



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 330 107**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **04717691 .2**

(96) Fecha de presentación : **05.03.2004**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1603899**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **14.12.2005**

(54) Título: **Derivados de urea heterocíclicos para el tratamiento del dolor.**

(30) Prioridad: **06.03.2003 GB 0305165**
15.07.2003 GB 0316554

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.12.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.12.2009

(73) Titular/es: **GLAXO GROUP LIMITED**
Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue
Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

(72) Inventor/es: **Moss, Stephen Frederick;**
Rami, Harshad Kantilal;
Thompson, Mervyn y
Witty, David Richard

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

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 de urea heterocíclicos para el tratamiento del dolor.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos, especialmente derivados de urea, que tienen actividad farmacológica, a procedimientos para su preparación, a composiciones que los contienen y a su uso en medicina, especialmente en el tratamiento de diversos trastornos.

Los vanilloides son una clase de compuestos naturales y sintéticos que se caracterizan por la presencia de un grupo vanillilo (4-hidroxi-3-metoxibencilo) o un grupo funcionalmente equivalente. El receptor de vanilloide (VR1), cuya función está modulada por dichos compuestos, ha sido ampliamente estudiado y revisado extensamente por Szallasi y Blumberg (The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1999, Vol. 51, n° 2).

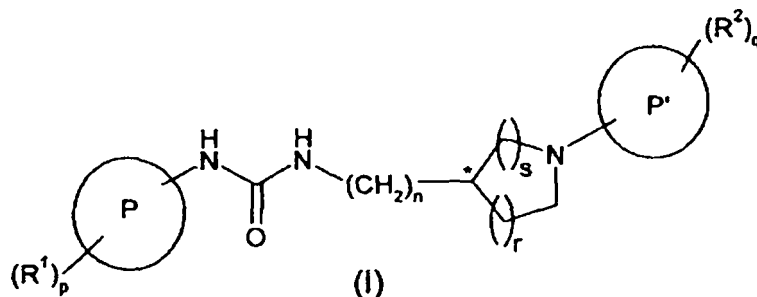
En la técnica se conoce una amplia variedad de compuestos de vanilloides de diferentes estructuras, por ejemplo los desvelados en los números de solicitud de patente europea, EP-0.347.000 y EP-0.401.903, el número de solicitud de patente del R.U. GB-2.226.313 y la solicitud de patente internacional, número de publicación WO-92/09.285. Ejemplos particularmente notables de compuestos vanilloides o moduladores de receptores de vanilloides son capsaicina o trans 8-metil-N-vanillil-6-nonenamida que se aísla de la planta del pimiento, capsazepina (Tetrahedron, 53, 1997, 4791) y olvanil-o-N-(4-hidroxi-3-metoxibencil)oleamida (J. Med. Chem., 36, 1993, 2595).

Las patentes de EE.UU. n° 3.424.760 y 3.424.761 describen una serie de 3-ureidopirrolidinas de las que se dice que muestran actividades analgésicas, del sistema nervioso central y psicofarmacológicas. Estas patentes desvelan específicamente los compuestos 1-(1-fenil-3-pirrolidinil)-3-fenilurea y 1-(1-fenil-3-pirrolidinil)-3-(4-metoxifenil)urea respectivamente.

Las solicitudes de patente internacional, números de publicación WO-02/08.221, WO-02/16.317, WO-02/16.318 y WO-02/16.319 desvelan cada una cierto receptor de antagonistas de vanilloides y su uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad del receptor de vanilloide.

Las solicitudes de patente internacional, números de publicación WO-02/072.536 y WO-02/090.326, y la solicitud de patente internacional, número de publicación WO-03/022.809 (publicada después de la fecha de prioridad de la presente solicitud) desvelan una serie de derivados de urea y su uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con actividad de VR1.

Según un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, en el que:

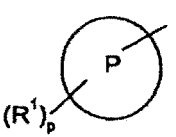
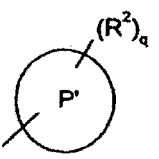
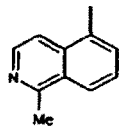
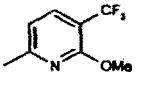
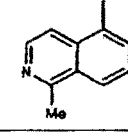
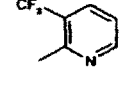
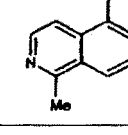
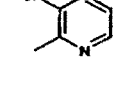
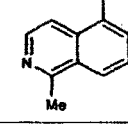
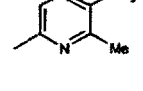
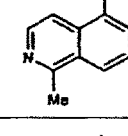
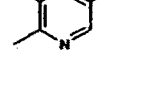
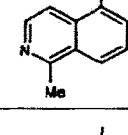
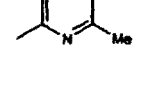
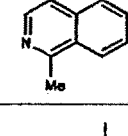
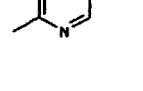
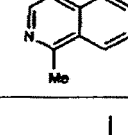
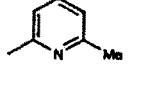
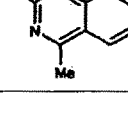
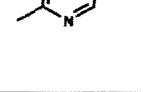
n representa 0; y

r, s, P(R¹)_p y P'(R²)_q son según se representa en la tabla:

Nº Ej. Compuesto		EsQuim	s	r	
1		-	2	1	

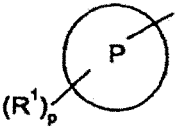
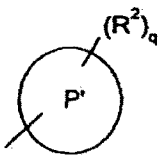
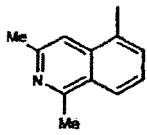
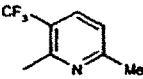
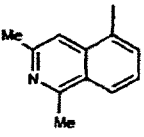
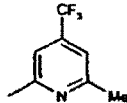
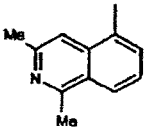
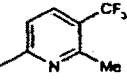
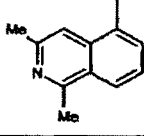
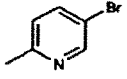
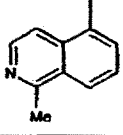
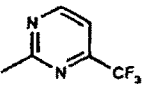
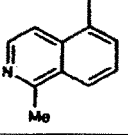
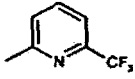
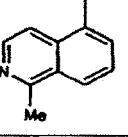
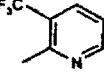
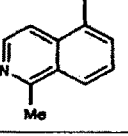
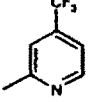
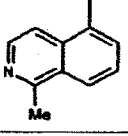
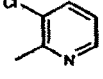
ES 2 330 107 T3

(Continuación)

