

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 876**

51 Int. Cl.:

|                     |           |                    |           |
|---------------------|-----------|--------------------|-----------|
| <b>C07D 235/26</b>  | (2006.01) | <b>A61K 31/423</b> | (2006.01) |
| <b>C07D 209/34</b>  | (2006.01) | <b>A61K 31/428</b> | (2006.01) |
| <b>C07D 263/58</b>  | (2006.01) | <b>A61P 29/00</b>  | (2006.01) |
| <b>C07D 231/56</b>  | (2006.01) | <b>A61K 31/404</b> | (2006.01) |
| <b>C07D 235/06</b>  | (2006.01) |                    |           |
| <b>C07D 249/18</b>  | (2006.01) |                    |           |
| <b>C07D 277/62</b>  | (2006.01) |                    |           |
| <b>A61K 31/416</b>  | (2006.01) |                    |           |
| <b>A61K 31/4184</b> | (2006.01) |                    |           |
| <b>A61K 31/4192</b> | (2006.01) |                    |           |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06744787 .0**

96 Fecha de presentación: **22.05.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1893583**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.03.2008**

54 Título: **Compuestos de ariloxi-N-biciclometil-acetamida sustituidos como antagonistas de VR1**

30 Prioridad:  
31.05.2005 US 686352 P  
17.03.2006 US 783664 P

73 Titular/es:  
**PFIZER, INC.**  
235 EAST 42ND STREET  
NEW YORK, NY 10017, US

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**14.06.2012**

72 Inventor/es:  
**INOUE, Tadashi;**  
**KAWASHIMA, Tadashi;**  
**NAGAYAMA, Satoshi y**  
**SHISHIDO, Yuji**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**14.06.2012**

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

ES 2 382 876 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de ariloxi-*N*-biciclometil-acetamida sustituidos como antagonistas de VR1.

**Campo técnico**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de ariloxi-*N*-biciclometil-acetamida sustituidos y a su uso en terapia. Dichos compuestos son particularmente útiles como antagonistas del receptor VR1 (vaniloide de tipo I) y, por tanto, son útiles para el tratamiento del dolor, la neuralgia, las neuropatías, la lesión nerviosa, las quemaduras, la migraña, el síndrome del túnel carpiano, la fibromialgia, la neuritis, la ciática, la hipersensibilidad pélvica, la enfermedad de la vejiga, la inflamación o similares en mamíferos, especialmente, en seres humanos. La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende los compuestos anteriores.

**Antecedentes de la técnica**

El receptor de vaniloide 1 (VR1) es un canal de cationes no selectivo abierto a ligandos. Se cree que forma parte de la súper-familia potencial de receptores transitorios. El VR1 se reconoce como un nociceptor polimodal que integra múltiples estímulos dolorosos, p. ej., calor dañino, protones y vaniloides (*European Journal of Physiology* 451:151-159, 2005). El VR1 se distribuye principalmente en los nervios sensoriales (A $\delta$  y C), que son neuronas bipolares que tienen somas en los ganglios sensoriales. Las fibras periféricas de estas neuronas inervan la piel, las membranas mucosas y casi todos los órganos internos. También se reconoce que el VR1 existe en la vejiga, el riñón, el cerebro, el páncreas y en diversos tipos de órganos. Un conjunto de estudios que usan agonistas de VR1, p. ej., capsaicina o resiniferatoxina, ha sugerido que se cree que los nervios positivos en VR1 participan en una variedad de respuestas fisiológicas, entre las que se incluye la nocicepción (*Clinical Therapeutics*. 13(3): 338-395, 1991, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 314:410-421, 2005 y *Neuroscience Letter* 388: 75-80, 2005). En base tanto a la distribución en los tejidos como a los papeles de VR1, los antagonistas de VR1 tendrían un buen potencial terapéutico.

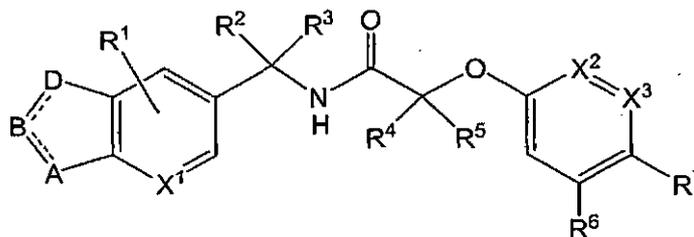
La publicación de patente internacional número WO2004108133 revela una variedad de derivados de benzoimidazolil-benzamida y derivados de benzoimidazolil-bencilamida como moduladores del receptor de vaniloides. La publicación de patente internacional número WO 2005 035 471 revela derivados de urea como moduladores del receptor de vaniloides.

Sería deseable proporcionar un mejor antagonista selectivo de VR1 con una mejor actividad de unión con el receptor VR1 mediante la administración sistémica y con una buena semivida. Otras posibles ventajas incluyen una menor toxicidad, una buena absorción, buena solubilidad, baja afinidad de unión a proteínas, menor interacción fármaco-fármaco, una actividad inhibitoria reducida en el canal de HERG, una reducida prolongación del QT y una buena estabilidad metabólica.

**Breve revelación de la invención**

Ahora se ha descubierto que los compuestos de ariloxi-*N*-biciclometil-acetamida sustituidos son potentes antagonistas de VR1 con actividad analgésica mediante su administración sistémica. Los compuestos de la presente invención pueden mostrar menor toxicidad, buena absorción, buena semi-vida, buena solubilidad, baja afinidad de unión a proteínas, menor interacción fármaco-fármaco, actividad inhibitoria reducida en el canal de HERG, prolongación del QT reducida y buena estabilidad metabólica.

La presente invención proporciona un compuesto de la siguiente fórmula (I):



(I)

en la que A=B=D representa NR<sup>10</sup>-C(Q)-NR<sup>9</sup>, S-C(O)-NR<sup>9</sup>, NH<sup>9</sup>-C(O)-S, NR<sup>9</sup>-C(C)-O, GR<sup>10</sup>-C(O)-NR<sup>9</sup>, O-C(O)-NR<sup>9</sup>, NR<sup>10</sup>-C(O)-CR<sup>9</sup>, NH<sup>10</sup>-NR<sup>9</sup>-C(O), C(O)-NR<sup>9</sup>-NR<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>-N=CR<sup>9</sup>, N=N-CR<sup>9</sup>, NR<sup>10</sup>-CR<sup>9</sup>=N, N=CR<sup>9</sup>-NR<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>-N=N, N=N-NR<sup>10</sup>, S-CR<sup>8</sup>=N o N=CR<sup>9</sup>-S;

X<sup>1</sup> representa CR<sup>1</sup>;

X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> representa cada uno independientemente CR<sup>8</sup>;

R<sup>1</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> representa cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquilsulfinilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> representa cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y

R<sup>7</sup> representa halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), [alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]NH- o [alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>2</sub>N-;

5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con la condición de que:

(i) cuando A=B=D representa NR<sup>10</sup>-N=N o N=N-NR<sup>10</sup>, entonces R<sup>2</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o

10 (ii) cuando A=B=D representa NR<sup>10</sup>-N=N o N=N-NR<sup>10</sup>, y R<sup>2</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), entonces R<sup>7</sup> representa halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), [alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]NH- o [alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)]<sub>2</sub>N-.

### **Descripción detallada de la invención**

Como se usa en la presente memoria, el término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente, flúor o cloro.

15 Como se usa en la presente memoria, las expresiones "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)", "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" y "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)" significan radicales saturados de cadena lineal o ramificada que tienen el número necesario de átomos de carbono, que incluyen, pero sin limitación, grupos metilo, metilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo y 2-metilbutilo. Los grupos preferidos son grupos metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *terc*-butilo y 2-metilbutilo.

20 Como se usa en la presente memoria, la expresión "alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" significa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O- en el que el radical alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) es como se define anteriormente, incluyendo, pero sin limitación, metoxilo, metoxilo, *n*-propoxilo, *iso*-propoxilo, *n*-butoxilo, *iso*-butoxilo, *sec*-butoxilo y *terc*-butoxilo. Los grupos preferidos son metoxilo, metoxilo, *n*-propoxilo, *n*-butoxilo y *terc*-butoxilo.

25 Como se usa en la presente memoria, la expresión "hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" significa radical alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) según lo definido anteriormente que está sustituido con al menos un grupo hidroxilo, incluyendo, pero sin limitación, hidroximetilo, hidroxietil, hidrox*i-n*-propilo, hidrox*i-iso*-propilo (p. ej., 2-hidrox*i-1,1*-dimetiletilo), hidrox*i-n*-butilo, hidrox*i-iso*-butilo, hidrox*i-sec*-butilo e hidrox*i-terc*-butilo. Los grupos preferidos son hidroximetilo, hidroxietilo, hidrox*i-n*-propilo, hidrox*i-iso*-propilo (p. ej., 2-hidrox*i-1,1*-dimetiletilo) e hidrox*i-n*-butilo.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)" significa un radical alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) según lo definido que está sustituido por un grupo alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) según lo definido anteriormente.

30 Como se usa en la presente memoria, la expresión "alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)" significa un radical alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) según lo definido anteriormente que está sustituido por un grupo alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) según lo definido anteriormente. Los grupos preferidos son grupos metoxi-metoxilo, metoxi-metoxilo o etoxi-etoxilo.

35 Como se usa en la presente memoria, la expresión "haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)" y "haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" significan un radical alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) que está sustituido con uno o más átomos halógenos según lo definido anteriormente entre los que se incluyen, pero sin limitación, grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilo, 2,2,2-tricloroetilo, 3-fluoropropilo, 4-fluorobutilo, clorometilo, triclorometilo, yodometilo, bromometilo y 4,4,4-trifluoro-3-metilbutilo. Los grupos preferidos son grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo y 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilo.

40 Como se usa en la presente memoria, la expresión "alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" significa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S- en el que el radical alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) es como se define anteriormente, incluyendo, pero sin limitación, metiltio, etiltio, propiltio y butiltio. Los grupos preferidos son grupos metiltio y metiltio.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "alquilsulfino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" significa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO- en el que el radical alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) es como se define anteriormente, incluyendo, pero sin limitación, metilsulfino, etilsulfino, propilsulfino y butilsulfino. Los grupos preferidos son grupos metilsulfino y metilsulfino.

45 Como se usa en la presente memoria, la expresión "alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" significa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>- en el que el radical alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) es como se define anteriormente, incluyendo, pero sin limitación, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo y butilsulfonilo. Los grupos preferidos son grupos metilsulfonilo y metilsulfonilo.

50 Como se usa en la presente memoria, la expresión "[alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]NH-" significa alquilo-NH-, en el que alquilo es como se define anteriormente, incluyendo, pero sin limitación, metilamino, etilamino, *n*-propilamino, *iso*-propilamino, *n*-butilamino, *iso*-butilamino, *sec*-butilamino, *terc*-butilamino. Los grupos alquilamino preferidos son metilamino, etilamino, *n*-propilamino y *n*-butilamino.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "[alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>2</sub>N-" significa dialquilo-N-, en el que alquilo es como se define anteriormente, incluyendo, pero sin limitación, dimetilamino, dietilamino, metiletilamino, di-*n*-propilamino, metil-*n*-propilamino, etil-*n*-propilamino, di-*iso*-propilamino, di-*n*-butilamino, etil-*n*-butilamino,

di-*iso*-butilamino, di-*sec*-butilamino, di-*terc*-butilamino. Los grupos dialquilamino preferidos son dimetilamino, dietilamino, di-*n*-propilamino y di-*n*-butilamino.

5 Preferentemente, A=B=D es  $\text{NR}^{10}\text{-C(O)-NR}^9$ ,  $\text{NR}^9\text{-C(O)-O}$ ,  $\text{CR}^{10}\text{-C(O)-NR}^9$ ,  $\text{O-C(O)-NR}^9$ ,  $\text{NR}^{10}\text{-C(O)-CR}^9$ ,  $\text{NR}^{10}\text{-N=CR}^9$ ,  $\text{N=N-CR}^9$ ,  $\text{NR}^{10}\text{-CR}^9\text{=N}$ ,  $\text{N=CR}^9\text{-NR}^{10}$ ,  $\text{NR}^{10}\text{-N=N}$ ,  $\text{N=N-NR}^{10}$ ,  $\text{S-CR}^9\text{=N}$  o  $\text{N=CR}^9\text{-S}$ ; más preferentemente,  $\text{NR}^{10}\text{-C(O)-NR}^9$ ,  $\text{NR}^9\text{-C(O)-O}$ ,  $\text{NR}^{10}\text{-C(O)-CR}^9$ ,  $\text{NR}^{10}\text{-N=CR}^9$ ,  $\text{NR}^{10}\text{-CR}^9\text{=N}$ ,  $\text{NR}^{10}\text{-N=N}$ ,  $\text{N=N-NR}^{10}$ ,  $\text{S-CR}^9\text{=N}$  o  $\text{N=CR}^9\text{-S}$ .

Preferentemente,  $\text{R}^1$  representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo o alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ); más preferentemente, hidrógeno.

Preferentemente,  $\text{R}^2$  representa hidrógeno o alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ); más preferentemente, hidrógeno o alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ ); y lo más preferentemente, hidrógeno, etilo o etilo,

10 Preferentemente,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_8$ ); más preferentemente, hidrógeno o alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ ); lo más preferentemente, hidrógeno.

Preferentemente,  $\text{R}^6$  representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo o alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_8$ ); más preferentemente, hidrógeno o halógeno; y lo más preferentemente, hidrógeno, flúor o cloro.

15 Preferentemente,  $\text{R}^7$  representa alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) o haloalquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_8$ ); más preferentemente, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) o haloalquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ); y lo más preferentemente, *terc*-butilo o 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilo.

Preferentemente,  $\text{R}^8$  es hidrógeno, halógeno, hidroxilo o alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ); más preferentemente,  $\text{R}^8$  es hidrógeno o halógeno; y lo más preferentemente,  $\text{R}^8$  es hidrógeno o flúor.

