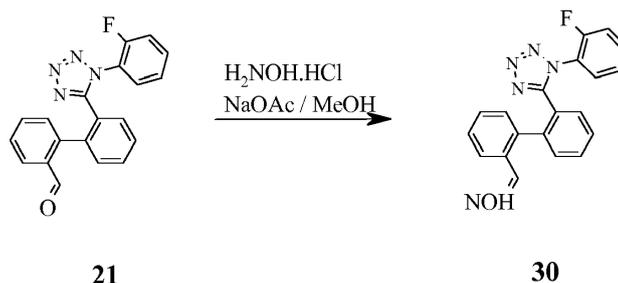
20 Ejemplo 1.26 - Procedimiento para preparar (2-[2-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il]fenil]fenil)metanol (Compuesto 28)

A una disolución de **21** (200 mg) en metanol (10 ml) se añadió borohidruro de sodio (33 mg) a 0°C. Tras la finalización de la adición la mezcla de reacción se agitó con un calentamiento lento hasta temperatura ambiente. Después de 5 horas la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el metanol. El residuo se

diluyó entonces con agua (25 ml), se extrajo con etilacetato (100 ml*3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar 210 mg de una goma blanquecina que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120, eluyente: etilacetato al 20% en hexano) para proporcionar el alcohol de bencilo deseado (**28**) como una goma blanquecina que solidificó después de un secado prolongado al vacío como un sólido blanquecino (150 mg, 74%, TF = 52,9-53,8°C C; MH⁺(hallado) = 347,13046, MH⁺(calc) = 347,130269).

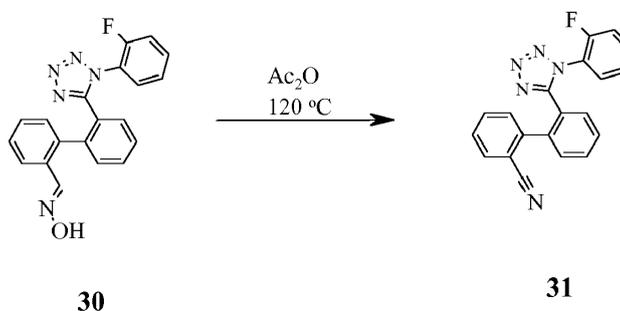
Ejemplo 1.27 - Procedimiento para preparar (E)-N-[2-{2-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il]fenil}fenil)metilideno]hidroxilamina (Compuesto 30)

10

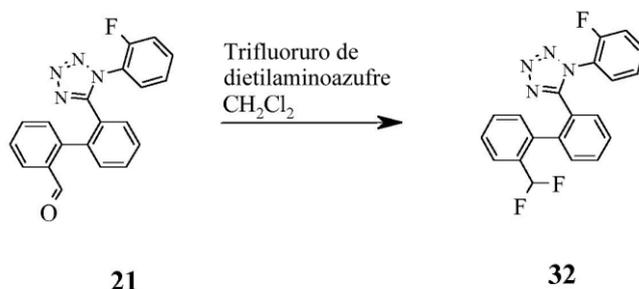


A una disolución de (**21**) en metanol (6 ml) se añadió acetato de sodio (43 mg) e hidrocloreuro de hidroxilamina (37 mg) y la mezcla de reacción resultante se agitó a TA. Después de 8 horas la mezcla de reacción se concentró para proporcionar un líquido gomoso amarronado que se disolvió en agua (50 ml) y se extrajo con etilacetato (3*50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar la oxima (**30**) como un sólido blanquecino (150 mg, 96%; MH⁺(hallado) = 360,12598, MH⁺(calc) = 360,125518).

Ejemplo 1.28 - Procedimiento para preparar 2-{2-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il]fenil}benzonitrilo (Compuesto 31)



Se calentó una disolución de **21** (23 g) en anhídrido acético (425 mL) durante 18 horas a 120°C en un tubo sellado. Su concentración proporcionó un líquido gomoso marrón que contenía algo del correspondiente aldehído (cpto **21**), que se podía eliminar de la mejor forma mediante tratamiento de una disolución del producto crudo en THF/metanol con borohidruro de sodio (para convertir el aldehído en el correspondiente alcohol bencílico más polar (cpto **28**), una extracción estándar y cromatografía (gel de sílice (malla 60-120), eluyente: metanol al 0,5% en cloroformo) para proporcionar el nitrilo **31** como un sólido blanquecino (12 g, 52%; TF = 161,9-163,8°C; MH⁺(hallado) = 342,11504, MH⁺(calc) = 342,114953).

