



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 291 725**

51 Int. Cl.:

C07C 275/32 (2006.01)	C07C 275/42 (2006.01)
C07C 323/44 (2006.01)	C07C 275/40 (2006.01)
C07C 275/38 (2006.01)	C07D 295/08 (2006.01)
C07C 317/32 (2006.01)	C07D 295/12 (2006.01)
C07C 233/75 (2006.01)	C07C 237/40 (2006.01)
C07C 235/42 (2006.01)	A61K 31/16 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)	A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03785688 .7**

86 Fecha de presentación : **28.11.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1569896**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **07.09.2005**

54 Título: **Derivados de tetrahydro-naftaleno.**

30 Prioridad: **06.12.2002 EP 02027523**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2008

73 Titular/es: **Xention Limited**
Iconix Park, London Road, Pampisford
Cambridge, Cambridgeshire CB22 3EG, GB

72 Inventor/es: **Tajimi, Masaomi;**
Kokubo, Toshio;
Shiroo, Masahiro;
Tsukimi, Yasuhiro;
Yura, Takeshi;
Urbahns, Klaus;
Yamamoto, Noriyuki;
Mogi, Muneto;
Fujishima, Hiroshi;
Masuda, Tsutomu;
Yoshida, Nagahiro y
Moriwaki, Toshiya

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

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 tetrahydro-naftaleno.

5 Descripción detallada de la invención

Campo técnico

La presente invención se refiere a un derivado de tetrahydro-naftaleno que es útil como ingrediente activo de preparaciones farmacéuticas. El derivado de tetrahydro-naftaleno de la presente invención tiene actividad antagonista contra los receptores vaniloides (VR), y puede ser usado para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de los VR1, en concreto, para el tratamiento de vejiga hiperactiva, incontinencia urinaria, dolor crónico, dolor neuropático, dolor postoperatorio, dolor artrítico reumatoide, neuralgia, neuropatías, algesia, lesión de nervios, isquemia, neurodegeneración, derrame cerebral, incontinencia urinaria imperiosa y trastornos inflamatorios tales como el asma y la enfermedad pulmonar (o de vías respiratorias) obstructiva crónica (EPOC).

Estado de la técnica

Los compuestos vaniloides se caracterizan por la presencia de un grupo vanililo o un grupo funcionalmente equivalente. Los ejemplos de varios compuestos vaniloides o moduladores de receptores vaniloides son la vanilina (4-hidroxi-3-metoxi-benzaldehído), guayacol (2-metoxi-fenol), zingerona (4-/4-hidroxi-3-metoxifenil/-2-butanona), eugenol-(2-metoxi-4-/2-propenil/fenol) y capsiacina (8-metil-N-vanilil-6-nonen-amida).

Entre otras, la capsiacina, el principal ingrediente acre de los ajíes “picantes”, es una neurotoxina específica que desensibiliza neuronas aferentes de fibra C. La capsiacina interactúa con los receptores vaniloides (VR), que están predominantemente expresados en cuerpos celulares de los ganglios de la raíz dorsal (GRD) o en terminaciones nerviosas de fibras sensoriales aferentes, incluyendo terminaciones nerviosas de fibra C [Tominaga M., Caterina M.J., Malmberg AB., Rosen TA., Gilbert H., Skinner K., Raumann BE., Basbaum AI., Julius D: “The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli”. *Neuron*. 21: 531-543, 1998]. El receptor VR1 fue clonado recientemente [Caterina MJ., Schumacher MA., Tominaga M., Rosen TA., Levine JD., Julius D: *Nature* 389: 816-824, (1997)] e identificado como un canal catiónico no selectivo con seis dominios transmembrana que está relacionado estructuralmente con la familia de canales transitorios del potencial del receptor (TRP). La unión de la capsiacina a el VR1 permite a los iones de sodio, calcio y posiblemente, de potasio descender sus gradientes de concentración, causando una despolarización inicial y una liberación de neurotransmisores desde los terminales nerviosos. El VR1 puede, por tanto, ser visto como un integrador molecular de los estímulos químicos y físicos que provocan señales neuronales en condiciones patológicas o enfermedades.

Existen abundantes pruebas directas o indirectas que muestran la relación entre la actividad de los VR1 y enfermedades tales como el dolor, la isquemia y la inflamación (p. ej., los documentos WO 99/00115 y 00/50387). Además, se ha demostrado que los VR1 transducen señales reflejas que participan en la vejiga hiperactiva de pacientes que tienen las vías reflejas espinales dañadas o anormales [De Groat WC: “A neurologic basis for the overactive bladder”. *Urology* 50 (Sup. 6A): 36-52, 1997]. Se ha observado que la desensibilización de los nervios aferentes mediante la reducción de neurotransmisores usando agonistas de los VR1, tales como la capsiacina, proporciona resultados prometedores en el tratamiento de la disfunción de la vejiga asociada con la lesión de la médula espinal y la esclerosis múltiple [(Maggi CA: “Therapeutic potential of capsaicin-like molecules-Studies in animals and humans”. *Life Sciences* 51: 1777-1781, 1992) y (DeRidder D; Chandiramani V., Dasgupta P., VanPoppel H., Baert L., Fowler CJ.: “Intravesical capsaicin as a treatment for refractory detrusor hyperreflexia: A dual center study with long-term followup”. *J. Urol.* 158:2087-2092, 1997)].

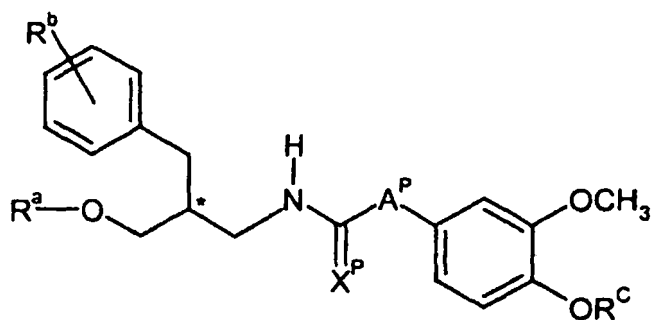
Se anticipa que el antagonismo hacia el receptor VR1 conduciría a bloquear la liberación de neurotransmisores, resultando en la profilaxis y el tratamiento de la condición y las enfermedades asociadas con la actividad de los VR1.

Se espera, por tanto, que los antagonistas del receptor VR1 puedan ser usados para la profilaxis y el tratamiento de la condición y las enfermedades que incluyen dolor crónico, dolor neuropático, dolor postoperatorio, dolor artrítico reumatoide, neuralgia, neuropatías, algesia, lesión de los nervios, isquemia, neurodegeneración, derrame cerebral, incontinencia, trastornos inflamatorios, incontinencia urinaria (IU), tal como la incontinencia urinaria imperiosa (IUI) y/o vejiga hiperactiva.

La IU es la pérdida involuntaria de orina. La IUI es uno de los tipos más comunes de la IU junto con la incontinencia urinaria por estrés (IUE) que está habitualmente causada por un defecto en el mecanismo del cierre uretral. La IUI se asocia a menudo con enfermedades o trastornos neurológicos que causan lesiones neuronales tales como demencia, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, derrame cerebral y diabetes, aunque también se produce en individuos sin tales trastornos. Una de las causas habituales de la IUI es la vejiga hiperactiva (VH), que es una condición médica que se refiere a los síntomas de frecuencia y urgencia derivados de las contracciones anormales y la inestabilidad del músculo detrusor.

Hoy en día, existen varias medicaciones para la incontinencia urinaria en el mercado, principalmente, para ayudar a tratar la IUI. La terapia para la VH está centrada en fármacos que afectan a los mecanismos de control neuronales periféricos o en aquéllos que actúan directamente sobre la contracción del músculo liso detrusor de la vejiga, con mayor énfasis en el desarrollo de agentes anticolinérgicos. Estos agentes pueden inhibir los nervios parasimpáticos que controlan la micción o pueden ejercer un efecto espasmolítico directo sobre el músculo detrusor de la vejiga. Esto resulta en una disminución de la presión intravesicular, en un aumento de la capacidad y en una reducción de la frecuencia de la contracción de la vejiga. Los fármacos anticolinérgicos oralmente activos tales como la propantelina (ProBanthine), el tartrato de tolterodina (Detrol) y la oxibutinina (Ditropan) son los fármacos más comúnmente prescritos. Sin embargo, sus desventajas más graves son unos efectos secundarios inaceptables tales como sequedad bucal, visión anormal, estreñimiento y alteraciones del sistema nervioso central. Estos efectos secundarios conducen a que su conformidad sea baja. Sólo los síntomas de sequedad bucal son responsables de una tasa de falta de conformidad del 70% con la oxibutinina. Las deficiencias de las presentes terapias ponen de relieve la necesidad de nuevos fármacos disponibles oralmente que sean eficaces y seguros, y que tengan menos efectos secundarios.

El documento WO 00/50387 revela los compuestos que tienen una actividad agonista con los vaniloides representados por la fórmula general:



en la que:

X^P es un átomo de oxígeno o de azufre;

A^P es $-NHCH_2-$ o $-CH_2-$;

R^a es un grupo alquilo (C_{1-4}) sustituido o no sustituido o $R^{al}CO-$;

en la que

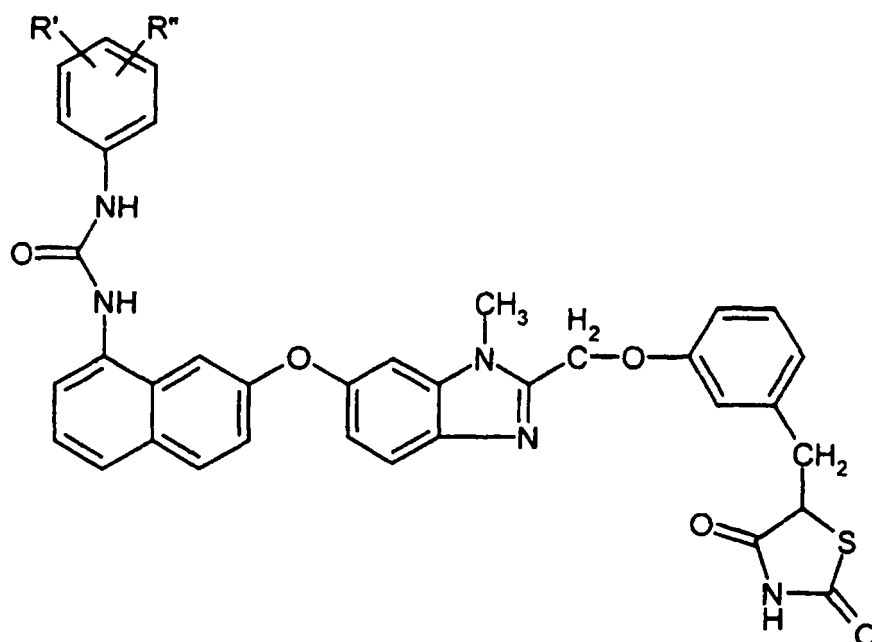
R^{al} es un grupo alquilo que tiene de 1 a 18 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 18 átomos de carbono, o un grupo arilo sustituido o no sustituido que tiene de 6 a 10 átomos de carbono;

R^b es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo haloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un átomo de halógeno;

R^c es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un aminoalquilo, un monoéster de diácido o un ácido de α -alquilo; y

en la que la marca de asterisco * indica un átomo de carbono quiral, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

El documento WO 2000/61581 revela derivados de amina representados por la fórmula general:

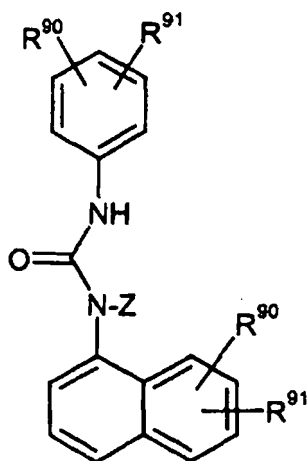


en la que:

(R', R'') representan (F, F), (CF₃, H) o (iPr, iPr)

como agentes útiles para la diabetes, la hiperlipemia, la arteriosclerosis y el cáncer.

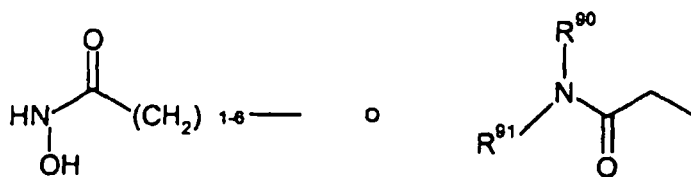
El documento WO 00/75106 revela los compuestos representados por la fórmula general:



en la que:

Z representa





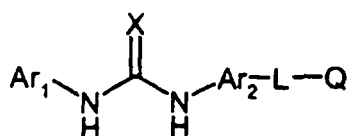
en la que

R^{80} es hidrógeno, alquilo(C_{1-12}), cicloalquilo(C_{3-8}) o similares, y R^{81} es amino-alquilo(C_{1-6}), aminocarbonil-alquilo(C_{1-6}) o hidroxiaminocarbonil-alquilo(C_{1-6}); y

R^{80} y R^{81} se seleccionan independientemente del grupo constituido por H, alquilo(C_{1-6}), alquiltio(C_{1-6}), alcoxilo(C_{1-6}), flúor, cloro, bromo, yodo y nitro;

como agentes útiles para tratar enfermedades mediadas por la MMP en mamíferos.

El documento WO 00/55152 revela los compuestos representados por la fórmula general:



en la que:

Ar_1 es heterociclo;

Ar_2 es tetrahidronaftilo; y

L y Q se definen en esta memoria;

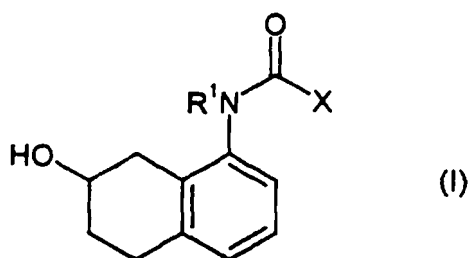
como agentes para tratar la inflamación, una enfermedad inmunológica, el dolor y la diabetes.

Sin embargo, ninguna de estas referencias revela derivados simples de tetrahidro-naftaleno que tengan actividad antagonista contra los VR1.

Se ha deseado el desarrollo de un compuesto que tenga una actividad antagonista contra los VR1 eficaz y que pueda ser usado para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de los VR1, en concreto, para el tratamiento de la incontinencia urinaria tal como la incontinencia urinaria imperiosa, la vejiga hiperactiva, así como el dolor y/o las enfermedades inflamatorias tales como el asma y la EPOC.

Resumen de la invención

Esta invención sirve para proporcionar un derivado de tetrahidro-naftaleno de fórmula (I), su forma tautomérica y estereoisomérica, y sales del mismo:



en la que:

R^1 representa hidrógeno o alquilo(C_{1-6});

ES 2 291 725 T3

X representa -N(H)Y¹, -N(H)-alquilen(C₁₋₆)Y¹, bifenilo o alquilo(C₁₋₆) sustituido por bifenilo;

estando dicho bifenilo sustituido por Z¹, Z² y Z³;

representando Y¹ bifenilo sustituido por Z³, Z⁴ y Z⁵;

siendo Z¹ y Z² idénticos o diferentes, y representando hidrógeno, halógeno, carboxilo, nitro, alquilo(C₁₋₆) opcionalmente sustituido por ciano o mono-, di- o tri-halógeno, alcoxilo(C₁₋₆) opcionalmente sustituido por morfolino, o mono-, di- o tri-halógeno, alquiltio(C₁₋₆), amino, alquilamino(C₁₋₆), di(alquil(C₁₋₆))amino, alquilsulfinilo(C₁₋₆), alcanilo(C₁₋₆) o alcocicarbonilo(C₁₋₆);

representando Z³ hidrógeno, halógeno, amino, pirrolidinilo, piperidino, piperazinilo, homopiperidino, alcoxilo(C₁₋₆) opcionalmente sustituido por mono-, di- o tri-halógeno, o alquilo(C₁₋₆) opcionalmente sustituido por mono-, di- o tri-halógeno;

representando Z⁴ halógeno, carboxilo, nitro, alquilo(C₁₋₆) opcionalmente sustituido por ciano, o mono-, di- o tri-halógeno, alcoxilo(C₁₋₆) opcionalmente sustituido por morfolino, o mono-, di- o tri-halógeno, alquiltio(C₁₋₆), amino, alquilamino(C₁₋₆), di(alquil(C₁₋₆))amino, alquilsulfinilo(C₁₋₆), alcanilo(C₁₋₆) o alcocicarbonilo(C₁₋₆); y

ciano, o mono-, di- o tri-halógeno, alcoxilo(C₁₋₆) opcionalmente sustituido por morfolino, o mono-, di- o tri-halógeno, alquiltio(C₁₋₆), amino, alquilamino(C₁₋₆), di(alquil(C₁₋₆))amino, alquilsulfinilo(C₁₋₆), alcanilo(C₁₋₆) o alcocicarbonilo(C₁₋₆); o

formando Z⁴ y Z⁵, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de benceno.

Los derivados de tetrahidro-naftaleno de fórmula (I), su forma tautomérica y estereoisomérica, y las sales de los mismos muestran sorprendentemente una excelente actividad antagonista contra los VR1. Son, por tanto, especialmente adecuados para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de los VR1, en concreto, para el tratamiento de la incontinencia urinaria, tal como la incontinencia urinaria imperiosa y/o la vejiga hiperactiva.

Los compuestos de la presente invención también son eficaces para el tratamiento y la prevención de una enfermedad seleccionada del grupo constituido por incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva, incontinencia urinaria imperiosa, dolor crónico, dolor neuropático, dolor postoperatorio, dolor artrítico reumatoide, neuralgia, neuropatías, algesia, lesión de nervios, isquemia, neurodegeneración y/o derrame cerebral, así como enfermedades inflamatorias tales como el asma y la EPOC, pues las enfermedades también se relacionan con la actividad de los VR1.

Los compuestos de la presente invención también son útiles para el tratamiento y la profilaxis del dolor neuropático, que es una forma de dolor habitualmente asociada con el herpes zoster y la neuralgia post-herpética, la neuropatía diabética dolorosa, el dolor lumbar bajo neuropático, la neuralgia postraumática y postoperatoria, la neuralgia debida a la compresión nerviosa y otras neuralgias, el dolor fantasma, los síndromes de dolor regional complejos, las neuropatías infecciosas o parainfecciosas similares a aquéllas asociadas con la infección por VIH, el dolor asociado con trastornos del sistema nervioso central como la esclerosis múltiple o la enfermedad de Parkinson, o la lesión de la médula espinal o la lesión cerebral traumática y el dolor posterior a un derrame cerebral.

Además, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento del dolor musculoesquelético, formas de dolor habitualmente asociadas con la osteoartritis o la artritis reumatoide, u otras formas de artritis y dolor dorsal.

Además, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento del dolor asociado con el cáncer, incluyendo el dolor visceral o neuropático asociado con el cáncer o el tratamiento del cáncer.

Los compuestos de la presente invención son además útiles para el tratamiento del dolor visceral, p. ej., el dolor asociado con la obstrucción de víscera hueca como el cólico por cálculos biliares, el dolor asociado con el síndrome de intestino irritable, el dolor pélvico, la vulvodinia, la orquialgia o la prostatodinia, el dolor asociado con lesiones inflamatorias de articulaciones, piel, músculos o nervios, y el dolor orofacial y el dolor de cabeza, p. ej., migraña o dolor de cabeza de tipo tensión.

Además, la presente invención proporciona un medicamento que incluye uno de los compuestos anteriormente descritos y, opcionalmente, excipientes farmacéuticamente aceptables.