Preferentemente,  $\text{R}^9$  y  $\text{R}^{10}$  representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_8$ ); más preferentemente, hidrógeno o alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ ); y lo más preferentemente, hidrógeno o metilo.

20 Preferentemente, cuando uno entre  $\text{R}^9$  y  $\text{R}^{10}$  representa metilo,  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^3$  representan hidrógeno e hidrógeno, flúor y flúor, hidrógeno y cloro o cloro e hidrógeno.

Los compuestos preferidos de la invención incluyen aquéllos en los que cada variable de la fórmula (I) se selecciona de los grupos preferidos para cada variable.

25 Los compuestos preferidos específicos de la invención son aquéllos enumerados en el apartado de Ejemplos que se presenta más adelante, y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

30 Los compuestos de fórmula (I), al ser antagonistas de VR1, son potencialmente útiles en el tratamiento de una amplia gama de trastornos, particularmente, en el tratamiento de la isquemia cerebral aguda, dolor, dolor crónico, dolor agudo, dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor inflamatorio, neuralgia postherpética, neuropatías, neuralgias, neuropatía diabética, neuropatía relacionada con el VIH, lesiones nerviosas, dolor de artritis reumatoide, dolor osteoartrítico, quemaduras, dolor de espalda, dolor visceral, dolor por cáncer, dolor dental, dolor de cabeza, migraña, síndrome del túnel carpiano, fibromialgia, neuritis, ciática, hipersensibilidad pélvica, dolor pélvico, dolor menstrual, enfermedad de la vejiga, tal como incontinencia, alteraciones de la micción, cólico renal y cistitis, inflamación, tal como quemaduras, artritis reumatoide y osteoartritis, enfermedades neurodegenerativas, tales como apoplejía, dolor tras apoplejía y esclerosis múltiple, enfermedad pulmonar, como tal, asma, tos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y constricción bronquial, trastornos gastrointestinales, tales como enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE), disfagia, úlceras, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), colitis y enfermedad de Crohn, isquemia, tal como isquemia cerebrovascular, emesis, tales como emesis inducida por quimioterapia contra el cáncer y obesidad, o similares en mamíferos, especialmente, en seres humanos. El tratamiento del dolor, particularmente, del dolor neuropático, es un uso preferente.

40 El dolor fisiológico es un importante mecanismo de protección diseñado para advertir del peligro de estímulos potencialmente dañinos del ambiente externo. El sistema funciona a través de un conjunto específico de neuronas sensoriales primarias y se activa mediante estímulos nocivos a través de mecanismos de transducción periféricos (véase Millan, 1999, *Prog. Neurobiol.*, 57, 1-164 para una revisión). Estas fibras sensoriales se conocen como nociceptores y son axones de diámetro característicamente pequeño con velocidades de conducción lentas. Los nociceptores codifican la intensidad, la duración y la calidad de los estímulos nocivos y, en virtud de su proyección topográficamente organizada hacia la médula espinal, la ubicación del estímulo. Los nociceptores se encuentran en las fibras nerviosas nociceptoras que consisten en dos tipos principales, fibras delta A (mielinizadas) y fibras C (no mielinizadas). La actividad generada por la entrada de nociceptores se transfiere, tras un complejo procesamiento en el asta dorsal, ya sea directamente o a través de núcleos de relevo del tronco encefálico, al tálamo ventrobasal y luego a la corteza, donde se genera la sensación de dolor.

El dolor se puede clasificar en general como agudo o crónico. El dolor agudo comienza repentinamente y tiene una duración breve (habitualmente, de doce semanas o menor). Habitualmente, se asocia con una causa específica, tal como una lesión específica y a menudo es agudo y grave. Es el tipo de dolor que se puede producir tras lesiones específicas derivadas de una cirugía, un arreglo dental, un tirón o una torcedura. Generalmente, el dolor agudo no

produce una respuesta psicológica persistente. Por el contrario, el dolor crónico es un dolor a largo plazo que, por lo general, persiste durante más de tres meses y conduce a importantes problemas psicológicos y emocionales. Los ejemplos más comunes de dolor crónico son el dolor neuropático (p. ej., neuropatía diabética dolorosa, neuralgia postherpética), síndrome del túnel carpiano, dolor de espalda, dolor de cabeza, dolor por cáncer, dolor artrítico y dolor crónico post-quirúrgico.

Cuando se produce un daño sustancial en los tejidos del cuerpo, por una enfermedad o un traumatismo, las características de la activación de los nociceptores se alteran y hay sensibilización en la periferia, localmente alrededor de la lesión y centralmente donde terminan los nociceptores. Estos efectos conducen a una sensación acentuada del dolor. En el dolor agudo, estos mecanismos pueden ser útiles en la promoción de conductas de protección que puedan permitir mejor que tengan lugar los procesos de reparación. La expectativa normal sería que la sensibilidad volviera a la normalidad una vez que la lesión se hubiera curado. Sin embargo, en muchos estados de dolor crónico, la hipersensibilidad dura más que el proceso de curación y, a menudo, esto se debe a una lesión del sistema nervioso. Esta lesión conduce habitualmente a anomalías en los nervios sensoriales asociadas con la falta de adaptación y la actividad aberrante (Woolf y Salter, 2000, *Science*, 288, 1765-1768).

El dolor clínico está presente cuando hay malestar y una función anómala de la sensibilidad entre los síntomas del paciente. Los pacientes tienden a ser bastante heterogéneos y se pueden presentar diversos síntomas del dolor. Dichos síntomas incluyen: 1) dolor espontáneo, que puede ser sordo, ardiente o punzante; 2) respuestas exageradas del dolor a estímulos nocivos (hiperalgesia); y 3) el dolor producido por estímulos normalmente inocuos (alodinia - Meyer *et al.*, 1994, "Textbook of Pain", 13-44). Aunque los pacientes que sufren diversas formas de dolor agudo y crónico pueden tener síntomas similares, los mecanismos subyacentes pueden ser diferentes, pudiendo, por tanto, requerir diferentes estrategias de tratamiento. Así pues, el dolor también se puede dividir en una serie de subtipos diferentes según la diferente fisiopatología, entre los que se incluyen el dolor nociceptivo, inflamatorio y neuropático.

El dolor nociceptivo está inducido por la lesión tisular o por estímulos intensos con el potencial de causar lesiones. Los aferentes del dolor se activan mediante la transducción de estímulos por parte de los nociceptores en el lugar de la lesión, y activan las neuronas en la médula espinal a nivel de su terminación. Esto luego se transmite por las vías espinales hacia el cerebro donde se percibe el dolor (Meyer *et al.*, 1994, "Textbook of Pain", 13-44). La activación de los nociceptores activa dos tipos de fibras nerviosas aferentes. Las fibras delta A mielinizadas transmiten rápidamente y son las responsables de las sensaciones de dolor agudo y punzante, mientras que las fibras C no mielinizadas transmiten a una menor velocidad y conducen un dolor sordo. El dolor nociceptivo agudo de moderado a grave es una característica destacada del dolor de los traumatismos del sistema nervioso central, torceduras o esguinces, quemaduras, infarto de miocardio y pancreatitis aguda, dolor post-operatorio (dolor tras cualquier tipo de operación quirúrgica), dolor postraumático, cólico renal, dolor por cáncer y dolor de espalda. El dolor producido por el cáncer puede ser un dolor crónico tal como el dolor tumoral (por ejemplo, dolor óseo, dolor de cabeza, dolor facial o dolor visceral) o el dolor asociado con la terapia del cáncer (por ejemplo, el síndrome de después de la quimioterapia, el síndrome de dolor crónico post-quirúrgico o el síndrome posterior a la radiación). El dolor por cáncer también puede ocurrir como respuesta a la quimioterapia, inmunoterapia, terapia hormonal o radioterapia. El dolor de espalda puede deberse a hernias de disco o rotura de los discos intervertebrales, o a anomalías de las articulaciones facetarias lumbares, articulaciones sacroilíacas, músculos paraespinales o el ligamento longitudinal posterior. El dolor de espalda se puede curar de forma natural, pero en algunos pacientes, en los que puede durar 12 semanas, se convierte en una afección crónica que puede ser particularmente debilitante.

El dolor neuropático se define actualmente como el dolor iniciado o causado por una lesión primaria o disfunción del sistema nervioso. El daño neurológico puede estar causado por un traumatismo y una la enfermedad, y por lo tanto la expresión "dolor neuropático" abarca muchos trastornos con diversas etiologías. Estos incluyen, pero sin limitación, neuropatía periférica, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, dolor de espalda, neuropatía por cáncer, neuropatía por VIH, dolor del miembro fantasma, síndrome del túnel carpiano, dolor central posterior a una apoplejía y dolor asociado con el alcoholismo crónico, hipotiroidismo, uremia, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, enfermedad de Parkinson, epilepsia y deficiencia de vitaminas. El dolor neuropático es patológico, ya que no tiene un papel protector. Con frecuencia, se presenta mucho después de disiparse la causa original, y normalmente dura años, lo que disminuye significativamente la calidad de vida del paciente (Woolf y Mannion, 1999, *Lancet*, 353, 1959-1964). Los síntomas del dolor neuropático son difíciles de tratar, ya que suelen ser heterogéneos, incluso entre los pacientes con la misma enfermedad (Woolf y Decosterd, 1999, *Pain Supp.*, 6, S141-S147; Woolf y Mannion, 1999, *Lancet*, 353, 1959 -1964). Estos incluyen dolor espontáneo, que puede ser continuo y un dolor evocado paroxismal o anómalo, tal como la hiperalgesia (aumento de la sensibilidad a un estímulo nocivo) y alodinia (sensibilidad a un estímulo normalmente inocuo).

El proceso inflamatorio es una serie compleja de hechos bioquímicos y celulares, que se activan como respuesta a una lesión tisular o a la presencia de sustancias foráneas, que se traduce en hinchazón y dolor (Levine y Taiwo, 1994, "Textbook of Pain", 45-56). El dolor artrítico es el dolor inflamatorio más común. La enfermedad reumatoide es una de las afecciones inflamatorias crónicas más comunes de los países desarrollados, y la artritis reumatoide es una causa frecuente de discapacidad. Se desconoce la etiología exacta de la artritis reumatoide, pero las hipótesis actuales sugieren que tanto los factores genéticos como los microbiológicos pueden tener importancia (Grennan y Jayson, 1994, "Textbook of Pain", 397-407). Se ha estimado que casi 16 millones de estadounidenses tienen osteoartritis sintomática (OA) o enfermedad degenerativa de las articulaciones, la mayoría de los cuales tiene una edad superior a

los 60 años, y se espera que esta cantidad aumente hasta 40 millones a medida que aumente la edad de la población, haciendo de éste un problema de salud pública de gran magnitud (Houge y Mersfeider, 2002, *Ann Pharmacother*, 36, 679-686; McCarthy *et al*, 1994, "Textbook of Pain", 387-395). La mayoría de los pacientes con osteoartritis buscan atención médica a causa del dolor asociado. La artritis tiene un impacto significativo en la función psicosocial y física, y se sabe que es la principal causa de discapacidad en la vejez. La espondilitis anquilosante es una enfermedad reumática que provoca artritis de la columna vertebral y las articulaciones sacroilíacas. Varía de episodios intermitentes de dolor de espalda, que se producen durante toda la vida, a una enfermedad crónica grave que ataca la columna vertebral, las articulaciones periféricas y otros órganos del cuerpo.

Otro tipo de dolor inflamatorio es el dolor visceral, que incluye el dolor asociado con la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). El dolor visceral es el dolor asociado con las vísceras, que abarca los órganos de la cavidad abdominal. Estos órganos incluyen los órganos sexuales, el bazo y parte del sistema digestivo. El dolor asociado con las vísceras se puede dividir en el dolor visceral digestivo y dolor visceral no digestivo. Los trastornos gastrointestinales (GI) más comunes que causan dolor incluyen el trastorno funcional del intestino (TFI) y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Estos trastornos GI incluyen una amplia gama de estados patológicos que, en la actualidad, sólo están moderadamente controlados, como son el TFI, reflujo gastroesofágico, dispepsia, síndrome del intestino irritable (SII) y síndrome del dolor abdominal funcional (SDAF) y, en lo que respecta al TFI, la enfermedad de Crohn, ileítis y colitis ulcerosa, la totalidad de los cuales producen regularmente dolor visceral. Otros tipos de dolor visceral incluyen el dolor asociado con la dismenorrea, la cistitis, y la pancreatitis y el dolor pélvico.

Debe tenerse en cuenta que algunos tipos de dolor tienen múltiples etiologías y que, por tanto, se pueden clasificar en más de un zona, por ejemplo, el dolor de espalda y el dolor por cáncer tienen tanto componentes nociceptivos como neuropáticos.

Otros tipos de dolor incluyen:

- dolor a causa de trastornos musculoesqueléticos, entre los que se incluyen mialgia, fibromialgia, espondilitis, artropatías sero-negativas (no reumatoides), reumatismo no articular, distrofinopatía, glucogenolisis, polimiositis y piomiositis;
- dolor cardíaco y vascular, que incluye el dolor provocado por la angina, infarto de miocardio, estenosis mitral, pericarditis, fenómeno de Raynaud, esclerodoma e isquemia del músculo esquelético;
- dolor de cabeza, que incluye migraña (incluyendo la migraña con aura y la migraña sin aura), cefalea histamínica, cefalea tensional, cefalea mixta y cefalea asociada con trastornos vasculares, y
- dolor orofacial, que incluye el dolor dental, dolor ótico, síndrome de ardor bucal y dolor miofascial temporomandibular.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición es preferentemente útil para el tratamiento de las afecciones definidas anteriormente.

La presente invención proporciona además un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para su uso como un medicamento.

Además, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento de las afecciones definidas anteriormente en un mamífero, preferentemente, en un ser humano, que incluye la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Es más, la presente invención proporciona una combinación de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y otro agente farmacológicamente activo.