Nº Ej. Compuesto		EsQuim	s	r	
2		-	2	1	
3		R	1	1	
4		R	1	1	
5		R	1	1	
6		R	1	1	
7		R	1	1	
8		R	1	1	
9		R	1	1	
12		R	1	1	

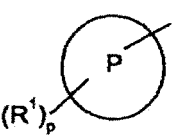
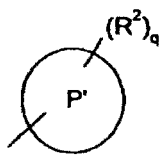
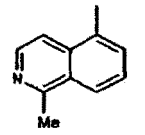
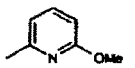
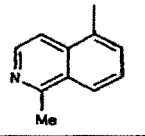
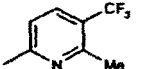
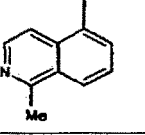
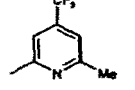
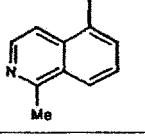
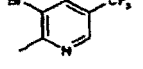
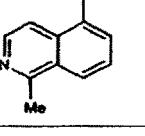
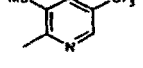
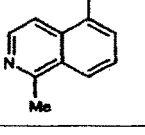
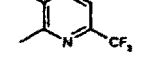
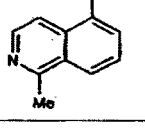
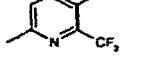
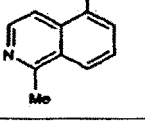
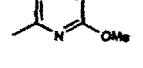
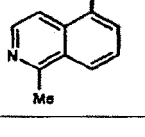
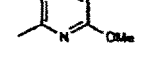
ES 2 330 107 T3

(Continuación)

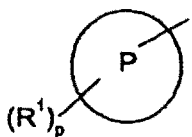
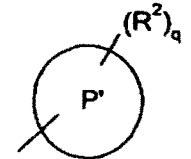
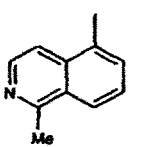
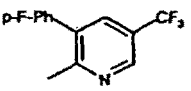
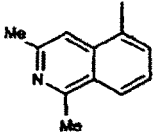
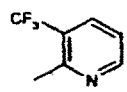
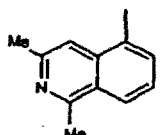
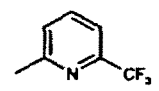
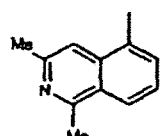
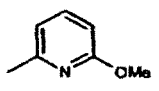
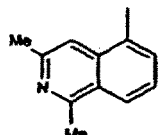
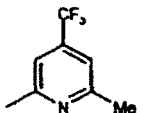
Nº Ej. Compuesto		EsQuím	s	r	
13		R	1	1	
14		R	1	1	
15		R	1	1	
16		R	1	1	
17		-	2	1	
18		-	2	1	
19		-	2	1	
20		-	2	1	
21		-	2	1	

ES 2 330 107 T3

(Continuación)

Nº Ej. Compuesto		EsQuim	s	r	
22		-	2	1	
23			2	1	
24		-	2	1	
25		-	2	1	
26		-	2	1	
27		-	2	1	
28		-	2	1	
29		-	2	1	
30		-	2	1	

(Continuación)

Nº Ej. Compuesto		EsQuim	s	r	
32		-	2	1	
33		-	2	1	
34		-	2	1	
35		-	2	1	
36		-	2	1	

Algunos de los átomos de carbono de la fórmula (I) son átomos de carbono quirales, como el átomo de carbono marcado con un "*", y por tanto los compuestos de fórmula (I) pueden existir como estereoisómeros. La invención se extiende a todos los isómeros ópticos como formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula (I) incluyendo enantiómeros y mezclas de los mismos, como racematos. Las diferentes formas estereoisoméricas pueden separarse o resolverse una de otra mediante procedimientos convencionales o puede obtenerse cualquier isómero dado por síntesis estereoespecíficas o asimétricas convencionales.

Los compuestos preferidos de la fórmula (1) tienen el carbono C* en la configuración R.

Algunos de los compuestos en la presente memoria descriptiva pueden existir en varias formas tautoméricas y debe entenderse que la invención comprende todas dichas formas tautoméricas.

Según se indica anteriormente, los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales, especialmente sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas son las usadas convencionalmente en la técnica e incluyen las descritas en J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19, como sales de adición ácida.

Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de adición ácida.

Las sales de adición farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales con ácidos inorgánicos como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido ortofosfórico o ácido sulfúrico, o con ácidos orgánicos como, por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido toluensulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido málico, ácido succínico, ácido salicílico, ácido maleico, ácido glicerofosfórico o ácido acetilsalicílico.

ES 2 330 107 T3

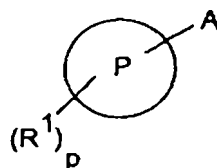
Las sales y/o solvatos de los compuestos de la fórmula (I) que no son farmacéuticamente aceptables pueden ser útiles como productos intermedios en la preparación de sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I) o los compuestos de la fórmula (I) en sí, y como tales forman otro aspecto de la presente invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse en forma cristalina o no cristalina, y si es cristalina, pueden estar opcionalmente hidratados o solvatados. Esta invención incluye en su ámbito hidratos estequiométricos así como compuestos que contienen cantidades variables de agua.

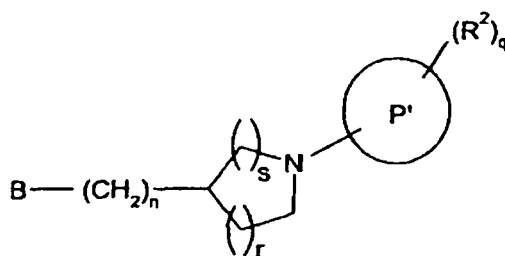
Los solvatos adecuados incluyen solvatos farmacéuticamente aceptable, como hidratos.

Los solvatos incluyen solvatos estequiométricos y solvatos no estequiométricos.

Se desvela un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, un procedimiento que comprende acoplamiento de un compuesto de fórmula (II):



en la que R^1 , P y p son según se define en la fórmula (I) con un compuesto de fórmula (III):



(III)

en la que P' , R^2 , n, q, r y s son según se define en la fórmula (I) y A y B contienen grupos funcionales apropiados que son capaces de reaccionar juntos para formar la fracción de urea; y posteriormente, si fuera necesario, efectuando una o más de las siguientes reacciones:

- (i) conversión de un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);
- (ii) eliminación de cualquier grupo protector;
- (iii) preparación de una sal o un solvato del compuesto así formado.

Los ejemplos adecuados de grupos A y B apropiados incluyen:

- (a) A es $-N=C=O$ y B es NH_2 ; o A es NH_2 y B es $N=C=O$ o
- (b) A es NH_2 y B es NH_2 junto con un agente de formación de urea apropiado.