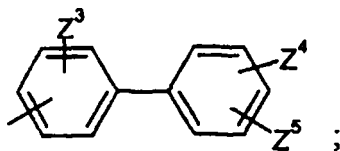
ES 2 291 725 T3

En otra realización, los derivados de tetrahidro-naftaleno de fórmula (I) son aquéllos en los que:

R¹ representa hidrógeno;

5 X representa -N(H)Y¹ o -N(H)-alquilen(C₁₋₆)Y¹;
representando Y¹

10



15

representando Z³ hidrógeno, flúor, cloro, bromo, amino, pirrolidinilo, piperidino, piperazinilo, homopiperidino, alcoxilo(C₁₋₆) opcionalmente sustituido por ciano o mono-, di- o tri-halógeno, o alquilo(C₁₋₆) opcionalmente sustituido por ciano, o mono-, di- o tri-halógeno;

20

representando Z⁴ halógeno, carboxilo, nitro, alquilo(C₁₋₆) opcionalmente sustituido por ciano, o mono-, di- o tri-halógeno, alcoxilo(C₁₋₆) opcionalmente sustituido por morfolino, o mono-, di- o tri-halógeno, alquiltio (C₁₋₆), amino, alquilamino(C₁₋₆), di(alquil(C₁₋₆))amino, alquilsulfinilo(C₁₋₆), alcanilo(C₁₋₆) o alcocarbonilo (C₁₋₆); y

25

representando Z⁵ hidrógeno, halógeno, carboxilo, nitro, alquilo(C₁₋₆) opcionalmente sustituido por ciano, o mono-, di- o tri-halógeno, alcoxilo(C₁₋₆) opcionalmente sustituido por morfolino, o mono-, di- o tri-halógeno, alquiltio(C₁₋₆), amino, alquilamino(C₁₋₆), di(alquil(C₁₋₆))amino, alquilsulfinilo(C₁₋₆), alcanilo(C₁₋₆) o alcocarbonilo(C₁₋₆).

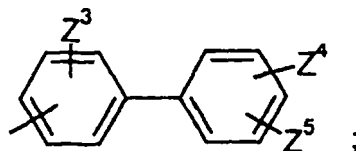
30

Otra realización más de fórmula (I) puede ser aquélla en la que:

R¹ representa hidrógeno;

35 X representa -N(H)Y¹ o -N(H)-alquilen(C₁₋₆)Y¹;
representando Y¹

40



45

representando Z³ hidrógeno o piperidino;

representando Z⁴ flúor, cloro, bromo, carboxilo, nitro, alquilo(C₁₋₆) opcionalmente sustituido por mono-, di- o tri-halógeno, alcoxilo(C₁₋₆) opcionalmente sustituido por morfolino, o mono-, di- o tri-halógeno, alquiltio (C₁₋₆), di(alquil(C₁₋₆))amino, alquilsulfinilo(C₁₋₆), alcanilo(C₁₋₆) o alcocarbonilo(C₁₋₆); y

50

representando Z⁵ hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alcoxilo(C₁₋₆), alquiltio(C₁₋₆), o alquilo(C₁₋₆) opcionalmente sustituido por ciano, o mono-, di- o tri-halógeno.

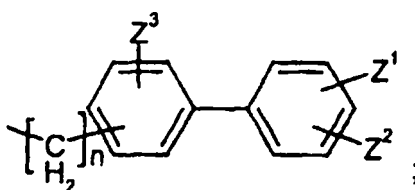
55

Otra realización de los compuestos de fórmula (I) es aquélla en la que:

R¹ representa hidrógeno;

X representa

60



65

representando n un número entero de 0 a 6;

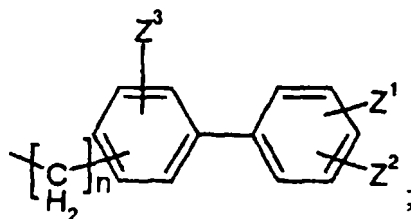
siendo Z^1 y Z^2 idénticos o diferentes, y representando hidrógeno, flúor, cloro, bromo, carboxilo, nitro, alquilo (C_{1-6}) opcionalmente sustituido por mono-, di- o tri-halógeno, alcoxilo(C_{1-6}) opcionalmente sustituido por morfolino, o mono-, di- o tri-halógeno, alquiltio(C_{1-6}), di(alquil(C_{1-6}))amino, alquilsulfinilo(C_{1-6}), alcanoilo (C_{1-6}) o alcocarbonilo(C_{1-6});

representando Z^3 hidrógeno, flúor, cloro, bromo, amino, piperidino, alcoxilo(C_{1-6}) opcionalmente sustituido por mono-, di- o tri-halógeno, o alquilo(C_{1-6}) opcionalmente sustituido por ciano, o mono-, di- o tri-halógeno.

Otra realización de los compuestos de fórmula (I) es aquélla en la que:

R^1 representa hidrógeno;

X representa



representando n un número entero de 0 ó 1;

representando Z^1 hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo(C_{1-6}), alcoxilo(C_{1-6}), amino, alquilamino(C_{1-6}) o di (alquil(C_{1-6}))amino;

representando Z^2 hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo(C_{1-6}) o alcoxilo(C_{1-6}); y

representando Z^3 hidrógeno.

Más preferiblemente, dicho derivado de tetrahidro-naftaleno de fórmula (I) se selecciona del grupo constituido por:

N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-N'-[4'-(trifluorometil)bifenil-3-il]urea;

N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-N'-[2'-(trifluorometil)bifenil-3-il]urea;

N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-N'-[4'-(metiltio)bifenil-3-il]urea;

N-(2',3'-diclorobifenil-3-il)-N'-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)urea;

N-(2',4'-diclorobifenil-3-il)-N'-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)urea;

N-(4'-acetilbifenil-3-il)-N'-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)urea;

N-[(2'-fluorobifenil-4-il)metil]-N'-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)urea;

N-[(2'-fluorobifenil-4-il)metil]-N'-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)urea;

N-[(2',6'-difluorobifenil-4-il)metil]-N'-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)urea;

N-[(2'-fluorobifenil-3-il)metil]-N'-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)urea;

N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-N'-[(4'-isopropilbifenil-3-il)metil]urea;

N-[(2',4'-diclorobifenil-3-il)metil]-N'-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)urea.

El alquilo en sí, así como "alq-", "alc-" y "alquil-" de alcoxilo, alcanoilo, alquilamino, alquilaminocarbonilo, alquilaminosulfinilo, alquilsulfinilamino, alcocarbonilo, alcocarbonilamino y alcanoilamino representa un radical alquilo lineal o ramificado que tiene generalmente de 1 a 6, preferiblemente, de 1 a 4, y particularmente preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono, representando, a modo ilustrativo y preferiblemente, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo y *n*-hexilo.

Alcoxilo representa, a modo ilustrativo y preferiblemente, metoxilo, etoxilo, *n*-propoxilo, isopropoxilo, *tert*-butoxilo, *n*-pentoxilo y *n*-hexoxilo.

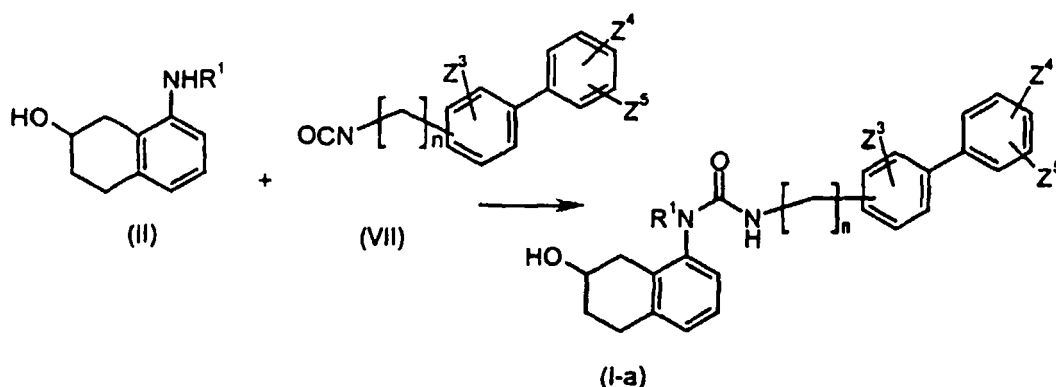
Alquilamino representa, a modo ilustrativo y preferiblemente, un radical alquilamino que tiene uno o dos (seleccionados independientemente) sustituyentes alquilo, representando, a modo ilustrativo y preferiblemente, metilamino, etilamino, *n*-propilamino, isopropilamino, *tert*-butilamino, *n*-pentilamino, *n*-hexil-amino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N-etil-N-metilamino, N-metil-N-*n*-propilamino, N-isopropil-N-*n*-propilamino, N-*t*-butil-N-metilamino, N-etil-N-*n*-pentilamino y N-*n*-hexil-N-metilamino.

Realización de la invención

El compuesto de fórmula (I) de la presente invención puede, sin limitarse a, ser preparado mediante la combinación de diversos procedimientos conocidos. En algunas realizaciones, uno o más de los sustituyentes, tales como el grupo amino, grupo carboxilo y grupo hidroxilo, de los compuestos usados como materiales iniciales o productos intermedios están protegidos por un grupo protector conocido por aquéllos expertos en la técnica. Los ejemplos de grupos protectores se describen en "Protective Groups in Organic Synthesis", (3ª edición) por Greene y Wuts, John Wiley and Sons, Nueva York 1999.

El compuesto de fórmula (I) de la presente invención puede, sin limitarse a, ser preparado mediante el procedimiento [A], [B], [C], [D], [E], [F], [G], [H], [I] o [J] que figura a continuación.

Procedimiento A



El compuesto de fórmula (I-a) (en la que R¹, Z³, Z⁴ y Z⁵ son iguales a lo definido anteriormente y *n* representa un número entero de 0 a 6) puede prepararse mediante la reacción del compuesto de fórmula (II) (en la que R¹ es igual a lo definido anteriormente) y el compuesto de fórmula (VII) (en la que Z³, Z⁴ y Z⁵ son iguales a lo definido anteriormente y *n* representa un número entero de 0 a 6).

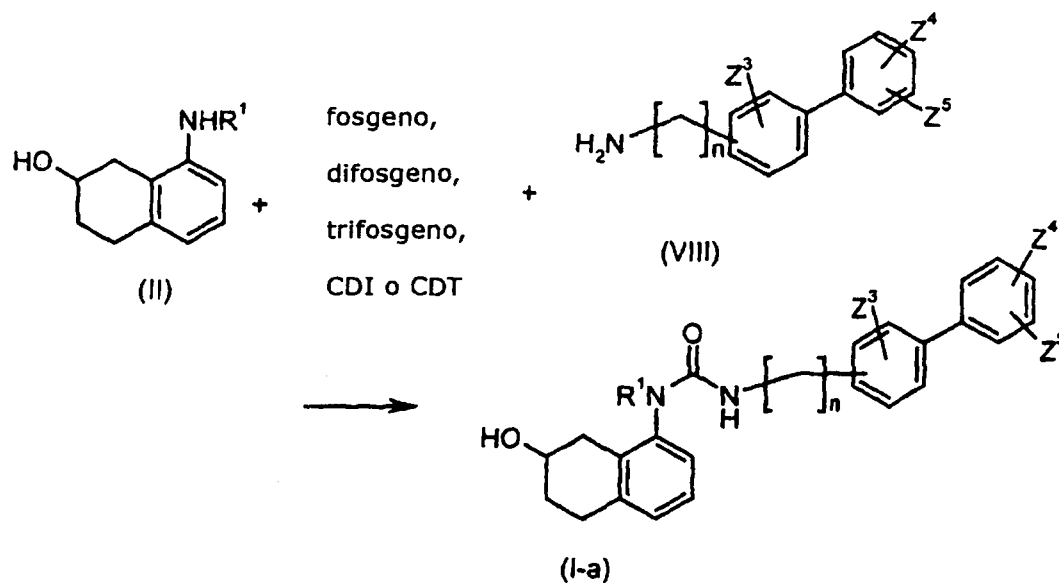
La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente, incluyendo, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano; éteres tales como dietiléter, isopropiléter, dioxano, y tetrahydrofurano (THF), y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; nitritos tales como acetonitrilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMAC) y N-metilpirrolidona (NMP); urea tal como 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI); sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); y otros. Opcionalmente, se pueden mezclar y usar dos o más de los disolventes seleccionados entre los anteriormente enumerados.

La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base orgánica tal como piridina o trietilamina.

La temperatura de reacción puede establecerse opcionalmente en función de los compuestos que se van a hacer reaccionar. La temperatura de reacción es habitualmente, pero sin limitarse a, de aproximadamente la temperatura ambiente a 100°C. La reacción puede realizarse durante, habitualmente, 30 minutos a 48 horas, y preferiblemente, de 1 a 24 horas.

Los compuestos (II) y (VII) pueden ser preparados mediante el uso de técnicas conocidas o están comercialmente disponibles.

Procedimiento B



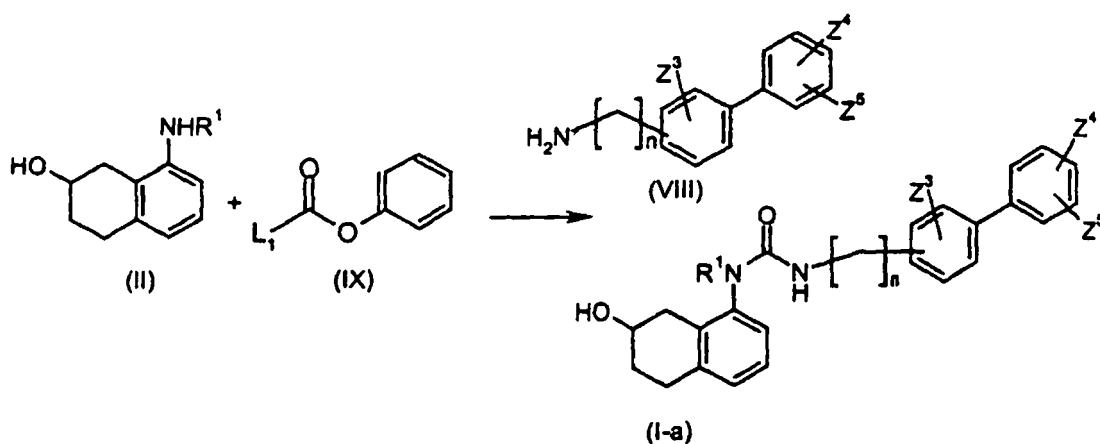
El compuesto de fórmula (I-a) (en la que n , R^1 , Z^3 , Z^4 y Z^5 son iguales a lo definido anteriormente) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (II) (en la que R^1 es igual a lo definido anteriormente) con fosgeno, difosgeno, trifosgeno, 1,1-carbonildiimidazol (CDI) o 1,1'-carbonildi(1,2,4-triazol) (CDT), y añadiendo luego el compuesto de fórmula (VIII) (en la que n , Z^3 , Z^4 y Z^5 son iguales a lo definido anteriormente) a la mezcla de reacción.

La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente incluyendo, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano; éteres tales como dietiléter, isopropiléter, dioxano, y tetrahydrofurano (THF) y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; nitritos tales como acetonitrilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMAC) y N-metilpirrolidona (NMP); urea tal como 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI); sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); y otros. Opcionalmente, se pueden mezclar y usar dos o más de los disolventes seleccionados entre los anteriormente enumerados.

La temperatura de reacción puede establecerse opcionalmente en función de los compuestos que se van a hacer reaccionar. La temperatura de reacción es habitualmente, pero sin limitarse a, de aproximadamente 20°C a 50°C. La reacción puede realizarse durante, habitualmente, 30 minutos a 10 horas, y preferiblemente, de 1 a 24 horas.

El fosgeno, difosgeno, trifosgeno, CDI, CDT y el compuesto (VIII) se encuentran disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante el uso de técnicas conocidas.

Procedimiento C



El compuesto de fórmula (I-a) (en la que n , R^1 , Z^3 , Z^4 y Z^5 son iguales a lo definido anteriormente) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (II) (en la que R^1 es igual a lo definido anteriormente) con el compuesto de fórmula (IX) (en la que L_1 representa átomo de halógeno, tal como un átomo de cloro, bromo o yodo) y añadiendo luego el compuesto de fórmula (VIII) (en la que n , Z^3 , Z^4 y Z^5 son iguales a lo definido anteriormente) a la mezcla de reacción.

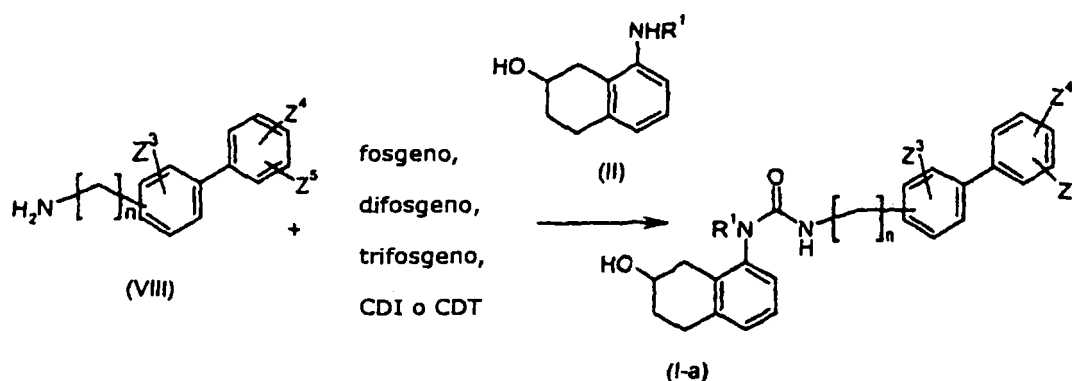
La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente incluyendo, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano; éteres tales como dietiléter, isopropiléter, dioxano, y tetrahydrofurano (THF) y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; nitritos tales como acetonitrilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMAC) y N-metilpirrolidona (NMP); urea tal como 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI); sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); y otros. Opcionalmente, se pueden mezclar y usar dos o más de los disolventes seleccionados entre los anteriormente enumerados.

La temperatura de reacción puede establecerse opcionalmente en función de los compuestos que se van a hacer reaccionar. La temperatura de reacción es habitualmente, pero sin limitarse a, de aproximadamente 20°C a 50°C. La reacción puede realizarse durante, habitualmente, 30 minutos a 10 horas, y preferiblemente, de 1 a 24 horas.

La reacción puede llevarse a cabo ventajosamente en presencia de una base incluyendo, por ejemplo, aminas orgánicas, tales como piridina, trietilamina y N,N-diisopropiletilamina, dimetilanilina, dietilanilina, 4-dimetilaminopiridina y otras.

El compuesto (IX) se encuentra disponible comercialmente o puede prepararse mediante el uso de técnicas conocidas.

Procedimiento D

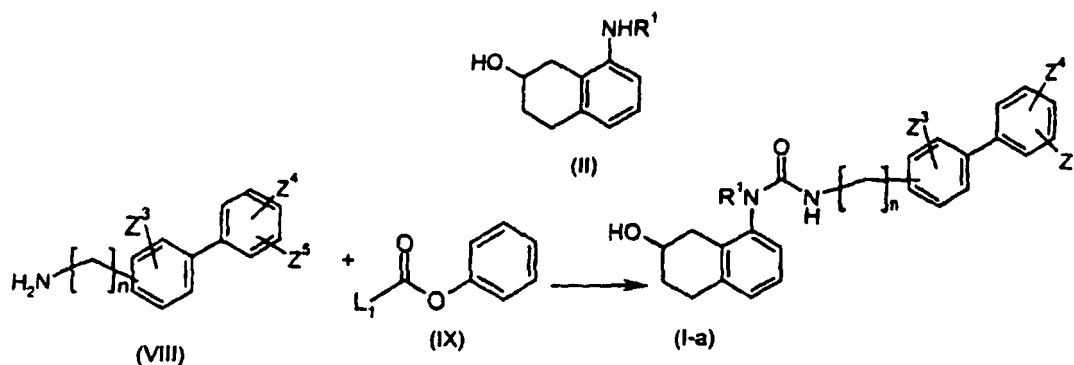


El compuesto de fórmula (I-a) (en la que n , R^1 , Z^3 , Z^4 y Z^5 son iguales a lo definido anteriormente) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (VIII) (en la que n , Z^3 , Z^4 y Z^5 son iguales a lo definido anteriormente) con fosgeno, difosgeno, trifosgeno, 1,1-carbonildiimidazol (CDI) o 1,1'-carbonildi(1,2,4-triazol) (CDT), y añadiendo luego el compuesto de fórmula (II) (en la que R^1 es igual a lo definido anteriormente) a la mezcla de reacción.