En la presente memoria, especialmente en los apartados de "Síntesis general" y "Ejemplos", se pueden usar las siguientes abreviaturas:

|    |       |  |
|----|-------|--|
| 45 | BEP   | tetrafluoroborato de 2-bromo-1-etilpiridinio                         |
|    | BOP   | hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio |
|    | CID   | cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio                           |
|    | DCC   | diciclohexilcarbodiimida   |
|    | DCM   | diclorometano  |
| 50 | DME   | 1,2-dimetoxietano, dimetoxietano                                     |
|    | DMF   | N,N-dimetilformamida   |
|    | DMSO  | dimetilsulfóxido   |
|    | EDC   | cloruro de hidrógeno de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida |
|    | EtOAc | acetato de etilo   |
| 55 | EtOH  | etanol   |
|    | HOBt  | 1-hidroxibenzotriazol  |
|    | MeOH  | metanol  |

NMP *N*-metil-2-pirrolidona  
 THF tetrahidrofurano  
 TFA ácido trifluoroacético

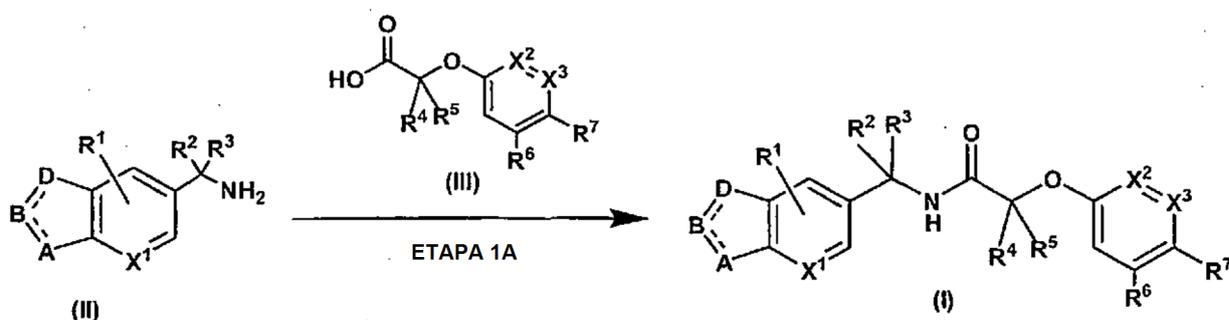
**Síntesis general**

5 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante una variedad de procedimientos ampliamente conocidos para la preparación de compuestos de este tipo, por ejemplo, como se muestra en los siguientes esquemas de reacción.

Todos los materiales iniciales de las siguientes síntesis generales se pueden adquirir comercialmente u obtenerse mediante procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

10

**Esquema 1:**

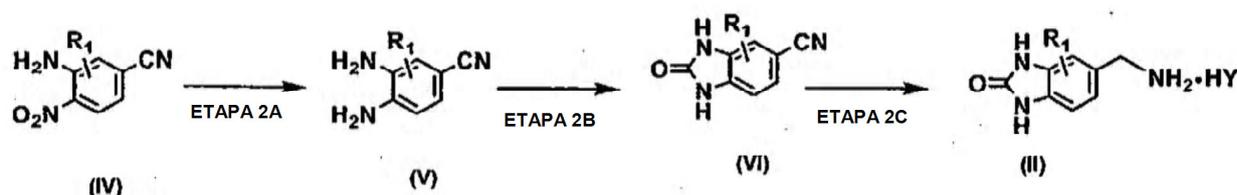


Esto ilustra la preparación de compuestos de fórmula (I).

15 Etapa 1A: en esta etapa, se pueden preparar compuestos de amida de fórmula (I) mediante la reacción de acoplamiento de un compuesto de amina de fórmula (II) con el compuesto ácido de fórmula (III) en presencia o ausencia de un reactivo de acoplamiento en un disolvente inerte. Los reactivos de acoplamiento adecuados son los comúnmente usados en la síntesis de péptidos, que incluyen, por ejemplo, diimidaz (p.ej., DCC, EDC, 2-etoxi-*N*-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, BEP, CDI, BOP, azodicarboxilato de dietilo-trifenilfosfina, dietilcianofosfato, dietilfosforilazida, yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, *N,N'*-carbonildiimidazol, dietil-fosfato de benzotriazol-1-ilo, cloroformiato de etilo o cloroformiato de isobutilo. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base tal como HOBt, *N,N*-diisopropiletilamina, *N*-metilmorfolina o trietilamina. El compuesto de amida de fórmula (I) se pueden formar a través de un acilhaluro, que se puede obtener mediante la reacción con agentes halogenantes tales como oxalilcloruro, oxiclururo de fósforo o cloruro de tionilo. La reacción se efectúa normal y preferentemente en presencia de un disolvente. No hay ninguna limitación concreta sobre la naturaleza del disolvente que se emplee, siempre que no tenga ningún efecto negativo sobre la reacción o sobre los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos en cierta medida. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: acetona; nitrometano; DMF; NMP; sulfolano; DMSO; 2-butanona; acetonitrilo; hidrocarburos halogenados tales como DCM, dicloroetano o cloroformo; y éteres tales como THF o 1,4-dioxano. La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción exacta no es esencial para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente y el material inicial o reactivo usado. Sin embargo, en general, se encuentra conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de -20°C a 100°C, más preferentemente, de aproximadamente 0°C a 60°C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, concretamente, de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos y del disolvente empleados. Sin embargo, siempre y cuando la reacción se efectúe en las condiciones preferidas señaladas anteriormente, normalmente, bastará con un período de 5 minutos al 1 semana, más preferentemente, de 30 minutos a 24 horas.

20  
25  
30  
35

**Esquema 2:**



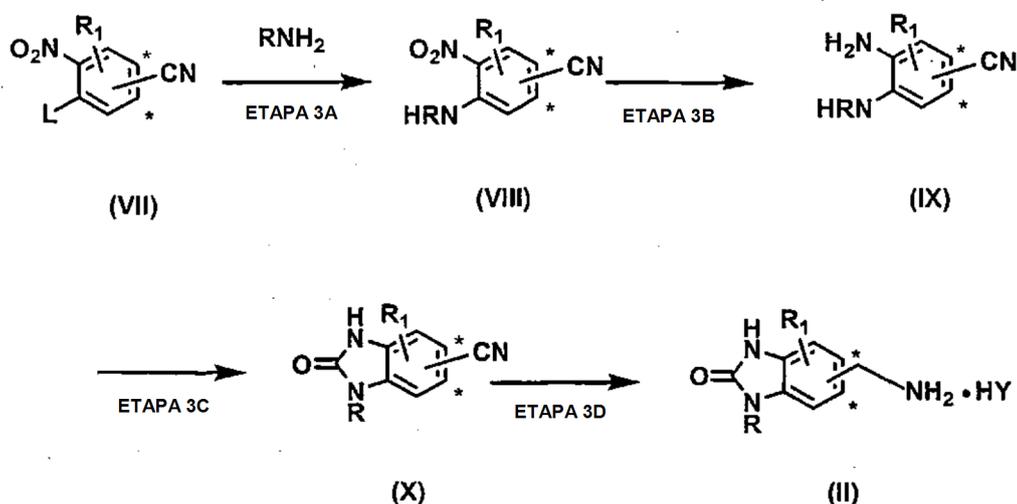
Y representa contraiones ácidos tales como Cl<sup>-</sup>, F<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>, trifluorometanosulfonato, metanosulfonato u oxalato. Cuando A=B=D es NH-C(O)=NH y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son H, el compuesto de fórmula (II) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (IV). Esto ilustra la preparación de compuestos de fórmula (II).

5 Etapa 2A: en esta etapa, se puede preparar un compuesto de diamina de fórmula (V) mediante la reducción del compuesto de fórmula (IV) con un agente reductor en un disolvente inerte, p. ej., MeOH, EtOH, EtOAc o THF; o mezclas de los mismos. La reducción se puede llevar a cabo en condiciones de hidrogenación conocidas en presencia de un catalizador metálico, p.ej., catalizadores de níquel tales como níquel Raney; catalizadores de paladio tales como Pd-C; catalizadores de platino tales como PtO<sub>2</sub>; o catalizadores de rutenio como RuCl<sub>2</sub>(Ph<sub>3</sub>P)<sub>3</sub>, bajo una atmósfera de hidrógeno o en presencia de fuentes de hidrógeno tales como hidrazina o ácido fórmico. Si se desea, la reacción se lleva a cabo en condiciones ácidas, p.ej., en presencia de ácido clorhídrico o ácido acético o cloruro de amonio. La reducción también se puede llevar a cabo en presencia de un agente reductor adecuado, p.ej., LiAlH<sub>4</sub>, LiBH<sub>4</sub>, Fe, Sn o Zn, en un disolvente inerte o disolvente mixto, p.ej., MeOH, EtOH, diglima, benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, DCM, dicloroetano, THF, 1,4-dioxano o mezclas de los mismos; o sin disolvente. Si se desea, cuando el reactivo reductor sea Fe, Sn o Zn, la reacción se llevará a cabo en condiciones ácidas en presencia de agua.

15 Etapa 2B: en esta etapa, se puede preparar un compuesto de fórmula (VI) mediante la ciclación del compuesto de fórmula (V) en un disolvente. La ciclación se puede llevar a cabo mediante procedimientos convencionales. En un procedimiento común, la ciclación se lleva a cabo con una cantidad en exceso de CDI en un disolvente. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, alcoholes tales como MeOH, EtOH, propanol, butanol, 2-metoxietanol o etilenglicol; éteres tales como THF, DME o 1,4-dioxano; amidas tales como DMF o hexametilfosforotriamida; o sulfóxidos tales como DMSO. Los disolventes preferidos incluyen MeOH, EtOH, propanol, THF, DME, 1,4-dioxano, DMF o DMSO. Esta reacción se puede llevar a cabo a una temperatura en el intervalo de -20 a 100°C, habitualmente, de 20°C a 65°C durante 30 minutos a 24 horas, normalmente, de 60 minutos a 10 horas.

25 Etapa 2C: en esta etapa, se puede preparar un compuesto de fórmula (VII) mediante la reducción del compuesto de fórmula (VI) con un agente reductor. Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de un agente reductor adecuado tal como diborano, complejo de borano-sulfuro de metilo o hidruro de litio y aluminio en un disolvente inerte seleccionado entre THF y éter dietílico. La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de -100 a 250°C, preferentemente, en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo, pero si es necesario, se puede emplear una temperatura superior o inferior. El tiempo de reacción es, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente, de 20 minutos a 5 horas. Sin embargo, si es necesario, se pueden emplear tiempos más cortos o más largos de reacción. La reducción también se puede llevar a cabo en condiciones de hidrogenación conocidas, tales como en presencia de un catalizador metálico tal como catalizadores de níquel Raney en presencia o ausencia de hidrazina, catalizadores de paladio o catalizadores de platino en atmósfera de hidrógeno. Esta reacción se puede llevar a cabo en un disolvente inerte tal como MeOH, EtOH y THF en presencia o ausencia de cloruro de hidrógeno. Si es necesario, esta reducción se puede llevar a cabo bajo la presión adecuada en el intervalo de aproximadamente 49,03 a 980,6 kPa, preferentemente, en el intervalo de 98,06 kPa a 588,40 kPa. La reducción también se puede llevar a cabo en presencia de un agente reductor adecuado, p.ej., LiAlH<sub>4</sub>, LiBH<sub>4</sub>, NaBH<sub>4</sub>, NaBH<sub>3</sub>CN en un disolvente inerte o mezcla de disolventes, p.ej., diglima, benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, DCM, dicloroetano, THF, 1,4-dioxano o mezclas de los mismos; o sin disolvente. La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de -100°C a 250°C, preferentemente, en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo, pero si es necesario, se puede emplear una temperatura superior o inferior. El tiempo de reacción es, en general, de 1 minuto a 2 días, preferentemente, de 20 minutos a 24 horas.

Esquema 3:



CN o CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> se une a la posición \*.

R: R<sup>10</sup>

Y representa contraiones ácidos tales como Cl-, F-, Br-, I, trifluorometanosulfonato, metanosulfonato u oxalato.

5 Cuando =AB= D es NR<sup>10</sup>-C(O)-NH, y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son H, el compuesto de fórmula (II) se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (VII). Esto ilustra la preparación de compuestos de fórmula (II).

10 **Etapa 3A:** en esta etapa, se puede preparar un compuesto de fórmula (VIII) mediante la reacción de acoplamiento del compuesto de fórmula (VII) con una amina en un disolvente inerte. La reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo en ausencia o en presencia de una base en un disolvente inerte o sin disolvente. Las bases preferidas incluyen, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio; un alcóxido, tal como metóxido de sodio o etóxido de sodio; un carbonato tal como carbonato de sodio, carbonato de cesio o carbonato de potasio; un hidruro, tal como hidruro de sodio o hidruro de potasio; una amina, tal como trietilamina, tributilamina, diisopropilamina, 2,6-lutidina, piridina o dimetilaminopiridina; fosfato de potasio, *tert*-butóxido de potasio,

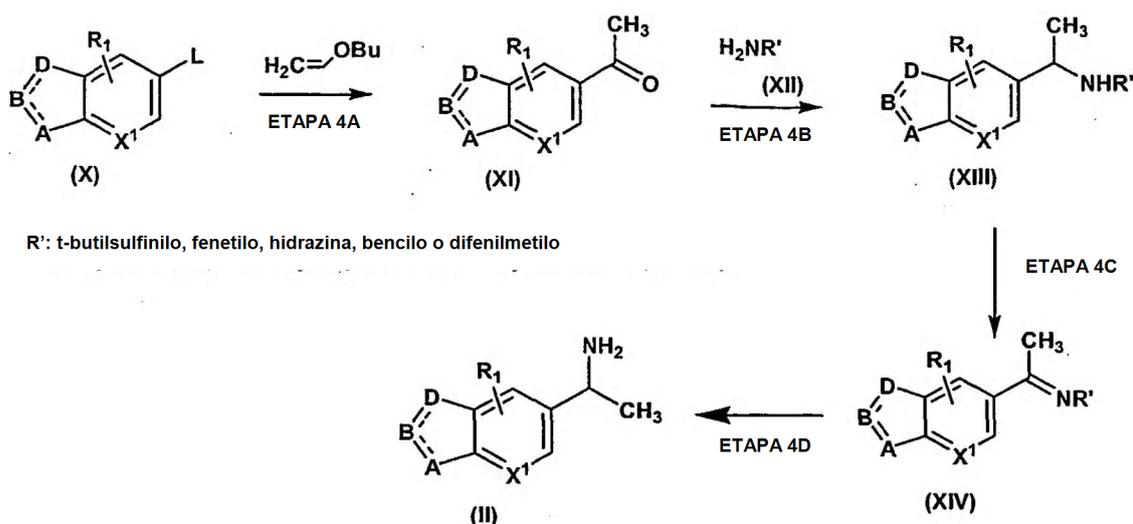
15 *2-tert*-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosforina (BEMP), *tert*-butilimino-tri(pirrolidino)fosforano (BTPP), CsF o fluoruro de potasio. Los disolventes inertes preferidos incluyen, por ejemplo, acetona, benceno, tolueno, xileno, *o*-diclorobenceno, nitrobenzono, nitrometano, piridina, DCM, dicloroetano, DMF, dimetilacetamida (DMA), 1,4-dioxano, DMSO, acetonitrilo, sulfolano, NMP, metiletilcetona (2-butanona), THF o DME; o mezclas de los mismos. La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de 0 a 200°C, preferentemente, en el intervalo de la temperatura ambiente a 150°C. El tiempo de reacción es, en general, de 1 minuto a 48 horas, preferentemente, de 1 hora a 24 horas. Si se desea, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador tal como cobre (p. ej., bronce de cobre o yoduro cuproso), níquel y aducto de tris(dibencilidenaetona)dipaladio(0)-cloroformo con 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo.