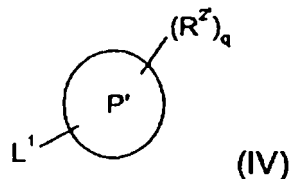
En el procedimiento (a) la reacción se efectúa normalmente en un disolvente inerte como DCM o acetonitrilo.

En el procedimiento (b) el agente de formación de urea puede ser carbonildiimidazol o fosgeno o trifosgeno, y efectuarse en un disolvente orgánico inerte como éter dietílico, tetrahidrofurano o DCM a temperatura ambiente o elevada en presencia de una base como trietilamina o piridina.

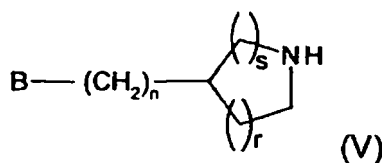
Un procedimiento alternativo de síntesis de los compuestos de urea asimétricos de fórmula (I) es desde un carbonato de diarilo, a través del carbamato correspondiente. Dicha metodología es descrita por Freer y col. (Synthetic Communications, 26(2), 331-349, 1996). Los expertos en la materia apreciarán que dicha metodología podría adaptarse fácilmente para preparación de los compuestos de fórmula (I).

Un procedimiento adicional de síntesis es el uso de cloroformato de fenilo según es descrito por B.R. Baker y col., J. Med. Chem., 1969, 12, 672-6.

Un compuesto de fórmula (III) puede prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (IV):



en la que, P' , q y R^2 son según se define anteriormente y L^1 es un grupo saliente, con un compuesto de fórmula (V):



en la que B , n , r y s son según se define anteriormente o un derivado protegido del mismo. Cuando B representa un grupo amina, preferentemente se emplea como derivado protector; a continuación se mencionan los grupos protectores de amina.

Preferentemente L^1 es un halógeno, por ejemplo cloro.

De forma adecuada, el compuesto de fórmula (V) está en una forma activada, por ejemplo una forma iónica. Dichas formas activadas se preparan usando metodología de reacción de acoplamiento convencional, como por ejemplo mediante reacción de compuestos (IV) y (V) en presencia de un carbonato alcalino, como carbonato de potasio, en un disolvente aprótico como dimetilformamida usando condiciones de reacción apropiadas para la metodología elegida en particular, por ejemplo a una temperatura elevada, como 100°C .

Los compuestos de fórmulas (IV) y (V) están comercialmente disponibles, o son preparados mediante procedimientos conocidos, como los desvelados en: Heterocycles, 1984, 22(1), 117 y J. Chem. Soc., Perkin 1, 1988, 4, 921 para compuestos de fórmula (IV) y J. Med. Chem., 1992, 35(10), 1764 para compuestos de fórmula (V), o por procedimientos análogos a estos procedimientos desvelados.

Los compuestos de fórmula (II) son conocidos o pueden prepararse por procedimientos conocidos, o procedimientos análogos a los descritos en la presente memoria descriptiva.

Los expertos en la materia apreciarán que puede ser necesario proveer ciertos sustituyentes de reacción durante algunos de los procedimientos mencionados anteriormente. Pueden usarse técnicas de protección y desprotección estándar, como las descritas en Greene T.W. "Protective groups in organic synthesis" Nueva York, Wiley (1981). Por ejemplo, las aminas primarias pueden protegerse como derivados de ftalimida, bencilo, benciloxicarbonilo o tritilo. Los grupos del ácido carboxílico pueden protegerse como ésteres. Los grupos aldehído o cetona pueden protegerse como acetales, cetales, tioacetales o tiocetales. La desprotección de dichos grupos se consigue usando procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica.

En particular en la reacción de compuestos de fórmula (IV) y (V) el grupo B representa preferentemente $-\text{NH}(\text{t-BOC})-$.

Las sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse convencionalmente por reacción con el ácido o derivado ácido apropiado.

Los nuevos compuestos intermedios se reivindican como un aspecto de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos tienen actividad de antagonista de receptor de vanilloide (VR1) y según se cree son de uso potencial para el tratamiento o profilaxis de ciertos trastornos, o tratamiento del dolor asociado con ellos, como: dolor, dolor crónico, dolor neuropático, dolor postoperatorio, dolor artrítico posreumatoide, dolor osteoartrítico, dolor de espalda, dolor visceral, dolor por cáncer, algesia, neuralgia, dolor dental, cefalea, migraña, neuropatías, síndrome del túnel carpiano, neuropatía diabética, neuropatía relacionada con el VIH, neuralgia post-herpética, fibromialgia, neuritis, ciática, lesión nerviosa, isquemia, neurodegeneración, accidente cerebrovascular, dolor post-accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, enfermedades respiratorias, asma, tos, EPOC, broncoconstricción, trastornos inflamatorios, esofagitis, acedía, metaplasia de Barrett, disfagia, trastorno por reflujo gastroesofágico (TRGE), estómago y úlceras duodenales, dispepsia

funcional, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis, enfermedad de Crohn, hipersensibilidad pélvica, dolor pélvico, dolor menstrual, cólico renal, incontinencia urinaria, cistitis, quemaduras, comezón, psoriasis, prurito, emesis (en lo sucesivo referidos como “Trastornos de la invención”).

5 En consecuencia, la invención proporciona también un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como sustancia terapéutica activa, en particular, en el tratamiento y/o profilaxis de los Trastornos de la invención.

10 En particular, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o profilaxis de dolor.

15 La invención se proporciona para el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de trastornos en que el antagonismo del receptor de vanilloide (VR1) es beneficioso, en particular para los Trastornos de la invención.

20 Para usar los compuestos de la invención en terapia, se formularán normalmente en una composición farmacéutica de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar. Así, la presente invención proporciona también una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un soporte o excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Una composición farmacéutica de la invención, que puede prepararse mediante mezcla, de forma adecuada a temperatura ambiente y presión atmosférica, se adapta habitualmente para administración oral, parenteral o rectal o administración intravesical en la vejiga y, como tal, puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, preparaciones líquidas orales, polvos, gránulos, grageas, polvos reconstituibles, soluciones inyectables o infundibles, suspensiones o supositorios. Se prefieren generalmente composiciones administrables oralmente.

30 Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden estar en forma de dosis unitaria, y pueden contener excipientes convencionales, como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes de preparación de comprimidos, agentes de desintegración y agentes de humectación aceptables. Los comprimidos pueden estar recubiertos según procedimientos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal.