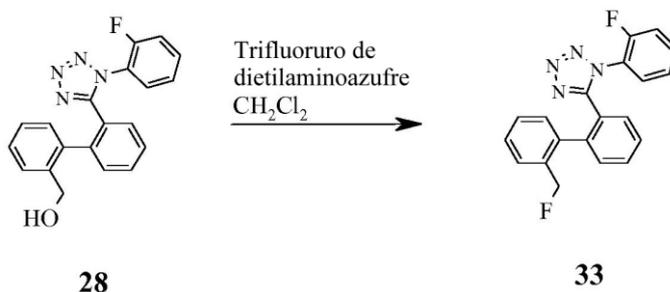
Ejemplo 1.29 - Procedimiento para preparar 5-{2-[2-(Difluorometil)fenil]fenil}-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3,4-tetrazol (Compuesto 32)

5

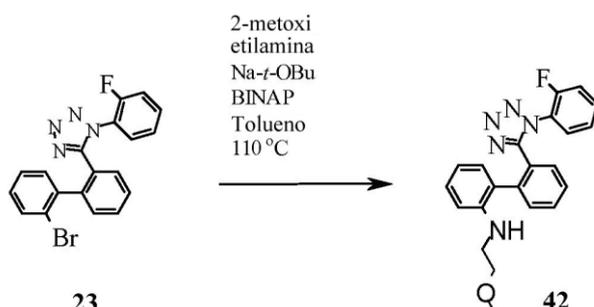
Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (187 mg) gota a gota a 0°C a una disolución de **21** (200 mg) en diclorometano (10 ml). Después de la adición la mezcla de reacción se dejó calentar hasta ta y después de 3 horas se diluyo con agua (30 ml), se extrajo con diclorometano (50 ml*3) se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar una goma amarilla que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120, eluyente: etil acetato al 8% en hexano) para proporcionar un sólido blanquecino (65 mg, 31%; TF = 120,2-121,4°C; MH⁺(hallado) = 367,11656, MH⁺(calc) = 367,11651).

Ejemplo 1.30 - Procedimiento para preparar 5-{2-[2-(Fluorometil)fenil]fenil}-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3,4-tetrazol (Compuesto 33)

15



A una disolución de **28** (220 mg) en diclorometano (10 ml) se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (205 mg) a 0°C. Después de la adición la mezcla de reacción se agitó con calentamiento lento hasta temperatura ambiente y después de 2 horas se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (75 ml*3). La capa orgánica combinada se lavó con solución salina (25 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar una goma amarillenta que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120, eluyente: etil acetato al 7% en hexano) para proporcionar **33** como un sólido blanquecino (41 mg, 18%; TF = 67,0-68,4°C; MH⁺(hallado) = 349,12555, MH⁺(calc) = 349,125932).

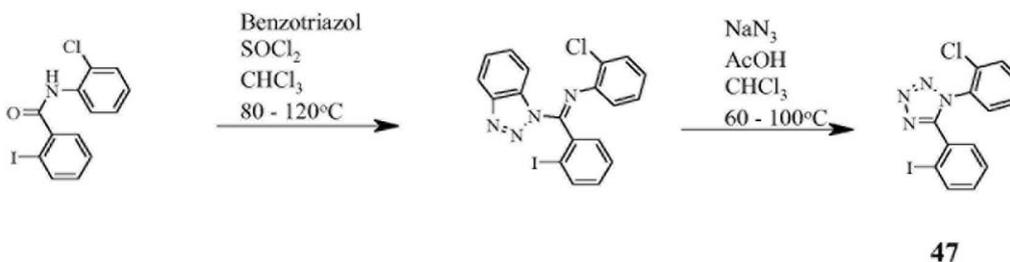
Ejemplo 1.31 - Procedimiento para preparar 2-{2-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il]fenil}-N-(2-metoxietil)anilina (Compuesto 42)

5

Se mezclaron **23** (300 mg), 2-metoxietilamina (228 mg), *tert*-butóxido de sodio (182 mg) y BINAP (24 mg) en tolueno (10 ml) en un tubo a presión. La mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. A continuación se añadió *tris*(dibencilidina acetona) dipaladio(0) (35 mg) en atmósfera de nitrógeno. El recipiente se secó herméticamente y la mezcla de reacción se calentó hasta 110°C. Después de 19 horas la mezcla de reacción cruda de un ensayo anterior de esta reacción a escala de 50 mg se combinó con la mezcla de reacción en cuestión y la mezcla combinada se concentró. El residuo obtenido se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (2*100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución salina (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró para proporcionar un material gomoso negro que se purificó mediante cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (malla 230-400, eluyente: etil acetato al 0-6% en hexano seguido de metanol). El eluyente con metanol se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para proporcionar 0,12 g de una goma incolora. Una segunda purificación mediante HPLC preparativa dio un sólido blanquecino (50 mg, 17%; TF = 90,2-91,8°C; MH⁺(hallado) = 390,17297, MH⁺(calc) = 390,172468).

