

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 813 108**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/14** (2006.01)

**A61K 31/497** (2006.01)

**A61P 9/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.05.2017 PCT/IB2017/052936**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.11.2017 WO17199199**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2017 E 17726035 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2020 EP 3458451**

54 Título: **Antagonista de TRPV4**

30 Prioridad:

**19.05.2016 US 201662338625 P**  
**06.10.2016 US 201662404823 P**  
**06.10.2016 US 201662404855 P**  
**06.04.2017 US 201762482292 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**22.03.2021**

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY  
(NO. 2) LIMITED (100.0%)**  
**980 Great West Road**  
**Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**BROOKS, CARL A.;**  
**STOY, PATRICK y**  
**YE, GUOSEN**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 813 108 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

Antagonista de TRPV4

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a un nuevo compuesto útil como un antagonista de TRPV4, específicamente el compuesto 1-((5*S*,7*R*)-3-(5-ciclopropilpirazin-2-il) -7-hidroxi-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5] decan-7-il) metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo, sales farmacéuticamente aceptables del mismo y composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto.

**Antecedentes de la invención**

10 TRPV4 es un miembro de la superfamilia de canales de cationes receptores de potencial transitorio (TRP) y se activa por calor, lo que demuestra la actividad espontánea a temperaturas fisiológicas (Guler et al., 2002. *J Neurosci* **22**: 6408-6414). De acuerdo con su propiedad de activación polimodal, TRPV4 también se activa por hipotonicidad y estrés/presión celular física (Strotmann et al., 2000. *Nat Cell Biol* **2**: 695-702), a través de un mecanismo que implica la activación de fosfolipasa A2, generación de ácido araquidónico y de ácido epoxieicosatrienoico (Vriens et al., 2004. *Proc Natl Acad Sci U S A* **101**: 396-401). Además, entre otros mecanismos propuestos, la actividad tirosina quinasa, así como la proteína quinasa A y C, también pueden regular TRPV4 (Wegierski et al., 2009. *J Biol Chem*. **284**: 2923-33; Fan et al., 2009. *J Biol Chem* **284**: 27884-91).

20 La insuficiencia cardíaca da como resultado una capacidad disminuida del ventrículo izquierdo para bombear sangre en la circulación periférica, como lo indica una fracción de eyección reducida y/o dilatación ventricular izquierda. Esto aumenta la presión diastólica del extremo ventricular izquierdo, lo que aumenta la presión sanguínea pulmonar. Esto pone en peligro la barrera septal, que separa el entorno circulatorio acuoso y los espacios aéreos alveolares del pulmón. El aumento de la presión pulmonar da como resultado el flujo de fluido desde la circulación pulmonar en el espacio alveolar que produce edema/congestión pulmonar, como se observa en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

25 TRPV4 se expresa en el pulmón (Delany et al., 2001. *Physiol. Genomics* **4**: 165-174) y su nivel de expresión está regulado al alza en individuos con insuficiencia cardíaca congestiva (Thorneloe et al., 2012. *Sci Transl Med* **4**: 159ra148) Se ha mostrado que TRPV4 media la entrada de Ca<sup>2+</sup> en las células endoteliales aisladas y en pulmones intactos (Jian et al., 2009. *Am J Respir Cell Mol Biol* **38**: 386-92). Las células endoteliales son responsables de formar los vasos capilares que median el intercambio de oxígeno/dióxido de carbono y contribuyen a la barrera septal en el pulmón. La activación de los canales TRPV4 produce la contracción de las células endoteliales en cultivo y el colapso cardiovascular in vivo (Willette et al., 2008. *J Pharmacol Exp Ther* **325**: 466-74), debido, al menos en parte, a la filtración potenciada en la barrera septal que provoca edema pulmonar y hemorragia (Alvarez et al., 2006. *Circ Res* **99**: 988-95). De hecho, la filtración en la barrera septal aumenta en respuesta al aumento de las presiones vasculares y/o de las vías respiratorias y esta respuesta depende de la actividad de los canales TRPV4 (Jian et al., 2008. *Am J Respir Cell Mol Biol* **38**: 386-92). De acuerdo con estas observaciones, los antagonistas de TRPV4 previenen y resuelven el edema pulmonar en modelos de insuficiencia cardíaca (Thorneloe et al., 2012). Globalmente, esto sugiere un beneficio clínico en la inhibición de la función de TRPV4 en el tratamiento de la congestión pulmonar asociada a insuficiencia cardíaca aguda y/o crónica.

40 Se sugiere un beneficio adicional al inhibir la función de TRPV4 en patologías pulmonares que presentan síntomas que incluyen edema/congestión pulmonar, infección, inflamación, remodelación pulmonar y/o reactividad alterada de las vías respiratorias. Recientemente, se ha identificado un vínculo genético entre TRPV4 y el trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC) (Zhu et al., 2009. *Hum Mol Genetics*, **18**: 2053-62) sugiriendo la eficacia potencial de la modulación de TRPV4 en el tratamiento de la EPOC con o sin enfisema coincidente. La actividad potenciada de TRPV4 también es un factor clave en la lesión pulmonar inducida por ventilador (Hamanaka et al., 2007. *Am J Physiol* **293**: L923-32) y se sugiere que la activación de TRPV4 puede subyacer en patologías involucradas en el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), fibrosis pulmonar (Rahaman et al., 2014. *J Clin Invest* **124**: 5225-38), tos (Bonvini et al., 2016 *J Allergy Clin Immunol* **138**: 249-61) y asma (Liedtke y Simon, 2004. *Am J Physiol* **287**: 269-71). También se respalda un beneficio clínico potencial para los bloqueantes de TRPV4 en el tratamiento de la sinusitis, así como la rinitis alérgica y no alérgica (Bhargave et al., 2008. *Am J Rhinol* **22**: 7-12).

50 Se ha mostrado que TRPV4 está involucrado en la lesión pulmonar aguda (ALI). La activación química de TRPV4 disrumpe la barrera hemato-septal alveolar, lo que da lugar a edema pulmonar (Alvarez et al., *Circ. Res.* 2006 oct 27; 99 (9): 988-95). En modelos animales, el antagonismo de TRPV4 atenúa el daño pulmonar inducido por agentes químicos y toxinas biológicas tales como HCl, cloro gaseoso y factor de activación plaquetaria (Balakrishna et al., 2014. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* **307**: L158-72; Morty et al., 2014. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* **307**: L817-21; Yin et al., 2016. *Am J Respir Cell Mol Biol* **54**: 370-83). Además, TRPV4 es necesario en un proceso que se sabe que causa o empeora ALI en los seres humanos (Hamanaka et al., *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* oct de 2007; 293 (4): L923-32). En general, esto sugiere un beneficio clínico en la inhibición de la función de TRPV4 en el tratamiento de SDRA y ALI.

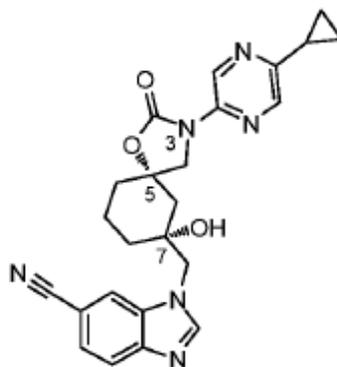
Además, en los últimos años se ha implicado a TRPV4 en varios procesos fisiológicos/patofisiológicos adicionales en los que es probable que los antagonistas de TRPV4 proporcionen un beneficio clínico significativo. Estos incluyen varios aspectos del dolor (Todaka et al., 2004. *J Biol Chem* **279**: 35133-35138; Grant et al., 2007. *J Physiol* **578**: 715-733; Alessandri-Haber et al., 2006. *J Neurosci* **26**: 3864-3874), trastornos genéticos de las neuronas motoras (Auer-Grumbach et al., 2009. *Nat Genet*. PMID: 20037588; Deng et al., 2009. *Nat Genet* PMID: 20037587; Landouere et al., 2009. *Nat Genet*. PMID: 20037586), enfermedad cardiovascular (Earley et al., 2005. *Circ Res* **97**: 1270-9; Yang et al., 2006. *Am. J Physiol.* **290**: L1267-L1276), trastornos relacionados con los huesos [incluida la osteoartritis (Muramatsu et al., 2007. *J. Biol. Chem* **282**: 32158-67), mutaciones genéticas de ganancia de función (Krakow et al., 2009. *Am J Hum Genet* **84**: 307-15; Rock et al., 2008 *Nat Genet* **40**: 999-1003) y diferenciación de osteoclastos (Masuyama et al. 2008. *Cell Metab* **8**: 257-65)], prurito (Akiyama et al., 2016. *J Invest Dermatol* **136**: 154-60; Chen et al., 2016. *J Biol Chem* **291**: 10252-62), accidente cerebrovascular y trastornos asociados con el edema cerebral (Li et al., 2013. *Front Cell Neurosci* **7**: 17; Jie et al., 2015. *Front Cell Neurosci* **9**: 141), trastornos inflamatorios del intestino (Vergnolle, 2014. *Biochem Pharmacol* **89**: 157-61), diversas enfermedades oculares, incluyendo el glaucoma y la retinopatía (Monaghan et al., 2015. *PloS One* **10**: e0128359; Jo et al., 2016. *Proc Natl Acad Sci U S A* **113**: 3885-90) y síndrome metabólico, incluyendo obesidad y diabetes (Ye et al., 2012. *Cell* **151**: 96-110; Duan et al., 2015. *Mol Genet Genomics* **290**: 1357-65).