35 Las preparaciones líquidas orales pueden estar, por ejemplo, en forma de suspensión acuosa u oleosa, soluciones, emulsiones, siropes o elixires, o pueden estar en forma de un producto en seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales como agentes de suspensión, agentes de emulsión, vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), conservantes, y, si se desea, aromatizantes o colorantes convencionales.

40 Para administración parenteral, las formas de dosificación unitaria de fluidos se preparan usando un compuesto de la invención o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo estéril. El compuesto, dependiendo del vehículo y de la concentración usados, puede estar suspendido o disuelto en el vehículo. En la preparación de soluciones, el compuesto puede disolverse para inyección y esterilizarse con filtro antes de llenado en un vial o ampolla adecuado y de su sellado. Ventajosamente, se disuelven adyuvantes en el vehículo como anestésico local, conservantes y agentes de tamponamiento. Para potenciar la estabilidad, la composición puede congelarse después de llenado en el vial y extraerse el agua al vacío. Las suspensiones parenterales se preparan sustancialmente de la misma manera, con la excepción de que el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de disolverse, y la esterilización no puede realizarse por filtrado. El compuesto puede esterilizarse por exposición a óxido de etileno antes de suspensión en un vehículo estéril. Ventajosamente, se incluye un tensioactivo o un agente de humectación en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

50 La composición puede contener del 0,1% al 99% en peso, preferentemente del 10 al 60% en peso, del material activo, dependiendo del procedimiento de administración.

55 La dosis del compuesto usada en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente variará de la forma habitual con la gravedad de los trastornos, el peso del paciente y otros factores similares. Para administración sistémica, los niveles de dosificación de 0,01 mg a 100 mg por kilogramo de peso corporal son útiles en el tratamiento del dolor. Sin embargo, como guía general las dosis unitarias adecuadas pueden ser de 0,05 a 1.000 mg, más adecuadamente de 0,05 a 20, de 20 a 250, o de 0,1 a 500,0 mg, por ejemplo de 0,2 a 5 y de 0,1 a 250 mg; y dichas dosis unitarias pueden administrarse más de una vez al día, por ejemplo dos o tres veces al día, de manera que la dosificación diaria total está en el intervalo de aproximadamente 0,5 a 1.000 mg; y dicha terapia puede extenderse durante una serie de semanas o meses.

No se indican efectos toxicológicos inaceptables con compuestos de la invención cuando se administran de acuerdo con la invención.

65 Todas las publicaciones, incluyendo pero sin limitarse a patentes y solicitudes de patentes, citadas en esta memoria descriptiva se incorporan en la presente memoria descriptiva por referencia como si cada publicación individual estuviera indicada específica e individualmente para incorporarse como referencia en la presente memoria descriptiva tal como queda completamente establecido.

ES 2 330 107 T3

Las siguientes Descripciones y Ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de la invención.

Abreviaturas

MgSO₄ - Sulfato de magnesio

TFA - Ácido trifluoroacético

DCM - diclorometano

N,N-DMF - N,N-dimetilformamida

t-BOC - t-butoxicarbonilo

Descripción 1

Éster terc-butílico de ácido (R)-1-(3-trifluorometilpiridin-2-il)pirrolidin-3-il-carbámico (D1)

A una solución de 2-cloro-3-trifluorometilpiridina (7,3 g, 0,04 mol) y 3R-(+)-3-(terc-butiloxycarbonilamino)pirrolidina (7,5 g, 0,04 mol) en dimetilformamida en seco (100 ml) se añadió carbonato de potasio en polvo (6,6 g, 0,05 mol) y se calentó la reacción a 100°C durante 7 h y se enfrió. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se repartió el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄) y se filtró. La eliminación de un disolvente a presión reducida dio un sólido. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y DCM (elución por gradiente, máximo del 20%) produjo el compuesto del título como un sólido blanco.

Descripción 2

(R)-1-(3-Trifluorometilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilamina (D2)

Se enfrió una solución de D1 (11,5 g, 0,04 mol) en DCM (80 ml) (baño de hielo) y se añadió TFA (exceso, 50 ml). Se calentó la reacción a temperatura ambiente, se agitó durante 3 h y se repartió entre acetato de etilo e hidróxido de sodio acuoso. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄) y se filtró. La eliminación de disolvente a presión reducida produjo el producto en crudo como un aceite amarillo. La destilación de matraz a matraz a presión reducida produjo inicialmente el producto como un aceite que cristalizó en reposo.

Descripción 3

1,3-Dimetil-5-nitroisoquinolina (D3)

Se enfrió 1,3-dimetilisoquinolina [(Chem. Left., 1983, pág. 791), 2,39 g, 15,20 mM], en ácido sulfúrico conc. (15 ml), por debajo de 4°C. Se añadió una solución de nitrato de potasio (1,69 g, 16,72 mM) en ácido sulfúrico conc. gota a gota, manteniendo la temperatura por debajo de 4°C. Después de adición completa se agitó la solución a esta temperatura durante 2 h más. A continuación se calentó a temperatura ambiente durante 1 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua de hielo y se basificó la solución con hidróxido de sodio y se extrajo con DCM. Se lavó el extracto con salmuera, se secó y se concentró a un sólido amarillo. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice produjo el compuesto del título como un sólido cristalino amarillo.

Descripción 4

5-Amino-1,3-dimetilisoquinolina (D4)

Se hidrogenó una solución de D3 (2,01 g, 9,94 mM) y paladio sobre carbón al 10% (1 g) en metanol a presión atmosférica durante 1 h. Se filtró el catalizador y se concentró el filtrado a presión reducida para producir el producto como un sólido de color crema.

Descripción 5

5-Amino-1-metilisoquinolina (D5)

Se preparó el compuesto del título de una manera similar a la de K.C. Agrawal, B.A. Booth, A.C. Sartorelli, J. Med. Chem., 1968 11 700.

ES 2 330 107 T3

Descripción 6

Éster terc-butílico de ácido (1-bencil-piperidin-4-il)carbámico (D6)

- 5 A una solución de 1-bencil-4-aminopiperidina (30 g, 0,16 mol) en DCM (200 ml) se añadió gota a gota una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (1,1 eq., 37,9 g) en DCM (100 ml) durante un periodo de 2 h. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 h y a continuación se eliminó el disolvente a presión reducida para producir el producto como un sólido blanco.

10

Descripción 7

Éster terc-butílico de ácido piperidin-4-il-carbámico (D7)

- 15 Se hidrogenó una solución de D6 (10 g, 3,4 mmol) en metanol (150 ml) a 344,74 kPa en un hidrogenador Parr usando catalizador de paladio sobre carbono al 10% (800 mg) durante 18 h. Se filtró el catalizador y se concentró el filtrado a presión reducida para producir el producto como un sólido blanco.