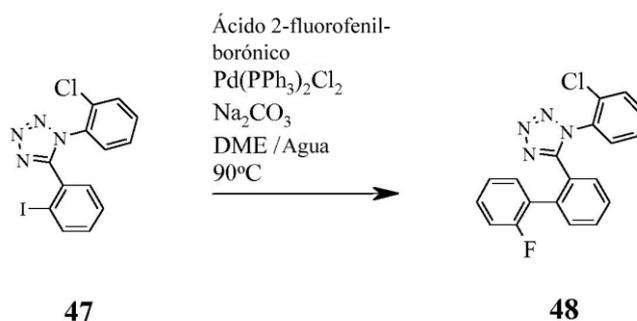
Ejemplo 1.32 - Procedimiento para preparar 1-(2-Clorofenil)-5-[2-(2-fluorofenil)fenil]-1H-1,2,3,4-tetrazol (Compuesto 48)

20



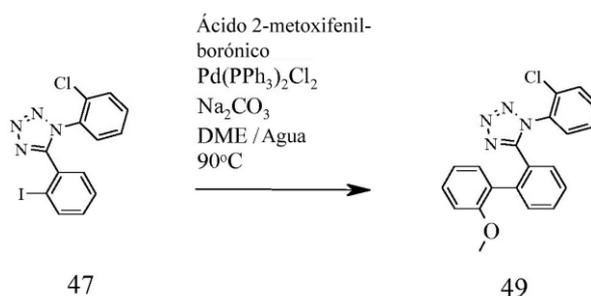
El producto intermedio **47** se preparó de acuerdo con el Esquema anterior, de forma similar a la del producto intermedio **1**.

25



El compuesto **48** se preparó con un rendimiento del 38% como un sólido blanco (TF = 117,8-119,2°C; MH⁺(hallado) = 351,08023, MH⁺(calc) = 351,080732) a partir de **47** de una forma similar a la del Compuesto **25**.

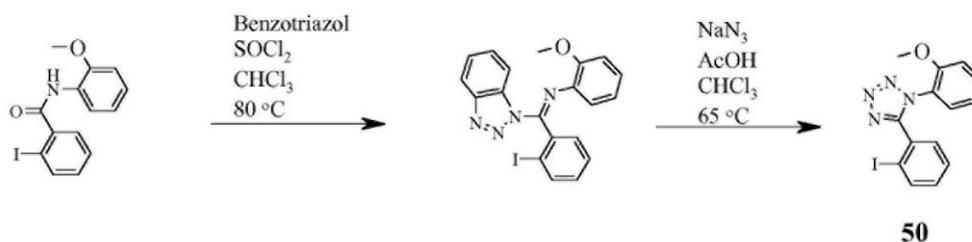
5 **Ejemplo 1.33 - Procedimiento para preparar 1-(2-Clorofenil)-5-[2-(2-metoxifenil)fenil]-1H-1,2,3,4-tetrazol (Compuesto 49)**



10 El compuesto **49** se preparó con un rendimiento del 43% como un sólido blanco (TF = 112,2-113,3°C; MH⁺(hallado) = 363,10007, MH⁺(calc) = 363,100719) a partir de **47** de una forma similar a la del Compuesto **13**.

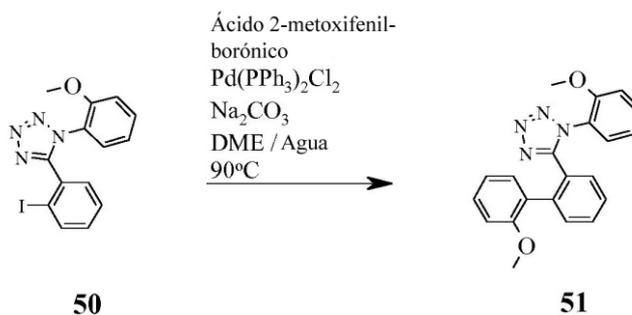
Ejemplo 1.34 - Procedimiento para preparar 1-(2-Metoxifenil)-5-[2-(2-metoxifenil)fenil]-1H-1,2,3,4-tetrazol (Compuesto 51)

15

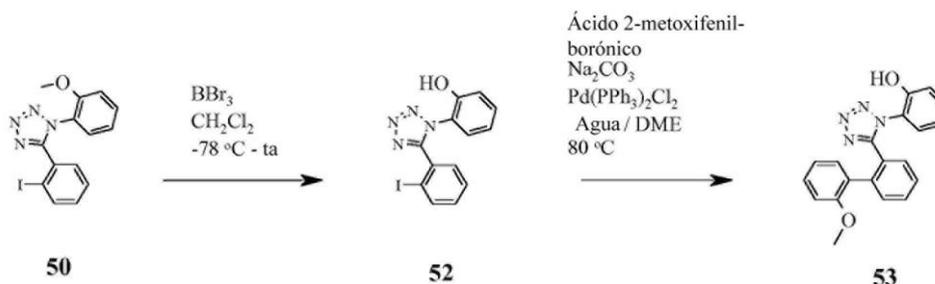


El producto intermedio **50** se preparó de acuerdo con el Esquema anterior, de forma similar a la del producto intermedio **1**.