La Solicitud Internacional No. PCT/US2012/042622, que tiene una fecha de presentación internacional del 15 de junio de 2012; que también tiene Número de Publicación Internacional WO 2013/012500 y una fecha de Publicación Internacional del 24 de enero de 2013, describe un grupo de compuestos de azaespiro [4.5]decan-7-ilo sustituidos que se indica que tienen actividad antagonista de TRPV4 y que se indican como útiles en el tratamiento de diversas enfermedades, incluida la sepsis, hipertensión, inflamación, disfunciones relacionadas con los huesos, disfunciones relacionadas con el corazón, disfunciones relacionadas con los pulmones, dolor, trastornos de las neuronas motoras, disfunción renal, osteoartritis, enfermedad de Crohn, colitis, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad celíaca e intolerancia a la lactosa. El documento WO 2013/012500 no describe ni reivindica de forma genérica o específica ningún compuesto de azaespiro[4.5]decan-7-ilo sustituido con hidroxilo en 7. El documento WO 2013/012500 genéricamente no abarca ni describe específicamente 1-(((5*S*,7*R*)-3-(5-ciclopropilpirazin-2-il)-7-hidroxi-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo.

La preferencia por un sustituyente metilo en 7 en un antagonista de TRPV4 azaespiro[4.5]decan-7-ilo sustituido fue presentada por: Stoy, *Discovery and Optimization of Spirocarbamate TRPV4 Antagonists*, Medicinal Chemistry Gordon Research Conference, agosto de 2015.

### Resumen de la invención

Esta invención se refiere al nuevo compuesto: 1-(((5*S*,7*R*)-3-(5-ciclopropilpirazin-2-il)-7-hidroxi-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (en adelante "Compuesto A") y a las sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Este compuesto está representado por la siguiente estructura:



Compuesto A

En otro aspecto, esta invención proporciona el Compuesto A para uso en terapia.

En otro aspecto, esta invención proporciona el uso del Compuesto A como un antagonista de TRPV4.

En otro aspecto, esta invención proporciona el uso del Compuesto A para tratar afecciones asociadas con el desequilibrio de TRPV4.

En otro aspecto, esta invención proporciona un método para tratar un estado de enfermedad seleccionado de: aterosclerosis, trastornos relacionados con edema vasogénico, edema abdominal posquirúrgico, edema ocular, edema cerebral, edema local y sistémico, retención de líquidos, sepsis, hipertensión, inflamación, disfunciones relacionadas con los huesos e insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos pulmonares, trastorno pulmonar obstructivo crónico,

lesión pulmonar inducida por ventilador, edema pulmonar inducido por altitud, síndrome de dificultad respiratoria aguda, lesión pulmonar aguda, fibrosis pulmonar, sinusitis/rinitis, asma, tos; incluyendo tos aguda, tos subaguda y tos crónica, hipertensión pulmonar, vejiga hiperactiva, cistitis, dolor, trastornos de las neuronas motoras, trastornos genéticos de ganancia de función, enfermedad cardiovascular, disfunción renal, accidente cerebrovascular, glaucoma, retinopatía, endometriosis, parto prematuro, dermatitis, prurito, prurito en la enfermedad hepática, diabetes, trastorno metabólico, obesidad, migraña, pancreatitis, supresión tumoral, inmunosupresión, osteoartritis, enfermedad de Crohn, colitis, diarrea, irregularidad intestinal (hiperreactividad/hiporreactividad), incontinencia fecal, síndrome del intestino irritable (SII), estreñimiento, dolor y calambres intestinales, enfermedad celíaca, intolerancia a la lactosa y flatulencia, que comprende administrar a un sujeto, adecuadamente un sujeto humano, que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto A.

En otro aspecto, esta invención proporciona el Compuesto A para uso en el tratamiento de un estado de enfermedad seleccionado de: aterosclerosis, trastornos relacionados con edema vasogénico, edema abdominal posquirúrgico, edema ocular, edema cerebral, edema local y sistémico, retención de líquidos, sepsis, hipertensión, inflamación, disfunciones relacionadas con los huesos e insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos pulmonares, trastorno pulmonar obstructivo crónico, lesión pulmonar inducida por ventilador, edema pulmonar inducido por altitud, síndrome de dificultad respiratoria aguda, lesión pulmonar aguda, fibrosis pulmonar, sinusitis/rinitis, asma, tos; incluyendo tos aguda, tos subaguda y tos crónica, hipertensión pulmonar, vejiga hiperactiva, cistitis, dolor, trastornos de las neuronas motoras, trastornos genéticos de ganancia de función, enfermedad cardiovascular, disfunción renal, accidente cerebrovascular, glaucoma, retinopatía, endometriosis, parto prematuro, dermatitis, prurito, prurito en la enfermedad hepática, diabetes, trastorno metabólico, obesidad, migraña, pancreatitis, supresión tumoral, inmunosupresión, osteoartritis, enfermedad de Crohn, colitis, diarrea, irregularidad intestinal (hiperreactividad/hiporreactividad), incontinencia fecal, síndrome del intestino irritable (SII), estreñimiento, dolor y calambres intestinales, enfermedad celíaca, intolerancia a la lactosa y flatulencia.

En otro aspecto, esta invención proporciona el uso del Compuesto A en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado de enfermedad seleccionado de: aterosclerosis, trastornos relacionados con edema vasogénico, edema abdominal posquirúrgico, edema ocular, edema cerebral, edema local y sistémico, retención de líquidos, sepsis, hipertensión, inflamación, disfunciones relacionadas con los huesos e insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos pulmonares, trastorno pulmonar obstructivo crónico, lesión pulmonar inducida por ventilador, edema pulmonar inducido por altitud, síndrome de dificultad respiratoria aguda, lesión pulmonar aguda, fibrosis pulmonar, sinusitis/rinitis, asma, tos; incluyendo tos aguda, tos subaguda y tos crónica, hipertensión pulmonar, vejiga hiperactiva, cistitis, dolor, trastornos de las neuronas motoras, trastornos genéticos de ganancia de función, enfermedad cardiovascular, disfunción renal, accidente cerebrovascular, glaucoma, retinopatía, endometriosis, parto prematuro, dermatitis, prurito, prurito en la enfermedad hepática, diabetes, trastorno metabólico, obesidad, migraña, pancreatitis, supresión tumoral, inmunosupresión, osteoartritis, enfermedad de Crohn, colitis, diarrea, irregularidad intestinal (hiperreactividad/hiporreactividad), incontinencia fecal, síndrome del intestino irritable (SII), estreñimiento, dolor y calambres intestinales, enfermedad celíaca, intolerancia a la lactosa y flatulencia.

En otro aspecto, el antagonista de TRPV4 puede administrarse solo o junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales, p. ej., agentes que se seleccionan del grupo que consiste en antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), antagonistas del receptor de angiotensina II, inhibidores de la vasopeptidasa, moduladores del receptor de vasopresina, diuréticos, digoxina, bloqueante beta, antagonistas de aldosterona, iontopros, AINE, donantes de óxido nítrico, moduladores de los canales de calcio, antagonistas muscarínicos, fármacos antiinflamatorios esteroideos, broncodilatadores, antihistamínicos, antagonista de leucotrienos, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, antagonistas duales no selectivos del adrenoceptor  $\beta$  y adrenoceptor  $\alpha_1$ , inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 e inhibidores de la renina.