20 **Etapa 3B:** en esta etapa, se puede preparar un compuesto de diamina de fórmula (IX) a partir del compuesto de fórmula (VIII) mediante el mismo procedimiento que la Etapa 2A.

25 **Etapa 3C:** en esta etapa, se puede preparar un compuesto de fórmula (X) a partir del compuesto de fórmula (IX) mediante el mismo procedimiento que en la Etapa 2B.

**Etapa 3D:** en esta etapa, se puede preparar un compuesto de fórmula (II) a partir del compuesto de fórmula (X) mediante el mismo procedimiento que en la Etapa 2C.

#### Esquema 4:



30 Cuando R<sup>2</sup> es metilo, el compuesto de fórmula (II) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (X). Esto ilustra la preparación de compuestos de fórmula (II).

35 **Etapa 4A:** en la fórmula anterior, se puede preparar un compuesto de fórmula (XI) mediante la reacción de acoplamiento del compuesto de fórmula (X) en una condición básica con un catalizador de metal de transición y aditivos en un disolvente. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: disolventes próticos tales como agua; alcoholes tales como MeOH o EtOH y co-disolventes de agua o alcoholes como disolventes próticos mezclados con THF, 1,4-dioxano, DMF o acetonitrilo. Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador adecuado. De igual manera, no existe ninguna restricción concreta sobre la naturaleza de los catalizadores usados, pudiéndose emplear cualquier catalizador comúnmente usado en las reacciones de este tipo. Los ejemplos de dichos catalizadores incluyen: tetraquis(trifenilfosfin)-paladio, cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II), cobre (0), acetato de cobre (I), bromuro de cobre (I), cloruro de cobre (I), yoduro de cobre (I), óxido de cobre (I), trifluorometanosulfonato de cobre (II), acetato de cobre (II), bromuro de cobre (II), cloruro de cobre (II), yoduro de cobre (II), óxido de cobre (II),

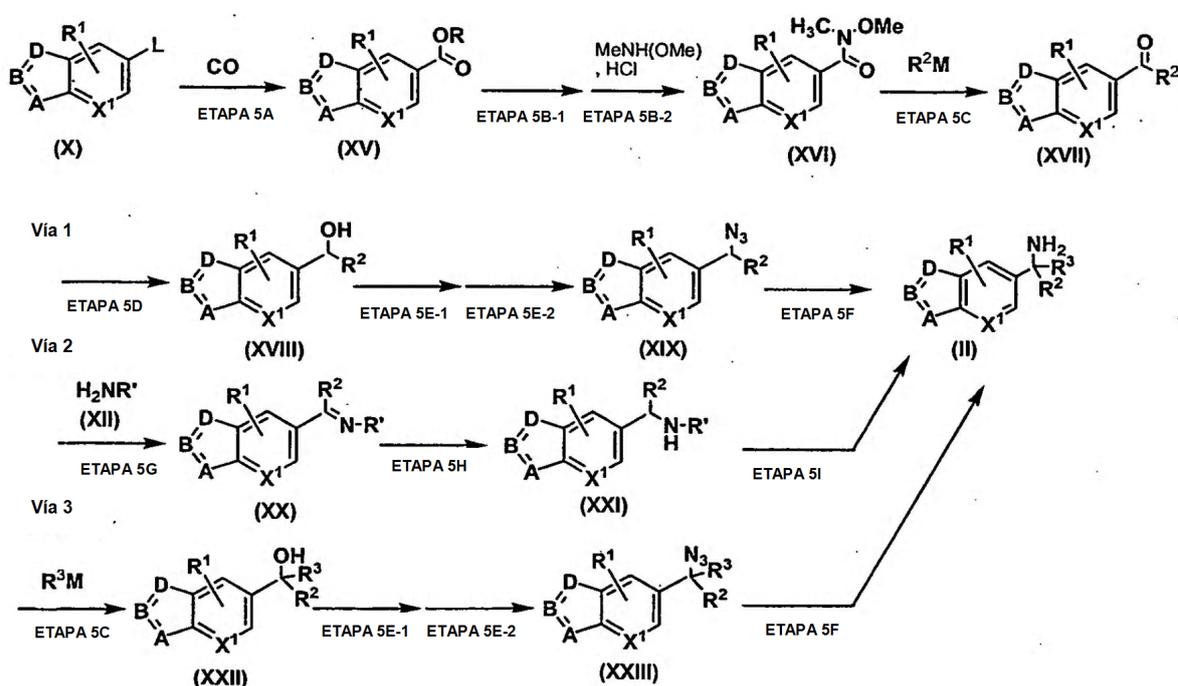
trifluorometanosulfonato de cobre (II), acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), bisacetoneitrilodipaladio (0), bis(dibencilidenacetona)paladio (0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) o dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno]paladio (II). Los catalizadores preferidos son tetraquis(trifenilfosfin)-paladio, cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II), acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), bisacetoneitrilodipaladio (0), bis(dibencilidenacetona)paladio (0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) o dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno]paladio (II). Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de un aditivo adecuado. Los ejemplos de dichos aditivos incluyen: trifenilfosfina, tri-*tert*-butilfosfina, 1,2-bis(difenilfosfino)etano, 1,3-bis(difenilfosfino)propano, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, tri-2-furilfosfina, tri-*o*-tolilfosfina, 2-(diclorohexilfosfino)bifenilo o trifenilarsina. Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de bases tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio o carbonato de cesio. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de 0°C a 200°C, más preferentemente, de 20°C a 120°C. El tiempo de reacción es, en general, de 5 minutos a 48 horas, más preferentemente, bastará normalmente con 30 minutos a 24 horas.

**Etapa 4B:** en esta etapa, se puede preparar el compuesto de fórmula (XIII) mediante la reacción de acoplamiento del compuesto de fórmula (XI) con la amina de fórmula (XII) con un reactivo deshidratado y/o HCl-MeOH y/o ácido de Lewis. Los reactivos deshidratados preferidos incluyen sulfato de sodio, sulfato de magnesio, sulfato de calcio o metilformiato. Los ácidos de Lewis preferidos incluyen tetrametóxido de titanio (IV), tetraisopropóxido de titanio (IV), tetra-*tert*-butóxido de titanio (IV), tetraetóxido de titanio (IV) o tetracloruro de titanio (IV), en presencia o ausencia de una base. Las bases preferidas incluyen un hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, alcóxido, carbonato, haluro o hidruro, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, *tert*-butóxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fluoruro de potasio, hidruro de sodio o hidruro de potasio; o una amina tal como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, 2,6-lutidina, piridina o dimetilaminopiridina. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: THF; 1,4-dioxano; DMF; acetonitrilo; alcoholes tales como MeOH o EtOH; hidrocarburos halogenados tales como DCM, 1,2-dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono; o ácido acético. La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de 0 a 200°C, preferentemente, en el intervalo de 100°C a 140°C. El tiempo de reacción es, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente, de 5 minutos a 1 hora. Si es necesario, se aplican microondas a la reacción.

**Etapa 4C:** en esta etapa, se puede preparar un compuesto de fórmula (XIV) a partir del compuesto de fórmula (XIII) mediante el mismo procedimiento que en la Etapa 2C. Los ejemplos de disolventes adecuados son similares a los mencionados en la Etapa 4b.

**Etapa 4D:** en esta etapa, se puede preparar el compuesto de la fórmula (II) mediante la desprotección y/o la formación de la sal del compuesto de fórmula (XIV) en condiciones ácidas en un disolvente inerte utilizando un procedimiento descrito en *Journal of American Chemical Society*, 1999, 121, 268-269 por D. Cogan *et al.* Los ácidos incluyen, por ejemplo, pero sin limitación, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido trifluorometanosulfónico, ácido acético o ácido *p*-toluenosulfónico. La reacción también se puede llevar a cabo de manera similar a lo mencionado en la Etapa 2C. La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de 0 a 200°C, preferentemente, a la temperatura ambiente. El tiempo de reacción es, en general, de 1 minuto a 24 horas, preferentemente, de 5 minutos a 1 hora. Los ejemplos de disolventes adecuados son similares a los mencionados en la Etapa 4B o la Etapa 2C.

### Esquema 5:



**R': t-butilsulfinilo, fenetrilo, hidrazina, bencilo o difenilmetilo**  
**M: metal tal como litio o Mg; Z: halógeno**

Cuando R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> no son H, el compuesto de fórmula (II) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (X).

5 Etapa 5A: en esta etapa, se puede preparar el compuesto de fórmula (XV) mediante la reacción del compuesto de fórmula (X) con monóxido de carbono y alcohol (por ejemplo MeOH o EtOH) en presencia de un catalizador y/o una base en un disolvente inerte. Los ejemplos de catalizadores adecuados incluyen: reactivos de paladio, tales como acetato de paladio o dibencilacetona de paladio. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen: *N,N*-diisopropiletilamina, *N*-metilmorfolina o trietilamina. Si se desea, esta reacción se puede llevar a cabo en presencia o ausencia de un aditivo tal como 1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno, trifenilfosfina o 1,3-bis-(difenilfosfin)propano (DPPP). La reacción se efectúa normal y preferentemente en presencia de un disolvente. No hay ninguna limitación concreta sobre la naturaleza del disolvente que se vaya a usar, siempre y cuando no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o sobre los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos en cierta medida. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: acetona; nitrometano; DMF; sulfolano; DMSO; NMP; 2-butanona; acetonitrilo; hidrocarburos halogenados tales como DCM, dicloroetano o cloroformo; o éteres, tales como THF o 1,4-dioxano. La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, no siendo esencial para la invención la temperatura de reacción exacta. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente y el material inicial o el reactivo utilizado. Sin embargo, en general, se considera conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de -20°C a 150°C, más preferentemente, de aproximadamente 50°C a 80°C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente dependiendo de muchos factores, concretamente, de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos y del disolvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción se efectúe en las condiciones preferidas señaladas anteriormente, habitualmente, bastará con un período de 30 minutos a 24 horas, más preferentemente, de 1 hora a 10 horas.

10 Etapa 5B-1: en esta etapa, se puede preparar un compuesto de ácido mediante la hidrólisis del compuesto de fórmula (XV) en un disolvente. La hidrólisis se puede llevar a cabo mediante procedimientos convencionales. En un procedimiento común, la hidrólisis se lleva a cabo en condiciones básicas, p.ej., en presencia de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio. Los disolventes adecuados incluyen, p.ej., alcoholes tales como MeOH, EtOH, propanol, butanol, 2-metoxietanol o etilenglicol; éteres tales como THF, DME o 1,4-dioxano; amidas tales como DMF o hexametilfosforictriamida; o sulfóxidos tales como el DMSO. Esta reacción se puede llevar a cabo a una temperatura en el intervalo de -20 a 100°C, habitualmente, de 20°C a 65°C durante 30 minutos a 24 horas, normalmente, de 60 minutos a 10 horas. La hidrólisis también se puede llevar a cabo en condiciones ácidas, p.ej., en la presencia de haluros de hidrógeno, tales como cloruro de hidrógeno y bromuro de hidrógeno; ácidos sulfónicos, tales como ácido *p*-toluenosulfónico y ácido bencenosulfónico; *p*-toluenosulfonato de piridinio; y ácido carboxílico, tal como ácido acético y ácido trifluoroacético. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, alcoholes tales como MeOH, EtOH, propanol, butanol, 2-metoxietanol y etilenglicol; éteres tales como THF, DME y 1,4-dioxano; amidas tales como DMF y hexametilfosforictriamida; y sulfóxidos tales como DMSO. Esta reacción se puede llevar a cabo a una temperatura en el intervalo de -20 a 100°C, habitualmente, de 20°C a 65°C durante 30 minutos a 24 horas, normalmente, de 60 minutos a 10 horas.