20

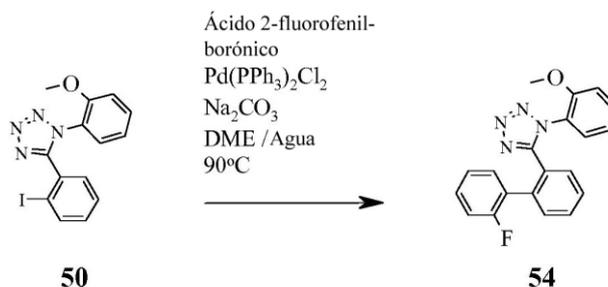


El compuesto **51** se preparó con un rendimiento del 58% como un sólido blanco (TF = 149,6-150,9°C; MH⁺(hallado) = 359,15012, MH⁺(calc) = 359,150256) a partir de **50** de una forma similar a la del Compuesto **13**.

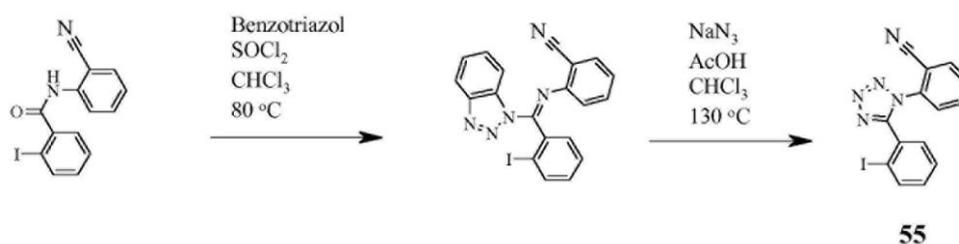
Ejemplo 1.35 - Procedimiento para preparar 2-{5-[2-(2-Metoxifenil)fenil]-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il}fenol (Compuesto 53)

5

A una disolución de **50** (700 mg) en diclorometano (20 ml) se añadió tribromuro de boro (2,0 ml) a -78°C . Después de la finalización de la adición la mezcla de reacción se agitó con calentamiento lento hasta temperatura ambiente y después de 2 horas se enfrió hasta -78°C , se añadieron otros 0,7 ml de tribromuro de boro y se continuó la agitación con calentamiento lento hasta ta. Después de 14 h se añadió metanol (20 ml) a la mezcla de reacción que se agitó durante otros 20 min a temperatura ambiente. A continuación la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se inactivó con una disolución saturada de cloruro de amonio (40 ml). Se extrajo el producto con etil acetato (3×100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución salina (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró para proporcionar un sólido amarronado que se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 230-400, eluyente: etil acetato al 20% en hexano) para proporcionar el producto intermedio **52** como un sólido blanco (0,60 g, 89%), que se usó para preparar **53** con un rendimiento del 39% como un sólido blanco (TF = 211,7-223,2 $^\circ\text{C}$; MH⁺(hallado) = 345,13495, MH⁺(calc) = 345,134606) de una forma similar a la del Compuesto **51**.

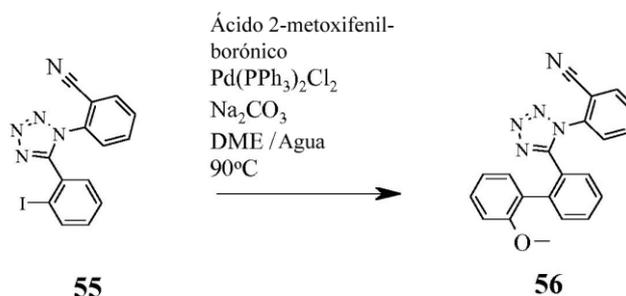
Ejemplo 1.36 - Procedimiento para preparar 5-[2-(2-Fluorofenil)fenil]-1-(2-metoxifenil)-1H-1,2,3,4-tetrazol (Compuesto 54)

El compuesto **54** se preparó con un rendimiento del 47% como un sólido blanco (TF = 133,6-134,9 $^\circ\text{C}$; MH⁺(hallado) = 347,13033, MH⁺(calc) = 347,130269) a partir de **50** de una forma similar a la del Compuesto **25**.

Ejemplo 1.37 - Procedimiento para preparar 2-[5-[2-(2-Metoxifenil)fenil]-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il]benzonitrilo (Compuesto 56)

5

El producto intermedio **55** se preparó de acuerdo con el Esquema anterior, de forma similar a la del producto intermedio **1**.