Otros aspectos y ventajas de la presente invención se describen adicionalmente en la siguiente descripción detallada de las realizaciones preferidas.

#### Descripción detallada de la invención

La presente invención está dirigida al nuevo compuesto 1-(((5S,7R)-3-(5-ciclopropilpirazin-2-il)-7-hidroxi-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (Compuesto A) y a las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, a procesos para su preparación, a formulaciones farmacéuticas que comprenden este compuesto como un ingrediente activo y a métodos para tratar estados de enfermedad asociados con la producción excesiva de TRPV4 con el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una formulación farmacéutica del mismo.

El documento WO 2013/012500 no describe ni reivindica de forma genérica o específica ningún compuesto de azaespiro[4.5]decan-7-ilo sustituido con hidroxilo en 7. El documento WO 2013/012500 genéricamente no abarca ni describe específicamente 1-(((5S,7R)-3-(5-ciclopropilpirazin-2-il)-7-hidroxi-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo.

Tal y como se usa en el presente documento, "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y formas de dosificación que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuados

para usar en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, excesivas, u otro problema o complicación, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.

5 El experto en la técnica apreciará que se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto A. De hecho, en ciertas realizaciones de la invención, se pueden preferir sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto A sobre el respectivo compuesto libre o sin sal. Por consiguiente, la invención se dirige además a sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto A. La invención se dirige además al Compuesto A libre o sin sal.

Los expertos en la técnica preparan fácilmente las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de la invención.

10 El Compuesto A, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, pueden existir en forma sólida o líquida. En el estado sólido, puede existir en forma cristalina o no cristalina, o como una mezcla de los mismos. El experto en la técnica apreciará que los solvatos farmacéuticamente aceptables pueden formarse a partir de compuestos cristalinos en los que las moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden involucrar disolventes no acuosos tales como, pero no limitado a, etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina o acetato de etilo, o pueden involucrar agua como disolvente que se incorpora en la red cristalina. Los solvatos en los que el agua es el disolvente incorporado en la red cristalina se denominan típicamente "hidratos". Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos, así como composiciones que contienen cantidades variables de agua.

15 El experto en la técnica apreciará además que el Compuesto A, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, pueden existir en forma cristalina, incluidos los diversos solvatos del mismo, pueden exhibir polimorfismo (es decir, la capacidad de aparecer en diferentes estructuras cristalinas). Estas diferentes formas cristalinas se conocen típicamente como "polimorfos". Los polimorfos tienen la misma composición química, pero difieren en el empaquetado, la disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Los polimorfos, por lo tanto, pueden tener diferentes propiedades físicas tales como la forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y propiedades de disolución. Los polimorfos exhiben típicamente diferentes puntos de fusión, espectros IR y patrones de difracción de rayos X en polvo, que pueden usarse para la identificación. El experto en la técnica apreciará que se pueden producir diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones o reactivos de la reacción, utilizados en la preparación del compuesto. Por ejemplo, los cambios en la temperatura, la presión o el disolvente pueden dar lugar a polimorfos. Además, un polimorfo puede convertirse espontáneamente en otro polimorfo bajo ciertas condiciones.

#### Actividad biológica

30 Como se ha indicado anteriormente, el Compuesto A, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, son antagonistas de TRPV4, y pueden ser útiles en el tratamiento de los estados de enfermedad asociados con la producción excesiva de TRPV4. Adecuadamente, el estado de la enfermedad se selecciona de: edema cerebral, aterosclerosis, trastornos relacionados con el edema intestinal, edema abdominal posquirúrgico, edema local y sistémico, retención de líquidos, sepsis, hipertensión, inflamación, disfunciones relacionadas con los huesos e insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos pulmonares, trastorno pulmonar obstructivo crónico, lesión pulmonar inducida por ventilador, edema pulmonar inducido por la altitud, síndrome de dificultad respiratoria aguda, fibrosis pulmonar, sinusitis/rinitis, asma, vejiga hiperactiva, dolor, trastornos de las neuronas motoras, trastornos genéticos de ganancia de función, enfermedad cardiovascular, disfunción renal y osteoartritis.

La actividad biológica del Compuesto A se puede determinar usando cualquier ensayo adecuado para determinar la actividad de un compuesto candidato como un antagonista de TRPV4, así como también modelos de tejido e in vivo.

40 La actividad biológica del Compuesto A se demuestra mediante el siguiente ensayo.

Ensayo controlado por ligando:

Ensayo FLIPR para TRPV4 humano expresado en células HEK293 MSRII

45 La activación del canal TRPV4 produce una afluencia de cationes divalentes y monovalentes, incluido el calcio. Los cambios resultantes en el calcio intracelular se monitorizaron utilizando un tinte fluorescente específico de calcio Fluo-4 (MDS Analytical Technologies). Las células HEK293 MSRII (células 293 de riñón embrionario humano que expresan establemente el receptor secuestrador de macrófagos clase II) transducidas con el virus BacMam que expresa el gen de TRPV4 humano una concentración final del 1 %, se sembraron en placas en una placa de 384 pocillos recubiertos con poli-D lisina (15.000 células/pocillo en 50 µL de medio de cultivo que contiene DMEM/F12 con HEPES 15 mM, FBS al 10 %, penicilina-estreptomicina al 1 % y L-glutamina al 1 %). Las células se incubaron durante 24~72 horas a 50 37 °C y 5% de CO<sub>2</sub>. Luego se aspiró el medio de cultivo usando un lavador de placas Tecan y se reemplazó con 20 µL/pocillo de tampón de carga de tinte: HBSS, negro brillante 500 µM (MDS Analytical Technologies) y Fluo-4 AM 2 µM. Las placas cargadas con tinte se incubaron en la oscuridad a temperatura ambiente durante 1~1,5 horas. Se añadieron 10 µL de compuestos de ensayo diluidos en HBSS (con cloruro de calcio 1,5 mM, cloruro de magnesio 1,5 mM y HEPES 10 mM, pH 7,4) + Chaps al 0,01 % a cada pocillo individual de la placa, se incubó durante 10 minutos a temperatura ambiente en oscuridad y luego se añadieron 10 µL de agonista (N-((S)-1-(((R)-1-((2-cianofenil)sulfonil)-3-oxoazepan-4-il)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)benzo[d]tiofeno-2-carboxamida, Thorneloe et al., *Sci. Transl. Med.* (2012), 4, 159ra148) (en adelante: Compuesto Agonista) para tener una concentración final igual a la CE<sub>80</sub> del agonista.

Las señales de calcio se midieron usando FLIPR<sup>TETRA</sup> (MDS Analytical Technologies) o FLIPR384 (MDS Analytical Technologies) y se determinó la inhibición de la señal de calcio inducida por el Compuesto Agonista por el compuesto de ensayo.

5 El compuesto A exhibió una actividad de 6,3 nM cuando se ensayó generalmente de acuerdo con el Ensayo controlado por ligando anterior.

#### Métodos de uso

10 El Compuesto A, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, pueden ser útiles como antagonistas de TRPV4 y en el tratamiento o prevención de un estado de enfermedad seleccionado de: aterosclerosis, trastornos relacionados con edema vasogénico, edema abdominal posquirúrgico, edema ocular, edema cerebral, edema local y sistémico, retención de líquidos, sepsis, hipertensión, inflamación, disfunciones relacionadas con los huesos e insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos pulmonares, trastorno pulmonar obstructivo crónico, lesión pulmonar inducida por ventilador, edema pulmonar inducido por altitud, síndrome de dificultad respiratoria aguda, lesión pulmonar aguda, fibrosis pulmonar, sinusitis/rinitis, asma, tos; incluyendo tos aguda, tos subaguda y tos crónica, hipertensión pulmonar, vejiga hiperactiva, cistitis, dolor, trastornos de las neuronas motoras, trastornos genéticos de ganancia de función, enfermedad cardiovascular, disfunción renal, accidente cerebrovascular, glaucoma, retinopatía, endometriosis, parto prematuro, dermatitis, prurito, prurito en la enfermedad hepática, diabetes, trastorno metabólico, obesidad, migraña, pancreatitis, supresión tumoral, inmunosupresión, osteoartritis, enfermedad de Crohn, colitis, diarrea, irregularidad intestinal (hiperreactividad/hiporreactividad), incontinencia fecal, síndrome del intestino irritable (SII), estreñimiento, dolor y calambres intestinales, enfermedad celíaca, intolerancia a la lactosa y flatulencia. Por consiguiente, en otro aspecto, la invención se dirige a métodos para tratar dichas afecciones.