15 Etapa 5B-2: en esta etapa, se puede preparar un compuesto de fórmula (XVI) mediante la reacción de acoplamiento de una amina con el compuesto de ácido obtenido en la Etapa 5B-1 en presencia o ausencia de un reactivo de acoplamiento en un disolvente inerte. Esta reacción se puede llevar a cabo a través de derivados carboxílicos activados. Estos derivados se pueden aislar, si son estables, o se pueden usar directamente como mezclas brutas en la etapa siguiente. Si se desea, esta reacción se puede llevar a cabo en presencia o ausencia de un aditivo tal como DMAP, 1-hidroxibenzotriazol o 1-hidroxiazabenzotriazol. La reacción se efectúa normal y preferentemente en presencia de un disolvente. No hay ninguna limitación concreta sobre la naturaleza del disolvente que se emplee, siempre que no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o sobre los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos en cierta medida. Los ejemplos de disolventes adecuados son similares a los descritos en la Etapa 5a. La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción exacta no es esencial para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente, y del material inicial o reactivo usado. Sin embargo, en general, se considera conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de -20°C a 100°C, más preferentemente, de aproximadamente 0°C a 60°C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente dependiendo de muchos factores, concretamente, de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos y del disolvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción se efectúe en las condiciones preferidas señaladas anteriormente, normalmente, bastará con un período de 5 minutos a 1 semana, más preferentemente, de 30 minutos a 24 horas. Los reactivos de acoplamiento adecuados son los comúnmente usados en la síntesis de péptidos, incluyendo, por ejemplo, diimidaz (p.ej., DCC, EDC), 2-etoxi-*N*-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, BEP, cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio, BOP, azodicarboxilato de dietilo-trifenilfosfina, dietilcianofosfato, dietilfosforilazida, yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, *N,N'*-carbonildiimidazol, dietilfosfato de benzotriazol-1-ilo, cloroformiato de etilo o cloroformiato de isobutilo. Si se desea, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base tal como *N,N*-diisopropiletilamina, *N*-metilmorfolina o trietilamina. El compuesto de amida de fórmula (XXV) se puede formar a través de un acilhaluro, que se puede obtener mediante la reacción con agentes de halogenación, tales como oxalilcloruro, oxiclururo de fósforo o cloruro de tionilo. El acilhaluro resultante se puede convertir en el compuesto de amida correspondiente mediante el tratamiento con el compuesto de amina en condiciones similares a las descritas en esta etapa.

20 Etapa 5C: en esta etapa, se puede preparar el compuesto de fórmula (VII) mediante la reacción del compuesto de fórmula (XII) con un reactivo organometálico R<sup>2</sup>M. El R<sup>2</sup>M se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de

haluro de  $R^2$ . Por ejemplo, se puede generar  $R^2H$ , en el que M representa MgZ, mediante la agitación de Mg y  $R^2Z$ , dibromoetano y  $I_2$  con calentamiento en el intervalo de entre 30-80°C. Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de un reactivo organometálico o un metal. Los ejemplos de reactivos organometálicos adecuados incluyen alquil-litios tales como *n*-butil-litio, *sec*-butil-litio o *terc*-butil-litio; arilios tales como fenil-litio o naftiluro de litio. Los ejemplos de metales adecuados incluyen magnesio. Los disolventes inertes preferidos incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, tales como hexano; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, DME, THF o 1,4-dioxano; o mezclas de los mismos. La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de -100 a 50°C, preferentemente, en el intervalo de -100 °C a la temperatura ambiente. El tiempo de reacción es, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente, de 1 hora a 10 horas.

**Etapa 5D:** en esta etapa, se puede preparar un compuesto de fórmula (XVIII) mediante la reducción del compuesto de fórmula (XVII). La reducción del grupo carbonilo del compuesto (XVII) se puede llevar a cabo mediante procedimientos convencionales. En un procedimiento común, la reducción se lleva a cabo mediante el tratamiento con hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio o borano en un disolvente inerte adecuado. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, éteres tales como THF, DME o 1,4-dioxano. Esta reacción se puede llevar a cabo a una temperatura en el intervalo de -20 a 100°C, habitualmente, de 20°C a 65°C durante 30 minutos a 24 horas, normalmente, de 60 minutos a 10 horas. Se puede llevar a cabo un procedimiento alternativo de reducción mediante el tratamiento con un agente reductor tal como complejo de  $BH_3Me_2S$  que tenga (*R*)-3,3-difenil-1-metilpirrolidino[1,2,C]-1,3,2-oxazaborol como ligando. Los disolventes inertes adecuados incluyen THF. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de -10°C, durante 30 minutos a 24 horas, generalmente, de 60 minutos a 10 horas.

**Etapa 5E-1:** en esta etapa, se puede convertir un compuesto de fórmula (XIX) en un compuesto con un grupo saliente en condiciones conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el grupo hidroxilo del compuesto de fórmula (XVIII) se puede convertir en el cloruro usando un agente de cloración, p. ej., cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo en presencia o ausencia de un disolvente inerte, p. ej., hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono o 1,2-dicloroetano; o éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, THF o 1,4-dioxano; DMF o DMSO. Para otro ejemplo, el grupo hidroxilo del compuesto de fórmula (XVIII) se puede convertir en el grupo sulfonato usando un agente de sulfonación, p. ej., cloruro *para*-toluenosulfonilo, anhídrido *para*-toluenosulfónico, cloruro de metanosulfonilo, anhídrido metanosulfónico, anhídrido trifluorometanosulfónico en presencia o ausencia de una base, p. ej., un hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, alcóxido, carbonato, haluro o hidruro, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, *terc*-butóxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, fluoruro de potasio, hidruro de sodio o hidruro de potasio, o una amina tal como trietilamina, tributilamina, diisopropilamina, piridina o dimetilaminopiridina en presencia o ausencia de un disolvente inerte, p. ej., hidrocarburos alifáticos, tales como hexano, heptano o éter de petróleo; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, *o*-diclorobenceno, nitrobenzono, piridina o xileno; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono o 1,2-dicloroetano; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, THF o 1,4-dioxano; DMF o DMSO.

**Etapa 5E-2:** se puede preparar un compuesto de fórmula (XIX) mediante la introducción de azido. Se puede tratar el compuesto obtenido en el Etapa 5E-1 con difenilfosforilazida (DPPA) o  $HN_3$  en presencia de azodicarboxilato de dialquilo tal como azodicarboxilato de dietilo (DEAD) y reactivo de fosfina tal como trifenilfosfina. Preferentemente, esta reacción se puede llevar a cabo en un disolvente inerte. Los disolventes inertes preferidos incluyen, pero sin limitación, THF, éter dietílico, DMF, benceno, tolueno, xileno, *o*-diclorobenceno, nitrobenzono, DCM, 1,2-dicloroetano o DME; o mezclas de los mismos. La reducción se puede llevar a cabo en presencia de un agente reductor adecuado tal como hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio, fosfito de trietilo, trifenilfosfina, cinc, hidruro de dibutil-estaño o diborano, en un disolvente inerte seleccionada entre, pero sin limitación, THF, éter dietílico, MeOH y EtOH. Si se desea, la reacción se puede llevar a cabo en condiciones ácidas en presencia de ácido clorhídrico o ácido acético. La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de -100 a 250°C, preferentemente, en el intervalo de 0 °C a la temperatura de reflujo, pero si es necesario, se puede emplear una temperatura inferior o superior. El tiempo de reacción es, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente, de 20 minutos a 5 horas. Sin embargo, si es necesario se puede emplear tiempos de reacción mas cortos o más largos.

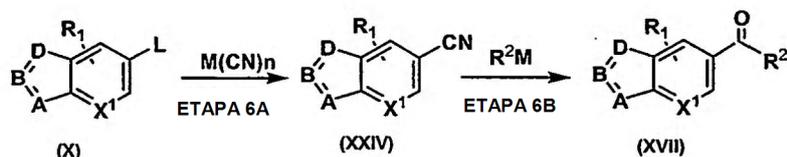
**Etapa 5F:** en esta etapa, se puede preparar un compuesto de fórmula (II) mediante la reducción del compuesto de azida de fórmula (XIX) con un agente reductor. Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de un agente reductor adecuado tal como diborano, complejo de borano-sulfuro de metilo o hidruro de litio y aluminio en un disolvente inerte tal como THF o éter dietílico. La reacción también se puede llevar a cabo en condiciones similares a las descritas en el Etapa 2C anterior. La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de -100 a 250°C, preferentemente, en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo, pero si es necesario, se puede emplear una temperatura inferior o superior. El tiempo de reacción es, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente, de 20 minutos a 5 horas. Sin embargo, si es necesario, se pueden emplear tiempos de reacción más cortos o más largos. La reducción también se puede llevar a cabo en condiciones de hidrogenación conocidas, tales como en presencia de un catalizador metálico tal como catalizadores de níquel Raney en presencia o ausencia de hidrazina, catalizadores de paladio o catalizadores de platino en una atmósfera de hidrógeno. Esta reacción se puede llevar a cabo en un disolvente inerte tal como MeOH, EtOH o THF, en presencia o ausencia de cloruro de hidrógeno o según lo descrito en el Etapa 2C. Si es necesario, esta reducción se puede llevar a cabo bajo la presión adecuada en el intervalo de aproximadamente 49,03 a 980,6 kPa, preferentemente, en el intervalo de 98,06 kPa a 588,40 kPa. La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de -100°C a 250°C, preferentemente, en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo, pero si es necesario, se puede emplear una temperatura superior o inferior. El tiempo de reacción es, en general, de 1 minuto a 2 días, preferentemente, de 20 minutos a 24 horas.

**Etapa 5G:** en esta etapa, se puede preparar el compuesto de fórmula (XX) mediante la reacción de acoplamiento del

compuesto de fórmula (XVII) con la amina de fórmula (XII) mediante el procedimiento descrito en la Etapa 4B anterior.  
Etapa 5H: en esta etapa, se puede preparar un compuesto de fórmula (XXI) a partir del compuesto de fórmula (XX) mediante el procedimiento descrito en la Etapa 4C anterior.

5 Etapa 5I: en esta etapa, se puede preparar un compuesto de la fórmula (II) a partir del compuesto de fórmula (XXI) mediante el procedimiento descrito en la Etapa 4D anterior.

**Esquema 6:**



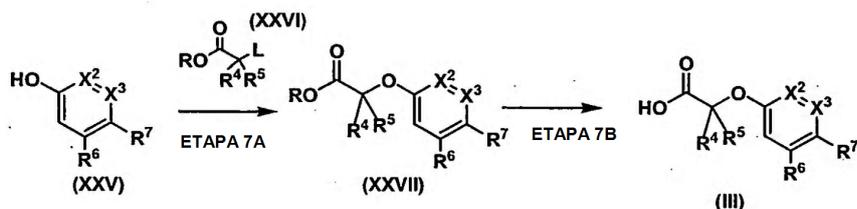
**L: grupo saliente**

**M: MgZ; Z: halógeno**

10 Cuando  $R^2$  no es hidrógeno y  $R^3$  es hidrógeno, se puede preparar un compuesto de fórmula (XVII) a partir de un compuesto de fórmula (X). Esto ilustra la preparación alternativa de los compuestos de fórmula (XVII).

15 Etapa 6A: en esta etapa, se puede preparar un compuesto de fórmula (XXIV) mediante la cianuración del compuesto de fórmula (X) en condiciones de cianuración con un catalizador de metal de transición y un reactivo de cianuro metálico en un disolvente inerte. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: THF; 1,4-dioxano; DMF; acetronitrilo; alcoholes tales como MeOH o EtOH; hidrocarburos halogenados tales como DCM, 1,2-dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono; o DME. Los reactivos adecuados incluyen, por ejemplo, cianuro de metales alcalinos tales como cianuro de litio, cianuro de sodio, cianuro de potasio, cianuro de metal de transición tal como cianuro férrico (II), cianuro de cobalto (II), cianuro de cobre (I), cianuro de cobre (II), cianuro de cinc (II) o cianuro de trimetilsililo. Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador adecuado. Asimismo, no se limita particularmente la naturaleza de los catalizadores usados, pudiéndose usar en la presente memoria cualquier catalizador comúnmente usado en las reacciones de este tipo. Los ejemplos de dichos catalizadores incluyen: tetraquis(trifenilfosfin)-paladio, cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II), cobre (0), acetato de cobre (I), bromuro de cobre (I), cloruro de cobre (I), yoduro de cobre (I), óxido de cobre (I), trifluorometanosulfonato de cobre (II), acetato de cobre (II), bromuro de cobre (II), cloruro de cobre (II), yoduro de cobre (II), óxido de cobre (II), trifluorometanosulfonato, de cobre (II), acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), bisacetronitrilodiclropaladio (0), bis(dibencilidenacetona)paladio (0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) o dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno]paladio (II). Los catalizadores preferidos son tetraquis(trifenilfosfin)-paladio, cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II), acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), bisacetronitrilodiclropaladio (0), bis(dibencilidenacetona)paladio (0), tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0) o dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II). La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un aditivo adecuado. Los ejemplos de dichos aditivos incluyen: trifenilfosfina, tri-*terc*-butilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno, tri-2-furilfosfina, tri-*o*-tolilfosfina, 2-(diclorohexilfosfin)bifenilo o trifenilarsina. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de 0°C a 200°C, más preferentemente, de 20°C a 120°C. Generalmente, el tiempo de reacción es de 5 minutos a 48 horas, bastando, habitualmente, más preferentemente, con 30 minutos a 24 horas. Si es necesario, se aplican microondas a la reacción.