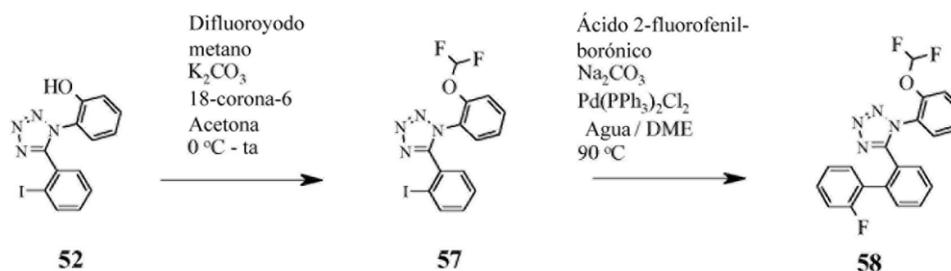


10

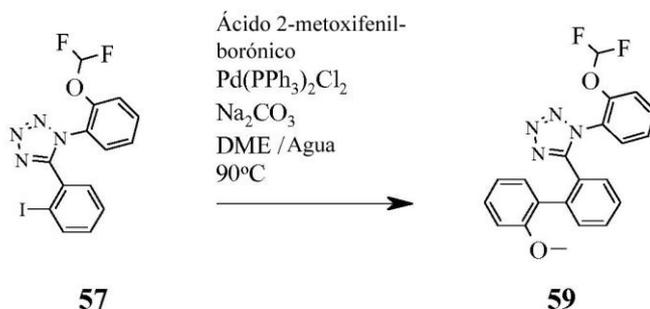
El compuesto **56** se preparó con un rendimiento del 47% como un sólido blanquecino (TF = 162,4-163,9°C; MH⁺(hallado) = 354,13532, MH⁺(calc) = 354,13494) a partir de **55** de una forma similar a la del Compuesto **13**.

Ejemplo 1.38 - Procedimiento para preparar 1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-5-[2-(2-fluorofenil)fenil]-1H-1,2,3,4-tetrazol (Compuesto 58)

15

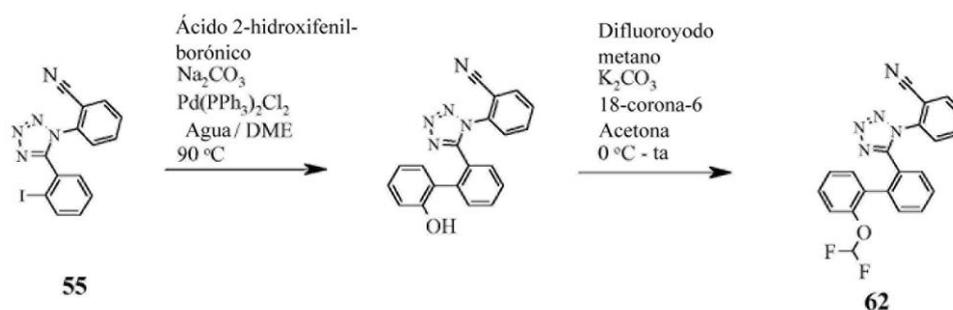


El compuesto **58** se preparó como un sólido amarillento (TF = 93,1-94,6°C; MH⁺(hallado) = 383,11142, MH⁺(calc) = 383,111425) en dos etapas a partir de **52** usando la metodología usada para preparar **5** a partir de **2** seguida de la metodología para preparar el Compuesto **25**.

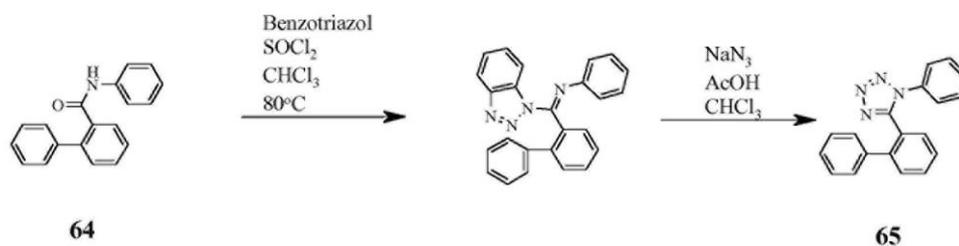
Ejemplo 1.39 - Procedimiento para preparar 1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-5-[2-(2-metoxifenil)fenil]-1*H*-1,2,3,4-tetrazol (Compuesto 59)

5

El compuesto **59** se preparó con un rendimiento del 89% como un sólido blanquecino (TF = 130,1-131,8°C; $\text{MH}^+(\text{hallado}) = 395,13195$, $\text{MH}^+(\text{calc}) = 395,131412$) a partir de **57** de una forma similar a la del Compuesto **13**.

Ejemplo 1.40 - Procedimiento para preparar 2-(5-[2-[2-(Difluorometoxi)fenil]fenil]-1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)benzonitrilo (Compuesto 62)

El compuesto **62** se preparó como un sólido blanquecino (TF = 138,1-140,8°C; $\text{MH}^+(\text{hallado}) = 390,11553$, $\text{MH}^+(\text{calc}) = 390,116096$) en dos etapas a partir de **55** usando la metodología usada para preparar **2** a partir de **1** seguida de la metodología para preparar el Compuesto **57** a partir del **52**.