20

Descripción 8

1-(5-Trifluorometilpiridin-4-ilamina (D8)

- 25 Se preparó el compuesto del título a partir de D7 y 2-cloro-5-trifluorometilpiridina usando el procedimiento explicado para las Descripciones D1 y D2.

Descripción 9

- 30 *(R)-1-(6-Trifluorometilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilamina (D9)*

Se preparó el compuesto del título a partir de 2-cloro-6-trifluorometilpiridina y 3R-(+)-3-(terc-butiloxicarbonil-amino)pirrolidina usando el procedimiento explicado para las Descripciones D1 y D2.

35

Descripción 10

(R)-1-(3-Cloropiridin-2-il)pirrolidin-3-ilamina (D10)

- 40 Se preparó el compuesto del título a partir de 2,3-dicloropiridina y 3R-(+)-3-(terc-butiloxicarbonilamino)pirrolidina usando el procedimiento explicado para las Descripciones D1 y D2.

45

Descripción 11

Éster terc-butílico de ácido 1-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-carbámico (D11)

- 50 Se calentó una suspensión agitada de D7 (5,5 g, 27,5 mmol), 3,6-dicloro-5-trifluorometilpiridina (3,83 mL, 27,5 mmol) (para síntesis véase Tetrahedron, 1985, 41, 4057) y carbonato de potasio (11,4 g, 82,6 mmol) en N,N-DMF en seco (100 mL) a 120°C durante 24 h. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se vertió la mezcla en agua (1 L), se agitó durante 1 h y a continuación se filtró. Se lavó el residuo con agua (3 x 150 mL) y se secó (MgSO₄) para producir el compuesto del título (9,8 g).

55

Descripción 12

1-(3-Cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperidin-4-ilamina (D12)

- 60 Se añadió lentamente ácido trifluoroacético (20 mL) a una solución agitada de D11 (9,8 g, 25,8 mmol) en DCM (60 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 h, se ajustó la solución a pH 14 mediante la adición lenta de solución de KOH 1 M. A continuación se separó la mezcla heterogénea y se saturó la fase acuosa con cloruro de sodio y se extrajo adicionalmente con DCM (5 x 75 mL). Se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO₄) y se concentró al vacío para dar un aceite. Se agitó el aceite con éter dietílico (50 mL) durante 0,5 h para dar el compuesto del título como un sólido blanco (7,3 g).

65

Espectro de masas: C₁₁H₁₃³⁵ClF₃N₃ requiere 279; encontrado 280 (MH⁺).

ES 2 330 107 T3

Descripción 13

Éster terc-butílico de ácido 1-(6-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperidin-4-il-carbámico (D13)

Se calentó una mezcla agitada de D7 (5,0 g, 25 mmol), 2,6-dicloro-3-trifluorometilpiridina (5,4 g, 25 mmol) y carbonato de cesio (12,22 g, 37,5 mmol) en 1,4-dioxano (75 mL) a reflujo en argón durante 64 h. A la mezcla, que se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua (250 mL) y DCM (250 mL) con agitación y se separaron las capas. Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con DCM (250 mL) y se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO_4) y se evaporó al vacío para dar un aceite. Este material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano para producir los compuestos del título (5,0 g, 13,2 mmol, 53%).

Espectro de masas: $\text{C}_{16}\text{H}_{21}^{35}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_2$ requiere 379; encontrado 380 (MH^+).

Descripción 14

1-(6-Metoxi-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperidin-4-ilamina (D14)

Se añadió una solución de metóxido de sodio (25% p/vol, 2,79 mL, 12,2 mmol) a una solución agitada de D13 (1,55 g, 4,07 mmol) en 1,2-dimetoxietano (30 mL) en argón. A continuación se sometió la mezcla a reflujo en argón durante 28 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente al vacío y se disolvió el residuo en agua (50 mL). Se extrajo esta solución con DCM (3 x 30 mL) y se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO_4) y se evaporó al vacío para dar un aceite. El aceite se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano seguido por DCM/metanol para producir el compuesto del título (0,34 g).

Espectro de masas: $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ requiere 275; encontrado 276 (MH^+).

Descripción 15

1-(3-Trifluorometilpiridin-2-il)piperidina-4-ilamina (D15)

Se preparó el compuesto del título a partir de D7 y 2-cloro-3-trifluorometilpiridina usando el procedimiento explicado para las Descripciones D11 y D12.

Descripción 16

1-(6-Trifluorometilpiridin-2-il)piperidin-4-ilamina (D16)

Se preparó el compuesto del título a partir de D7 y 2-cloro-6-trifluorometilpiridina usando el procedimiento explicado para las Descripciones D11 y D12.

Descripción 17

1-(4-Trifluorometilpiridin-2-il)piperidin-4-ilamina (D17)

Se preparó el compuesto del título a partir de D7 y 2-cloro-4-trifluorometilpiridina usando el procedimiento explicado para las Descripciones D11 y D12.

Descripción 18

1-(4-Trifluorometilpirimidin-2-il)piperidin-4-ilamina (D18)

Se preparó el compuesto del título a partir de D7 y 2-cloro-4-trifluorometilpirimidina usando el procedimiento explicado para las Descripciones D11 y D12.

Se prepararon las siguientes aminas usando procedimientos similares a los descritos anteriormente:

(R)-1-(6-Metil-5-trifluorometilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilamina (D19).

(R)-1-(6-Metil-4-trifluorometilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilamina (D20).

(R)-1-(6-Metil-3-trifluorometilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilamina (D21).

ES 2 330 107 T3

(*R*)-1-(3-Cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilamina (D22).

(*R*)-1-(3-Bromo-5-trifluorometilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilamina (D23).

1-(3-Cloropiridin-2-il)piperidin-4-ilamina (D24).

1-(6-Metoxipiridin-2-il)piperidin-4-ilamina (D25).

1-(6-Metil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperidin-4-ilamina (D26).

1-(6-Metil-4-trifluorometilpiridin-2-il)piperidin-4-ilamina (D27).

1-(3-Metil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperidin-4-ilamina (D28).

1-(3-Bromo-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperidin-4-ilamina (D29).

1-(3-Cloro-6-trifluorometilpiridin-2-il)piperidin-4-ilamina (D30).

1-(5-Cloro-6-trifluorometilpiridin-2-il)piperidin-4-ilamina (D31).

1-(3-Cloro-6-metoxipiridin-2-il)piperidin-4-ilamina (D32).

1-(6-Metoxi-3-trifluorometilpiridin-2-il)piperidin-4-ilamina (D33).

1-(3-[4-Fluorofenil]-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperidin-4-ilamina (D34).