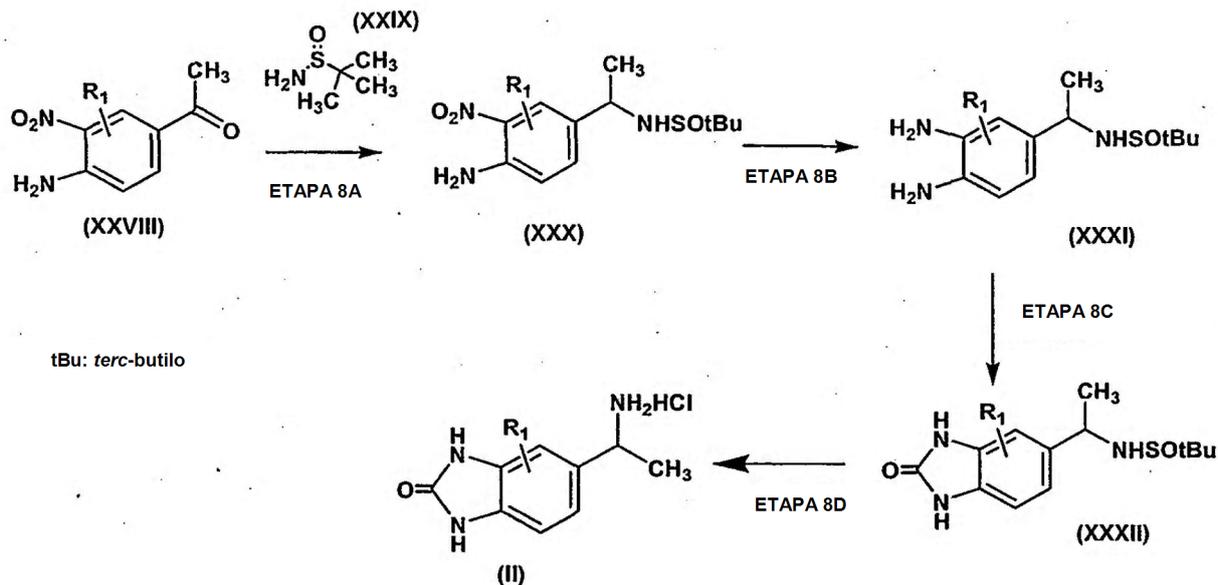
35 Etapa 6B: en esta etapa, se puede preparar un compuesto de fórmula (XVII) mediante la reacción del compuesto (XXIV) con reactivos de Grignard, seguida de hidrólisis con una solución acuosa de bicarbonato de sodio o cloruro de amonio. Los ejemplos de reactivos de Grignard apropiados incluyen, por ejemplo, pero sin limitación, bromuro de alquilmagnesio, tal como bromuro de metilmagnesio, etilmagnesio, fenilmagnesio. Los disolventes inertes preferidos incluyen, por ejemplo; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, DME, THF o 1,4-dioxano; o mezclas de los mismos. La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de -100 a 50°C, preferentemente, en el intervalo de -100°C a la temperatura ambiente. El tiempo de reacción es, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente, de 1 hora a 10 horas.

**Esquema 7:**

**L: grupo saliente**

Esto ilustra la preparación de los compuestos de fórmula (III).

- 5 **Etapa 7A:** en esta etapa, se pueden preparar un compuesto de fórmula (XXVII) mediante una reacción de sustitución del compuesto de fórmula (XXV), que se sintetiza generalmente, por ejemplo, según la siguiente cita bibliográfica, pero sin limitación, *Chemistry & Industry* (Londres, Reino Unido), 1985, 22, 762-763; *Journal of Chemical Society, Perkin Trans. 1*, 2001, 17, 2035-2039; o *Journal of Heterocycle Chemistry*, 1989, 26, 45-48, con un compuesto de fórmula (XXVI) en presencia de una base en un disolvente inerte. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: THF, DMF, DMSO, éter dietílico, tolueno, éter dimetílico de etilenglicol o 1,4-dioxano. Los disolventes preferidos incluyen THF, DMF, DMSO o 1,4-dioxano. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen: alquil-litios tales como *n*-butil-litio, *sec*-butil-litio o *terc*-butil-litio; aril-litios tales como fenil-litio o naftiluro de litio; metalamida tal como amida de sodio o diisopropilamida de litio; o metal alcalino tal como hidruro de potasio o hidruro de sodio; carbonato alcalino tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio. Las bases preferidas incluyen *n*-butil-litio, *terc*-butil-litio, hidruro de potasio o carbonato de potasio. Esta reacción se puede llevar a cabo a una temperatura en el intervalo de -50°C a 200°C, generalmente, de 0°C a 80°C durante 5 minutos a 72 horas, normalmente, de 30 minutos a 24 horas.
- 10 **Etapa 7B:** en esta etapa, se puede preparar un compuesto de ácido de fórmula (III) a partir del compuesto de éster de fórmula (XXVII) mediante el mismo procedimiento que la Etapa 5B.

**Esquema 8:**

- 20 **Etapa 8A:** en esta etapa, se puede preparar un compuesto de fórmula (XXX) mediante la deshidratación y la reducción del compuesto de fórmula (XXVIII) y la sulfonamida de fórmula (XXIX) con un catalizador y un agente de reducción en un disolvente inerte. La reacción de deshidratación se lleva a cabo en presencia de un catalizador. Los ejemplos de catalizadores adecuados incluyen: haluro de hidrógeno, tal como cloruro de hidrógeno y bromuro de hidrógeno; ácidos sulfónicos, tales como ácido *p*-toluenosulfónico o ácido bencenosulfónico; cloruro de sulfonilo, tal como cloruro de metanosulfonilo o cloruro de *p*-toluenosulfonilo; hidróxido de metoxicarbonilsulfamiloiltriethylamonio; isocianato de *p*-toluenosulfonilo o etóxido de titanio (IV). La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de 0 a 200°C, preferentemente, en el intervalo de 50°C a 100°C. El tiempo de reacción es, en general, de 1 minuto a 48 horas, preferentemente, de 12 horas a 24 horas. La reducción se puede llevar a cabo en presencia de un agente reductor

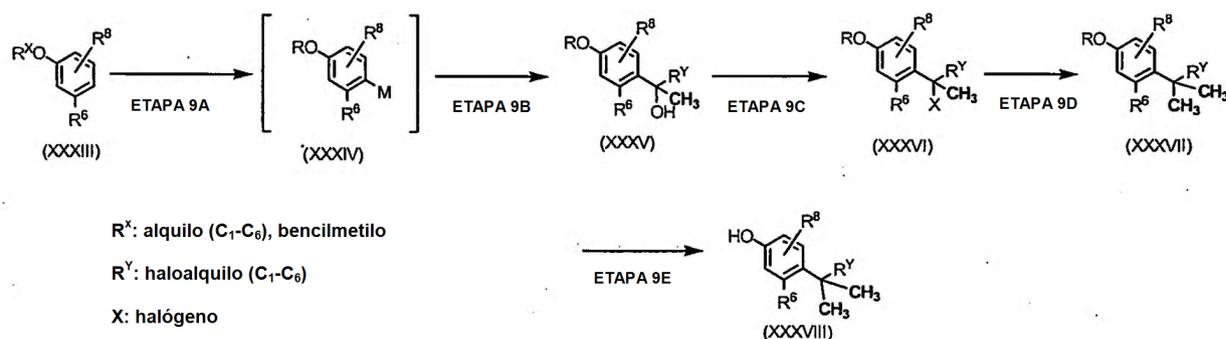
adecuado en un disolvente inerte o sin disolvente. Los agentes reductores preferidos se seleccionan, por ejemplo, pero sin limitación, entre NaBH<sub>4</sub>, LiAlH<sub>4</sub>, LiBH<sub>4</sub>, Fe, Sn o Zn. La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de °C a la temperatura ambiente, preferentemente, en el intervalo de -70°C a 0 °C. El tiempo de reacción es, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente, de 3 a 6 horas. Los ejemplos de disolventes adecuados son similares a los descritos en la Etapa 4B.

**Etapa 8B:** en esta etapa, se puede preparar un compuesto de fórmula (XXXI) mediante la reducción del compuesto de fórmula (XXX) en presencia de un agente reductor adecuado en un disolvente inerte o sin disolvente. Los agentes reductores preferidos se seleccionan, por ejemplo, pero sin limitación, entre NaBH<sub>4</sub>, LiAlH<sub>4</sub>, LiBH<sub>4</sub>, Fe, Sn o Zn. La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de -78°C a la temperatura ambiente, preferentemente, en el intervalo de -70°C a 0°C. El tiempo de reacción es, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente, de 3 a 6 horas. Los ejemplos de disolventes adecuados son similares a los descritos en la Etapa 4B. En esta etapa, también se puede preparar un compuesto de fórmula (XXXI) mediante la reducción en presencia de un catalizador metálico bajo una atmósfera de hidrógeno en un disolvente inerte. Los catalizadores metálicos preferidos se seleccionan, por ejemplo, entre catalizadores de níquel, tales como níquel Raney, Pd-C, hidróxido de paladio-carbono, óxido de platino, platino-carbono, rutenio-carbono, rodio-óxido de aluminio, cloruro de tris[trifenilfosfin]rodio. Si es necesario, se añade cloruro de amonio a la mezcla de reacción como aditivo. Los ejemplos de disolventes orgánicos acuosos o no acuosos inertes o disolventes mixtos adecuados incluyen: alcoholes, tales como MeOH o EtOH; éteres tales como THF o 1,4-dioxano; acetona y agua; dimetilformamida, hidrocarburos halogenados, tales como DCM, dicloroetano o cloroformo; o ácido acético; o mezclas de los mismos. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura en el intervalo de 20°C a °C, preferentemente, en el intervalo de 20°C a 60°C. El tiempo de reacción es, en general, de 10 minutos a 4 días, preferentemente, de 30 minutos a 24 horas. Esta reacción se puede llevar a cabo bajo una atmósfera de hidrógeno a una presión que varía de 98,07 a 9806,65 kPa, preferentemente, de 98,07 a 980,67 kPa.

**Etapa 8C:** en esta etapa, se puede preparar un compuesto de fórmula (XXXII) a partir del compuesto de fórmula (XXXI), mediante el mismo procedimiento que en la Etapa 3C.

**Etapa 8D:** en esta etapa, se puede preparar el compuesto de fórmula (II) mediante la desprotección y la formación de la sal del compuesto de fórmula (XXXII) en condiciones ácidas en un disolvente inerte, usando el procedimiento de D. Cogan *et. al.*, Journal of American Chemical Society, 1999, 121, 268-269. La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de 0 a 200°C, preferentemente, a temperatura ambiente. El tiempo de reacción es, en general, de 1 minuto a 24 horas, preferentemente, de 5 minutos a 1 hora. Los ejemplos de disolventes adecuados son similares a los descritos en la etapa 4B.

**Esquema 9:**



**Etapa 9A:** en esta etapa, se puede preparar un compuesto organometálico de fórmula (XXXIV) mediante la reacción de metalación direccional de fórmula (XXXIII) con alquil-litio. Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de un reactivo organometálico o metal. Los ejemplos de reactivos organometálicos adecuados, los disolventes inertes de reacción preferidos, la temperatura de reacción y el tiempo de reacción son similares a los descritos en el Etapa 5C.

**Etapa 9B:** en esta etapa, se puede preparar un compuesto de fórmula (XXXV) mediante la adición nucleófila del compuesto de fórmula (XXXIV) con cetona. Los ejemplos de reactivos de cetona adecuados incluyen: dialquilcetona, tal como acetona o haloalquilcetona, tal como 1,1,1-trifluoroacetona. Los disolventes inertes de reacción preferidos, la temperatura de reacción y el tiempo de reacción son similares a los descritos en el Etapa 9A.

**Etapa 9C:** en esta etapa, se puede preparar un compuesto de fórmula (XXXVI) mediante la halogenación del compuesto de fórmula (XXXV) con un agente de halogenación. La halogenación se puede llevar a cabo en presencia de un agente de halogenación adecuado en un disolvente inerte o sin disolvente. Los disolventes inertes de reacción preferidos incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, tales como benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos halogenados, tales como DCM, 1,2-dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono; o mezclas de los mismos. Los agentes de halogenación preferidos incluyen cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, oxiclorigo de fósforo, cloruro de titanio o pentacloruro de fósforo, preferentemente, la combinación de cloruro de tionilo y piridina catalítica. La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de -100 a 200°C, preferentemente, en el intervalo de -40°C a 100°C. El tiempo de reacción es, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente, de 1 hora a 10 horas.

**Etapa 9D:** en esta etapa, se puede preparar un compuesto de fórmula (XXXVII) mediante la reacción de sustitución del compuesto de fórmula (XXXVI) con un agente de alquilación en un disolvente inerte. Los agentes de alquilación preferidos incluyen trialquilmetales, tales como trimetilaluminio o trietilaluminio; haluro de alquilmagnesio, tal como bromuro de metilmagnesio, en presencia de un compuesto aditivo tal como bromuro de litio; haluro de dialquilocinc, tal como dicloruro de dimetilcinc preparado mediante dimetilcinc; o cloruro de titanio. El agente de alquilación más preferido es trimetilaluminio. Los disolventes inertes de reacción preferidos incluyen, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, tales como DCM, 1,2-dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, DME, THF o 1,4-dioxano; hidrocarburos tales como *n*-hexano, ciclohexano, benceno o tolueno; o mezclas de los mismos. La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de -100 a 200°C, preferentemente, en el intervalo de -40°C a 100°C. El tiempo de reacción es, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente, de 1 hora a 10 horas.

**Etapa 9E:** en esta etapa, se puede preparar el compuesto de fórmula (XXV) mediante la reacción de desalquilación del compuesto de fórmula (XXXVII) con un agente desalquilante en un disolvente inerte. Los ejemplos de agentes desalquilantes adecuados incluyen: haluro de boro, tal como tribromuro de boro o tricloruro de boro; haluro de hidrógeno, tal como bromuro de hidrógeno. Los disolventes inertes de reacción preferidos incluyen, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como DCM, 1,2-dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono; o ácido acético. La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de -100 a 200°C, preferentemente, en el intervalo de -80°C a 80°C. El tiempo de reacción es, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente, de 1 hora a 10 horas.

Los diversos procedimientos generales descritos anteriormente pueden ser útiles para la introducción de los grupos deseados en cualquier etapa de la formación por etapas del compuesto deseado, y se apreciará que es posible combinar estos procedimientos generales de diferentes maneras en dichos procedimientos de múltiples etapas. Es evidente que la secuencia de las reacciones de los procedimientos de múltiples etapas se debería seleccionar de modo que las condiciones de reacción usadas no afecten a los grupos de la molécula que se deseen en el producto final.