La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente incluyendo, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano; éteres tales como dietiléter, isopropiléter, dioxano, y tetrahydrofurano (THF) y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; nitritos tales como acetonitrilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMAC) y N-metilpirrolidona (NMP); urea tal como 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI); sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); y otros. Opcionalmente, se pueden mezclar y usar dos o más de los disolventes seleccionados entre los anteriormente enumerados.

La temperatura de reacción puede establecerse opcionalmente en función de los compuestos que se van a hacer reaccionar. La temperatura de reacción es habitualmente, pero sin limitarse a, de aproximadamente 20°C a 50°C. La reacción puede realizarse durante, habitualmente, 30 minutos a 10 horas, y preferiblemente, de 1 a 24 horas.

Procedimiento E



El compuesto de fórmula (I-a) (en la que n , R^1 , Z^3 , Z^4 y Z^5 son iguales a lo definido anteriormente) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (VIII) (en la que n , Z^3 , Z^4 y Z^5 son iguales a lo definido anteriormente) y el compuesto de fórmula (IX) (en la que L_1 es igual a lo definido anteriormente), y añadiendo luego el compuesto de fórmula (II) (en la que R^1 es igual a lo definido anteriormente) a la mezcla de reacción.

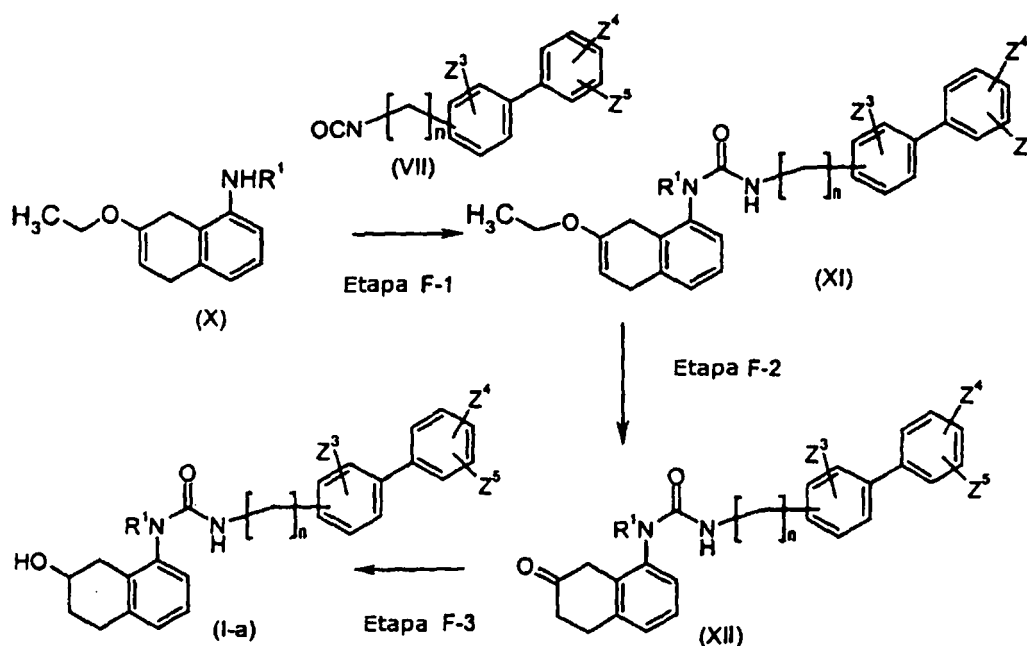
La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente incluyendo, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano; éteres tales como dietiléter, isopropiléter, dioxano, y tetrahydrofurano (THF) y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; nitritos tales como acetonitrilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMAC) y N-metilpirrolidona (NMP); urea tal como 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI); sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); y otros. Opcionalmente, se pueden mezclar y usar dos o más de los disolventes seleccionados entre los anteriormente enumerados.

La temperatura de reacción puede establecerse opcionalmente en función de los compuestos que se van a hacer reaccionar. La temperatura de reacción es habitualmente, pero sin limitarse a, de aproximadamente 20°C a 50°C.

La reacción puede realizarse durante, habitualmente, 30 minutos a 10 horas, y preferiblemente, de 1 a 24 horas.

La reacción puede llevarse a cabo ventajosamente en presencia de una base incluyendo, por ejemplo, aminas orgánicas tales como piridina, trietilamina y N,N-diisopropiletilamina, dimetilanimina, dietilanimina, 4-dimetilaminopiridina y otras.

Procedimiento F



El compuesto de fórmula (I-a) (en la que n , R^1 , Z^3 , Z^4 y Z^5 son iguales a lo definido anteriormente) puede prepararse mediante los siguientes procedimientos en tres etapas;

En la etapa F-1, el compuesto de fórmula (XI) (en la que R^1 , Z^3 , Z^4 y Z^5 son iguales a lo definido anteriormente y n representa un número entero de 0 a 6) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (X) (en la que R^1 es igual a lo definido anteriormente) con el compuesto de fórmula (VII) (en la que n , R^1 , Z^3 , Z^4 y Z^5 son iguales a lo definido anteriormente) de una manera similar a la descrita en el procedimiento A para la preparación del compuesto de fórmula (I-a).

En la etapa F-2, el compuesto de fórmula (XII) (en la que n , R^1 , Z^3 , Z^4 y Z^5 son iguales a lo definido anteriormente) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (XI) (en la que n , R^1 , Z^3 , Z^4 y Z^5 son iguales a lo definido anteriormente) con un ácido tal como ácido clorhídrico.

La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente incluyendo, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano; éteres tales como dietiléter, isopropiléter, dioxano y tetrahidrofurano (THF) y 1,2-dimetoxietano; alcoholes tales como metanol, etanol; agua y otros. Opcionalmente, se pueden mezclar y usar dos o más de los disolventes seleccionados entre los anteriormente enumerados.

La temperatura de reacción puede establecerse opcionalmente en función de los compuestos que se van a hacer reaccionar. La temperatura de reacción es habitualmente, pero sin limitarse a, de aproximadamente 20°C a 100°C. La reacción puede realizarse durante, habitualmente, 30 minutos a 10 horas, y preferiblemente, de 1 a 24 horas.

En la etapa F-3, el compuesto de fórmula (I-a) (en la que n , R^1 , Z^3 , Z^4 y Z^5 son iguales a lo definido anteriormente) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (XII) (en la que n , R^1 , Z^3 , Z^4 y Z^5 son iguales a lo definido anteriormente) con agente reductor tal como borohidruro de sodio o hidruro de litio y aluminio.

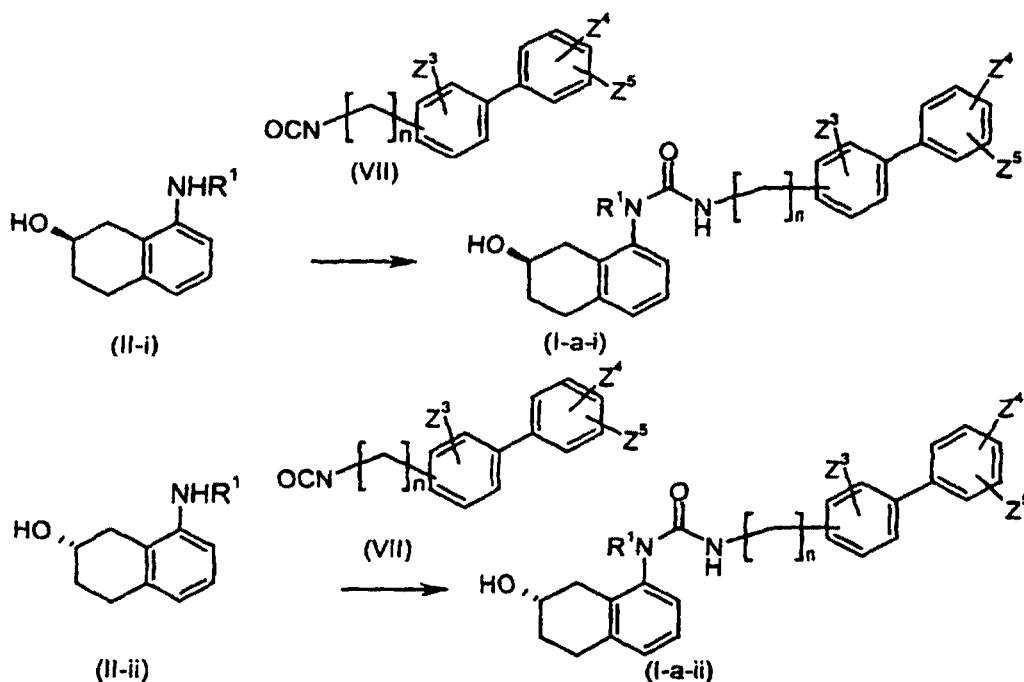
La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente incluyendo, por ejemplo, éteres tales como dietiléter, isopropiléter, dioxano, y tetrahidrofurano (THF) y 1,2-dimetoxietano; y alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol y otros. Opcionalmente, se pueden mezclar y usar dos o más de los disolventes seleccionados entre los anteriormente enumerados.

La temperatura de reacción puede establecerse opcionalmente en función de los compuestos que se van a hacer reaccionar. La temperatura de reacción es habitualmente, pero sin limitarse a, de aproximadamente 20°C a 50°C.

La reacción puede realizarse durante, habitualmente, 30 minutos a 10 horas, y preferiblemente, de 1 a 24 horas.

El compuesto (X) se encuentra disponible comercialmente o puede prepararse mediante el uso de técnicas conocidas.

Procedimiento G

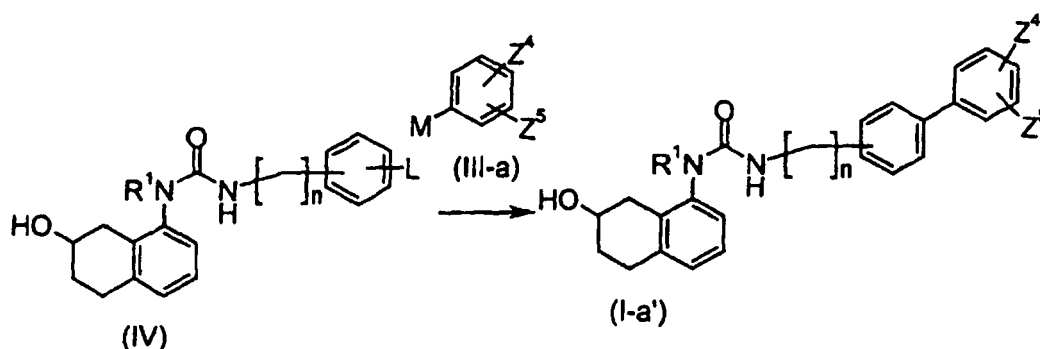


La forma estereoisomérica del compuesto (I-a), forma R (I-a-i) (en la que n , R^1 , Z^3 , Z^4 y Z^5 son iguales a lo definido anteriormente) puede prepararse mediante la reacción del compuesto de fórmula (II-i) (en la que R^1 es igual a lo definido anteriormente) con el compuesto de fórmula (VII) (en la que n , Z^3 , Z^4 y Z^5 son iguales a lo definido anteriormente) de una manera similar a lo descrito en el procedimiento A para la preparación del compuesto de fórmula (I-a).

La forma estereoisomérica del compuesto (I-a), forma S (I-a-ii) (en la que n , R^1 , Z^3 , Z^4 y Z^5 son iguales a lo definido anteriormente) puede prepararse mediante la reacción del compuesto de fórmula (II-ii) (en la que R^1 es igual a lo definido anteriormente) con el compuesto de fórmula (VII) (en la que n , R^1 , Z^3 , Z^4 y Z^5 son iguales a lo definido anteriormente) de una manera similar a lo descrito en el procedimiento A para la preparación del compuesto de fórmula (I-a).

El compuesto (II-i) o (II-ii) puede prepararse mediante el uso de técnicas conocidas.

Procedimiento H



El compuesto de fórmula (I-a') (en la que R^1 , Z^4 y Z^5 son iguales a lo definido anteriormente y n representa un número entero de 0 a 6) puede obtenerse mediante la reacción del compuesto de fórmula (IV) (en la que n y R^1 son iguales a lo definido anteriormente y L representa un grupo saliente incluyendo, por ejemplo, un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro, bromo o yodo; y un grupo alquilsulfoniloxilo (C_{1-4}), p. ej., trifluorometanosulfoniloxilo, metanosulfoniloxilo y similares) con el compuesto de fórmula (III-a) (en la que Z^4 y Z^5 son iguales a lo definido anteriormente y M representa un grupo metálico incluyendo, por ejemplo, un grupo de organoborano, tal como ácido borónico y dimetoxiborilo; un grupo de organoestano tal como tributil-estano y similares) en presencia de un catalizador de paladio tal como tetraquis(trifenilfosfin)paladio.

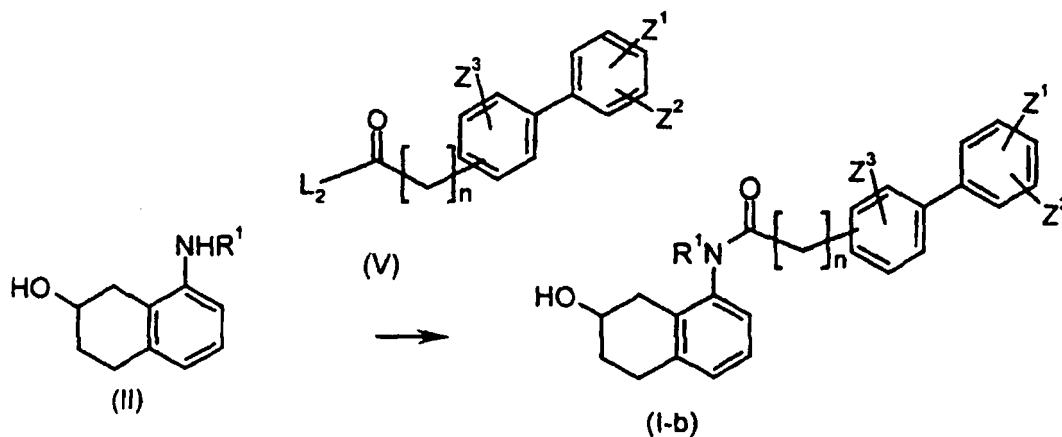
La reacción puede llevarse a cabo ventajosamente en presencia de una base incluyendo, por ejemplo, carbonato de cesio, carbonato de sodio y carbonato de potasio, hidróxido de bario y similares.

La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente incluyendo, por ejemplo, éteres tales como dietiléter, isopropiléter, dioxano, y tetrahidrofurano (THF) y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; amidas tales como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); alcoholes tales como metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol y *tert*-butanol; agua y otros. Opcionalmente, se pueden mezclar y usar dos o más de los disolventes seleccionados entre los anteriormente enumerados.

La temperatura de reacción puede establecerse opcionalmente en función de los compuestos que se van a hacer reaccionar. La temperatura de reacción es habitualmente, pero sin limitarse a, de aproximadamente 20°C a 120°C. La reacción puede realizarse durante, habitualmente, 30 minutos a 48 horas, y preferiblemente, de 1 a 24 horas.

El compuesto (III-a) se encuentra disponible comercialmente o puede prepararse mediante el uso de técnicas conocidas.

Procedimiento I



El compuesto de fórmula (I-b) (en la que n , R^1 , Z^1 , Z^2 y Z^3 son iguales a lo definido anteriormente y n representa un número entero de 0 a 6) puede prepararse mediante la reacción del compuesto de fórmula (II) (en la que R^1 es igual a lo definido anteriormente) con el compuesto de fórmula (V) (en la que Z^1 , Z^2 y Z^3 son iguales a lo definido anteriormente, n representa un número entero de 0 a 6, y L_2 representa un grupo saliente incluyendo, por ejemplo, hidroxilo o un átomo de halógeno tal como átomo de cloro, bromo o yodo).

La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente incluyendo, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano; éteres tales como dietiléter, isopropiléter, dioxano, y tetrahydrofurano (THF) y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; nitritos tales como acetonitrilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMAC) y N-metilpirrolidona (NMP); urea tal como 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI); sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); y otros. Opcionalmente, se pueden mezclar y usar dos o más de los disolventes seleccionados entre los anteriormente enumerados.

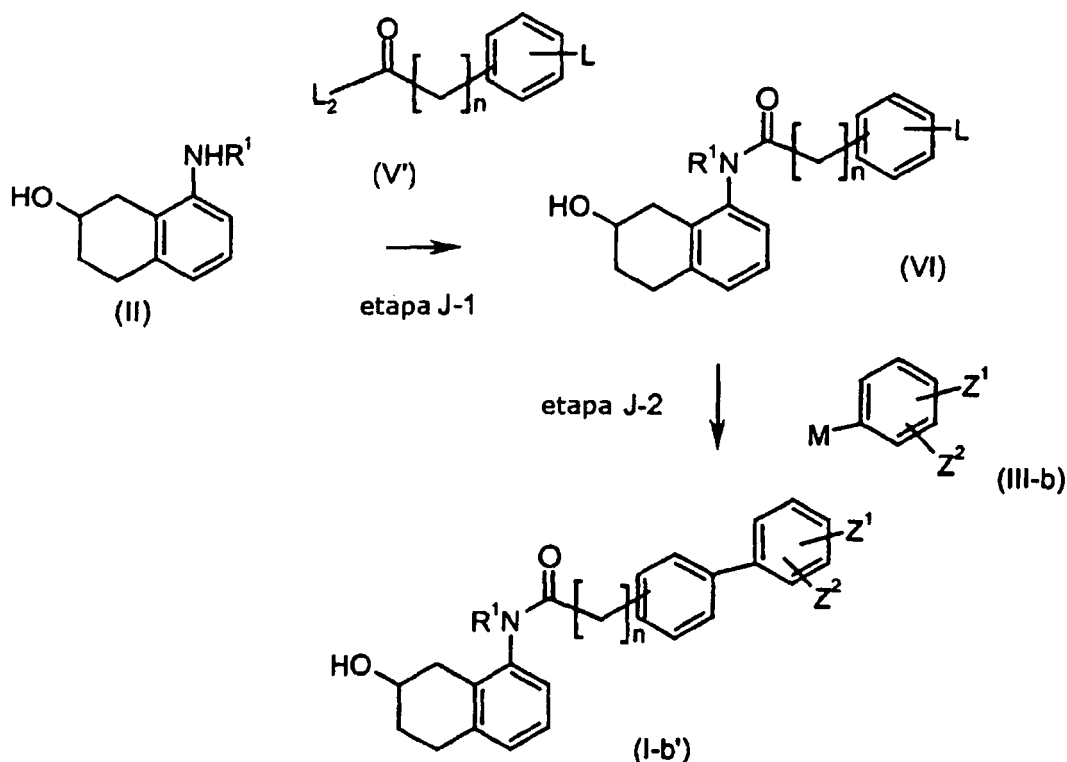
La temperatura de reacción puede establecerse opcionalmente en función de los compuestos que se van a hacer reaccionar. La temperatura de reacción es habitualmente, pero sin limitarse a, de aproximadamente 0°C a 50°C . La reacción puede realizarse durante, habitualmente, 30 minutos a 10 horas, y preferiblemente, de 1 a 24 horas.