1-(3,4-Difluorofenil)piperidin-4-ilamina (D35)

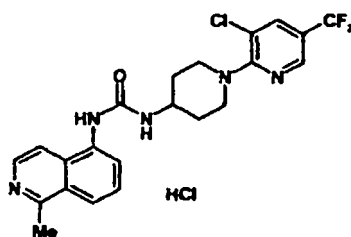
Este compuesto se preparó usando metodología descrita en el documento WO-02/090.326 y en D2.

(R)-1-(5-Bromopiridin-il)pirrolidin-3-ilamina (D36)

Este compuesto se preparó por un procedimiento análogo al descrito en D1 y D2.

Ejemplo 1

Clorhidrato de 1-([3-cloro-trifluorometilpiridinil-2-il]piperidin-4-il)-3-(1-metil-isoquinolin-5-il)-urea (E1)



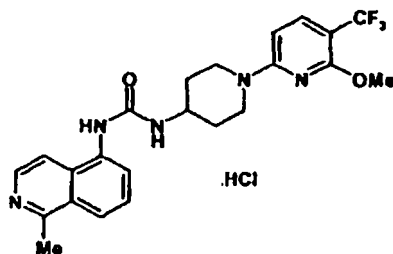
Se añadió cloroformato de fenilo (0,87 mL, 7,0 mmol) gota a gota a una solución agitada de D5 (1,0 g, 6,32 mmol) y piridina (0,56 mL, 7,0 mmol) en DCM (20 mL) a temperatura ambiente en argón. Después de 2 h, se añadió trietilamina (1,85 mL, 13,3 mmol) gota a gota. Después de 10 minutos adicionales a temperatura ambiente, se añadió una solución de D12 (1,77 g, 6,32 mmol) en diclorometano (10 mL) gota a gota y se agitó la mezcla durante 18 h. Se recogió el sólido precipitado y se lavó sucesivamente con diclorometano (3 x 5 mL), éter dietílico (5 mL), agua (3 x 5 mL) y se convirtió en la sal clorhidrato correspondiente añadiendo HCl 1 M en éter dietílico (8,5 mL) a una suspensión del sólido en metanol (100 mL). Después de diluir la solución resultante con éter dietílico (50 mL) y enfriamiento con hielo, se recogió el sólido amarillo resultante y dio el compuesto del título (1,1 g).

δ_H : (400 MHz, DMSO- d_6) 1,56-1,65 (2H, m), 2,01-2,03 (2H, m), 3,16 (3H, s), 3,16-3,22 (2H, m), 3,85-3,93 (3H, m), 7,22 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,92 (1H, m), 8,16-8,18 (2H, m), 8,56 (3H, s ancho), 8,63 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,28 (1H, s).

Espectro de masas: $C_{22}H_{21}^{35}ClF_3N_5O$ requiere 463; encontrado 464 (MH^+).

Ejemplo 2

Clorhidrato de 1-([6-Metoxi-5-trifluorometilpiridinil-2-il)-3-(1-metilisoquinolin-5-il)-urea (E2)



Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento de E1 de D14 (0,11 g, 0,4 mmol) y D5 (63 mg, 0,4 mmol).

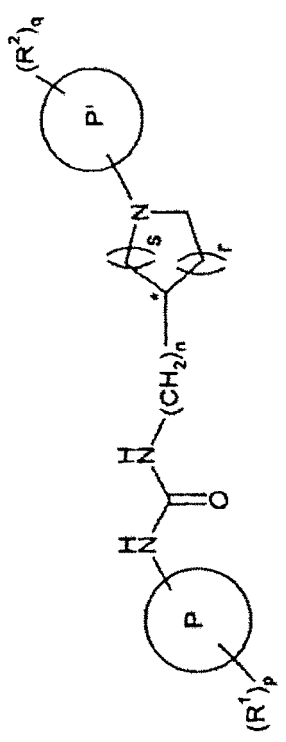
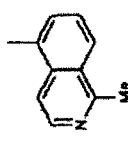
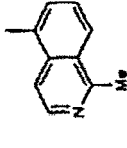
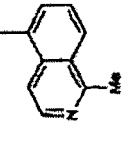
δ_H : (400 MHz, CD_3OD) 1,50-1,60 (2H, m), 2,06-2,10 (2H, m), 3,13-3,26 (2H, m), 3,23 (3H, s), 3,91-3,98 (4H, m), 4,36-4,39 (2H, m), 6,34 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,00 (1H, dd, $J = 7,9$ Hz), 8,33-8,43 (4H, m).

Espectro de masas: $C_{23}H_{21}F_3N_5O_2$ requiere 459; encontrado 460 (MH^+).

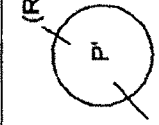
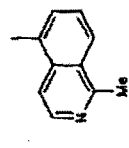
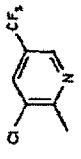
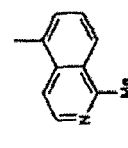
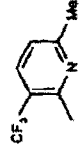
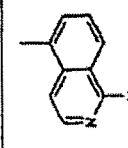
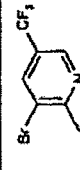
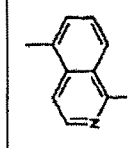
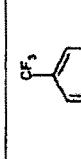
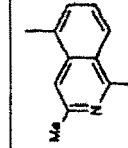
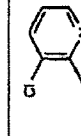
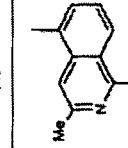
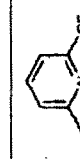
Los siguientes Ejemplos detallados en la Tabla 1 mostrada a continuación se prepararon usando procedimientos similares a los descritos anteriormente. n tiene el valor 0 en todos los casos.

(Tabla pasa a página siguiente)

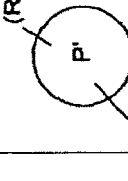
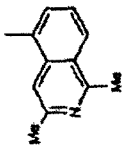
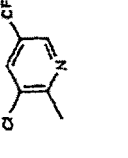
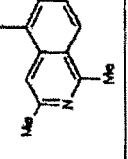
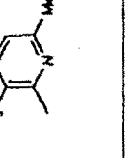
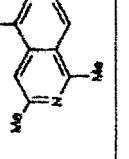
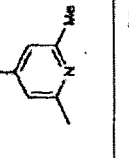
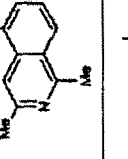
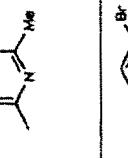
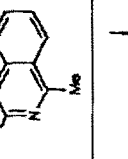
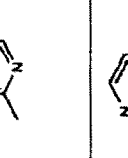
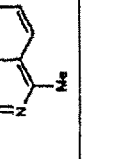
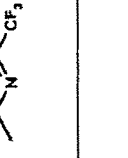
Table 1