Ejemplo 1.41 - Procedimiento para preparar 1-Fenil-5-(2-fenilfenil)-1*H*-1,2,3,4-tetrazol (Compuesto 65)

20

El compuesto **65** se preparó en dos etapas a partir de **64** como un sólido blanquecino (TF = 125,3-126,2°C; $\text{MH}^+(\text{hallado}) = 299,1309$, $\text{MH}^+(\text{calc}) = 299,129671$) de una forma similar a la del Compuesto **1**.

Ejemplo 2 - Actividad biológica del compuesto de acuerdo con la presente descripción - Caracterización *in vitro* de los inhibidores IK

El siguiente experimento determina la capacidad de un compuesto de ensayo de inhibir la actividad de los canales IK heterogéneamente expresados en células HEK293 humanas y se usó como el cribado primario. La capacidad se determina como la inhibición en tanto por ciento de la actividad inducida por la adición del ionóforo de Ca^{2+} A23187 (considerado una respuesta máxima). La actividad se determina usando un ensayo estándar de sensibilidad con talio (I), p. ej., usando un procedimiento fluorométrico con un lector de placas de imágenes de fluorescencia (FLIPR) como se describe a continuación con más detalle.

Se generan curvas concentración total/respuesta y se calculan los valores de IC_{50} en base al grado de inhibición de la respuesta máxima. Los valores de IC_{50} (concentración inhibitoria) representan la concentración de la sustancia de ensayo para la cual se inhibe el 50% de la actividad máxima del canal.

15 Método

Se crecen células HEK293 humanas que sobre-expresan IK humana en un medio de cultivo (DMEM suplementado con suero fetal bovino al 10%) en matraces de cultivo de poliestireno (175 mm^2) en una atmósfera humidificada del 5% de CO_2 en aire, a 37°C . La confluencia celular debería ser del 80-90% por cada día en la placa. Las células se lavan con 4 mL de PBS (tampón fosfato salino) y se incuban 2 min con 1 mL de tripsina-EDTA. Después de la adición de 25 mL de medio de cultivo las células se resuspenden mediante trituración con una pipeta de 25 mL.

Las células se siembran con una densidad de $\sim 3 \times 10^6$ células/mL (25 μL /pocillo) en placas de 384 pocillos con paredes negras y fondo transparente con 0,01 g/L de poli-D-lisina (20 μL /pocillo durante ≥ 30 min). Las placas se dejaron proliferar durante 24 h antes de añadir el tinte.

Al indicador BTC-AM (50 mg, Invitrogen) se añadieron 25,5 μL de DMSO. La solución madre de BTC-AM (2 mM) se diluye hasta una concentración final de 2 μM en un tampón de ensayo exento de Cl^- (en mM: 140 gluconato Na^+ , 2,5 gluconato K^+ , 6 gluconato Ca^{2+} , 1 gluconato Mg^{2+} , 5 glucosa, 10 HEPES, pH 7,3) que contiene ouabaina 2 μM , amaranto 2 mM y tartrazina 1 mM.

El medio de cultivo se aspira de los pocillos y se añaden 25 μL de la disolución de carga de BTC-AM a cada pocillo. Las células se incubaron a 37°C durante 60 min.

Después del periodo de carga, la señal de fluorescencia con BTC sensible al Ti^+ se mide en función del tiempo usando un FLIPR.

Ajustes/parámetros

40 *Temperatura:* Temp. ambiente

Primera adición: 12 μL de compuesto de ensayo o control después de 15 s a una velocidad de 30 $\mu\text{L/s}$ y una altura inicial de 20 μL

Segunda adición: se añaden 12 μL de tampón con estímulo (tampón de ensayo exento de Cl^- suplementado con Ti_2SO_4 1 mM, A23187 5 μM así como los desactivadores amaranto (2 mM) y tartrazina (1 mM)) después de 3 minutos adicionales a una velocidad de 30 $\mu\text{L/s}$ y una altura inicial de 30 μL

Intervalos de lectura: Primera secuencia - 3 s x 5, 2 s x 24 y 5 s x 25 Segunda secuencia - 1 s x 5, 2 s x 24 y 5 s x 36

Las placas de adición (placas con compuesto y placas con estímulo) se colocan en las posiciones 2 y 3, respectivamente. Las placas con células se colocan en posición 1 y se ensayan usando el programa "bloqueador IK (lavado con EtOH, dos adiciones)". El FLIPR tomará entonces las mediciones adecuadas de acuerdo con los ajustes de intervalos anteriores. La fluorescencia obtenida después de la estimulación se corrige para obtener la fluorescencia basal media (en tampón de ensayo exento de Cl^-).