La reacción puede ser llevada a cabo ventajosamente en presencia de una base incluyendo, por ejemplo, aminas orgánicas tales como piridina, trietilamina y N,N-diisopropiletilamina, dimetilnilina, dietilnilina, 4-dimetilaminopiridina y otras.

Cuando L_2 es hidroxilo, la reacción puede llevarse a cabo ventajosamente usando agente de acoplo incluyendo, por ejemplo, hidroxibenzotriazol, carbodiimidas tales como N,N-diciclohexilcarbodiimida y 1-(3-dimetil-aminopropil)-3-etil-carbodiimida; carbonildiazoles tales como 1,1'-carbonildi(1,3-imidazol) (CDI) y 1,1'-carbonildi-(1,2,4-triazol) (CDT), y similares.

El compuesto (V) se encuentra disponible comercialmente o puede prepararse mediante el uso de técnicas conocidas.

Procedimiento J



El compuesto de fórmula (I-b') (en la que R^1 , Z^1 y Z^2 son iguales a lo definido anteriormente y n representa un número entero de 0 a 6), puede obtenerse en dos etapas;

En la etapa J-1, el compuesto de fórmula (VI) (en la que n y R^1 son iguales a lo definido anteriormente) puede prepararse mediante la reacción del compuesto de fórmula (II) (en la que R^1 es igual a lo definido anteriormente) con el compuesto de fórmula (V') (en la que L es un grupo saliente según lo definido anteriormente, n representa un número entero de 0 a 6 y L_2 representa un grupo saliente, incluyendo, por ejemplo, hidroxilo o átomo de halógeno tal como átomo de cloro, bromo o yodo) de una manera similar a la descrita en el procedimiento I para la preparación del compuesto de fórmula (I-b).

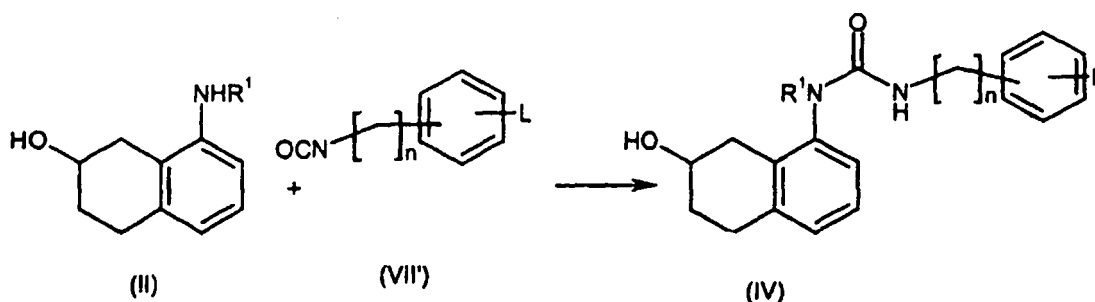
En la etapa J-2, el compuesto de fórmula (I-b') (en la que R^1 , Z^1 , Z^2 y n son iguales a lo definido anteriormente) puede prepararse mediante la reacción del compuesto de fórmula (VI) (en la que R^1 , L y n son iguales a lo definido anteriormente) con el compuesto de fórmula (III-b) (en la que Z^1 , Z^2 y M son iguales a lo definido anteriormente) de una manera similar a la descrita en el procedimiento A para la preparación del compuesto de fórmula (I-a).

Los compuestos (V') y (III-b) se encuentran disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante el uso de técnicas conocidas.

Preparación del compuesto de fórmula (IV)

El compuesto de fórmula (IV) de la presente invención puede prepararse, pero sin limitarse a ser preparado, mediante el procedimiento [K], [L], [M], [N], [O], [P] o [Q] que figura a continuación.

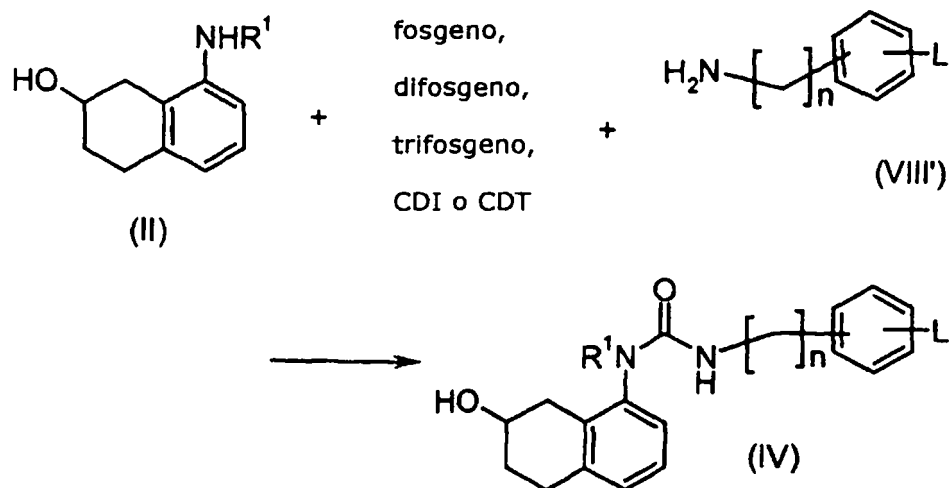
Procedimiento K



El compuesto de fórmula (VI) (en la que n , R^1 y L son iguales a lo definido anteriormente) puede prepararse mediante la reacción del compuesto de fórmula (II) (en la que R^1 es igual a lo definido anteriormente) y el compuesto de fórmula (VII') (en la que L es igual a lo definido anteriormente y n representa un número entero de 0 a 6) de una manera similar a lo descrito en el procedimiento A para la preparación del compuesto de fórmula (I-a).

El compuesto (VII') puede prepararse mediante el uso de técnicas conocidas o se encuentra disponible comercialmente.

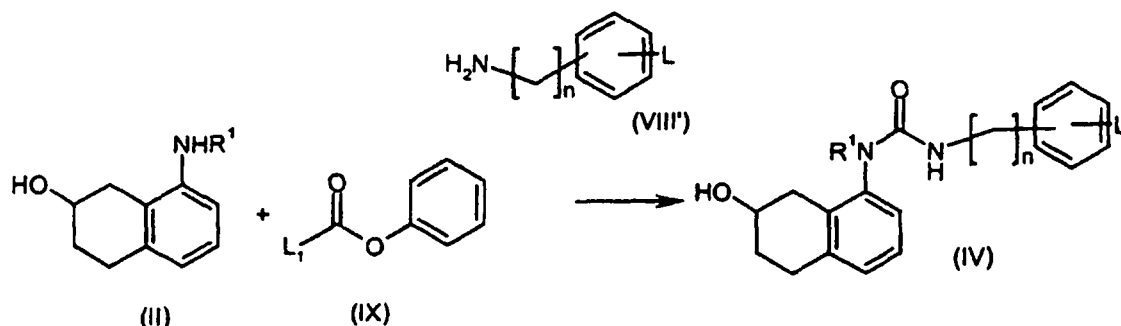
Procedimiento L



El compuesto de fórmula (IV) (en la que n , R^1 y L son iguales a lo definido anteriormente) puede prepararse mediante la reacción del compuesto de fórmula (II) (en la que R^1 es igual a lo definido anteriormente) con fosgeno, difosgeno, trifosgeno, 1,1-carbonildiimidazol (CDI) o 1,1'-carbonildi(1,2,4-triazol) (CDT), y añadiendo luego el compuesto de fórmula (VIII') (en la que L es igual a lo definido anteriormente y n representa un número entero de 0 a 6) a la mezcla de reacción de una manera similar a lo descrito en el procedimiento B para la preparación del compuesto de fórmula (I-a).

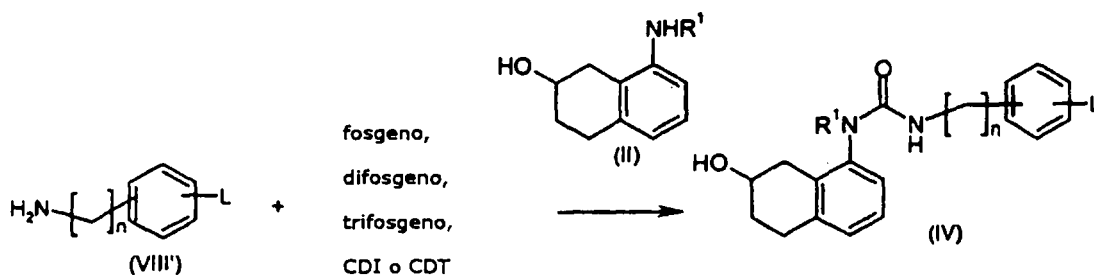
El compuesto (VIII') se encuentra disponible comercialmente y puede prepararse mediante el uso de técnicas conocidas.

Procedimiento M



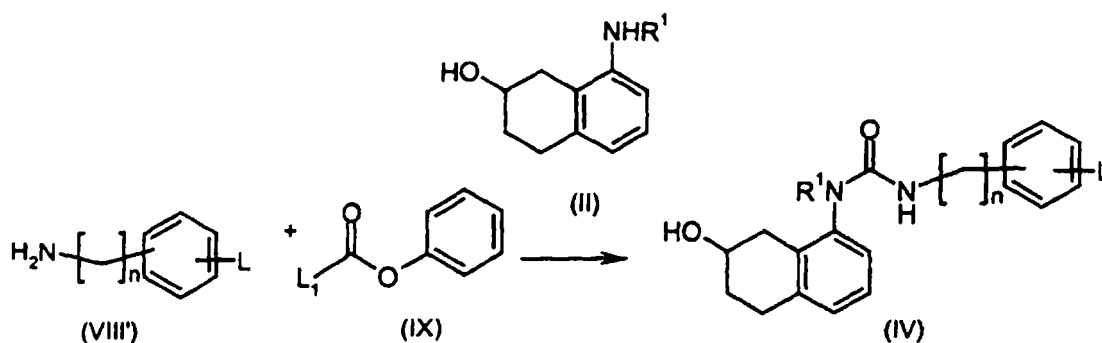
El compuesto (IV) (en la que n , R^1 y L son iguales a lo definido anteriormente) puede prepararse mediante la reacción del compuesto de fórmula (II) (en la que R^1 es igual a lo definido anteriormente) y el compuesto de fórmula (IX) (en la que L_1 es igual a lo definido anteriormente) y añadiendo luego el compuesto de fórmula (VIII') (en la que L y n son iguales a lo definido anteriormente) a la mezcla de reacción, de una manera similar a lo descrito en el procedimiento C para la preparación del compuesto de fórmula (I-a).

Procedimiento N



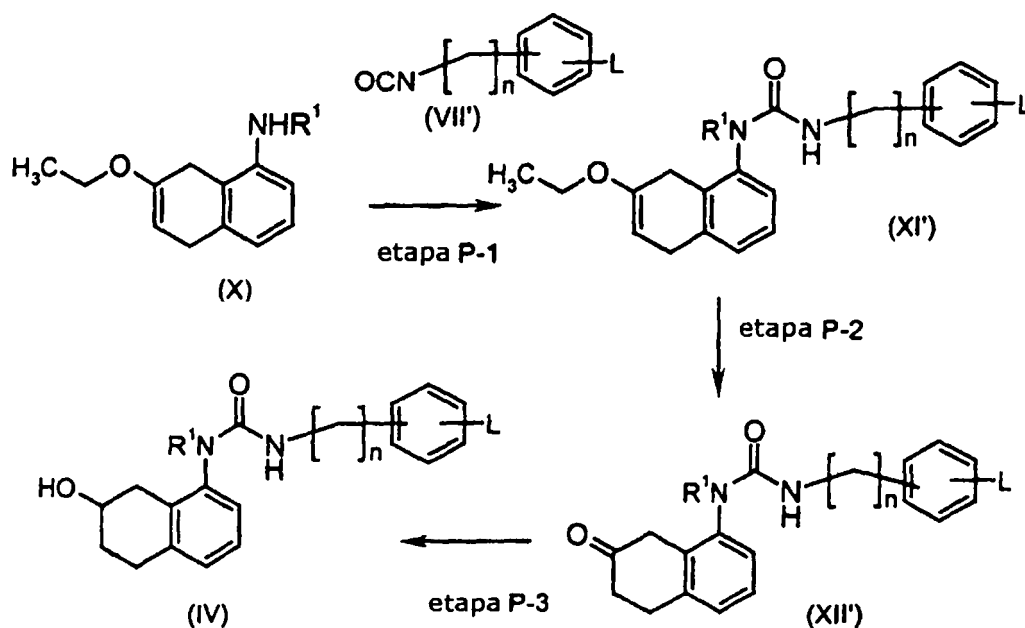
El compuesto de fórmula (IV) (en la que n, R¹ y L son iguales a lo definido anteriormente) puede prepararse mediante la reacción del compuesto de fórmula (VIII') (en la que L y n son iguales a lo definido anteriormente) con fosgeno, difosgeno, trifosgeno, 1,1-carbonildiimidazol (CDI) o 1,1'-carbonildi(1,2,4-triazol) (CDT), y añadiendo luego el compuesto de fórmula (II) (en la que R¹ es igual a lo definido anteriormente) a la mezcla de reacción de una manera similar a lo descrito en el procedimiento D para la preparación del compuesto de fórmula (I-a).

Procedimiento O



El compuesto (IV) (en la que n, R¹ y L son iguales a lo definido anteriormente) puede prepararse mediante la reacción del compuesto de fórmula (VIII') (en la que L y n son iguales a lo definido anteriormente) y el compuesto de fórmula (IX) (en la que L₁ es igual a lo definido anteriormente) y añadiendo luego el compuesto de fórmula (II) (en la que R¹ es igual a lo definido anteriormente) a la mezcla de reacción, de una manera similar a lo descrito en el procedimiento E para la preparación del compuesto de fórmula (I-a).

Procedimiento P



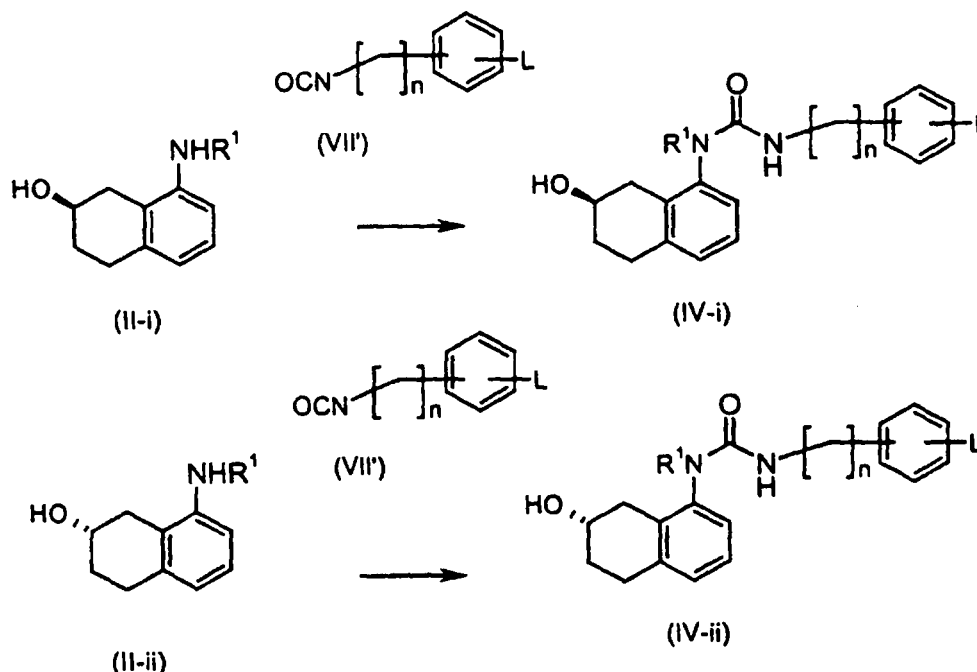
El compuesto (IV) (en la que n , R^1 y L son iguales a lo definido anteriormente) puede prepararse mediante los siguientes procedimientos en tres etapas:

En la etapa P-1, el compuesto de fórmula (XI') (en la que n , R^1 y L son iguales a lo definido anteriormente) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (X) (en la que R^1 es igual a lo definido anteriormente) con el compuesto de fórmula (VII') (en la que L y n son iguales a lo definido anteriormente) de una manera similar a lo descrito en el procedimiento A para la preparación del compuesto de fórmula (I-a).

En la etapa P-2, el compuesto de fórmula (XII') (en la que n , R^1 y L son iguales a lo definido anteriormente) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (XI') (en la que n , R^1 y L son iguales a lo definido anteriormente) con un ácido tal como ácido clorhídrico de una manera similar a lo descrito en el procedimiento F, etapa F-2, para la preparación del compuesto de fórmula (XII).

En la etapa P-3, el compuesto de fórmula (IV) (en la que n , R^1 y L son iguales a lo definido anteriormente) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (XII') (en la que n , R^1 y L son iguales a lo definido anteriormente) con un agente reductor, tal como borohidruro de sodio o hidruro de litio y aluminio, de una manera similar a lo descrito en el procedimiento F, etapa F-3, para la preparación del compuesto de fórmula (I-a).

Procedimiento Q



La forma estereoisomérica del compuesto (IV), forma R (IV-i), (en la que n , R^1 y L son iguales a lo definido anteriormente) puede prepararse mediante la reacción del compuesto de fórmula (II-i) (en la que R^1 es igual a lo definido anteriormente) con el compuesto de fórmula (VII') (en la que L y n son iguales a lo definido anteriormente) de una manera similar a lo descrito en el procedimiento A para la preparación del compuesto de fórmula (I-a).

La forma estereoisomérica del compuesto (IV), forma S (IV-ii), (en la que n , R^1 y L son iguales a lo definido anteriormente) puede prepararse mediante la reacción del compuesto de fórmula (II-ii) (en la que R^1 es igual a lo definido anteriormente) con el compuesto de fórmula (VII') (en la que L y n son iguales a lo definido anteriormente) de una manera similar a lo descrito en el procedimiento A para la preparación del compuesto de fórmula (I-a).

Cuando el compuesto mostrado por la fórmula (I), o una sal del mismo, tenga un carbono asimétrico en la estructura, también se incluyen en el alcance de la presente invención sus compuestos ópticamente activos y mezclas racémicas.

Cuando el compuesto mostrado por la fórmula (I), o una sal del mismo, tenga un carbono asimétrico en la estructura, también se incluyen en el alcance de la presente invención sus compuestos ópticamente activos y mezclas racémicas.

Las sales comunes del compuesto mostrado por la fórmula (I) incluyen sales preparadas mediante la reacción de los compuestos de la presente invención con un ácido mineral u orgánico, o una base orgánica o inorgánica. Tales sales son conocidas como sales de adición ácida o de adición básica, respectivamente.

ES 2 291 725 T3

Los ácidos para formar las sales de adición ácida incluyen ácidos inorgánicos tales como, sin limitación, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico y similares, así como ácidos orgánicos tales como, sin limitación, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido *p*-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido acético y similares.

Las sales de adición básica incluyen aquéllas derivadas de bases inorgánicas tales como, sin limitación, hidróxido de amonio, hidróxido de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinotérreos, carbonatos, bicarbonatos y similares, así como de bases orgánicas tales como, sin limitación, etanolamina, trietilamina, tris(hidroximetil)aminometano y similares. Los ejemplos de bases inorgánicas incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidróxido de calcio, carbonato de calcio y similares.