 (I)					
Ej	P	EsQuim	s	r	MH+
3		R	1	1	416
4		R	1	1	382, 384
5		R	1	1	430

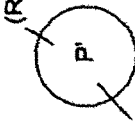
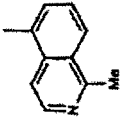
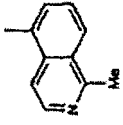
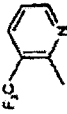
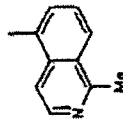
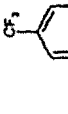
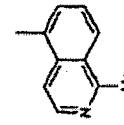
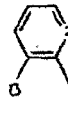
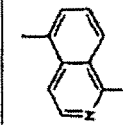
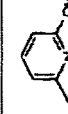
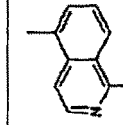
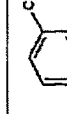
(continuación)

Ej	EsQuim	s	r		MH+
6		1	1		450, 452
7		1	1		430
8		1	1		494, 496
9		1	1		430
10		1	1		396, 398
11		1	1		430

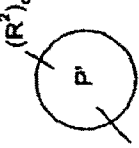
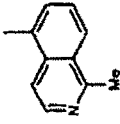
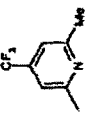
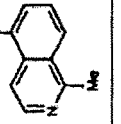
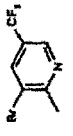
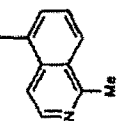
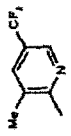
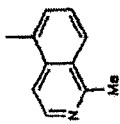
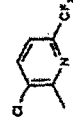
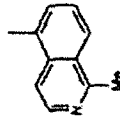
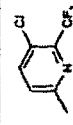
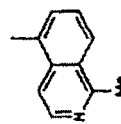
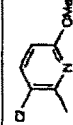
(continuación)

Ej		EsQuim	s	r		MH+
12		R	1	1		464, 466
13		R	1	1		444
14		R	1	1		444
15		R	1	1		444
16		R	1	1		440, 442
17		.	2	1		431

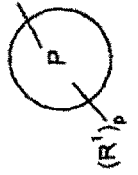
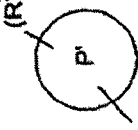
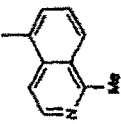
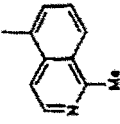
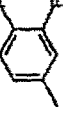
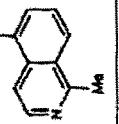
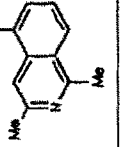
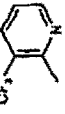
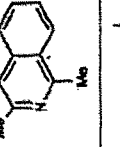
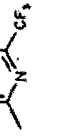
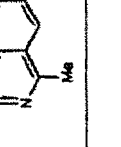
(continuación)

Ej		EsQuim	s	r		MH+
18			2	1		430
19		-	2	1		430
20		-	2	1		430
21		-	2	1		396, 398
22		-	2	1		392
23			2	1		444

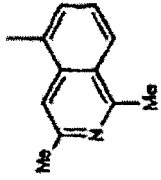
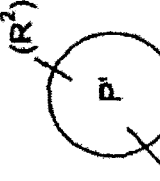
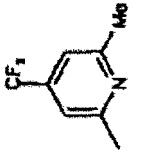
(continuación)

Ej		EsQuim	s	r		MH+
24		-	2	1		444
25		-	2	1		508, 510
26		-	2	1		444
27		-	2	1		464, 466
28		-	2	1		464, 466
29		-	2	1		426, 428

(continuación)

Ej		EsQuim	s	r		MH+
30		-	2	1		460
31		-	2	1		397
32		-	2	1		524
33		-	2	1		444
34		-	2	1		444
35		-	2	1		406

(continuación)

Ej	EsQuim	s	r	MH+
				
36		2	1	458
				
				
EsQuim = estereoquímica				

Datos farmacológicos*(a) Ensayo in vitro*

Según se refiere anteriormente, los compuestos de la invención son antagonistas de receptor de vanilloide (VR1) y por ello tienen propiedades farmacéuticas útiles. La actividad de agonistas de receptor de vanilloide (VR1) puede confirmarse y demostrarse para cualquier compuesto particular mediante el uso de procedimientos convencionales, por ejemplo los desvelados en textos de referencia estándar como D. Le Bars, M. Gozarin y S. W. Cadden [Pharmacological Reviews, 2001, 53(4), 597-652] u otros textos semejantes mencionados en la presente memoria descriptiva.

El filtro usado para los compuestos de esta invención se basó en un ensayo de calcio basado en FLIPR, similar al descrito por Smart y col. (British Journal of Pharmacology, 2000, 129, 227-230). Se sedimentaron células transfectadas 1321N1 de astrocitoma, que expresan establemente VR1 humano, en placas FLIPR a 25.000 células/pocillo (placa de 96 pocillos) y se cultivaron durante toda la noche.

Posteriormente se cargaron las células en medio que contenía Fluo-3 AM 4 μ M (Molecular Probes) durante 2 horas, a temperatura ambiente, en oscuridad. A continuación se lavaron las placas 4 veces con Tyrode que contenía calcio 1,5 mM, sin probenecida. Se preincubaron las células con compuesto o control de tampón a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación se añadió capsaicina (Sigma) a las células. Los compuestos que tenían actividad antagonista contra el VR1 humano se identificaron por detección de diferencias en fluorescencia cuando se midió después de adición de capsaicina, en comparación con controles de tampón sin compuesto. Así, por ejemplo, en el control de tampón la adición de capsaicina da como resultado un aumento en la concentración de calcio intracelular que produce fluorescencia. Un compuesto que tiene actividad antagonista bloquea la unión de capsaicina al receptor, no hay señalización y por tanto no hay aumento en los niveles de calcio intracelular y en consecuencia hay menor fluorescencia. Los valores de pK_b se generan a partir de los valores de CI₅₀ usando la ecuación de Cheng-Prusoff.

Todos los compuestos (Ejemplos 1 a 36) sometidos a ensayo por la metodología anterior tenían pK_b > 6, teniendo los compuestos preferidos (Ejemplos 1, 2, 5, 12, 18, 19, 23, 24, 27, 28, 31, 34 y 36, especialmente ejemplos 1, 2 y 18) un pK_b > 7,0.