15 En una realización, esta invención proporciona el Compuesto A para uso en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva.

En una realización, esta invención proporciona el Compuesto A para uso en el tratamiento de lesión pulmonar aguda.

25 En una realización, esta invención proporciona el uso del Compuesto A en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva.

En una realización, esta invención proporciona el uso del Compuesto A en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la lesión pulmonar aguda.

30 La tos crónica es altamente prevalente en todo el mundo y tiene un gran impacto en la calidad de vida de los que la sufren, con tasas de tos típicas de 10-50 toses por hora, durante las horas de vigilia. Se presume que la tos crónica refleja un estado de hipersensibilidad neuronal que involucra respuestas espinales y corticales exageradas a las señales sensoriales aferentes de una manera similar al dolor crónico. La activación de canales TRPV4 *in vivo* provoca la liberación de ATP y desencadena señales sensoriales aferentes desde el pulmón a través de la unión de ATP a los canales P2X3, lo que produce tos (Bonvini, JACI, 2016). Los niveles de ATP aumentan en la respiración exhalada de pacientes con enfermedades asociadas con la tos, por ejemplo, EPOC (Basoglu, Chest, 2015) Recientemente, un antagonista de P2X3 ha demostrado un alto nivel de eficacia para reducir la tos crónica y mejorar las puntuaciones de calidad de vida en un ensayo clínico de fase 2 (Abdulqawi, Lancet, 2015). Estos datos clínicos junto con los datos de modelos preclínicos sugieren un papel para los receptores TRPV4 en la generación de la tos. Los receptores TRPV4 se expresan en las células del músculo liso de las vías respiratorias (McAlexander, JPET, 2014), en las células epiteliales de las vías respiratorias (Delany, Physiol Genomics, 2001) y en las neuronas sensoriales del pulmón, incluidas las fibras Ad de las neuronas aferentes específicas de las vías respiratorias (Bonvini, JACI, 2016). Tomados en conjunto, estos datos sugieren un papel terapéutico potencial para los antagonistas de TRPV4 en la tos; incluyendo tos aguda, tos subaguda y tos crónica.

- Abdulqawi R, et al. *Lancet*. 28 mar 2015; 385(9974): 1198-1205.
- Basoglu OK, et al., *Chest*. agosto 2015; 148(2): 430-5.
- 45 • Bonvini SJ, et al., *J Allergy Clin Immunol*. jul 2016; 138(1): 249-261.e12.
- Delany NS, et al., *Physiol Genomics*. 19 de ene 2001; 4(3): 165-74.
- McAlexander MA, et al., *J Pharmacol Exp Ther*. abr 2014; 349(1): 118-25.

50 El Compuesto A se ensaya para determinar su capacidad para tratar la tos en modelos preclínicos *in vivo* en los que se induce tos, por ejemplo, el modelo de cobaya citado en Bonvini et al. anteriormente. La eficacia del Compuesto A se ensaya para determinar su capacidad para tratar la tos; incluida la tos aguda, la tos subaguda y la tos crónica en personas usando la monitorización objetiva de la tos y los instrumentos específicos de calidad de vida como se cita en Abdulqawi et al.

Los métodos de tratamiento de la invención comprenden administrar una cantidad segura y efectiva del Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un mamífero, adecuadamente un ser humano, que lo necesite.

5 Tal y como se usa en el presente documento, "tratar", y sus derivados, en referencia a una afección significa: (1) mejorar la afección o una o más de las manifestaciones biológicas de la afección, (2) interferir con (a) una o más puntos en la cascada biológica que conduce o es responsable de la afección o (b) una o más de las manifestaciones biológicas de la afección, (3) aliviar uno o más de los síntomas o efectos asociados con la afección, o (4 ) retrasar la progresión de la afección o una o más de las manifestaciones biológicas de la afección.

El término "tratando" y sus derivados se refiere a terapia terapéutica. La terapia terapéutica es apropiada para aliviar los síntomas o para tratar los primeros signos de enfermedad o su progresión.

10 El experto en la técnica apreciará que "prevención" no es un término absoluto. En medicina, se entiende que "prevención" se refiere a la administración profiláctica de un fármaco para disminuir sustancialmente la probabilidad o gravedad de una afección o manifestación biológica de la misma, o para retrasar el inicio de dicha afección o manifestación biológica de la misma.

15 Tal y como se usa en el presente documento, "cantidad segura y efectiva" en referencia al Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, significa una cantidad del compuesto suficiente para tratar la afección del paciente, pero lo suficientemente baja como para evitar efectos secundarios graves (con una relación riesgo/beneficio razonable) dentro del alcance del buen juicio médico. Una cantidad segura y efectiva del compuesto variará con la ruta particular de administración elegida; la afección que se está tratando; la gravedad de la afección que se está tratando; la edad, el tamaño, el peso y la condición física del paciente que se está tratando; el historial médico del paciente a ser tratado; la duración del tratamiento; la naturaleza de la terapia concurrente; el efecto terapéutico deseado; y factores similares, pero que, sin embargo, pueden ser determinados rutinariamente por el experto en la técnica.

Tal y como se usa en el presente documento, "paciente" y sus derivados se refieren a un ser humano u otro mamífero, adecuadamente un ser humano.

25 El sujeto que se va a tratar en los métodos de la invención es típicamente un mamífero que necesita dicho tratamiento, preferiblemente un ser humano que necesita dicho tratamiento.

30 En un aspecto adicional, la invención proporciona el Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de la aterosclerosis, trastornos relacionados con el edema vasogénico, edema abdominal posquirúrgico, edema ocular, edema cerebral, edema local y sistémico, retención de líquidos, sepsis, hipertensión, inflamación, disfunciones relacionadas con los huesos e insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos pulmonares, trastorno pulmonar obstructivo crónico, lesión pulmonar inducida por ventilador, edema pulmonar inducido por altitud, síndrome de dificultad respiratoria aguda, lesión pulmonar aguda, fibrosis pulmonar, sinusitis/rinitis, asma, tos, que incluye tos aguda, tos subaguda y tos crónica, hipertensión pulmonar, vejiga hiperactiva, cistitis, dolor, trastornos de las neuronas motoras, trastornos genéticos de ganancia de función, enfermedad cardiovascular, disfunción renal, accidente cerebrovascular, glaucoma, retinopatía, endometriosis, parto prematuro, dermatitis, prurito, prurito en enfermedad hepática, diabetes, trastorno metabólico, obesidad, migraña, pancreatitis, supresión tumoral, inmunosupresión, osteoartritis, enfermedad de Crohn, colitis, diarrea, irregularidad intestinal (hiperreactividad/hiporreactividad), incontinencia fecal, síndrome del intestino irritable (SII), estreñimiento, dolor y calambres intestinales, enfermedad celíaca, intolerancia a la lactosa o flatulencia. Adecuadamente, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva. Adecuadamente, la invención proporciona el Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de la lesión pulmonar aguda. Adecuadamente, la invención proporciona el Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento del edema cerebral. Adecuadamente, la invención proporciona el Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de la tos; incluyendo tos aguda, tos subaguda y tos crónica.

45 En otro aspecto, la invención proporciona el uso del Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la aterosclerosis, trastornos relacionados con el edema vasogénico, edema abdominal posquirúrgico, edema ocular, edema cerebral, edema local y sistémico, retención de líquidos, sepsis, hipertensión, inflamación, disfunciones relacionadas con los huesos e insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos pulmonares, trastorno pulmonar obstructivo crónico, lesión pulmonar inducida por ventilador, edema pulmonar inducido por altitud, síndrome de dificultad respiratoria aguda, lesión pulmonar aguda, fibrosis pulmonar, sinusitis/rinitis, asma, tos, incluyendo tos aguda, tos subaguda y tos crónica, hipertensión pulmonar, vejiga hiperactiva, cistitis, dolor, trastornos de las neuronas motoras, trastornos genéticos de ganancia de función, enfermedad cardiovascular, disfunción renal, accidente cerebrovascular, glaucoma, retinopatía, endometriosis, parto prematuro, dermatitis, prurito, prurito en la enfermedad hepática, diabetes, trastorno metabólico, obesidad, migraña, pancreatitis, supresión tumoral, inmunosupresión, osteoartritis, enfermedad de Crohn, colitis, diarrea, irregularidad intestinal (hiperreactividad/hiporreactividad), incontinencia fecal, síndrome del intestino irritable (SII), estreñimiento, dolor y calambres intestinales, enfermedad celíaca, intolerancia a la lactosa o flatulencia. Adecuadamente, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación

de un medicamento para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva. Adecuadamente, la invención proporciona el uso del Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la lesión pulmonar aguda. Adecuadamente, la invención proporciona el uso del Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del edema cerebral.

El Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse por cualquier ruta de administración adecuada, que incluye tanto la administración sistémica como la administración tópica. La administración sistémica incluye administración oral, administración parenteral, administración transdérmica, administración rectal y administración por inhalación. La administración parenteral se refiere a rutas de administración que no sean enterales, transdérmicas o por inhalación, y típicamente es por inyección o infusión. La administración parenteral incluye inyección o infusión intravenosa, intramuscular y subcutánea. La inhalación se refiere a la administración en los pulmones del paciente, ya sea inhalada por la boca o por las fosas nasales. La administración tópica incluye la aplicación en la piel, así como la administración intraocular, ótica, intravaginal e intranasal. Adecuadamente, la administración es oral. Adecuadamente, la administración es intravenosa. Adecuadamente, la administración es por inhalación.

El Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar una vez o de acuerdo con un régimen de dosificación en el que se administran varias dosis a intervalos de tiempo variables durante un período de tiempo dado. Por ejemplo, las dosis pueden administrarse una, dos, tres o cuatro veces por día. Las dosis pueden administrarse hasta que se logre el efecto terapéutico deseado o indefinidamente para mantener el efecto terapéutico deseado. Los regímenes de dosificación adecuados para el compuesto dependen de las propiedades del compuesto, tales como absorción, distribución y semivida, que pueden ser determinados por el experto en la técnica. Además, los regímenes de dosificación adecuados, incluida la duración de la administración de dichos regímenes, para el compuesto de la invención dependen de la afección que se está tratando, la gravedad de la afección que se está tratando, la edad y el estado físico del paciente que se está tratando, el historial médico del paciente a tratar, la naturaleza de la terapia concurrente, el efecto terapéutico deseado y factores similares dentro del conocimiento y la experiencia del experto en la técnica. Los expertos en la técnica entenderán además que los regímenes de dosificación adecuados pueden requerir un ajuste dada la respuesta de un paciente individual al régimen de dosificación o con el tiempo a medida que el paciente individual necesite cambiar.

Las dosificaciones diarias típicas pueden variar dependiendo de la ruta particular de administración elegida. Las dosificaciones típicas para la administración oral varían de 1 mg a 1.000 mg por persona por dosis. Las dosis preferidas son de 1 - 500 mg una vez al día o dos veces al día por persona.

Además, el Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse como un profármaco. Tal y como se usa en el presente documento, un "profármaco" de un compuesto de la invención es un derivado funcional del compuesto que, tras la administración a un paciente, eventualmente libera el compuesto de la invención in vivo. La administración de un compuesto de la invención como un profármaco puede permitir al experto en la técnica hacer uno o más de los siguientes: (a) modificar el inicio del compuesto in vivo; (b) modificar la duración de la acción del compuesto in vivo; (c) modificar el transporte o distribución del compuesto in vivo; (d) modificar la solubilidad del compuesto in vivo; y (e) superar o superar un efecto secundario u otra dificultad encontrada con el compuesto. Los derivados funcionales típicos utilizados para preparar profármacos incluyen modificaciones del compuesto que se escinden química o enzimáticamente in vivo. Dichas modificaciones, que incluyen la preparación de fosfatos, amidas, éteres, ésteres, tioésteres, carbonatos y carbamatos, son bien conocidas por los expertos en la técnica.

#### Composiciones

El Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, normalmente, pero no necesariamente, se formulará en una composición farmacéutica antes de la administración a un paciente. Por consiguiente, en otro aspecto, la invención se dirige a composiciones farmacéuticas que comprenden el Compuesto A y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse a granel de la que puede extraerse una cantidad segura y efectiva del Compuesto A y luego administrarse al paciente tal como con polvos o jarabes. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse en forma de dosificación unitaria en la que cada unidad físicamente discreta contiene una cantidad segura y efectiva del Compuesto A. Cuando se preparan en forma de dosificación unitaria, las composiciones farmacéuticas de la invención típicamente contienen de 1 mg a 1.000 mg del Compuesto A. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender opcionalmente además uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales.

Tal y como se usa en el presente documento, "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable implicado en dar forma o consistencia a la composición farmacéutica. Cada excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la composición farmacéutica cuando se mezclan de manera que se eviten las interacciones que reducirían sustancialmente la eficacia del compuesto de la invención cuando se administra a un paciente y las interacciones que darían como resultado composiciones

farmacéuticas que no sean farmacéuticamente aceptables. Además, cada excipiente, por supuesto, debe tener una pureza lo suficientemente alta como para que sea farmacéuticamente aceptable.

El compuesto A y el excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables se formularán típicamente en una forma de dosificación adaptada para la administración al paciente por la ruta de administración deseada. Por ejemplo, las formas de dosificación incluyen aquellas adaptadas para (1) administración oral, tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, píldoras, grageas, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, disoluciones, emulsiones, sobres y sellos; (2) administración parenteral tal como disoluciones estériles, suspensiones y polvos para reconstitución; (3) administración transdérmica tal como parches transdérmicos; (4) administración rectal tal como supositorios; (5) inhalación tal como polvos secos, aerosoles, suspensiones y disoluciones; y (6) administración tópica tal como cremas, pomadas, lociones, disoluciones, pastas, aerosoles, espumas y geles.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados variarán dependiendo de la forma de dosificación particular elegida. Además, los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados se pueden elegir para una función particular para la que pueden servir en la composición. Por ejemplo, ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación uniformes. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación estables. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad para facilitar el transporte o el transporte del Compuesto A una vez administrado al paciente desde un órgano, o parte del cuerpo, a otro órgano, o parte del cuerpo. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad para mejorar el cumplimiento del paciente.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, rellenos, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes, agentes de granulación, agentes de recubrimiento, agentes humectantes, disolventes, codisolventes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, agentes saborizantes, agentes de enmascaramiento del sabor, agentes colorantes, agentes antiaglomerantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes que aumentan la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensioactivos y agentes tamponantes. El experto en la técnica apreciará que ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden cumplir más de una función y pueden cumplir funciones alternativas dependiendo de la cantidad de excipiente presente en la formulación y qué otros ingredientes están presentes en la formulación.

Los expertos en la técnica poseen el conocimiento y la habilidad en la técnica para permitirles seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en cantidades apropiadas para usar en la invención. Además, hay varios recursos que están disponibles para el experto en la técnica que describen excipientes farmacéuticamente aceptables y pueden ser útiles para seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Los ejemplos incluyen Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited) y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association y la Pharmaceutical Press).

Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan usando técnicas y métodos conocidos por los expertos en la técnica. Algunos de los métodos comúnmente utilizados en la técnica se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

En un aspecto, la invención se dirige a una forma de dosificación sólida oral tal como un comprimido o cápsula que comprende una cantidad segura y efectiva del Compuesto A y un diluyente o relleno. Los diluyentes y rellenos adecuados incluyen lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón (p. ej., almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), celulosa y sus derivados (p. ej., celulosa microcristalina), sulfato de calcio y fosfato de calcio dibásico. La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un aglutinante. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón (p. ej., almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), gelatina, acacia, alginato de sodio, ácido alginico, tragacanto, goma guar, povidona y celulosa y sus derivados (p. ej., celulosa microcristalina). La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un disgregante. Los disgregantes adecuados incluyen crospovidona, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa, ácido alginico y carboximetilcelulosa de sodio. La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un lubricante. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio y talco.

En la presente invención se incluye un proceso para preparar una composición farmacéutica que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable y el Compuesto A, proceso que comprende poner el Compuesto A en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse solo o junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales, seleccionándose dichos agentes del grupo que consiste en antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), antagonistas del receptor de angiotensina II, inhibidores de la vasopeptidasa, moduladores del receptor de vasopresina, diuréticos, digoxina, bloqueantes beta, antagonistas de la aldosterona, iontopros, AINE, donantes de óxido nítrico, moduladores del canal de calcio, antagonistas muscarínicos, fármacos antiinflamatorios esteroideos, broncodilatadores, antihistamínicos, antagonistas de leucotrienos, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, antagonistas duales no selectivos del adrenoceptor  $\beta$  y del adrenoceptor  $\alpha$ , inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 e inhibidores de la renina.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende de 0,5 a 1.000 mg del Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y de 0,5 a 1.000 mg de un excipiente farmacéuticamente aceptable.