El compuesto de la presente invención, o una sal del mismo, en función de sus sustituyentes, puede ser modificado para formar alquilésteres inferiores u otros ésteres conocidos; y/o hidratos u otros solvatos. Esos ésteres, hidratos y solvatos están incluidos en el alcance de la presente invención.

El compuesto de la presente invención puede ser administrado en formas orales, tales como, sin limitación, comprimidos revestidos normales o entéricos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, soluciones, suspensiones, jarabes, aerosoles sólidos y líquidos, y emulsiones. También pueden ser administrados en formas parenterales, tales como, sin limitación, forma intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular y formas similares conocidas por aquellos expertos habituales en las técnicas farmacéuticas. Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados en forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados o por vías transdérmicas, usando sistemas de administración transdérmica conocidos por los expertos habituales en la técnica.

El régimen posológico con el uso de los compuestos de la presente invención es seleccionado por cualquier experto habitual en las técnicas en vista de una variedad de factores, incluyendo, sin limitación, la edad, el peso, el sexo y la condición médica del receptor, la gravedad de la condición por ser tratada, la vía de administración, el nivel de función metabólica y excretora del receptor, la forma de dosificación empleada, el compuesto concreto y la sal del mismo empleados.

Los compuestos de la presente invención son preferiblemente formulados antes de su administración junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes son sustancias inertes tales como, sin limitación, vehículos, diluyentes, agentes aromatizantes, edulcorantes, lubricantes, solubilizadores, agentes de suspensión, aglutinantes, agentes desintegrantes de comprimidos y material encapsulante.

Otra realización más de la presente invención es la formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que son compatibles con el resto de ingredientes de la formulación y no son perjudiciales para el receptor de los mismos. Las formulaciones farmacéuticas de la invención son preparadas mediante la combinación de una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la invención junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables de los mismos. Al elaborar las composiciones de la presente invención, el ingrediente activo puede ser mezclado con un diluyente o introducido en un vehículo, que puede estar en forma de cápsula, sobrecito, papel u otro recipiente. El vehículo puede servir como diluyente, que puede ser un material sólido, semi-sólido o líquido, que actúa como vehículo, o puede estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles, pomadas que contienen, por ejemplo, hasta el 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

Para una administración oral, el ingrediente activo puede ser combinado con un vehículo farmacéuticamente aceptable no tóxico tal como, sin limitación, lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, carbonato de sodio, manitol, sorbitol, carbonato de calcio, fosfato de calcio, sulfato de calcio, metilcelulosa y similares; junto con, opcionalmente, agentes desintegrantes tales como, sin limitación, maíz, almidón metilcelulosa, bentonita agar, goma xantana, ácido algínico, y similares; y, opcionalmente, agentes aglutinantes, por ejemplo, sin limitación, gelatina, azúcares naturales, beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, acacia, tragacant, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares; y, opcionalmente, agentes lubricantes, por ejemplo, sin limitación, estearato de magnesio, estearato de sodio, ácido esteárico, oleato de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, talco y similares.

En las formas de polvo, el vehículo puede ser un sólido finamente dividido que esté mezclado con el ingrediente activo finamente dividido. El ingrediente activo puede estar mezclado con un vehículo que tenga propiedades aglutinantes en proporciones adecuadas y compactado en la forma y el tamaño deseados para producir comprimidos. Los polvos y los comprimidos contienen preferiblemente del aproximadamente 1 al aproximadamente 99 por ciento del ingrediente activo, que es la composición nueva de la presente invención. Los vehículos sólidos adecuados son carboximetilcelulosa de magnesio, ceras de fusión baja y mantequilla de cacao.

Las formulaciones líquidas estériles incluyen suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires. El ingrediente activo puede estar disuelto o suspendido en vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como agua estéril, disolvente orgánico estéril o una mezcla tanto de agua estéril como de disolvente orgánico estéril.

ES 2 291 725 T3

El ingrediente activo puede estar disuelto en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, en propilenglicol acuoso. Otras composiciones pueden ser elaboradas dispersando el ingrediente activo finamente dividido en almidón acuoso, o solución de carboximetilcelulosa de sodio o en un aceite adecuado.

La formulación puede estar en una forma de dosificación unitaria, que sea una unidad físicamente diferenciada que contenga una dosis unitaria, adecuada para su administración en seres humanos u otros mamíferos. Una forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula o comprimidos, o un número de cápsulas o comprimidos. Una "dosis unitaria" es una cantidad predeterminada del compuesto activo de la presente invención, calculada para que produzca el efecto terapéutico deseado, en asociación con uno o más excipientes. La cantidad de ingrediente activo de una dosis unitaria puede ser variada o ajustada de 0,1 a aproximadamente 1.000 miligramos o más según el tratamiento empleado en particular.

Las dosis orales comunes de la presente invención, cuando se usa para los efectos indicados, variarán de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día, preferiblemente, de 0,1 mg/kg/día a 30 mg/kg/día, y lo más preferible, de aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día. En el caso de una administración parenteral, en general, se ha probado ventajosa la administración de cantidades de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a 100 mg/kg/día, preferiblemente, de 0,01 mg/kg/día a 1 mg/kg/día. Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados en una única dosis diaria, o se puede administrar la dosis diaria total en dosis divididas, dos, tres o más veces al día. Por supuesto, cuando la administración es mediante formas transdérmicas, ésta es continua.

Ejemplos

La presente invención será descrita en forma de ejemplos, pero de ningún modo éstos deberían ser interpretados como una definición de las metas y los límites de la presente invención.

En los siguientes ejemplos, todos los datos cuantitativos, a no ser que se establezca algo distinto, se refieren a porcentajes en peso.

Los espectros de masa fueron obtenidos usando técnicas de ionización por electrospray (ES) (micromass Platform LC). Los puntos de fusión están sin corregir. Los datos de la cromatografía de líquidos - espectroscopia de masas (CL-EM) fueron registrados sobre una plataforma LC de Micromass con una columna ODS de Shimadzu Phenomenex (Φ de 4,6 mm x 30 mm), purgando una mezcla de acetonitrilo-agua (9:1 a 1:9) a 1 ml/min del caudal. La CCF fue realizada sobre una placa de gel de sílice prerrevestida (gel de sílice 60 F-254 de Merck). El gel de sílice (WAKO-gel C-200 (75-150 μ m)) fue usado para todas las separaciones cromatográficas en columna. Todos los productos químicos eran de grado reactivo y fueron adquiridos en Sigma-Aldrich, Wako pure chemical industries, Ltd., Gran Bretaña; Tokio kasei kogyo Co., Ltd.; Nacalai tesque, Inc.; Watanabe Chemical Ind. Ltd.; Maybridge plc; Lancaster Synthesis Ltd.; Merck KGaA, Alemania, Kanto Chemical Co., Ltd.

Los espectros de RMN- ^1H fueron registrados usando bien un espectrómetro DRX-300 (300 MHz para ^1H) de Bruker o UltraShield $^{\text{®}}$ de 500 (500 MHz para ^1H) de Bruker. Los desplazamientos químicos son presentados en partes por millón (ppm) con tetrametilsilano (TMS) como patrón interno a cero ppm. La constante de acoplamiento (J) es dada en hercios, refiriéndose las abreviaturas s, d, t, c, m y a a singlete, doblete, triplete, cuarteto, multiplote y ancho, respectivamente. Las determinaciones de masa fueron llevadas a cabo mediante MAT95 (Finnigan MAT).

Todos los materiales iniciales se encuentran disponibles comercialmente o pueden ser preparados usando procedimientos citados en la bibliografía.

El efecto de los presentes compuestos fue examinado mediante los siguientes ensayos y pruebas farmacológicas.

Medida del influjo de Ca^{2+} inducido por la capsicacina en la línea de células de CHO (Chinese Hamster Ovary, Ovario de Hámster Chino) transfectada con VR1 humano (Ensayo 1)

(1) Establecimiento de la línea celular VR1 humano-CHOLuc9aeq

Se clonó ADNc de receptor vaniloide humano (VR1h) a partir de genotecas de ganglios de la raíz dorsal axotomizados (WO 00/29577). El ADNc de VR1h clonado fue construido con vector pcDNA3 y transfectado en una línea celular CHOLuc9aeq. La línea celular contiene aequorina y genes de receptor de la luciferasa-CRE como señales de lectura. Los transfectantes fueron clonados mediante dilución limitante en medio de selección (medio DMEM/F12 (Gibco BRL) complementado con SFB al 10%, piruvato de sodio 1,4mM, HEPES 20mM, bicarbonato de sodio al 0,15%, 100 U/ml de penicilina, 100 μ g/ml de estreptomycin, glutamina 2mM, aminoácidos no esenciales y 2 mg/ml de G418). El influjo de Ca^{2+} fue examinado en los clones estimulados con capsicacina. Se seleccionó un clon altamente respondedor y se usó para otros experimentos del proyecto. Las células VR1 humano-CHOLuc9aeq fueron mantenidas en el medio de selección y trasladadas cada 3-4 días a $1-2,5 \times 10^5$ células/matraz (75 mm ^{2}).

ES 2 291 725 T3

(2) Medida del influjo de Ca^{2+} usando FDSS-3000

Se suspendieron células VR1 humano-CHOLuc9aeq en un medio de cultivo igual al medio de selección, a excepción de G418, y sembrado a una densidad de 1.000 células por pozo en placas de 384 pozos (base clara revestida de negro/Nalge Nunc International). Tras el cultivo durante 48 horas, se cambió el medio a Flu-3 AM 2 μM (Molecular Probes) y Puroic F-127 al 0,02% en tampón de ensayo (solución salina equilibrada de Hank (HBSS), HEPES 17mM (Ph = 7,4), Probenecid 1mM, BSA al 0,1%) y se incubaron las células durante 60 min a 25°C. Tras lavar dos veces con tampón de ensayo, se incubaron las células con un compuesto o vehículo de prueba durante 20 min a 25°C. La movilización del Ca^{2+} citoplasmático fue medida mediante FDSS-3000 (λ_{ex} = 488 nm, λ_{em} = 540 nm/Hamamatsu Photonics) durante 60 s tras la estimulación con capsiacina 10nM. Se calculó la integral R y se comparó con los controles.

Medición del influjo de Ca^{2+} inducido por capsiacina en neuronas primarias de ganglios de la raíz dorsal cultivadas de rata (Ensayo 2)

(1) Preparación de neuronas de ganglios de la raíz dorsal de rata

Se sacrificaron ratas Wister recién nacidas (5-11 días) y se extirparon los ganglios de la raíz dorsal (GRD). Se incubaron los GRD con tripsina al 0,1% (Gibco BRL) en PBS(-) (Gibco BRL) durante 30 min a 37°C, luego se añadió medio volumen de suero fetal bovino (SFB) y se centrifugaron las células en sentido descendente. Se volvieron a suspender las células de neuronas de GRD en F12 de Ham/SFB al 5%/suero de caballo al 5% (Gibco BRL), y se dispersaron pipeteando repetidas veces y pasándolas a través de una malla de 70 μm (Falcon). Se incubó la placa de cultivo durante 3 horas a 37°C para eliminar las células de Schwann contaminantes. Se recuperaron las células no adherentes y se volvieron a cultivar en placas de 384 pozos revestidas de laminita (Nunc) a 1 x 10⁴ células/50 μl /pozo durante 2 días en presencia de 50 ng/ml de NGF de rata recombinante (Sigma) y 5-fluorodesoxiuridina 50 μM (Sigma).

(2) Ensayo de movilización del Ca^{2+}

Se lavaron dos veces las células de neuronas de GRD con HBSS complementado con HEPES 17mM (pH = 7,4) y BSA al 0,1%. Tras incubación con fluo-3AM 2 μM (Molecular Probe), PF127 al 0,02% (Gibco BRL) y probenecid 1mM (Sigma) durante 40 min a 37°C, se lavaron las células 3 veces. Se incubaron las células con antagonistas de los VR1 o vehículo (dimetilsulfóxido) y luego con capsiacina 1 μM en FDSS-6000 (λ_{ex} = 480 nm, λ_{em} = 520 nm/Hamamatsu Photonics). Se monitorizaron los cambios de fluorescencia a 480 nm durante 2,5 min. Se calculó la integral R y se comparó con los controles.

Ensayo de baño de órganos para medir la contracción de la vejiga inducida por la capsiacina (Ensayo 3)

Se anestesiaron ratas Wistar macho (de 10 semanas) con éter y se sacrificaron dislocándoles el cuello. Se extirparon las vejigas urinarias completas y se colocaron en solución de Krebs-Henseleit modificada oxigenada (pH = 7,4) de la siguiente composición (NaCl 112 mM; KCl 5,9 mM; MgCl_2 1,2mM; NaH_2PO_4 1,2n+4; CaCl_2 2mM; NaHCO_3 2,5mM; glucosa 12mM). Se estudiaron las respuestas contráctiles de la vejiga urinaria como se describe anteriormente [Maggi CA *et al.*, *Br. J. Pharmacol.* 108: 801-805; 1993]. Se registró la tensión isométrica bajo una carga de 1 g usando tiras longitudinales de músculo detrusor de rata. Las tiras de vejiga fueron equilibradas durante 60 min antes de cada estimulación. Se determinó la respuesta contráctil a KCl 80mM en intervalos de 15 min hasta que se obtuvieron respuestas reproducibles. Se usó la respuesta al KCl como patrón interno para evaluar la respuesta máxima a la capsiacina. Se investigaron los efectos de los compuestos incubando las tiras con compuestos durante 30 min antes de la estimulación con capsiacina 1 μM (vehículo: solución salina al 80%; EtOH al 10% y Tween 80 al 10%). Se usó como control una de las preparaciones realizadas del mismo animal, usándose el resto para evaluar compuestos. Se calculó la proporción entre cada contracción inducida por capsiacina y el patrón interno (i.e., contracción inducida por KCl) y se evaluaron los efectos de los compuestos de prueba sobre la contracción inducida por la capsiacina.

Medida de influjo de Ca^{2+} en la línea celular de CHO transfectada con P2X1 humano

(1) Preparación de la línea celular CHOLuc9aeq transfectada con P2X1 humano

Se estableció la línea celular CHOLuc9aeq transfectada con P2X1 humano y se mantuvo en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM/F12) complementado con SFB al 7,5%, HEPES-KOH 20mM (pH = 7,4), piruvato de sodio 1,4 mM, 100 U/ml de penicilina; 100 μg /ml de estreptomycin; glutamina 2mM (Gibco BRL) y 0,5 unidades/ml de apirasa (grado I, Sigma). Se sembraron las células suspendidas en cada pozo de placas negras de fondo óptico de 384 pozos (Nalge Nunc International) a 3 x 10³/50 μl /pozo. Las células fueron cultivadas durante 48 horas para que se adhirieran a las placas.

(3) *Medida de los niveles de Ca^{2+} intracelular*

Se midieron los aumentos mediados por agonistas del receptor P2X1 en niveles de Ca^{2+} citosólico usando un tinte quelante de Ca^{2+} fluorescente, Fluo-3 AM (Molecular Probes). Se lavaron dos veces las células unidas a la placa con tampón de lavado (HBSS, HEPES-KOH 17mM (pH = 7,4), BSA al 0,1% y 0,5 unidades/ml de apirasa) y se incubaron en 40 μl de tampón de carga (Fluo-3 AM 1 μM , Probenecid 1mM, ciclosporina A 1 μM , pluronic al 0,01% (Molecular Probes) en tampón de lavado) durante 1 hora en una placa oscura. Se lavaron las placas dos veces con 40 μl de tampón de lavado y se añadieron 35 μl de tampón de lavado en cada pozo con 5 μl de compuestos de prueba o 2',3'-o-(2,4,6-trinitrofenil)adenosin-5'-trifosfato (Molecular Probes) como referencia. Tras otra incubación de 10 minutos en α,β -metileno 200nM oscuro, se añadió agonista de ATP para iniciar la movilización del Ca^{2+} . Se midió la intensidad de la fluorescencia mediante FDSS-6000 (λ_{ex} = 410 nm, λ_{em} = 510 nm/Hamamatsu Photonics) a intervalos de 250 ms. Se calcularon las proporciones integrales a partir de los datos y se compararon con las de un control.

15 *Medida de la contracción de vejiga inducida por la capsicacina en ratas anestesiadas (Ensayo 4)*(1) *Animales*

Se usaron ratas Sprague-Dawley hembra (200-250 g/Charles River Japan).

(2) *Implante de catéter*

Se anestesiaron las ratas mediante la administración intraperitoneal de uretano (Sigma) a 1,2 g/kg. Se abrió el abdomen haciendo una incisión medial y se implantó un catéter de polietileno (BECTON DICKINSON, PE50) en la vejiga a través de la cúpula. Se realizó una incisión en paralelo en la región inguinal, y se insertó en una arteria ilíaca común el catéter de polietileno (Hibiki, tamaño 5) lleno de 2 UI/ml de heparina (Novo Heparin, Aventis Pharma) en solución salina (Otsuka).

(3) *Investigación cistométrica*

Se conectó el catéter de la vejiga por un tubo en T con un transductor de presión (Viggo-Spectramed Pte Ltd, DT-XXAD) y una bomba de microinyección (TERUMO). Se hizo una infusión de solución salina a temperatura ambiente en la vejiga a una velocidad de 2,4 ml/h. Se registró de forma continua la presión intravesical en un registrador de gráficos (Yokogawa). Se registraron al menos tres ciclos de micción reproducibles, correspondientes a un período de 20 minutos, antes de la administración de un compuesto de prueba, y se usaron como valores de referencia.

(4) *Administración de los compuestos de prueba y estimulación de la vejiga con capsicacina*

Se detuvo la infusión de solución salina antes de administrar los compuestos. Se administró intrarterialmente a 10 mg/kg un compuesto de prueba disuelto en la mezcla de etanol, Tween 80 (ICN Biomedicals Inc.) y solución salina (1:1:8; v/v/v). 2 minutos después de la administración del compuesto, se administraron intrarterialmente 10 μg de capsicacina (Nacalai Tesque) disuelta en etanol.

(5) *Análisis de los parámetros cistométricos*

Se analizaron los aumentos relativos de la presión intravesical inducida por la capsicacina a partir de los datos cistométricos. Se compararon las presiones de la vejiga inducidas por la capsicacina con la presión máxima de la vejiga durante la micción sin la estimulación con capsicacina. Se evaluó la inhibición mediada por los compuestos de prueba de los aumentos de la presión de la vejiga usando una prueba de t de Student. Se aceptó un nivel de probabilidad menor del 5% como diferencia significativa.

*Medida de la vejiga hiperactiva en ratas con cistitis anestesiadas (Ensayo 5)*55 (1) *Animales*

Se usaron ratas Sprague-Dawley hembra (180 250 g/Charles River Japan). Se administró intraperitonealmente ciclofosfamida (CYP) disuelta en solución salina a 150 mg/kg 48 horas antes del experimento.

60 (2) *Implante de catéter*

Se anestesiaron las ratas mediante la administración intraperitoneal de uretano (Sigma) a 1,25 g/kg. Se abrió el abdomen haciendo una incisión medial y se implantó un catéter de polietileno (BECTON DICKINSON, PE50) en la vejiga a través de la cúpula. Se realizó una incisión en paralelo en la región inguinal, y se insertó en una vena femoral el catéter de polietileno (BECTON DICKINSON, PE50) lleno de solución salina (Otsuka). Una vez vaciada la vejiga, se dejó que las ratas se recuperaran de la operación durante 1 hora.