Se generan curvas de concentración total/respuesta y se calculan los valores de IC_{50} ("concentración inhibitoria", es decir, la concentración de la sustancia de ensayo para la cual se inhibe el 50% de la actividad máxima del canal).

Las respuestas se calculan en base a los valores de los picos.

Resultados

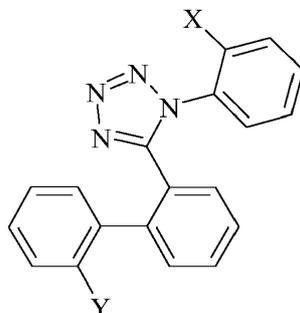
Las actividades biológicas de los compuestos de acuerdo con la presente descripción se indican en la Tabla 1 que se muestra a continuación.

Tabla 1

Compuesto n.º	IC50 (µM)
2	5,9
3	0,037
4	0,03
5	0,29
6	0,71
7	0,016
8	0,59
9	0,77
12	0,3
13	0,11
14	0,46
15	1,7
16	0,19
17	1
19	0,51
20	0,29
21	0,55
22	1,7
23	0,55
24	0,36
25	0,7
26	0,82
27	0,9
28	0,77
29	0,058
30	0,057
31	0,11
32	0,87
33	0,017
40	0,8
42	0,68
48	1
49	0,54
51	1,2
53	1,2
54	0,78
56	0,064
58	1,1
59	0,069
62	0,21
65	0,89

REIVINDICACIONES

1. Un derivado del tetrazol de fórmula general (I):



5

(I)

en la cual:

- X se elige de forma que sea hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆; y
- 10 - Y se elige de forma que sea hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, carbamoilo, formilo, acetilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, cianoalcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆, tioalcoxi C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, C₃-C₇-cicloalquil-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alcoxi-carbonil-C₁-C₆-alcoxi, acetil-C₁-C₆-alcoxi, N,N-di-C₁-C₆-alquilamino, N-(N,N-di-C₁-C₆-alquilamino)-C₁-C₆-alquilamino, N-C₁-C₆-alquil-carbonil-amino, N-(C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquil)-amino, N,N-di-C₁-C₆-alquilamino-C₁-C₆-alcoxi, N-C₁-C₆-alquilsulfonil-amino, N,N-di-C₁-C₆-sulfonil-amino, amino-carbonil-C₁-C₆-alcoxi, hidroxilamina-C₁-C₆-alquilideno, bencilo o benzamida; así como sales farmacéuticamente aceptables del mismo y/ sus posibles estereoisómeros.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde X se elige de forma que sea hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆.
- 20 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, donde X se elige de forma que sea hidrógeno, flúor, cloro, hidroxilo, ciano, metoxi, fluorometoxi, clorometoxi, difluorometoxi o diclorometoxi.
- 25 4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde Y se elige de forma que sea hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, carbamoilo, formilo, acetilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cianoalcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, tioalcoxi C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, C₃-C₇-cicloalquil-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alcoxi-carbonil-C₁-C₆-alcoxi, acetil-C₁-C₆-alcoxi, N,N-di-C₁-C₆-alquilamino, N-(N,N-di-C₁-C₆-alquilamino)-C₁-C₆-alquilamino, N-C₁-C₆-alquil-carbonil-amino, N-(C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquil)-amino, N,N-di-C₁-C₆-alquilamino-C₁-C₆-alcoxi, N-(C₁-C₆-alquilsulfonil)-amino, N,N-di-C₁-C₆-sulfonil-amino, amino-carbonil-C₁-C₆-alcoxi, hidroxilamina-C₁-C₆-alquilideno, bencilo benzamida.
- 30 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, donde Y se elige de forma que sea halógeno, ciano, amino, formilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cianoalcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, tioalcoxi C₁-C₆, C₃-C₇-cicloalquil-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alcoxi-carbonil-C₁-C₆-alcoxi, N,N-di-C₁-C₆-alquilamino, N-(C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquil)-amino, amino-carbonil-C₁-C₆-alcoxi hidroxilamina-C₁-C₆-alquilideno o benzamida.
- 35 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, donde Y se elige de forma que sea flúor, cloro, ciano, amino, formilo, etilo, metoxi, etoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, halometoxi, cianometoxi, tiometoxi, metoxi-etoxi, hidroxilamina-metilideno o benzamida.
- 40 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se elige para que sea:
- 45 - 2-[2-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il]fenil]fenil;
 - 5-[2-(2-Etoxifenil)fenil]-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3,4-tetrazol;
 - 1-(2-Fluorofenil)-5-[2-[2-(2-metoxietoxi)fenil]fenil]-1H-1,2,3,4-tetrazol;
 - 5-[2-[2-(Difluorometoxi)fenil]fenil]-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3,4-tetrazol;
 - 1-(2-Fluorofenil)-5-(2-fenilfenil)-1H-1,2,3,4-tetrazol;