### Ejemplos

- 5 Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Estos ejemplos no pretenden limitar el alcance de la presente invención, sino más bien proporcionar orientación al experto en la técnica para preparar y usar el compuesto, las composiciones y los métodos de la presente invención.

Las siguientes abreviaturas y términos tenían los significados indicados de principio a fin:

Abreviatura	Significado
Å	angstrom
ac	Acuoso
Boc <sub>2</sub> O	dicarbonato de di- <i>terc</i> -butilo
salmuera	NaCl acuoso saturado
CAN	nitrato de amonio cérico
CDI	Carbonildiimidazol
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> o DCM	cloruro de metileno
CH <sub>3</sub> CN o MeCN	Acetonitrilo
CH <sub>3</sub> I o MeI	yoduro de metilo
(COCl) <sub>2</sub>	cloruro de oxalilo
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato de cesio
CuCN	cianuro de cobre
CuSO <sub>4</sub>	sulfato de cobre
d	Día
DCA	ácido dicloroacético
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
Equiv	Equivalentes
Et	Etilo
Et <sub>3</sub> N o TEA	Trietilamina
EtOH	Etanol

ES 2 813 108 T3

Abreviatura	Significado
Et <sub>2</sub> O	éter dietílico
EtOAc	acetato de etilo
GCMS	cromatografía de gases-espectroscopía de masas
h, hr	Hora
HATU	(Hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio)
HBr	ácido bromhídrico
HCl	ácido clorhídrico
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	ácido sulfúrico
<i>i</i> -PrOH o IPA	Isopropanol
<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt o DIEA	<i>N,N'</i> -diisopropiletilamina
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato de potasio
KNO <sub>3</sub>	nitrate de potasio
KOtBu	<i>tert</i> -butóxido de potasio
LAH	hidruro de litio y aluminio
LCMS	cromatografía líquida-espectroscopía de masas
Me	Metilo
MeOH o CH <sub>3</sub> OH	Metanol
MgSO <sub>4</sub>	sulfato de magnesio
min	Minuto
MS	espectro de masas
MsCl	cloruro de metanosulfonilo
MTBE	metil <i>tert</i> -butil éter
μw	Microonda
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butil litio
NaBH <sub>4</sub>	borohidruro de sodio
NaCl	cloruro de sodio

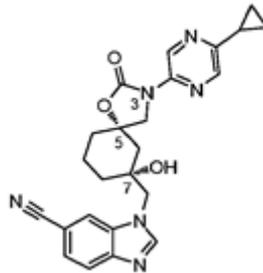
ES 2 813 108 T3

Abreviatura	Significado
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato de sodio
NaH	hidruro de sodio
NaHCO <sub>3</sub>	bicarbonato de sodio
NaHMDS	hexametildisilazano de sodio
NaN <sub>3</sub>	azida de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	sulfato de sodio
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
NH <sub>3</sub>	Amoníaco
NH <sub>4</sub> Cl	cloruro de amonio
NH <sub>4</sub> OH	hidróxido de amonio
NiCl <sub>2</sub>	Cloruro de níquel (II)
NMP	<i>N</i> -metil pirrolidona
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	tetraquis (trifenilfosfina) paladio
Ph	Fenilo
PPTS	<i>p</i> -toluenosulfonato de piridinio
Rh/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	rodio sobre óxido de aluminio
RT, rt	temperatura ambiente
satd	Saturado
SCX	intercambio catiónico fuerte
SEM	error estándar de la media
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
SPE	extracción en fase sólida
TFA	ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
<i>t</i> <sub>R</sub>	tiempo de retención

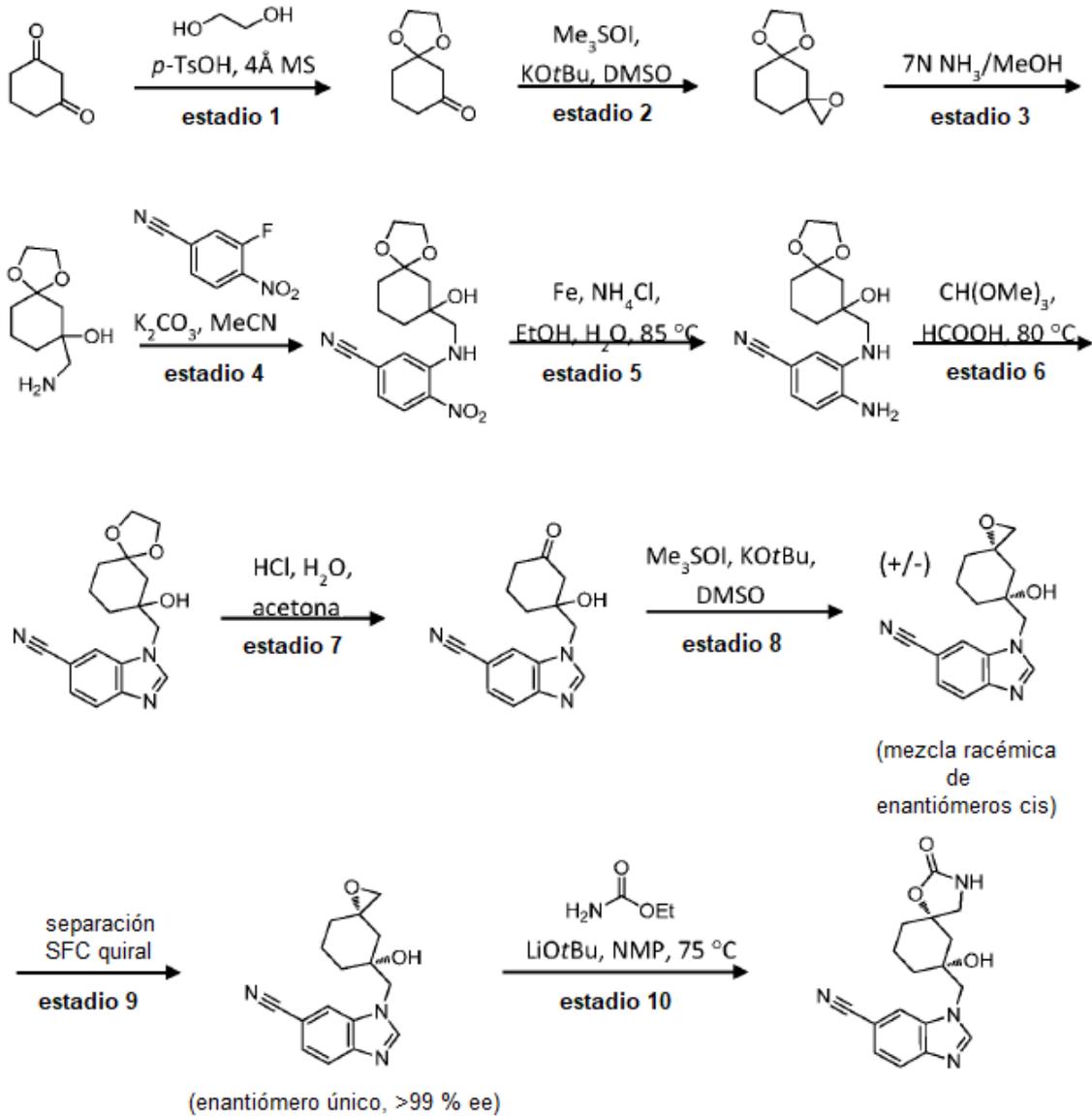
Ejemplo 1

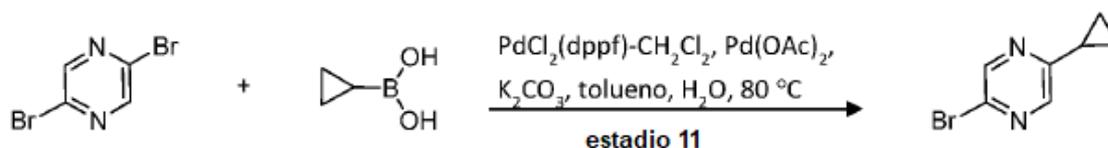
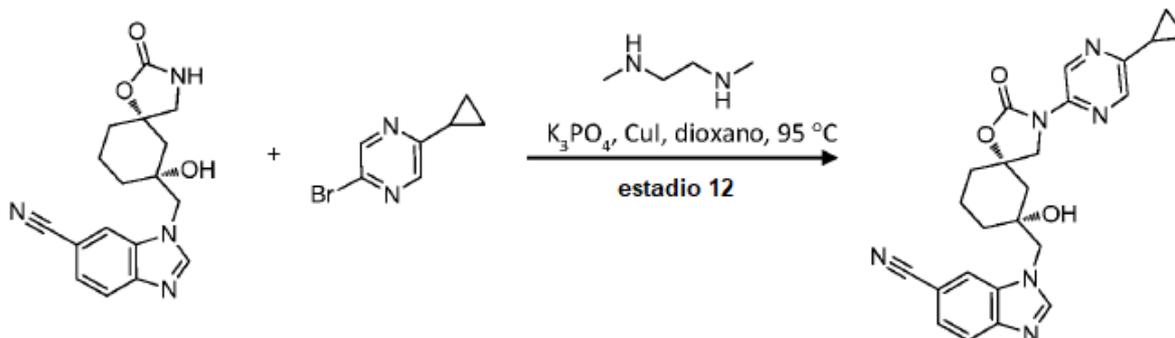
Preparación de: 1-(((5*S*,7*R*)-3-(5-ciclopropilpirazin-2-il)-7-hidroxi-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo

(Compuesto A)



**Esquema 1**



**Esquema 2****Esquema 3****Estadio 1: 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-7-ona**

Una solución de ciclohexano-1,3-diona (500 g, 4.459 mmoles), tamices moleculares 4Å (500 g, 4.459 mmoles) y ácido *p*-toluenosulfónico (254 g, 1.338 mmoles) en etilenglicol seco (2 L) se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (1 L) para ajustar a pH básico, y la mezcla básica se extrajo con acetato de etilo (3 X 1 L). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de salmuera (500 ml) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (280 g, 1.732 mmoles, 38,8 % de rendimiento) como un líquido amarillo. LCMS (m/z) 157,1 (M + H<sup>+</sup>).

**Estadio 2: 1,6,9-trioxadiespiro[2.1.4.3]dodecano**

Una solución de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-7-ona (280 g, 1.793 mmoles) en sulfóxido de dimetilo (1,5 L) bajo nitrógeno a 20 °C se trató con yoduro de trimetilsulfoxonio (395 g, 1.793 mmoles) y *tert*-butóxido de potasio (221 g, 1.972 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas antes de diluirla con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 X 2 L). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 X 500 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 15 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (170 g, 962 mmoles, rendimiento del 53,6 %) como un aceite incoloro. GCMS (m/z) 141,2, 170,2.

**Estadio 3: 7-(aminometil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-7-ol**

Una mezcla de 1,6,9-trioxadiespiro[2.1.4.3]dodecano (125 g, 734 mmoles) y amoníaco 7 N en MeOH (2,96 L, 20,7 moles) se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener un sólido bruto, que se trituró con pentano y se secó en vacío para obtener el compuesto del título (100 g, 486 mmoles, 66,2 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. GCMS (m/z) 187,2.

**Estadio 4: 3-(((7-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-7-il)metil)amino) 4-nitrobenzonitrilo**

Una mezcla de 7-(aminometil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-7-ol (100 g, 534 mmoles), 3-fluoro-4-nitrobenzonitrilo (89 g, 534 mmoles) y carbonato de potasio (148 g, 1.068 mmoles) en acetonitrilo (1 L) se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con NH<sub>4</sub>Cl saturado (1,5 L) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 2 L). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 X 200 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron bajo presión reducida. El material bruto se trituró con MeOH al 2 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml), se filtró y se lavó con éter dietílico (300 ml) para proporcionar el compuesto del título (120 g, 356 mmoles, 66,7 % de rendimiento) como un sólido naranja. LCMS (m/z) 334,0 (M + H<sup>+</sup>).

**Estadio 5: 4-amino-3-(((7-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-7-il)metil)amino)benzonitrilo**

Una solución de 3-(((7-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-7-il)metil)amino)-4-nitrobenzonitrilo (120 g, 360 mmoles) y cloruro de amonio (193 g, 3.600 mmoles) en etanol (1.500 ml) y agua (500 ml) bajo nitrógeno se trató con hierro (201 g, 3.600 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se calentó a 85 °C durante 6 horas antes de enfriarla hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para eliminar el etanol. La mezcla acuosa restante se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 1.500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> saturado (1.000 ml), salmuera (150 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (110 g, 312 mmoles, 87 % de rendimiento) como una espuma de color amarillo pálido. LCMS (m/z) 304,0 (M+H<sup>+</sup>).

**Estadio 6: 1-(((7-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo**

Una solución de 4-amino-3-(((7-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-7-il)metil)amino)benzonitrilo (110 g, 312 mmoles) y ortoformato de trimetilo (34,5 ml, 312 mmoles) se trató con ácido fórmico (11,96 ml, 312 mmoles) y se agitó a 80 °C durante 4 horas antes de concentrarla bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (1,5 L) y se lavó con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (1 L), agua (100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El material se trituró con acetona (100 ml), éter dietílico (3 X 300 ml) y hexano, y se secó para proporcionar el compuesto del título (80 g, 254 mmoles, 81 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS (m/z) 314,0 (M+H<sup>+</sup>).

**Estadio 7: 1-(((1-hidroxi-3-oxociclohexil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo**

Una solución de 1-(((7-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (60 g, 191 mmoles) en acetona (600 ml) y agua (200 ml) se trató con HCl acuoso 1 N (94 ml, 94 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (500 ml). Los extractos acuosos combinados se lavaron con acetato de etilo (3 X 800 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron bajo presión reducida. El material resultante se trituró con éter dietílico (550 ml), se secó y luego se recogió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 ml) y se agitó durante 16 horas. El sólido se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 0-4 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar el compuesto del título (30 g, 109 mmoles, 57 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS (m/z) 270,2 (M+H<sup>+</sup>).

**Estadio 8: (+/-) 1-(((3S,5R)-5-hidroxi-1-oxaspiro[2.5]octan-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (mezcla racémica de enantiómeros cis)**

Una solución de 1-(((1-hidroxi-3-oxociclohexil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (30 g, 111 mmoles) y yoduro de trimetilsulfoxonio (27,0 g, 123 mmoles) en sulfóxido de dimetilo (200 ml) bajo nitrógeno se trató con *tert*-butóxido de potasio (13,75 g, 123 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió sobre agua con hielo (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (6 X 550 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 X 100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se trituró con 2:8 MeCN:éter dietílico (2 x 100 ml) y el sólido se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 0-3 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar el compuesto del título (12,5 g, 43,2 mmoles, 38,8 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (m/z) 284,3 (M+H<sup>+</sup>).

**Estadio 9: 1-(((3S,5R)-5-hidroxi-1-oxaspiro[2.5]octan-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo**

Se disolvió (+/-) 1-(((3S,5R)-5-hidroxi-1-oxaspiro[2.5]octan-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (mezcla racémica de enantiómeros cis) (45 g, 159 mmoles) en 1:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOH (900 ml) y los enantiómeros se resolvieron por **cromatografía de fluidos supercríticos (SFC)** quiral empleando una columna ChiralPak IC (30 x 250 mm, 5 µm) en condiciones isocráticas (codisolvente IPA al 35 %, velocidad de flujo 60 gramos/minuto) para obtener el compuesto del título (14,08 g, 47,22 mmoles, 29,7 %, > 99 % ee) como un sólido naranja pálido. LCMS (m/z) 284,1 (M+H<sup>+</sup>).

**Estadio 10: 1-(((5S,7R)-7-hidroxi-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo**

Una mezcla de carbamato de etilo (15,47 g, 174 mmoles), *tert*-butóxido de litio (1 M en hexanos) (17,37 ml, 17,37 mmoles), y *N*-metil-2-pirrolidona (174 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos antes de añadir 1-(((3S,5R)-5-hidroxi-1-oxaspiro[2.5]octan-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (9,84 g, 34,7 mmoles). La mezcla se agitó a 75 °C durante 15 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en 400 ml de agua (se observó el calentamiento de la mezcla). La suspensión naranja clara resultante se agitó durante una noche y el sólido se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título (6,745 g, 17,57 mmoles, 50,6 % de rendimiento) como un sólido naranja pálido. LCMS (m/z) 327,0 (M+H<sup>+</sup>).