(3) *Investigación cistométrica*

Se conectó el catéter de la vejiga por un tubo en T con un transductor de presión (Viggo-Spectramed Pte Ltd, DT-XXAD) y una bomba de microinyección (TERUMO). Se hizo una infusión de solución salina a temperatura ambiente en la vejiga a una velocidad de 3,6 ml/h durante 20 min. Se registró de forma continua la presión intravesical en un registrador de gráficos (Yokogawa). Se registraron al menos tres ciclos de micción reproducibles, correspondientes a un período de 20 minutos, antes de la administración de un compuesto de prueba.

(4) *Administración de los compuestos de prueba*

Se administró intravenosamente un compuesto de prueba disuelto en la mezcla de etanol, Tween 80 (ICN Biomedicals Inc.) y solución salina (1:1:8, v/v/v) a 0,05 mg/kg, 0,5 mg/kg o 5 mg/kg. 3 min después de la administración del compuesto, se realizó una infusión de solución salina (Nacalai Tesque) a temperatura ambiente en la vejiga a una velocidad de 3,6 ml/h.

(5) *Análisis de los parámetros cistométricos*

Los parámetros cistométricos fueron analizados según lo descrito previamente [Lecci A, *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* 259: 129-135, 1994]. Se analizaron a partir de los datos de cistometría la frecuencia de micción calculada a partir del intervalo de micción y la capacidad de la vejiga calculada a partir de un volumen de solución salina infundida hasta la primera micción. Se evaluaron la inhibición de la frecuencia mediada por los compuestos de prueba y el aumento de la capacidad de la vejiga mediado por los compuestos de prueba usando una prueba de t de Student no pareada. Se aceptaron como diferencia significativa los niveles de probabilidad menores del 5%. Los datos fueron analizados como la media $\pm$ EEM de 4-7 ratas.

Medida del dolor agudo

El dolor agudo se mide sobre una placa caliente principalmente en ratas. Se emplean dos variables de la prueba de la placa caliente: En la variable clásica, los animales son colocados sobre una superficie caliente (52-56°C) y se mide el tiempo de latencia hasta que los animales muestran un comportamiento nocifensivo tal como pisar o lamerse la pata. La otra variante es una placa caliente de temperatura ascendente en la que se colocan los animales experimentales sobre una superficie de temperatura neutra. Posteriormente, se calienta lenta pero continuamente esta superficie hasta que los animales comienzan a lamerse una pata trasera. La temperatura alcanzada cuando comienza el lamido de la pata trasera es una medida del umbral del dolor.

Los compuestos son analizados frente a un grupo de control tratado con vehículo. La aplicación de la sustancia es realizada a diferentes puntos temporales por diferentes vías de aplicación (i.v., i.p., p.o., i.t., i.c.v, s.c., intradérmica, transdérmica) antes de analizar el dolor.

Medida del dolor persistente

El dolor persistente se mide con la prueba de la formalina o la capsicaina, principalmente, en ratas. Se inyecta una solución de formalina del 1 al 5% o de 10 a 100 μ g de capsicaina en una pata trasera del animal experimental. Tras la aplicación de formalina o capsicaina, los animales muestran reacciones nocifensivas como estremecerse, lamerse y morderse la pata afectada. El número de reacciones nocifensivas en un intervalo de tiempo de hasta 90 minutos es una medida de la intensidad del dolor.

Los compuestos son analizados frente a un grupo de control tratado con vehículo. La aplicación de la sustancia es realizada a diferentes puntos temporales por diferentes vías de aplicación (i.v., i.p., p.o., i.t., i.c.v, s.c., intradérmica, transdérmica) antes de la administración de formalina o capsicaina.

55 *Medida del dolor neuropático*

El dolor neuropático es inducido por diferentes variantes de lesión del nervio ciático unilateral, principalmente, en ratas. La operación se realiza con anestesia. La primera variante de lesión del nervio ciático se produce colocando ligaduras poco constrictivas alrededor del nervio ciático común (Bennett y Xie, *Pain* 33 (1988): 87-107). La segunda variante es la ligadura apretada de aproximadamente la mitad del diámetro del nervio ciático común (Seltzer *et al.*, *Pain* 43 (1990): 205-218). En la siguiente variante, se usa un grupo de modelos en los que se hacen ligaduras apretadas o transecciones de bien los nervios espinales L5 o L6, o únicamente el nervio espinal L5 (KIM SH; CHUNG JM, "An Experimental-Model for Peripheral Neuropathy Produced by Segmental Spinal Nerve Ligation in the Rat", *Pain* 50 (3) (1992): 355-363). La cuarta variante supone una axotomía de dos de las tres ramas terminales del nervio ciático (nervios tibial y perineal común) dejando intacto el nervio sural restante, mientras que la última variante comprende la axotomía de sólo la rama tibial dejando sin dañar los nervios sural y común. Los animales de control son tratados con una operación falsa.

Después de la operación, los animales con los nervios dañados desarrollan una alodinia mecánica crónica, alodinia fría, así como una hiperalgesia térmica. La alodinia mecánica se mide por medio de un transductor de presión (electronic von Frey Anesthesiometer, IITC Inc.- Life Science Instruments, Woodland Hills, SA, EE.UU.; Electronic von Frey System, Somedic Sales AB, Hörby, Suecia). La Hiperalgesia térmica se mide por medio de una fuente de calor radiante (Plantar Test, Ugo Basile, Comerio, Italia) o por medio de una placa fría de 5 a 10°C en la que se contabilizan las reacciones nocifensivas de la pata trasera afectada como una medida de la intensidad del dolor. Otra prueba para el dolor inducido por frío consiste en contabilizar las reacciones nocifensivas, o la duración de las respuestas nocifensivas, tras la administración plantar de acetona en el miembro trasero afectado. El dolor crónico se evalúa generalmente registrando los ritmos circadianos en la actividad (Surjo y Amdt, Universität Köln, Colonia, Alemania) y puntuando las diferencias en el modo de andar (patrones de huellas; FOOTPRINTS program, Klapdor *et al.*, 1997. "A Low Cost Method to Analyse Footprint Patterns". *J. Neurosci. Methods* 75, 49-54).

Los compuestos son analizados frente a grupos control falsamente operados y tratados con vehículo. La aplicación de la sustancia es realizada a diferentes puntos temporales por diferentes vías de aplicación (i.v., i.p., p.o., i.t., i.c.v., s.c., intradérmica, transdérmica) antes de analizar el dolor.

Medida del dolor inflamatorio

El dolor inflamatorio es inducido principalmente en ratas mediante la inyección de 0,75 mg de carragenina o adyuvante de Freund completo en una pata trasera. Los animales desarrollan un edema con alodinia mecánica así como hiperalgesia térmica. La alodinia mecánica se mide por medio de un transductor de presión (electronic von Frey Anesthesiometer, IITC Inc.- Life Science Instruments, Woodland Hills, SA, EE.UU.). La Hiperalgesia térmica se mide por medio de una fuente de calor radiante (Plantar Test, Ugo Basile, Comerio, Italia; Paw Thermal Stimulator, G. Ozaki, Universidad de California, EE.UU.). Para la medida de los edemas, se han estado usando dos procedimientos. En el primer procedimiento, se sacrificaron los animales y se seccionaron y pesaron las patas traseras afectadas. El segundo procedimiento comprende diferencias en el volumen de las patas midiendo el desplazamiento del agua en un pletismómetro (Ugo Basile, Comerio, Italia).

Los compuestos son analizados frente a grupos control falsamente operados y tratados con vehículo. La aplicación de la sustancia es realizada a diferentes puntos temporales por diferentes vías de aplicación (i.v., i.p., p.o., i.t., i.c.v., s.c., intradérmica, transdérmica) antes de analizar el dolor.

Medida del dolor neuropático diabético

Las ratas tratada con una única inyección intraperitoneal de 50 a 80 mg/kg de estreptozotocina desarrollan una hiperglicemia profunda y una alodinia mecánica en de 1 a 3 semanas. La alodinia mecánica se mide por medio de un transductor de presión (electronic von Frey Anesthesiometer, IITC Inc.- Life Science Instruments, Woodland, SA, EE.UU.).

Los compuestos son probados frente a grupos control diabéticos y no diabéticos tratados con vehículo. La aplicación de la sustancia es realizada a diferentes puntos temporales por diferentes vías de aplicación (i.v., i.p., p.o., i.t., i.c.v., s.c., intradérmica, transdérmica) antes de analizar el dolor.

Los resultados de la CI_{50} del influjo de Ca^{2+} inducido por la capsiaquina en la línea celular de CHO transfectada con VR1 humano se muestran en los ejemplos y las tablas que figuran a continuación. Los datos corresponden a los compuestos según lo producido mediante síntesis en fase sólida y, por tanto, a niveles de pureza del aproximadamente 40 al 90%. Por razones prácticas, los compuestos se agrupan en cuatro clases de actividad según lo siguiente:

$$CI_{50} = A (< 0) = 0,1 \mu M < B (< 0) = 0,5 \mu M < C (< 0) = 1 \mu M < D$$

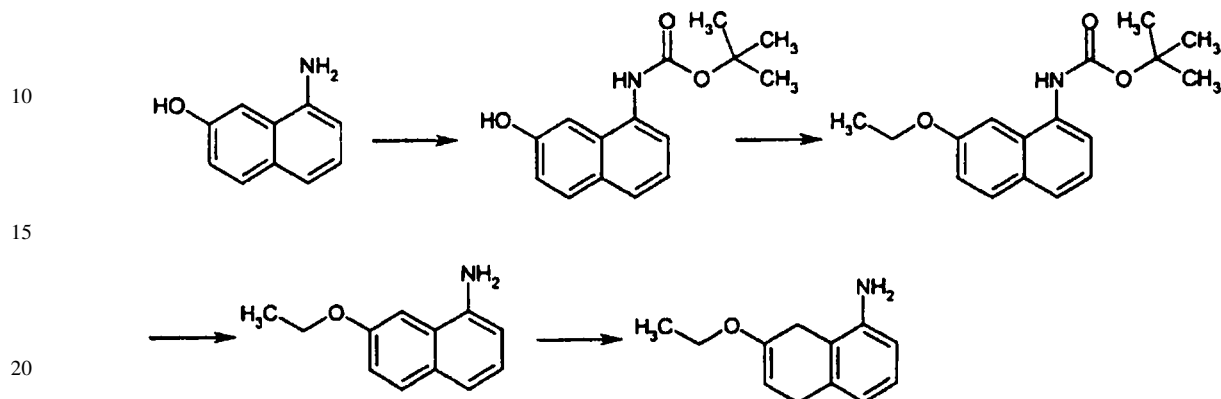
Los compuestos de la presente invención también presentan una excelente selectividad y una fuerte actividad en los otros ensayos 2-5 descritos anteriormente.

La Z usada en el punto de fusión del siguiente apartado indica descomposición.

Preparación de los compuestos

Compuesto inicial A

5 (7-Etoxi-5,8-dihidronaftalen-1-il)amina



Se añadió di-*t*-butilcarbonato (68,6 g; 314 mmoles) a una solución agitada de 8-amino-2-naftol (50,0 g; 314 mmoles) en tetrahidrofurano (1.000 ml). Se agitó la mezcla a 70°C durante 18 horas. Una vez enfriada la mezcla hasta la temperatura ambiente, se eliminó el disolvente bajo una presión reducida. Se añadió etilacetato al residuo y se lavó con solución acuosa saturada de carbonato de sodio y luego con agua. Se secó la capa orgánica extraída sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo una presión reducida. Se añadió diisopropiléter al residuo obtenido, y se filtró el precipitado y se secó para proporcionar (7-hidroxi-1-naftil)carbamato de *tert*-butilo (64,2 g; rendimiento del 79%).

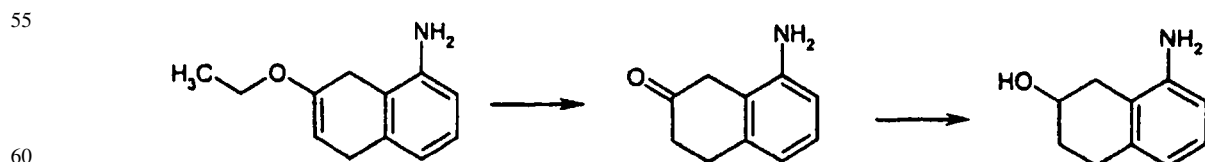
A continuación, se añadió yodoetano (42,3 g; 272 mmoles) a temperatura ambiente a una mezcla de (7-hidroxi-1-naftil)carbamato de *tert*-butilo (64,0 g; 247 mmoles) y carbonato de cesio (161 g; 493 mmoles) en 300 ml de DMF anhidro. Se agitó la mezcla a 60°C durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla y se extrajo el producto con etilacetato. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo una presión reducida. Se añadió diisopropiléter al residuo obtenido, y se recogió el precipitado y se secó para proporcionar (7-etoxi-1-naftil)carbamato de *tert*-butilo (47,9 g; rendimiento del 67,5%).

A continuación, se añadió HCl 4N en 1,4-dioxano (100 ml) a 0°C a una solución de (7-etoxi-1-naftil)carbamato de *tert*-butilo (47,9 g; 167 mmoles) en 100 ml de 1,4-dioxano anhidro. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió diisopropiléter a la mezcla de reacción y se filtró el precipitado. Se añadió bicarbonato de sodio saturado al sólido obtenido y se extrajo el producto con etilacetato. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo una presión reducida para proporcionar (7-etoxi-1-naftil)amina (27,0 g; rendimiento del 86,3%).

A continuación, en un matraz que contenía una mezcla de (7-etoxi-1-naftil)amina (1,80 g; 9,61 mmoles) y *t*-butanol (2,13 g; 28,8 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) fue recogido amoníaco líquido (300 ml) a -78°C. Se añadió litio (0,200 g; 28,8 mmoles) a la mezcla durante 30 minutos y se agitó a -78°C durante 1 hora. Se añadieron metanol y agua, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas para que el amoníaco se evaporara. Se añadió etilacetato al residuo obtenido. Se lavó la capa orgánica con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo una presión reducida para proporcionar (7-etoxi-5,8-dihidronaftalen-1-il)amina (1,37 g; rendimiento del 76%).

Compuesto inicial B

8-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ol

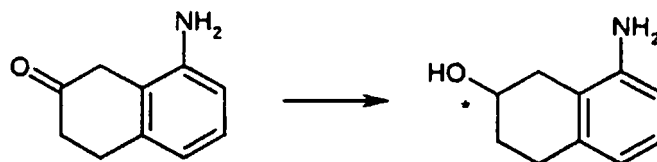


Se añadió solución de HCl 2N acuoso (10 ml) a una solución agitada de (7-etoxi-5,8-dihidronaftalen-1-il)amina (1,07 g; 5,65 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml), y se agitó a 40°C durante 1 hora. Se neutralizó la mezcla con la adición de bicarbonato de sodio y se extrajo el producto con etilacetato. Se lavó la capa orgánica con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo una presión reducida para proporcionar 8-amino-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona (0,71 g; rendimiento del 78%).

A continuación, se añadió borohidruro de sodio (0,030 g; 0,175 mmoles) a 0°C a 8-amino-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona (0,050 g; 0,318 mmoles) en metanol (10 ml), y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se vertió la mezcla en agua y se extrajo el producto con etilacetato. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo una presión reducida para proporcionar 8-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (0,037 g; rendimiento del 71%).

Compuesto inicial C

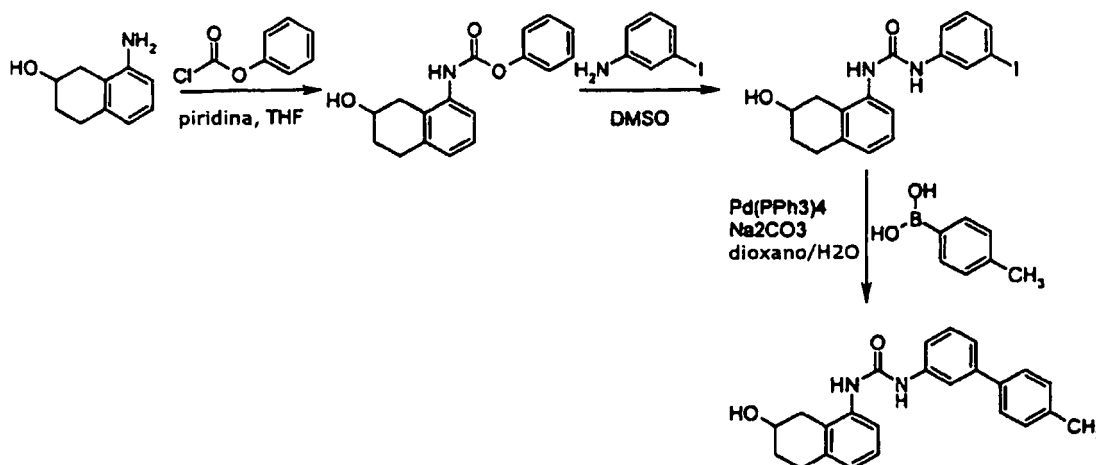
8-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ol (Enantiómero quiral)



Se calentó a 80°C durante 20 minutos bajo argón una solución agitada de dímero de cloruro de benceno-rutenio (II) (3,10 mg; 0,006 mmoles) y (1S, 2R)-(-)-cis-1-amino-2-indanol (3,7 mg; 0,025 mmoles) en isopropanol desgasificado. Se añadió la mezcla a la solución de 8-amino-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona (50 mg; 0,310 mmoles) en isopropanol (3 ml) a temperatura ambiente. Se añadió una solución de hidróxido de potasio (3,48 mg; 0,062 mmoles) en isopropanol (1 ml) y se agitó la mezcla a 45°C durante 1 hora. Se pasó la mezcla a través de gel de sílice y se lavó con etilacetato. Se concentró el filtrado bajo una presión reducida para proporcionar el enantiómero quiral de 8-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (33,0 mg; rendimiento del 65%).

Ejemplo 1-1

N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-N'-(4'-metilbifenil-3-il)urea



Se añadió cloroformiato de fenilo (30,2 mg; 0,19 mmoles) a una solución agitada de 8-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (30,0 mg; 0,18 mmoles) y piridina (21,8 mg; 0,28 moles) en 1,0 ml de THF, y se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de productos y se extrajo con etilacetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo una presión reducida. Se trituró el residuo obtenido con etilacetato y hexano para proporcionar (7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)carbamato de fenilo (25,2 mg; rendimiento del 48%).

A continuación, se calentó a 100°C durante 16 horas una mezcla de (7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)carbamato de fenilo (30,0 g; 0,11 mmoles) y 3-yodoanilina (25,5 mg; 0,12 mmoles) en 0,2 ml de DMSO. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo el producto con etilacetato. Se lavó la capa orgánica con agua, luego con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo una presión reducida para obtener N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-N'-(3-yodofenil)urea (20,3 mg; rendimiento del 47%).