#### Procedimiento para la evaluación de las actividades biológicas

##### Ensayo con antagonista de VR1 humano

La actividad antagonista contra VR1 se puede determinar mediante el ensayo de generación de imágenes de  $\text{Ca}^{2+}$  usando células que expresen a un nivel elevado el VR1 humano. Las células que expresan a un nivel elevado los receptores VR1 humanos se pueden obtener mediante varios procedimientos convencionales diferentes. El procedimiento estándar es una clonación de ganglio de raíz dorsal (GRD) humano o de riñón según procedimientos tales como los descritos en el artículo de la revista *Nature*, 389, pp816-824, 1997. Alternativamente, también se sabe que los queratinocitos humanos expresan a un alto nivel receptores VR1 y se encuentran publicados en el artículo de revista (*Biochemical and Biophysical Research Communications*, 291, pp124-129, 2002). En este artículo, los queratinocitos humanos demostraron un aumento del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular mediado por VR1 mediante la adición de capsaicina. Además, también se encuentra disponible el procedimiento para sobreregular el gen VR1 humano, que normalmente es un gen silencioso o que no produce un nivel detectable de receptores VR1, para obtener células propietarias. Dicho procedimiento de modificación genética se describió detalladamente; *Nat. Biotechnol.*, 19, pp440-445, 2001.

Se mantuvieron las células que expresan receptores VR1 humanos en un matraz de cultivo a 37°C en un medio que contenía  $\text{CO}_2$  al 5% hasta que se usaron en el ensayo. El ensayo de generación de imágenes de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular para determinar las actividades antagonistas contra VR1 se realizó mediante los siguientes procedimientos.

Se retiró el medio de cultivo del matraz y se añadió indicador de calcio fluorescente fura-2/AM al matraz a una concentración 5  $\mu\text{M}$  en el medio. Se colocó el matraz en una incubadora de  $\text{CO}_2$  y se incubó durante 1 hora. Entonces se despegaron las células que expresaban los receptores VR1 humanos del matraz, tras lo que se lavó con solución salina de tampón de fosfato, PBS(-) y se volvieron a suspender en tampón de ensayo. Se añadieron a la placa de ensayo los 80  $\mu\text{l}$  de alícuota de suspensión celular (3,75 x 10<sup>5</sup> células/ml) y se centrifugaron las células con un centrifugador (950 rpm, 20°C, 3 minutos).

##### **Ensayo de estimulación con capsaicina**

Se monitorizaron los cambios inducidos por la capsaicina en la concentración del calcio intracelular usando FDSS 6000 (Hamamatsu Photonics, Japón), un sistema de generación de imágenes fluorométricas. Se preincubó la suspensión celular en tampón HEPES de Krebs-Ringer (KRH) (NaCl 115mM, KCl 5,4mM,  $\text{MgSO}_4$  1mM,  $\text{CaCl}_2$  1,8mM, D-Glucosa 11mM, HEPES 25mM,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  0,96mM, pH 7,3) con concentraciones variables de los compuestos de prueba o tampón de KRH (tampón control) durante 15 minutos a temperatura ambiente en condiciones de oscuridad. Entonces, se añadió automáticamente la solución de capsaicina, que da 300nM en mezcla de ensayo, a la placa de ensayo con el FDSS 6000.

**Ensayo de estimulación con ácido**

Se monitorizaron los cambios inducidos con ácido en la concentración del calcio intracelular usando FDSS 6000 (Hamamatsu Photonics, Japón), un sistema de generación de imágenes fluorométricas. Se preincubó la suspensión celular en tampón de reposo (HBSS complementado con HEPES 10mM, pH 7,4) con concentraciones variables de los compuestos de prueba o tampón de reposo (tampón control) durante 15 minutos a temperatura ambiente en condiciones de oscuridad. Se añadieron las células automáticamente a solución estimulante (HBSS complementada con MES, tampón de ensayo final pH 5,8) con el FDSS 6000. Se determinaron los valores de  $CI_{50}$  de los antagonistas de VR1 de la mitad del aumento demostrado mediante las muestras de tampón control tras la estimulación ácida.

**Determinación de la actividad antagonista**

La monitorización de los cambios en las señales de fluorescencia ( $\lambda_{ex} = 340 \text{ nm}/380 \text{ nm}$ ;  $\lambda_{em} = 510\text{-}520 \text{ nm}$ ) se inició 1 minuto antes de la adición de la solución de capsaicina o del tampón ácido y se continuó durante 5 minutos. Se determinaron los valores de  $CI_{50}$  de los antagonistas de VR1 de la mitad del aumento demostrado mediante las muestras de tampón control tras la estimulación con agonista.

**Modelo de lesión de constricción crónica (Modelo LCC)**

Se usaron ratas Sprague–Dawley macho (270–300 g; B. W., Charles River, Tsukuba, Japón). La operación de lesión de constricción crónica (LCC) se realizó según el procedimiento descrito por Bennett y Xie (Bennett, G. J. y Xie, Y K. "Pain", 33:87-107, 1988). En síntesis, se anestesiaron los animales con pentobarbital de sodio (64,8 mg/kg, i.p.) y se expuso el nervio ciático común izquierdo al nivel de la mitad del muslo mediante la disección roma a través del bíceps femoral. El punto proximal a la trifurcación ciática estaba libre de tejido adherente y se ataron a su alrededor 4 ligaduras (seda 4-0) sin apretar con un espacio de aproximadamente 1 mm. La operación de cirugía simulada se realizó igual que la cirugía LCC a excepción de la ligadura del nervio ciático. Dos semanas después de la cirugía, se evaluó la alodinia mecánica mediante la aplicación de cabello de von Frey (VFH) en la superficie plantar de la pata trasera. Se registró la cantidad de fuerza más baja del VFH necesaria para provocar una respuesta como el umbral de retirada de la pata (URP). El ensayo con el cabello VFH se realizó a las 0, 5, 1 y 2 horas de la dosificación. Los datos experimentales se analizaron con la prueba de Kruskal-Wallis seguida de la prueba de Dunn para comparaciones múltiples o la prueba de la U de Mann-Whitney para la comparación igualada.

**Permeabilidad de Caco-2**

La permeabilidad de Caco-2 se midió según el procedimiento descrito en Shiyin Yee, *Pharmaceutical Research*, 763 (1997).

Se cultivaron células Caco-2 en soportes de filtro (Sistema de insertos de múltiples pocillos Falcon HTS) durante 14 días. Se retiró el medio de cultivo de los compartimentos tanto apical como basolateral, y se preincubaron las monocapas con 0,3 ml de tampón apical precalentado y 1,0 ml de tampón basolateral durante 0,75 horas a 37°C en un baño agitador de agua a 50 ciclos/min. El tampón apical consistía en solución salina equilibrada de Hanks, D-glucosa monohidratada 25mM, tampón biológico MES 20mM,  $CaCl_2$  1,25mM y  $MgCl_2$  0,5mM (pH 6,5). El tampón basolateral consistía en solución salina equilibrada de Hanks, D-glucosa monohidratada 25mM, tampón biológico HEPES 20mM,  $CaCl_2$  1,25mM y  $MgCl_2$  0,5mM (pH 7,4). Al finalizar la preincubación, se retiró el medio y se añadió solución de compuesto de prueba (10 $\mu$ M) en tampón al compartimento apical. Se movieron los insertos a los pocillos que contenían tampón basolateral recién preparado y se incubaron durante 1 h. Se midió la concentración de fármaco del tampón mediante análisis de CL-EM.

Se calculó el caudal (F, masa/tiempo) a partir de la pendiente del aspecto acumulativo del sustrato en el lado receptor y se calculó el coeficiente de permeabilidad aparente (Pap) a partir de la siguiente ecuación.

$$P_{ap} \text{ (cm/s)} = (F * VD) / (SA * MD)$$

en la que SA es la superficie de transporte (0,3 cm<sup>2</sup>), VD es el volumen donante (0,3 ml), MD es la cantidad total de fármaco del lado donante a t = 0. Todos los datos representan la media de 2 insertos. Se determinó la integridad de la monocapa mediante el transporte de amarillo Lucifer.

**Unión de dofetilida humana**

Se puede suspender pasta celular de células HEK-293 que expresan el producto de HERG en un volumen 10 veces mayor de tampón Tris 50mM ajustado a un pH 7,5 a 25°C con HCl 2M que contiene  $MgCl_2$  1mM, KCl 10mM. Se homogenizaron las células con un homogenizador Polytron (a la potencia máxima durante 20 segundos) y se centrifugaron a 48.000 xg durante 10 min a 4°C. Se volvieron a suspender los sedimentos, se homogenizaron y se centrifugaron una vez más de la misma manera. Se desechó el sobrenadante resultante y se volvieron a suspender los sedimentos finales (volumen 10 veces mayor de tampón de Tris 50mM) y se homogenizaron a la potencia máxima durante 20 segundos. Se formaron alícuotas del homogenizado de membrana y se almacenaron a -80°C hasta su uso. Se usó una alícuota para determinar la concentración de proteína usando un kit rápido de análisis de proteínas y un lector de placas ARVO SC (Wallac). Toda la manipulación, la solución madre y el equipo se mantuvieron sobre hielo en

todo momento. Para los ensayos de saturación, los experimentos se realizaron en un volumen total de 200  $\mu$ l. La saturación se determinó mediante la incubación de 20  $\mu$ l de [<sup>3</sup>H]-dofetilida y 160  $\mu$ l de homogenizados de membrana (20-30  $\mu$ g de proteína por pocillo) durante 60 min a temperatura ambiente en ausencia o en presencia de dofetilida 10  $\mu$ M a concentraciones finales (20  $\mu$ l) para la unión total o inespecífica, respectivamente. Todas las incubaciones se finalizaron mediante una filtración al vacío rápida sobre papeles filtrantes de fibra de vidrio empapados con polieterimida (PEI) usando un cosechador celular de Skatron seguida de dos lavados con tampón Tris 50mM (pH 7,5 a 25°C). Se cuantificó la radiactividad unida a los receptores mediante recuento en centelleo líquido usando un contador Packard LS.

Para el ensayo de competición, se diluyeron los compuestos en placas de polipropileno de 96 pocillos como diluciones de 4 puntos en formato semilogarítmico. Todas las diluciones se realizaron primero en DMSO y luego se transfirieron a tampón de Tris 50mM (pH 7,5 a 25°C) que contenía MgCl<sub>2</sub> 1mM, KCl 10mM, de manera que la concentración final de DMSO se igualó al 1%. Se suspendieron los compuestos por triplicado en placas de ensayo (4  $\mu$ l). Los pocillos de unión total y de unión inespecífica se configuraron en 6 pocillos como vehículo y dofetilida 10  $\mu$ M a la concentración final, respectivamente. El radioligando se preparó a 5,6 x la concentración final y se añadió esta solución a cada pocillo (36  $\mu$ l). El ensayo se inició mediante la adición de perlas de ensayo de proximidad por centelleo (SPA) de poli-L-lisina YSi (50  $\mu$ l, 1 mg/pocillo) y membranas (110  $\mu$ l, 20  $\mu$ g/pocillo). La incubación continuó durante 60 min a temperatura ambiente. Se incubaron las placas durante 3 horas más a temperatura ambiente para que las perlas se sedimentaran. Se cuantificó la radiactividad unida a los receptores con un contador de placas MicroBeta de Wallac.

### Ensayo con I<sub>HERG</sub>

Para el estudio electrofisiológico, se usaron células HEK 293, que expresan establemente el canal del potasio de HERG. La metodología para la transfección estable de este canal en células HEK se encuentra fácilmente (Z. Zhou *et al.*, 1998, *Biophysical Journal*, 74, pp230-241). Antes del día de la experimentación, se cosecharon las células de los matraces de cultivo y se colocaron sobre portaobjetos de vidrio en un medio esencial mínimo estándar (MEM) con suero bovino fetal (SBF) al 10%. Las células dispuestas en las placas se almacenaron en una incubadora a 37°C mantenida a una atmósfera de O<sub>2</sub> al 95%/CO<sub>2</sub> al 5%. Las células se estudiaron entre 15-28 h tras la cosecha.

Las corrientes de HERG se estudiaron con técnicas de fijación de membranas estándar en el modo de grabación de una célula entera. En el experimento, se superfundieron las células con solución externa estándar de la siguiente composición (mM): NaCl, 130; KCl, 4; CaCl<sub>2</sub>, 2; MgCl<sub>2</sub>, 1; Glucosa, 10; HEPES, 5; pH 7,4 con NaOH. Las grabaciones de las células enteras se hicieron con un amplificador y pipetas de fijación de membranas, que tienen una resistencia de 1-3 Mohm cuando se llenan con solución interna estándar de la siguiente composición (mM): KCl, 130; MgATP, 5; MgCl<sub>2</sub>, 1.0; HEPES, 10; EGTA 5, pH 7,2 con KOH. Sólo se aceptaron para seguir con la experimentación las células con resistencias de acceso inferiores a 15 M $\Omega$  y resistencias del sello > 1 G $\Omega$ . La compensación de la resistencia de las series se aplicó hasta un máximo del 80%. No se restaron las fugas. Sin embargo, la resistencia al acceso aceptable dependió del tamaño de las corrientes grabadas y del nivel de la compensación de la resistencia de las series que se podía usar de manera segura. Tras realizar la configuración de la célula entera y dejar tiempo suficiente para la diálisis celular con la solución de las pipetas (> 5 min), se aplicó un protocolo de voltaje estándar a la célula para evocar las corrientes en las membranas. El protocolo de voltaje fue el siguiente: se despolarizó la membrana desde un potencial de retención de -80 mV a +40 mV durante 1000 ms. A esto le siguió una rampa descendente de voltaje (velocidad 0,5 mv m/s) hasta el potencial de retención. El protocolo de voltaje se aplicó a una célula de manera continua durante el experimento cada 4 segundos (0,25 Hz). Se midió la amplitud de la corriente máxima provocada en torno a -40 mV durante la rampa. Una vez obtenidas respuestas de corrientes evocadas estables en la solución externa, se aplicó vehículo (DMSO al 0,5% en la solución externa estándar) durante 10-20 min con una bomba peristáltica. Cuando se produjeron cambios mínimos en la amplitud de la respuesta de la corriente evocada con el vehículo control, se aplicó el compuesto de prueba bien a 0,3, 1, 3, 10pM durante un período de 10 min. El período de 10 min incluyó el tiempo en el que la solución suministradora tardó en pasar por el tubo desde el depósito de la solución hasta la cámara de grabación a través de la bomba. El tiempo de exposición de las células a la solución del compuesto fue de más de 5 min una vez que la concentración de fármaco de la cámara alcanzó sobradamente la concentración deseada. Hubo un periodo de lavado posterior de 10-20 min para evaluar la reversibilidad. Finalmente, se expusieron las células a una dosis elevada de dofetilida (5pM), un bloqueador específico de I<sub>Kr</sub>, para evaluar la corriente endógena insensible.