**Estadio 11: 2-bromo-5-ciclopropilpirazina**

Se pidió 2-bromo-5-ciclopropilpirazina a CombiPhos Catalysts (CS2504) o se sintetizó usando la siguiente preparación. Una solución de 2,5-dibromopirazina (60 g, 252 mmoles) en tolueno (600 ml) se agitó y desgasificó con nitrógeno

5 durante 10 minutos antes de añadir una solución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (87 g, 631 mmoles) en agua (80 ml). La mezcla se desgasificó durante 5 minutos adicionales, luego se añadieron ácido ciclopropilborónico (28,2 g, 328 mmoles), acetato de paladio (II) (2,83 g, 12,61 mmoles) y aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10,30 g, 12,61 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se diluyó con acetato de etilo (400 ml) y se lavó con agua (2 X 200 ml) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 3 %/hexanos) para dar un aceite amarillo, que se disolvió en 1:9 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:pentano (50 ml) y se enfrió hasta -20 °C. Se formó un precipitado y la suspensión resultante se agitó durante 10 minutos antes de decantar los disolventes y secar el sólido. El proceso de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:pentano se repitió, y el sólido obtenido se secó en vacío para proporcionar el compuesto del título (18,35 g, 88 mmoles, 34,9 % de rendimiento) como un sólido cristalino blanco. GCMS (m/z) 197,0/199,0.

**Estadio 12: 1-(((5S,7R)-3-(5-ciclopropilpirazin-2-il)-7-hidroxi-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo**

15 Una mezcla de 1-(((5S,7R)-7-hidroxi-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (6,736 g, 20,64 mmoles), 2-bromo-5-ciclopropilpirazina (6,16 g, 31,0 mmoles) y fosfato de potasio, tribásico (8,76 g, 41,3 mmoles) en 1,4-dioxano (138 ml) se trató con N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-dimetiletano-1,2-diamina (1,819 g, 20,64 mmoles) y yoduro de cobre (I) (1,965 g, 10,32 mmoles) y se agitó a 95 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió luego hasta temperatura ambiente, se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml), agua (150 ml) y NH<sub>3</sub> 7 N en MeOH (10 ml; para eliminar las impurezas de cobre). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 X 50 ml). Los extractos de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> combinados se lavaron con una mezcla 8:2 de agua y NH<sub>3</sub> 7 N en MeOH (3 X 50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron por cromatografía en gel de sílice (metanol al 0-10 %/diclorometano) para dar un sólido naranja pálido. Este sólido se agitó en 60 ml de EtOH a 50 °C durante 30 minutos, y luego a temperatura ambiente durante la noche antes de ser recogido por filtración para proporcionar un sólido blanco. Este sólido se agitó en 40 ml de MeCN a 50 °C durante 30 minutos, y luego a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título (3,395 g, 7,26 mmoles, 35,2 % de rendimiento) como un cristalino blanco sólido. LCMS (m/z) 445,3 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 9,12 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,32 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,56 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1 H), 4,66 (s, 1 H), 4,26 (d, J = 14,6 Hz, 1 H), 4,22 (d, J = 14,6 Hz, 1 H), 3,92 (d, J = 10,2 Hz, 1 H), 3,82 (d, J = 10,2 Hz, 1 H), 2,12-2,21 (m, 1 H), 1,78-2,04 (m, 4 H), 1,35-1,64 (m, 4 H), 0,96-1,02 (m, 2 H), 0,86-0,91 (m, 2 H).

30 **Ejemplo 2 - Composición en cápsulas**

Se produce una forma de dosificación oral para administrar la presente invención relleno una cápsula de gelatina dura estándar de dos piezas con los ingredientes en las proporciones que se muestran en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1

<u>INGREDIENTES</u>	<u>CANTIDADES</u>
1-(((5S,7R)-3-(5-ciclopropilpirazin-2-il)-7-hidroxi-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (Compuesto A)	7 mg
Lactosa	53 mg
Talco	16 mg
Estearato de magnesio	4 mg

**Ejemplo 3 - Composición parenteral inyectable**

35 Se produce una forma inyectable para administrar la presente invención agitando 1,7 % en peso de 1-(((5S,7R)-3-(5-ciclopropilpirazin-2-il)-7-hidroxi-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (Compuesto A) en 10 % en volumen de propilenglicol en agua.

**Ejemplo 4 Composición en comprimidos**

40 La sacarosa, el dihidrato de sulfato de calcio y el Compuesto A como se muestra en la Tabla 2 a continuación, se mezclan y granulan en las proporciones que se muestran con una solución de gelatina al 10 %. Los gránulos húmedos se tamizan, se secan, se mezclan con almidón, talco y ácido esteárico, se tamizan y comprimen en un comprimido.

Tabla 2

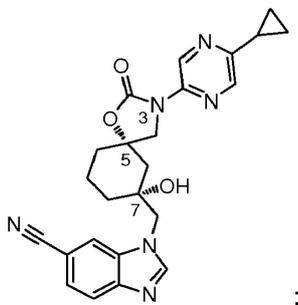
<u>INGREDIENTES</u>	<u>CANTIDADES</u>
1-(((5 <i>S</i> ,7 <i>R</i> )-3-(5-ciclopropilpirazin-2-il)-7-hidroxi-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-6-carbonitrilo (Compuesto A)	12 mg
dihidrato de sulfato de calcio	30 mg
sacarosa	4 mg
almidón	2 mg
talco	1 mg
ácido esteárico	0,5 mg

Si bien las realizaciones preferidas de la invención se ilustran con lo anterior, debe entenderse que la invención no se limita a las instrucciones precisas descritas en el presente documento y que se reserva el derecho a todas las modificaciones que entran dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto que es:

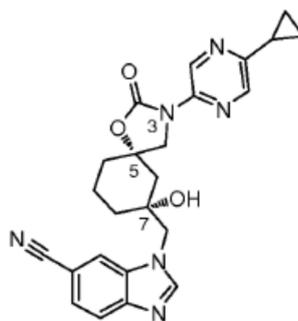
1-(((5*S*,7*R*)-3-(5-ciclopropilpirazin-2-il)-7-hidroxi-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo;



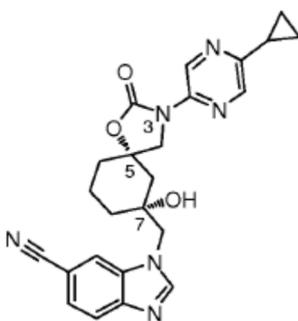
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 que es:

1-(((5*S*,7*R*)-3-(5-ciclopropilpirazin-2-il)-7-hidroxi-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo;



10 3. Un compuesto de la reivindicación 1 que es una sal farmacéuticamente aceptable de 1-(((5*S*,7*R*)-3-(5-ciclopropilpirazin-2-il)-7-hidroxi-2-oxo-1-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-7-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo;



4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 5. Un proceso para preparar una composición farmacéutica que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, proceso que comprende asociar el compuesto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

6. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la composición está en forma de comprimidos.

20 7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la composición está en una forma intravenosa.

8. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para uso en terapia.
- 5 9. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para uso en el tratamiento de un estado de enfermedad seleccionado de: aterosclerosis, trastornos relacionados con edema vasogénico, edema abdominal posquirúrgico, edema ocular, edema cerebral, edema local y sistémico, retención de líquidos, sepsis, hipertensión, inflamación, disfunciones relacionadas con los huesos e insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos pulmonares, trastorno pulmonar obstructivo crónico, lesión pulmonar inducida por ventilador, edema pulmonar inducido por altitud, síndrome de dificultad respiratoria aguda, lesión pulmonar aguda, fibrosis pulmonar, sinusitis/rinitis, asma, tos, tos aguda, tos subaguda, tos crónica, hipertensión pulmonar, vejiga hiperactiva, cistitis, dolor, trastornos de las neuronas motoras, trastornos genéticos de ganancia de función, enfermedad cardiovascular, disfunción renal, accidente cerebrovascular, glaucoma, retinopatía, endometriosis, parto prematuro, dermatitis, prurito, prurito en la enfermedad hepática, diabetes, trastorno metabólico, obesidad, migraña, pancreatitis, supresión tumoral, inmunosupresión, osteoartritis, enfermedad de Crohn, colitis, diarrea, irregularidad intestinal (hiperreactividad/hiporreactividad), incontinencia fecal, síndrome del intestino irritable (SII), estreñimiento, dolor y calambres intestinales, enfermedad celíaca, intolerancia a la lactosa y flatulencia.
- 10 10. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso, de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la enfermedad es insuficiencia cardíaca congestiva.
11. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso, de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la enfermedad es lesión pulmonar aguda.
- 20 12. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso, de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la enfermedad es el síndrome de dificultad respiratoria aguda.