(b) Hiperalgesia inducida por FCA en la cobaya

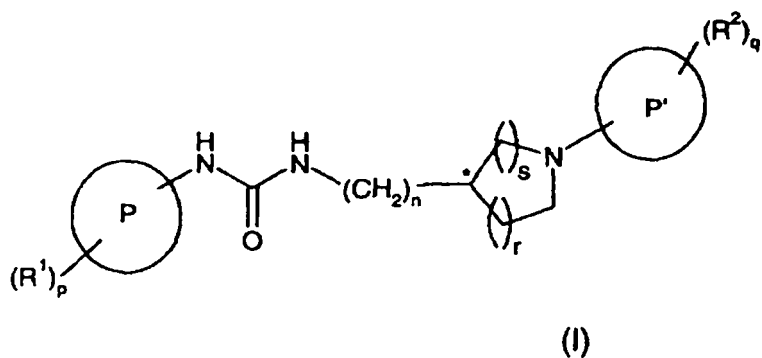
Se inyectó 100 μ l de FCA 1 mg/ml por vía intraplantar en la pata izquierda de 4 grupos de 8 cobayas macho Dunkin Hartley (lote: 6282434, peso medio 340 g). 24 horas más tarde se administraron compuestos oralmente a 0 (vehículo), 3, 10, 30 mg/kg con vehículo como metilcelulosa al 1% y siendo el volumen de dosificación de 2 ml/kg y dosificación directa al estómago. La metilcelulosa se añadió gradualmente al compuesto en el mortero y se trituró conjuntamente.

Las lecturas de comportamiento de hiperalgesia mecánica se obtuvieron antes de administración de FCA (lectura nueva), después de FCA pero antes de administración del fármaco (lectura predosis) y 1 hora después de administración del fármaco. La lectura usada fue la presión de la pata (Randall-Sellito) y el punto final fue la retirada de la pata. El equipo de presión de la pata tenía también un disco de plata colocado en el punto para aumentar las marcas en un factor de 2.

Los compuestos que tenían un pK_b > 7,0 *in vitro*, según el modelo (a) anterior, fueron sometidos a ensayo en este modelo y demostraron estar activos.

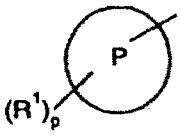
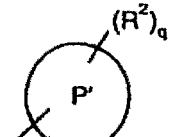
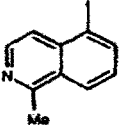
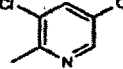
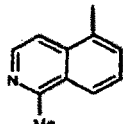
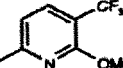
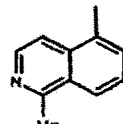
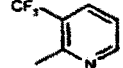
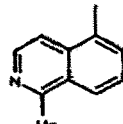
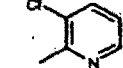
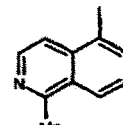
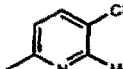
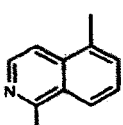
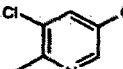
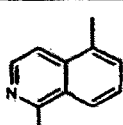
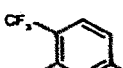
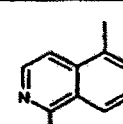
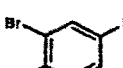
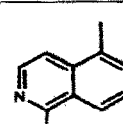
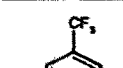
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):

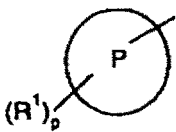
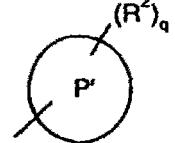
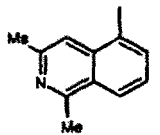
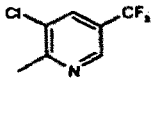
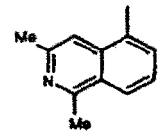
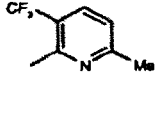
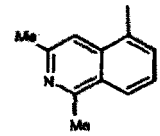
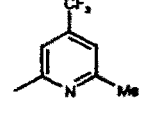
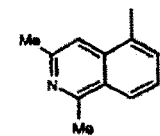
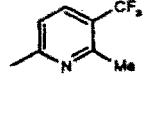
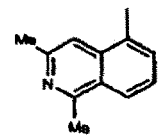
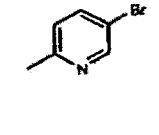
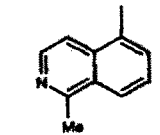
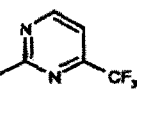
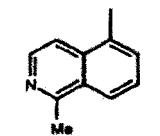
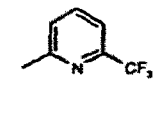
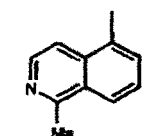
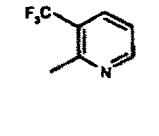
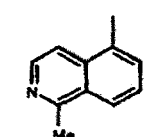
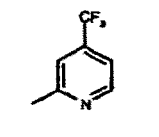


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, en la que: n representa 0; y r, s, $P(R^1)_p$ y $P'(R^2)_q$ son según se representa en la tabla:

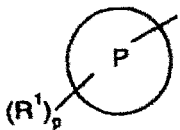
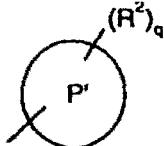
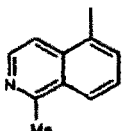
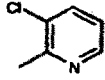
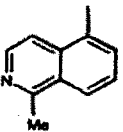
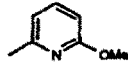
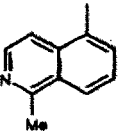
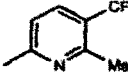
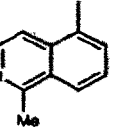
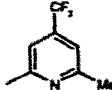
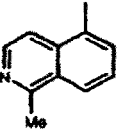
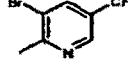
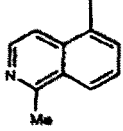
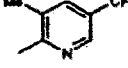
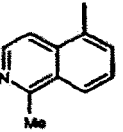
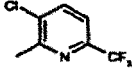
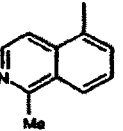
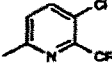
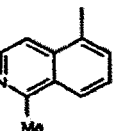
(Tabla pasa a página siguiente)

E. Compuesto		EsQuim	s	r	
1		-	2	1	
2		-	2	1	
3		R	1	1	
4		R	1	1	
5		R	1	1	
6		R	1	1	
7		R	1	1	
8		R	1	1	
9		R	1	1	

(Continuación)

E. Compuesto		EsQuim	s	r	
12		R	1	1	
13		R	1	1	
14		R	1	1	
15		R	1	1	
16		R	1	1	
17		-	2	1	
18			2	1	
19		-	2	1	
20		-	2	1	

(Continuación)

E. Compuesto		EsQuim	s	r	
21		-	2	1	
22		-	2	1	
23			2	1	
24		-	2	1	
25		-	2	1	
26		-	2	1	
27		-	2	1	
28		-	2	1	
29		-	2	1	