A continuación, Se añadió tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) (2,55 mg) seguido de 0,1 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio a una solución de N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-N'-(3-yodofenil)urea (9,0 mg; 0,02 mmoles) y ácido 4-tolilborónico (3,60 mg; 0,03 mmoles) en THF. Se agitó la mezcla durante 3 horas a 90°C, luego se añadió etilacetato. Se pasó la mezcla a través de un lecho corto de gel de sílice y se concentró bajo una presión reducida para proporcionar N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-N'-(4'-metilbifenil-3-il)urea (2,80 mg; rendimiento del 34%).

p.f.: 217-219°C;

ES 2 291 725 T3

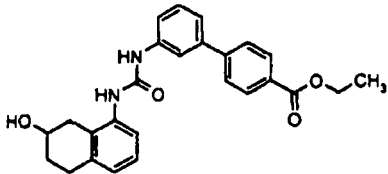
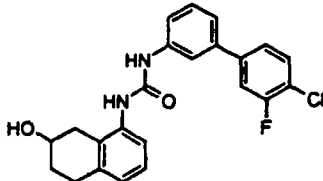
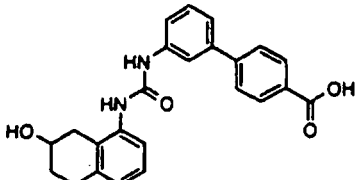
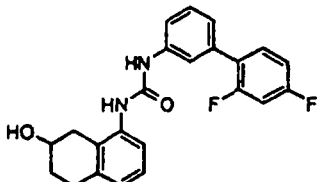
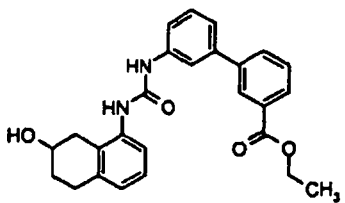
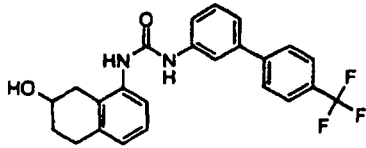
Peso molecular: 372,47

EM(M+H): 373

Clase de actividad: A

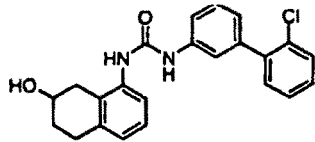
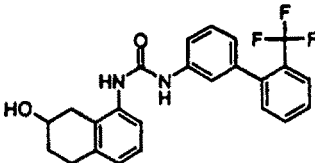
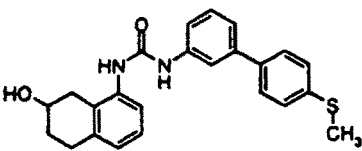
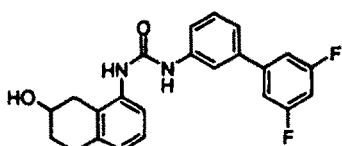
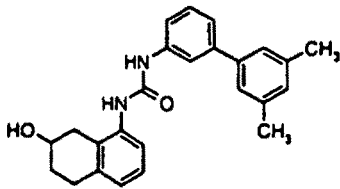
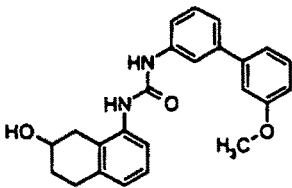
De una manera similar a la descrita en el ejemplo 1-1, se sintetizaron los compuestos del ejemplo 1-2 al 1-76 según lo mostrado en la tabla 1.

TABLA 1

Nº de ej.	Estructura	PM	EM (M+H)	p.f. (°C)	Clase de actividad
1-2		430,51	431 1	198-200	A
1-3		410,88	411	94-96	A
1-4		402,45	403	281-284	A
1-5		394,42	395	187-189	A
1-6		430,51	431	142-144	A
1-7		426,44	427	amorfo	A

ES 2 291 725 T3

TABLA 1 (continuación)

Nº de ej.	Estructura	PM	EM (M+H)	p.f. (°C)	Clase de actividad
1-8		392,89	393	amorfo	A
1-9		426,44	427	amorfo	A
1-10		404,54	405	amorfo	A
1-11		394,42	395	amorfo	A
1-12		386,5	387	221	A
1-13		388,47	389	204	A

ES 2 291 725 T3

TABLA 1 (continuación)

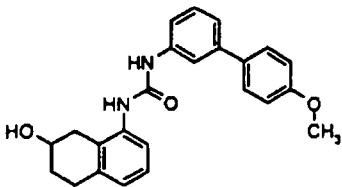
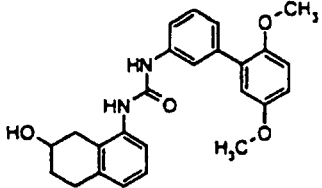
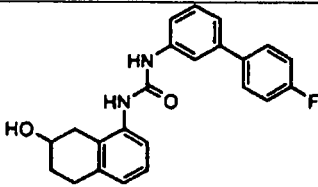
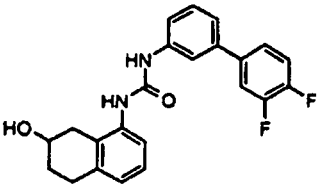
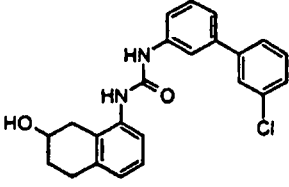
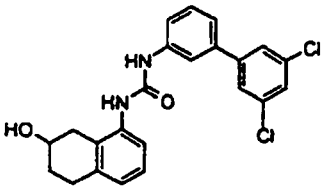
Nº de ej.	Estructura	PM	EM (M+H)	p.f. (°C)	Clase de actividad
1-14		388,47	389	203	A
1-15		418,5	419	190	A
1-16		376,43	377	228	A
1-17		394,42	395	216	A
1-18		392,89	393	209	A
1-19		427,33	428	221	A

TABLA 1 (continuación)

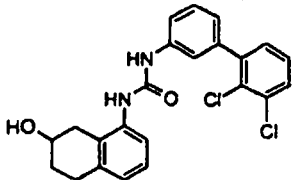
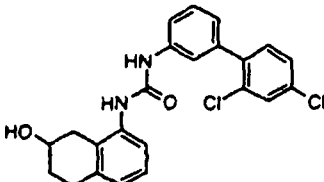
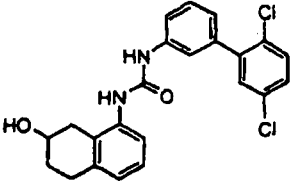
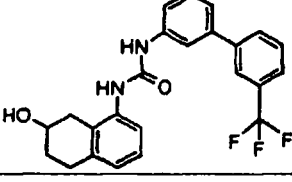
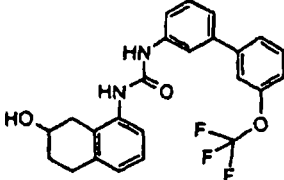
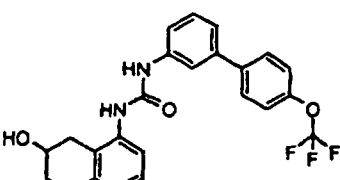
Nº de ej.	Estructura	PM	EM (M+H)	p.f. (°C)	Clase de actividad
1-20		427,33	428	204	A
1-21		427,33	428	208	A
1-22		427,33	428	209	A
1-23		426,44	427	210	A
1-24		442,44	443	195	A
1-25		442,44	443	210	A

TABLA 1 (continuación)

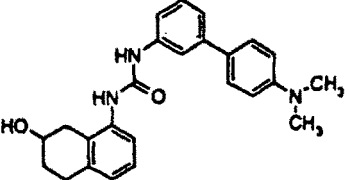
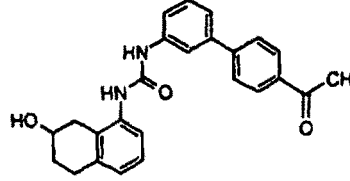
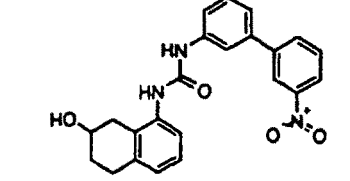
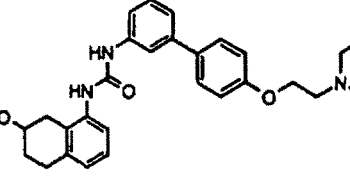
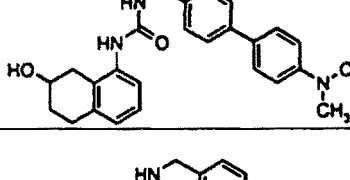
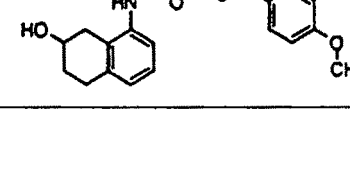
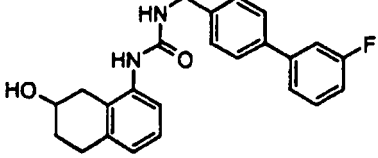
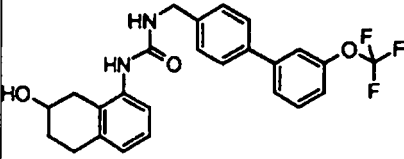
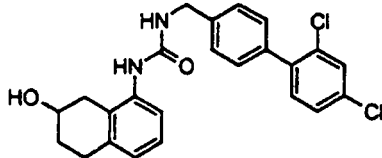
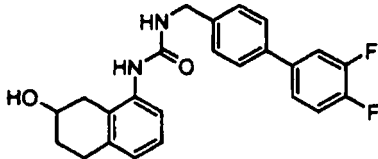
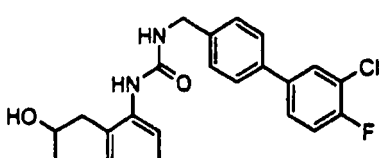
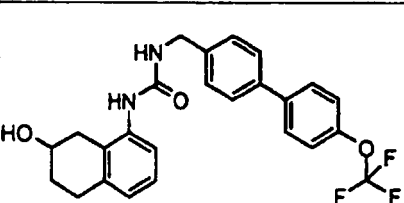
Nº de ej.	Estructura	PM	EM (M+H)	p.f. (°C)	Clase de actividad
1-26		401,51	402	215	A
1-27		400,48	401	216	A
1-28		403,44	404	238	A
1-29		487,6	488	>127Z	A
1-30		415,54	416	205-206	A
1-31		402,5	403	215-216	A

TABLA 1 (continuación)

Nº de ej.	Estructura	PM	EM (M+H)	p.f. (°C)	Clase de actividad
1-32		386,5	387	211-212	A
1-33		406,92	407	195-196	A
1-34		441,36	442	139-140	A
1-35		402,5	403	128-129	A
1-36		432,52	433	113-114	A
1-37		400,53	401	181-182	A

ES 2 291 725 T3

TABLA 1 (continuación)

Nº de ej.	Estructura	PM	EM (M+H)	p.f. (°C)	Clase de actividad
1-38		390,46	391	191-192	A
1-39		456,47	457	218-219	A
1-40		441,36	442	177-178	A
1-41		408,45	409	191-192	A
1-42		424,91	425	205-206	A
1-43		456,47	457	199-200	A

ES 2 291 725 T3

TABLA 1 (continuación)

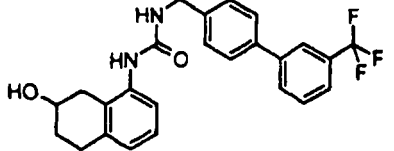
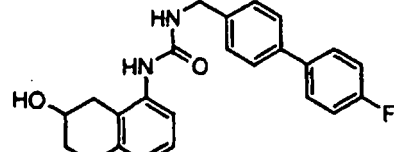
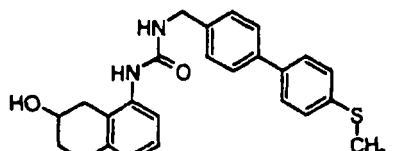
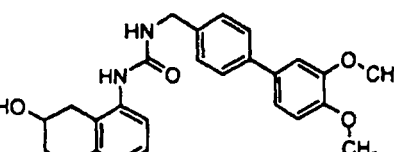
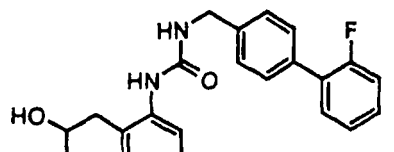
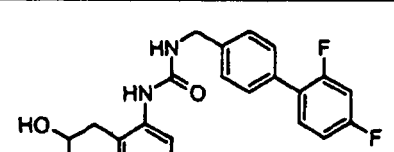
Nº de ej.	Estructura	PM	EM (M+H)	p.f. (°C)	Clase de actividad
1-44		440,47	441	196-197	A
1-45		390,46	391	201-202	A
1-46		418,56	419	216-217	A
1-47		432,52	433	205-206	A
1-48		390,46	391	187-188	A
1-49		408,45	409	191-192	A

TABLA 1 (continuación)

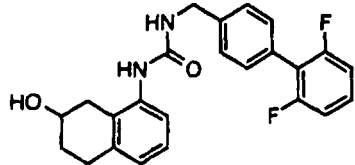
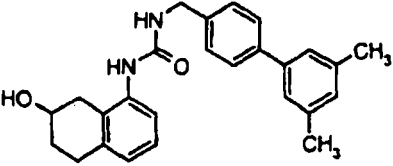
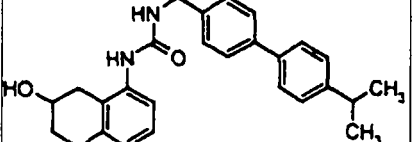
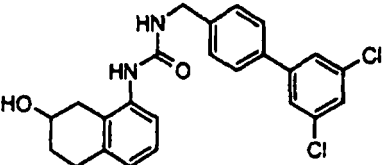
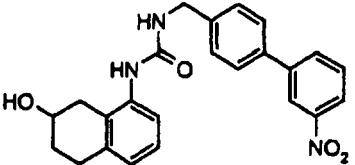
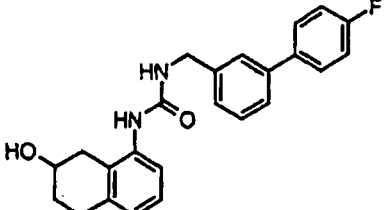
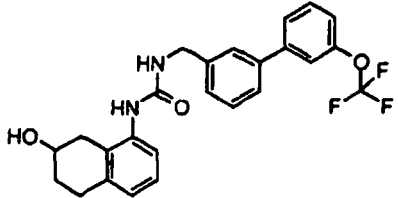
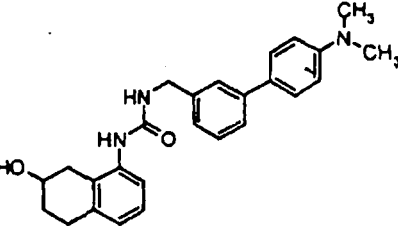
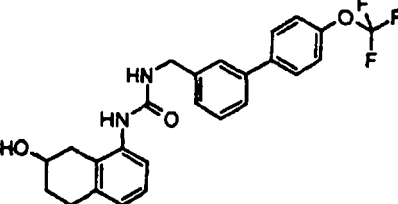
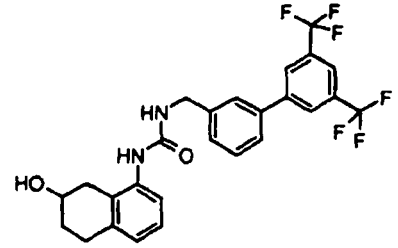
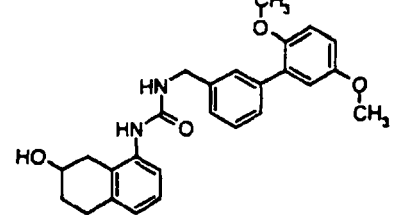
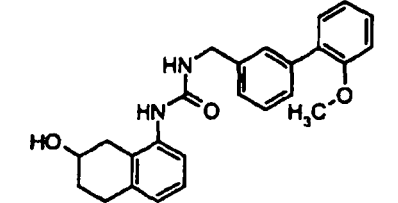
Nº de ej.	Estructura	PM	EM (M+H)	p.f. (°C)	Clase de actividad
1-50		408,45	409	204-205	A
1-51		400,53	401	205-206	A
1-52		414,55	415	202-203	A
1-53		441,36	442	204-205	A
1-54		417,47	418	206-207	A
1-55		390,46	391	194-195	A

TABLA 1 (continuación)

Nº de ej.	Estructura	PM	EM (M+H)	p.f. (°C)	Clase de actividad
1-56		456,47	457	175-176	A
1-57		415,54	416	207-208	A
1-58		456,47	457	188-189	A
1-59		508,47	509	208-209	A
1-60		432,52	433	123-124	A
1-61		402,5	403	129-130	A

ES 2 291 725 T3

TABLA 1 (continuación)

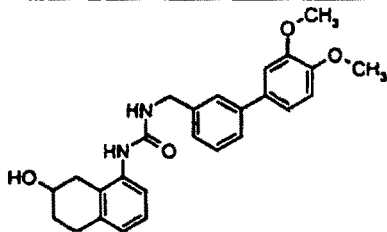
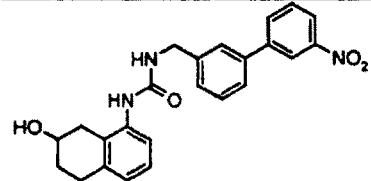
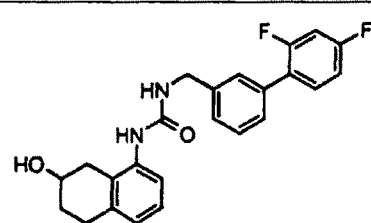
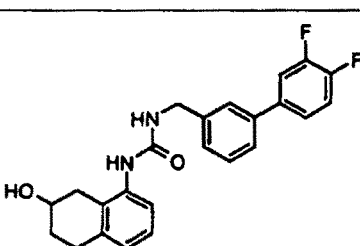
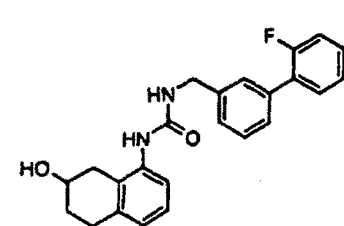
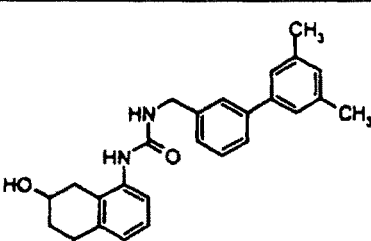
Nº de ej.	Estructura	PM	EM (M+H)	p.f. (°C)	Clase de actividad
1-62		432,52	433	223-224	A
1-63		417,47	418	191-192	A
1-64		408,45	409	197-198	A
1-65		408,45	409	188-189	A
1-66		390,46	391	197-198	A
1-67		400,53	401	197-198	A

TABLA 1 (continuación)

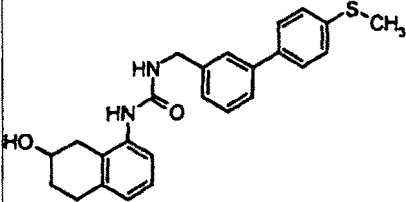
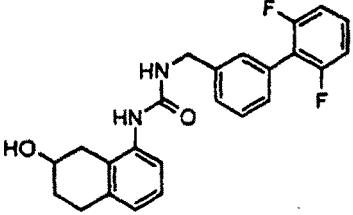
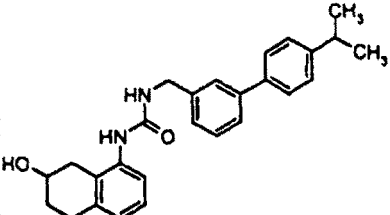
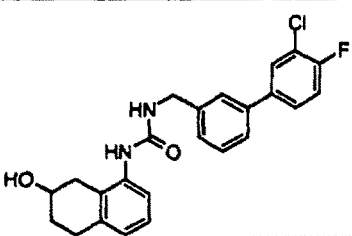
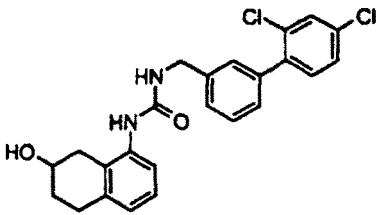
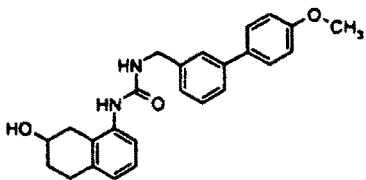
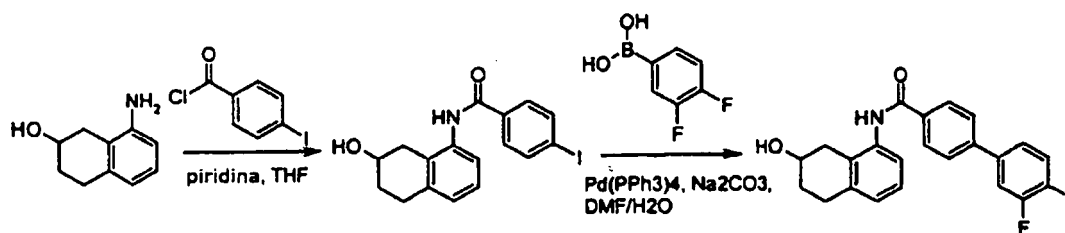
Nº de ej.	Estructura	PM	EM (M+H)	p.f. (°C)	Clase de actividad
1-68		418,56	419	195-196	A
1-69		408,45	409	141-142	A
1-70		414,55	415	202-203	A
1-71		424,91	425	188-189	A
1-72		441,36	442	152-153	A
1-73		402,5	403	188-189	A

TABLA 1 (continuación)

Nº de ej.	Estructura	PM	EM (M+H)	p.f. (°C)	Clase de actividad
1-74		434,56	435	110-112	A
1-75		408,5	409	223	A
1-76		501,7	502	113-115	A

Ejemplo 2-1



Se añadió piridina (0,727 g; 9,19 mmoles) a una solución agitada de 8-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ol (1,00 g; 6,13 mmoles) en 30 ml de THF, y luego se enfrió hasta 0°C. Se añadió cloruro de 4-yodobenzolilo (1,94 g; 7,29 mmoles) a la mezcla y se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente. Tras agitar durante 1 hora, se vertió la mezcla en agua y se extrajo el producto con etilacetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo una presión reducida. Se trituró el producto con etilacetato y hexano, y se recogió el sólido resultante para proporcionar N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-4-yodobenzamida (2,06 g; rendimiento del 80%).