- 5-{2-[2-(Ciclopropilmetoxi)fenil]fenil}-1-(2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3,4-tetrazol;
- 2-(2-{2-[1-(2-Fluorofenil)-1*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-il]fenil}fenoxi)acetonitrilo;
- metil 2-(2-{2-[1-(2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-il]fenil}fenoxi)acetato;
- 1-(2-Fluorofenil)-5-{2-[2-(propan-2-iloxi)fenil]fenil}-1*H*-1,2,3,4-tetrazol;
- 5 - 5-{2-[2-(Fluorometoxi)fenil]fenil}-1-(2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3,4-tetrazol;
- 1-(2-Fluorofenil)-5-[2-(2-metoxifenil)fenil]-1*H*-1,2,3,4-tetrazol;
- 1-(2-Fluorofenil)-5-[2-(2-(metilsulfanil)fenil]fenil]-1*H*-1,2,3,4-tetrazol;
- 1-(2-Fluorofenil)-5-[2-(2-(trifluorometoxi)fenil]fenil]-1*H*-1,2,3,4-tetrazol;
- 1-(2-Fluorofenil)-5-[2-(2-(metoximetoxi)fenil]fenil]-1*H*-1,2,3,4-tetrazol;
- 10 - 2-(2-{2-[1-(2-Fluorofenil)-1*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-il]fenil}fenoxi)acetamida;
- 1-(2-Fluorofenil)-5-[2-(2-metilfenil)fenil]-1*H*-1,2,3,4-tetrazol;
- 5-[2-(2-Etilfenil)fenil]-1-(2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3,4-tetrazol;
- 2-{2-[1-(2-Fluorofenil)-1*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-il]fenil}benzaldehído;
- 1-(2-Fluorofenil)-5-[2-(2-(trifluorometil)fenil]fenil]-1*H*-1,2,3,4-tetrazol;
- 15 - 5-[2-(2-Bromofenil)fenil]-1-(2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3,4-tetrazol;
- 5-[2-(2-Clorofenil)fenil]-1-(2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3,4-tetrazol;
- 1-(2-Fluorofenil)-5-[2-(2-fluorofenil)fenil]-1*H*-1,2,3,4-tetrazol;
- 2-{2-[1-(2-Fluorofenil)-1*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-il]fenil}-*N,N*-dimetilaniлина;
- 2-{2-[1-(2-Fluorofenil)-1*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-il]fenil}aniлина;1-(2-Fluorofenil)-5-[2-(2-(metoximetil)fenil]fenil)-1*H*-1,2,3,4-tetrazol;
- 20 - (2-{2-[1-(2-Fluorofenil)-1*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-il]fenil}fenil)metanol;
- (*E*)-*N*-[(2-{2-[1-(2-Fluorofenil)-1*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-il]fenil}fenil)metilideno]hidroxilamina;
- 2-{2-[1-(2-Fluorofenil)-1*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-il]fenil}benzonitrilo;
- 5-{2-[2-(Difluorometil)fenil]fenil}-1-(2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3,4-tetrazol;
- 25 - 5-{2-[2-(Fluorometil)fenil]fenil}-1-(2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3,4-tetrazol;
- 2-{2-[1-(2-Fluorofenil)-1*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-il]fenil}-*N*-(2-metoxietil)aniлина;
- 1-(2-Clorofenil)-5-[2-(2-fluorofenil)fenil]-1*H*-1,2,3,4-tetrazol;
- 1-(2-Clorofenil)-5-[2-(2-metoxifenil)fenil]-1*H*-1,2,3,4-tetrazol;
- 1-(2-Metoxifenil)-5-[2-(2-metoxifenil)fenil]-1*H*-1,2,3,4-tetrazol;
- 30 - 2-{5-[2-(2-Metoxifenil)fenil]-1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il}fenol;
- 5-[2-(2-Fluorofenil)fenil]-1-(2-metoxifenil)-1*H*-1,2,3,4-tetrazol;
- 2-{5-[2-(2-Metoxifenil)fenil]-1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il}benzonitrilo;
- 1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-5-[2-(2-fluorofenil)fenil]-1*H*-1,2,3,4-tetrazol;
- 1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-5-[2-(2-metoxifenil)fenil]-1*H*-1,2,3,4-tetrazol;
- 35 - 2-(5-[2-(2-(Difluorometoxi)fenil]fenil)-1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)benzonitrilo; o
- 1-fenil-5-(2-fenilfenil)-1*H*-1,2,3,4-tetrazol.

8. Una composición farmacéutica que comprende, como un ingrediente activo, una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

40

9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 para uso en el tratamiento, alivio y/o prevención de trastornos inflamatorios crónicos.

10. Una composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizada porque** los trastornos inflamatorios crónicos se eligen de entre enfermedad inflamatoria de bowel, artritis reumatoide, esclerosis múltiple o asma.

11. Una composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizada porque** la enfermedad inflamatoria de bowel se elige de entre colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.