A continuación, se añadieron ácido 3,4-difluorofenilborónico (80,3 mg; 0,51 mmoles), tetraquis(trifenilfosfin)-paladio (0) (8,82 mg; 0,01 mmoles) y carbonato de sodio (80,9 mg; 0,76 mmoles) a una solución de N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidrofantalen-1-il)-4-yodobenzamida (100 mg; 0,25 mmoles) en una mezcla de 3 a 1 de DMF y H₂O. Se agitó la mezcla a 80°C durante 2,5 horas, y tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se extrajo el producto con dietiléter. Se lavó la capa orgánica con agua, luego con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Tras triturar con etilacetato y hexano, se filtró el sólido para proporcionar 3',4'-difluoro-N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)bifenil-4-carboxamida (51,9 mg; 54%).

RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,53-1,68 (m, 1H); 1,84-1,94 (m, 1H); 2,80 (dd, *J* = 9,3; 5,2 Hz, 1H); 2,86-2,91 (m, 1H); 2,91-2,97 (m, 1H); 3,29 (s, 1H); 3,83-3,94 (m, 1H); 4,77 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H); 7,02 (dd, *J* = 6,2; 2,6 Hz, 1H); 7,14 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H); 7,15 (s, 1H); 7,52-7,68 (m, 2H); 7,87 (d, *J* = 8,5 Hz; 2H); 7,92 (dd, *J* = 7,8; 2,2 Hz, 1H); 8,08 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 9,84 (s, 1H).

ES 2 291 725 T3

p.f.: 210,4-212,7°C.

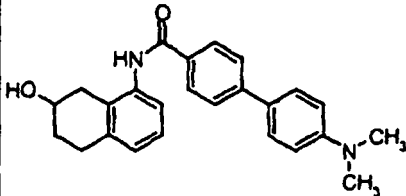
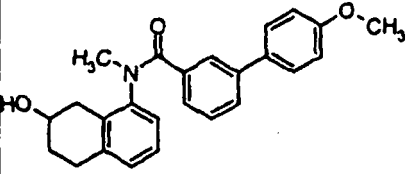
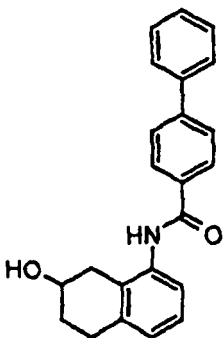
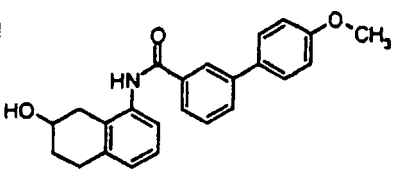
Peso molecular: 379,4.

5 EM (M+H): 380

Clase de actividad: A

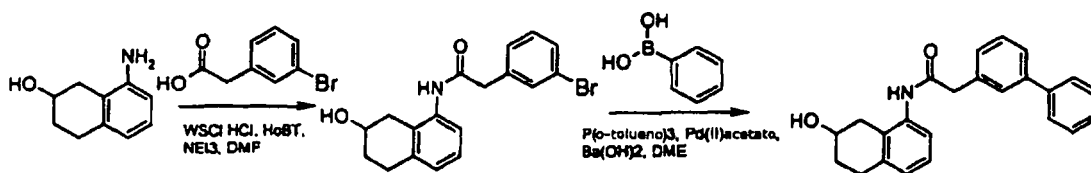
De una manera similar a lo descrito en el ejemplo 2-1, se sintetizaron los compuestos del ejemplo 2-2 a 2-5 según lo mostrado en la tabla 2.

TABLA 2

Nº de ej.	Estructura	PM	EM (M+H)	p.f. (°C)	Clase de actividad
2-2		386,5	387	222,1–225,0	A
2-3		387,48	388	150,0–151,2	C
2-4		343,43	344	215–217	A
2-5		373,46	374	193,3–196,5	C

Ejemplo 3-1

2-Bifenil-3-il-N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida



Se añadieron trietilamina (465 mg; 4,60 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (497 mg; 3,68 mmoles) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (705 mg; 3,68 mmoles) a una solución agitada de 8-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ol (500 mg; 3,06 mmoles) y ácido 3-bromofenilacético (725 mg; 3,37 mmoles) en DMF. Se agitó la mezcla durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla producto y se extrajo con etilacetato. Se lavó la capa orgánica con solución de HCl acuosa, luego con solución de NaOH acuosa y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró bajo una presión reducida. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetona; 2:1) para proporcionar 2-(3-bromofenil)-N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida (130 mg; rendimiento del 12%).

A continuación, se añadieron etanol (4 ml), agua (4 ml) y acetato de paladio (II) (3,12 mg; 0,014 mmoles) a una mezcla de 2-(3-bromofenil)-N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida (50,0 mg; 0,139 mmoles), ácido fenilborónico (25,4 mg; 0,208 mmoles), tri-*o*-tolilfosfina (8,45 mg; 0,028 mmoles) y octa-hidrato de hidróxido de bario (65,7 mg; 0,208 mmoles) en 12 ml de dimetiléter de etilenglicol. Se agitó vigorosamente la mezcla bajo argón y se calentó a reflujo. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo el producto con etilacetato. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró bajo una presión reducida hasta obtener 2-bifenil-3-il-N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida (13,0 mg; rendimiento del 26%).

$\text{RMN-}^1\text{H}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 1,60 (m, 1H); 1,84 (m, 1H); 2,72-2,89 (m, 4H); 3,75 (s, 2H); 3,88 (m, 1H); 4,79 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H); 6,90 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H); 7,04 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,18 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H); 7,37-7,56 (m, 7H); 7,66 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H); 9,40 (s, 1H).

p.f. > 134°C descomp.

Peso molecular: 357,45.

EM (M+H): 358

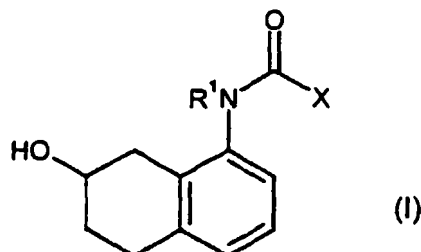
Clase de actividad: C

De una manera similar a lo descrito en el ejemplo 3-1, se sintetizaron los compuestos del ejemplo 3-2 según lo mostrado en la tabla 3.

Nº de ej.	Estructura	PM	EM (M+H)	p.f. (°C)	Clase de actividad
3-2		375,45	376	> 103Z	C

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de tetrahidro-naftaleno de fórmula (I), su forma tautomérica o estereoisomérica, o una sal del mismo:



en la que:

R¹ representa hidrógeno o alquilo(C₁₋₆);

X representa -N(H)Y¹, -N(H)-alquilen(C₁₋₆)Y¹, bifenilo o alquilo(C₁₋₆) sustituido por bifenilo;

estando dicho bifenilo sustituido por Z¹, Z² y Z³;

representando Y¹ bifenilo sustituido por Z³, Z⁴ y Z⁵;

siendo Z¹ y Z² idénticos o diferentes, y representando hidrógeno, halógeno, carboxilo, nitro, alquilo (C₁₋₆) opcionalmente sustituido por ciano o mono-, di- o tri-halógeno, alcoxilo(C₁₋₆) opcionalmente sustituido por morfolino, o mono-, di- o tri-halógeno, alquiltio(C₁₋₆), amino, alquilamino(C₁₋₆), di(alquil (C₁₋₆))amino, alquilsulfinilo(C₁₋₆), alcanilo(C₁₋₆) o alcocarbonilo(C₁₋₆);

representando Z³ hidrógeno, halógeno, amino, pirrolidinilo, piperidino, piperazinilo, homopiperidino, alco-xilo(C₁₋₆) opcionalmente sustituido por mono-, di- o tri-halógeno, o alquilo(C₁₋₆) opcionalmente sustituido por ciano, o mono-, di- o tri-halógeno;

representando Z⁴ halógeno, carboxilo, nitro, alquilo(C₁₋₆) opcionalmente sustituido por ciano, o mono-, di- o tri-halógeno, alcoxilo(C₁₋₆) opcionalmente sustituido por morfolino, o mono-, di- o tri-halógeno, alquiltio (C₁₋₆), amino, alquilamino(C₁₋₆), di(alquil(C₁₋₆))amino, alquilsulfinilo(C₁₋₆), alcanilo(C₁₋₆) o alcocicar-bonilo(C₁₋₆); y

epresentando Z⁵ hidrógeno, halógeno, carboxilo, nitro, alquilo(C₁₋₆) opcionalmente sustituido por ciano, o mono-, di- o tri-halógeno, alcoxilo(C₁₋₆) opcionalmente sustituido por morfolino, o mono-, di- o tri-halógeno, alquiltio(C₁₋₆), amino, alquilamino(C₁₋₆), di(alquil(C₁₋₆))amino, alquilsulfinilo(C₁₋₆), alcanilo (C₁₋₆) o alcocarbonilo(C₁₋₆); o

formando Z⁴ y Z⁵, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de benceno.

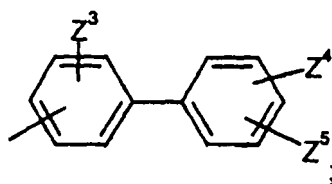
2. El derivado de tetrahidro-naftaleno de fórmula (I), su forma tautomérica o estereoisomérica, o una sal del mismo, según lo reivindicado en la reivindicación 1,

en la que:

R¹ representa hidrógeno;

X representa -N(H)Y¹ o -N(H)-alquilen(C₁₋₆)Y¹;

representando Y¹



representando Z^3 hidrógeno, flúor, cloro, bromo, amino, pirrolidinilo, piperidino, piperazinilo, homopiperidino, alcoxilo(C_{1-6}) opcionalmente sustituido por ciano o mono-, di- o tri-halógeno, o alquilo(C_{1-6}) opcionalmente sustituido por ciano, o mono-, di- o tri-halógeno;

representando Z^4 halógeno, carboxilo, nitro, alquilo(C_{1-6}) opcionalmente sustituido por ciano, o mono-, di- o tri-halógeno, alcoxilo(C_{1-6}) opcionalmente sustituido por morfolino, o mono-, di- o tri-halógeno, alquiltio(C_{1-6}), amino, alquilamino(C_{1-6}), di(alquil(C_{1-6}))amino, alquilsulfinilo(C_{1-6}), alcanoilo(C_{1-6}) o alcocarbonilo(C_{1-6}); y

representando Z^5 hidrógeno, halógeno, carboxilo, nitro, alquilo(C_{1-6}) opcionalmente sustituido por ciano, o mono-, di- o tri-halógeno, alcoxilo(C_{1-6}) opcionalmente sustituido por morfolino, o mono-, di- o tri-halógeno, alquiltio(C_{1-6}), amino, alquilamino(C_{1-6}), di(alquil(C_{1-6}))amino, alquilsulfinilo(C_{1-6}), alcanoilo(C_{1-6}) o alcocarbonilo(C_{1-6}).

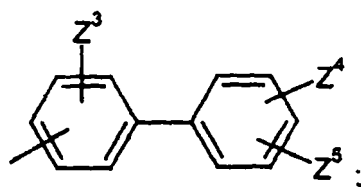
3. El derivado de tetrahidro-naftaleno de fórmula (I), su forma tautomérica o estereoisomérica, o una sal del mismo, según lo reivindicado en la reivindicación 1,

en la que:

R^1 representa hidrógeno;

X representa $-N(H)Y^1$ o $-N(H)$ -alquilen(C_{1-6}) Y^1 ;

representando Y^1



representando Z^3 hidrógeno o piperidino;

representando Z^4 flúor, cloro, bromo, carboxilo, nitro, alquilo(C_{1-6}) opcionalmente sustituido por mono-, di- o tri-halógeno, alcoxilo(C_{1-6}) opcionalmente sustituido por morfolino, o mono-, di- o tri-halógeno, alquiltio(C_{1-6}), di(alquil(C_{1-6}))amino, alquilsulfinilo(C_{1-6}), alcanoilo(C_{1-6}) o alcocarbonilo(C_{1-6}); y

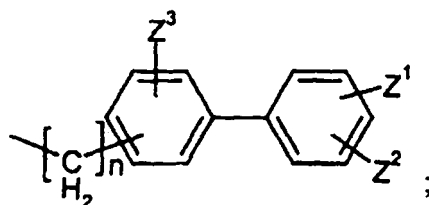
representando Z^5 hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alcoxilo(C_{1-6}), alquiltio(C_{1-6}) o alquilo(C_{1-6}) opcionalmente sustituido por ciano, o mono-, di- o tri-halógeno.

4. El derivado de tetrahidro-naftaleno de fórmula (I), su forma tautomérica o estereoisomérica, o una sal del mismo, según lo reivindicado en la reivindicación 1,

en la que:

R^1 representa hidrógeno;

X representa



representando n un número entero de 0 a 6;

siendo Z^1 y Z^2 idénticos o diferentes, y representando hidrógeno, flúor, cloro, bromo, carboxilo, nitro, alquilo(C_{1-6}) opcionalmente sustituido por mono-, di- o tri-halógeno, alcoxilo(C_{1-6}) opcionalmente sustituido por morfolino, o mono-, di- o tri-halógeno, alquiltio(C_{1-6}), di(alquil(C_{1-6}))amino, alquilsulfinilo(C_{1-6}), alcanoilo(C_{1-6}) o alcocarbonilo(C_{1-6}); y

ES 2 291 725 T3

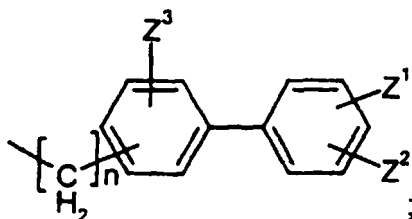
representando Z^3 hidrógeno, flúor, cloro, bromo, amino, piperidino, alcoxilo(C_{1-6}) opcionalmente sustituido por mono-, di- o tri-halógeno, o alquilo(C_{1-6}) opcionalmente sustituido por ciano, o mono-, di- o tri-halógeno.

5. El derivado de tetrahidro-naftaleno de fórmula (I), su forma tautomérica o estereoisomérica, o una sal del mismo, según lo reivindicado en la reivindicación 1,

en la que:

R^1 representa hidrógeno;

X representa



representando n un número entero de 0 ó 1;

representando Z^1 hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo(C_{1-6}), alcoxilo(C_{1-6}), amino, alquilamino(C_{1-6}) o di (alquil(C_{1-6}))amino;

representando Z^2 hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo(C_{1-6}) o alcoxilo(C_{1-6}); y

representando Z^3 hidrógeno.

6. El derivado de tetrahidro-naftaleno de fórmula (I), su forma tautomérica o estereoisomérica, o una sal del mismo, según lo reivindicado en la reivindicación 1, siendo dicho derivado de tetrahidro-naftaleno de fórmula (I) seleccionado del grupo constituido por:

N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-N'-[4'-(trifluorometil)bifenil-3-il]urea;

N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-N'-[2'-(trifluorometil)bifenil-3-il]urea;

N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-N'-[4'-(metiltio)bifenil-3-il]urea;

N-(2',3'-diclorobifenil-3-il)-N'-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)urea;

N-(2',4'-diclorobifenil-3-il)-N'-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)urea;

N-(4'-acetilbifenil-3-il)-N'-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)urea;

N-[(2'-fluorobifenil-4-il)metil]-N'-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)urea;

N-[(2'-fluorobifenil-4-il)metil]-N'-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)urea;

N-[(2',6'-difluorobifenil-4-il)metil]-N'-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)urea;

N-[(2'-fluorobifenil-3-il)metil]-N'-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)urea;

N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-N'-[(4'-isopropilbifenil-3-il)metil]urea;

N-[(2',4'-diclorobifenil-3-il)metil]-N'-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)urea.

7. Un medicamento que comprende el derivado de tetrahidro-naftaleno de fórmula (I), su forma tautomérica o estereoisomérica, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, según lo reivindicado en la reivindicación 1 como un ingrediente activo.

8. El medicamento según lo reivindicado en la reivindicación 7, que comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

ES 2 291 725 T3

9. El medicamento según lo reivindicado en la reivindicación 7, en el que dicho derivado de tetrahidro-naftaleno de fórmula (I), su forma tautomérica o estereoisomérica, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, es un antagonista de los VR1.

5 10. El medicamento según lo reivindicado en la reivindicación 7 para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o un trastorno urológico.

10 11. El medicamento según lo reivindicado en la reivindicación 10, en el que dicha enfermedad o un trastorno urológico es incontinencia urinaria imperiosa o vejiga hiperactiva.

12. El medicamento según lo reivindicado en la reivindicación 7 para el tratamiento y/o la prevención del dolor.

15 13. El medicamento según lo reivindicado en la reivindicación 12, en el que dicho dolor es dolor crónico, dolor neuropático, dolor postoperatorio o dolor artrítico reumatoide.

14. El medicamento según lo reivindicado en la reivindicación 7 para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o un trastorno relacionado con el dolor.

20 15. El medicamento según lo reivindicado en la reivindicación 14, en el que dicha enfermedad o un trastorno relacionado con el dolor es neuralgia, neuropatías, algesia, lesión de nervios, isquemia, neurodegeneración o derrame cerebral.

25 16. El medicamento según lo reivindicado en la reivindicación 7 para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o un trastorno inflamatorio.

17. El medicamento según lo reivindicado en la reivindicación 16, siendo dicho enfermedad o trastorno inflamatorio asma o EPOC.

30 18. Uso de los compuestos según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o un trastorno urológico.

19. Uso de los compuestos según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento y/o la prevención del dolor.

35 20. Uso de los compuestos según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o un trastorno inflamatorio.

40

45

50

55

60

65