Todos los experimentos se realizaron a temperatura ambiente (23°C  $\pm$  1°C). Se registraron las corrientes evocadas en las membranas on-line en un ordenador, se filtraron a 500-1 KHz (Bessel-3dB) y se muestrearon a 1-2 KHz usando un amplificador de fijación de membranas y un programa informático de análisis de datos. Se midió la amplitud de la corriente máxima, que se produjo alrededor de -40 mV, fuera de línea con el ordenador.

Se calculó la media aritmética de diez valores de amplitud con vehículo control y en presencia de fármaco. Se obtuvo el porcentaje de la disminución de I<sub>N</sub> de cada experimento mediante el valor de corriente normalizado usando la siguiente fórmula:  $I_N = (1 - I_D/I_C) \times 100$ , en la que I<sub>D</sub> es el valor de corriente media en presencia de fármaco e I<sub>C</sub> es el valor de corriente media en condiciones control. Se realizaron experimentos separados para cada concentración de fármaco o de control con respecto al tiempo, siendo la media aritmética de cada experimento definida como el resultado del estudio.

**Ensayo de interacción fármaco-fármaco,**

Básicamente, este procedimiento implica determinar el porcentaje de inhibición de la formación de producto desde una sonda de fluorescencia a 3µM de cada compuesto.

5 Más específicamente, el ensayo se llevó a cabo de la siguiente manera. Se preincubaron los compuestos con CYP recombinantes, tampón de fosfato de potasio 100mM y sonda fluorescente como sustrato durante 5 min. Se inició la reacción añadiendo un sistema generador de NADPH calentado, que consistía en NADP 0,5mM (excepto para 2D6 0,03Mm), MgCl<sub>2</sub> 10mM, DL-ácido isocítrico 6,2 mM y 0,5 U/ml de deshidrogenasa isocítrica (ICD). Se incubó la placa de ensayo a 37°C (excepto para 1A2 y 3A4, que fue a 30°C), y se tomaron lecturas de la fluorescencia cada minuto durante 20 a 30 min.

10 Los cálculos de los datos se realizaron de la siguiente manera:

1. La pendiente (tiempo frente a unidades de fluorescencia) se calculó en la región lineal;
2. El porcentaje de inhibición de los compuestos se calculó mediante la ecuación:

$$\{(V_0 - V_i) / V_0\} \times 100 = \% \text{ inhibición}$$

en la que:

- 15  $v_0$  = velocidad de la reacción control (sin inhibidor)  
 $v_i$  = velocidad de la reacción en presencia de compuestos.

Tabla 1. Condiciones para el ensayo de interacción fármaco-fármaco,

|               | 1A2                   | 2C9              | 2C19                  | 2D6               | 3A4                   |
|---------------|-----------------------|------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|
| Sustrato      | Azul vivo<br>(Aurora) | MFC<br>(Gentest) | Azul vivo<br>(Aurora) | AMMC<br>(Gentest) | Rojo vivo<br>(Aurora) |
| Sustrato (µM) | 10                    | 30               | 10                    | 1                 | 2                     |
| Enzima (pmol) | 50                    | 50               | 5                     | 50                | 5                     |
| EX./Em(λ)     | 408/465               | 408/535          | 408/465               | 400/465           | 530/595               |

20 **Semivida en microsomas de hígado humano (HLM)**

Se incubaron los compuestos de prueba (1µM) con MgCl<sub>2</sub> 3,3mM y 0,78 mg/ml de HLM (HL101) en tampón de fosfato de potasio 100mM (pH 7,4) a 37°C sobre una placa de 96 pocillos profundos. Se dividió la mezcla de reacción en dos grupos, un grupo sin P450 y un grupo con P450. Sólo se añadió NADPH a la mezcla de reacción del grupo con P450. Se recogió una alícuota de muestras del grupo P450 en los puntos temporales de 0, 10, 30 y 60 min, de los que el punto temporal de 0 min indica el momento en el que se añadió NADPH a la mezcla de reacción del grupo de P450. Se recogió una alícuota de muestras del grupo sin P450 en los puntos temporales de -10 y 65 min. Se extrajeron las alícuotas recogidas con solución de acetonitrilo que contenía un patrón interno. Se centrifugó la proteína precipitada en un centrifugador (2000 rpm, 15 min). Se midió la concentración de compuesto del sobrenadante con un sistema de CL-EM-EM.

30 El valor de semivida se obtuvo representando el logaritmo natural de la relación entre el área de picos de los compuestos/patrón interno frente al tiempo. La pendiente de la línea del mejor ajuste por los puntos produce la velocidad de metabolismo (k). Ésta se convirtió en el valor de semivida usando las siguientes ecuaciones:

$$\text{Semivida} = \ln 2/k$$

**Modelo de OA inducida por monoyodoacetato (MIA)**

35 Se anestesiaron ratas macho Sprague-Dawley de 6 semanas de vida (SD, Japan SLC o Charles River Japan) con pentobarbital. Se afeitó la zona de la inyección (rodilla) de MIA y se limpió con etanol al 70%. Se inyectaron veinticinco µl de solución de MIA o solución salina en la articulación de la rodilla derecha usando una aguja 29G. Se evaluó el efecto del daño en la rodilla sobre la distribución del peso por la rodilla derecha (dañada) e izquierda (no tratada) usando un analizador de la incapacidad (Linton instrumentation, Norfolk, RU). Se midió en gramos la fuerza ejercida por cada extremidad posterior. Se determinó el déficit de soporte de peso (SP) mediante la diferencia del peso cargado en cada pata. Se entrenaron las ratas para medir el SP una vez a la semana hasta los 20 días posteriores a la inyección de MIA. Se midieron los efectos analgésicos de los compuestos a los 21 días de la inyección de MIA. Antes

de la administración del compuesto, se midió el "valor previo" de déficit de SP. Tras la administración de los compuestos, la atenuación de los déficits de SP se determinó como los efectos analgésicos.

Hiperalgnesia térmica y dinámica inducida por adyuvante completo de Freund (CFA) en hiperalgnesia térmica en ratas

5 Se usaron ratas SD macho de 6 semanas de vida. Se inyectó adyuvante completo de Freund (CFA, 300 µg de H37RA de *Mycobacterium Tuberculosis* (Difco, MI) en 100 µl de parafina líquida (Wako, Osaka, Japón)) en la superficie plantar de la pata trasera de las ratas. Dos días después de la inyección de CFA, se determinó la hiperalgnesia térmica mediante un procedimiento descrito anteriormente (Har-greaves *et al.*, 1988) usando el aparato de análisis plantar (Ugo-Basil, Varese, Italia). Se adaptaron las ratas al entorno de prueba durante al menos 15 min antes de cada estimulación. Se aplicó calor radiante a la superficie plantar de la pata trasera y se determinaron las latencias de retirada de la pata (LRP, segundos). Se ajustó la intensidad del calor radiante para producir la LRP estable de 10 a 15 segundos. Se administró el compuesto de prueba en un volumen de 0,5 ml por 100 g de peso corporal. Se midió la LRP tras 1, 3 ó 5 horas de la administración del fármaco.

Hiperalgnesia mecánica

15 Se usaron ratas SD macho de 4 semanas de vida. Se inyectó CFA (300 µg de H37RA de *Mycobacterium Tuberculosis* (Difco, MI) en 100 µl de parafina líquida (Wako, Osaka, Japón)) en la superficie plantar de la pata trasera de las ratas. Dos días después de la inyección de CFA, se analizó la hiperalgnesia mecánica midiendo al umbral de retirada de la pata (URP, gramos) a la presión usando un medidor de la analgesia (Ugo-Basil, Varese, Italia). Se contuvieron suavemente los animales y se aplicó presión creciente a ritmo constante sobre la superficie dorsal de una pata trasera mediante una punta de plástico. Se determinó la presión necesaria para provocar la retirada de la pata. Se administró el compuesto de prueba en un volumen de 0,5 ml por 100 g de peso corporal. Se midió el URP tras 1, 3 ó 5 horas de la administración del fármaco.

Los compuestos de los ejemplos se probaron en el ensayo de antagonistas de VR1 humano descrito anteriormente. En la siguiente tabla, se presentan los valores de CI<sub>50</sub>.

Tabla 2

| N.º de Ej. | CI <sub>50</sub> (nM) |  | N.º de Ej.  | CI <sub>50</sub> (nM) |
|------------|-----------------------|--|-------------|-----------------------|
| 1          | 421                   |  |             |                       |
| 2          | 111                   |  | 12          | 286                   |
| 3          | 97                    |  | 13          | 50                    |
| 4          | 86                    |  | 14          | 31                    |
| 5          | 462                   |  | 15          | 71                    |
| 6          | 172                   |  | 16          | 145                   |
| 7          | 175                   |  |             |                       |
| 8          | 431                   |  |             |                       |
| 9          | 478                   |  | Capsazepina | 250-350               |
| 10         | 413                   |  | (control)   |                       |

25 Sustancia farmacológica

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen sus sales de adición de ácido y de adición de base.

30 Las sales de adición de ácido se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen sales acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato/dihidrógeno fosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

35 Las sales básicas adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina,

potasio, sodio, trometamina y cinc.

Para revisar las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

5 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar fácilmente mezclando soluciones del compuesto de fórmula (I) y el ácido o la base deseados, según sea apropiado. La sal puede precipitar de la solución y recogerse mediante filtración o puede recuperarse mediante la evaporación del disolvente. El grado de ionización de la sal puede variar de completamente ionizado a casi no ionizado.

10 Los compuestos de la invención pueden existir tanto en forma no solvatada como solvatada. El término "solvato" se usa en la presente memoria para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua.

15 Dentro del alcance de la invención, se incluyen complejos tales como clatratos, complejos de inclusión en el huésped del fármaco, en los que, en contraste con los solvatos anteriormente mencionados, el fármaco y el huésped están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen los complejos del fármaco que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados o no ionizados. Para revisar dichos complejos, véase *J. Pharm Sci*, 64 (8), 1269-12888 por Haleblan (agosto 1975).

En lo sucesivo, todas las referencias a los compuestos de fórmula (I) incluyen las referencias a las sales, los solvatos y los complejos de los mismos, y los solvatos y complejos de sus sales.

20 Los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente en la presente memoria, polimorfos, profármacos e isómeros de los mismos (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) como se definirán en lo sucesivo en la presente memoria y los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I).

25 Como se ha indicado, la invención incluye todos los polimorfos de los compuestos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente en la presente memoria.

También se incluyen en el alcance de la invención los denominados "profármacos" de los compuestos de fórmula (I). Así pues, ciertos derivados de los compuestos de fórmula (I) que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica se pueden convertir, cuando se administran en o sobre el cuerpo, en compuestos de fórmula (I) que tengan la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Dichos derivados se conocen como "profármacos". Se puede encontrar más información sobre el uso de profármacos en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y Stella W.) y "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (ed. EB Roche, American Pharmaceutical Association).

35 Los profármacos según la invención se pueden producir, por ejemplo, mediante la sustitución de las funcionalidades adecuadas presentes en los compuestos de fórmula (I) con ciertos restos conocidos por los expertos en la técnica como "pro-restos" como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" de H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Algunos ejemplos de profármacos según la invención incluyen:

- (i) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene una funcionalidad de ácido carboxílico (-COOH), un éster del mismo, por ejemplo, la sustitución del hidrógeno con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);
- 40 (ii) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene una funcionalidad de alcohol (-OH), un éter del mismo, por ejemplo, la sustitución del hidrógeno con alcanoiloximetilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y
- (iii) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene una funcionalidad amino primario o secundario (-NH<sub>2</sub> o -NHR en el que R no es H), una amida del mismo, por ejemplo, la sustitución de uno o ambos hidrógenos con alcanoil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>).

45 En las referencias anteriormente mencionadas, se pueden encontrar otros ejemplos de grupos de sustitución según los ejemplos anteriores y los ejemplos de otros tipos de profármacos.

Finalmente, ciertos compuestos de fórmula (I) pueden actuar por sí mismos como profármacos de otros compuestos de fórmula (I).

50 Los compuestos de fórmula (I) que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de fórmula (I) contiene un grupo alqueno o alqueniño, son posibles los isómeros *cis/trans* (o *Z/E*) geométricos. Cuando el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo ceto u oxima o un resto aromático, se puede producir isomería tautomérica ("tautomerismo"). De ello se deduce que un único compuesto puede presentar más de un tipo de isomería.

En el alcance de la presente invención, se incluyen todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautómeras de los compuestos de fórmula (I), incluyendo compuestos que presentan más de un tipo de isomería y

mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen sales de adición de ácido o de base en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

Los isómeros *cis/trans* se pueden separar mediante técnicas convencionales ampliamente conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante cromatografía y cristalización fraccionada.

- 5 Las técnicas convencionales para la preparación/el aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral de un precursor adecuado ópticamente puro o resolución del racemato (o el racemato de una sal o un derivado) usando, por ejemplo, cromatografía quiral líquida de alta presión (CLAR) .

10 Alternativamente, se puede hacer reaccionar el racemato (o un precursor racémico) con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol o, en el caso en que el compuesto de fórmula (I) contenga un resto ácido o básico, un ácido o una base, tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante se puede separar mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada, pudiéndose convertir uno o ambos de los diastereoisómeros en el/los correspondiente/s enantiómero/s puro/s mediante procedimientos ampliamente conocidos para los expertos.

15 Los compuestos quirales de la invención (y sus precursores quirales) se pueden obtener en forma enantioméricamente enriquecida mediante cromatografía, comúnmente, mediante CLAR, sobre una resina asimétrica con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, comúnmente, heptano o hexano, que contiene del 0 al 50% de isopropanol, habitualmente, del 2 a 20%, y del 0 al 5% de una alquilamina, comúnmente, dietilamina al 0,1%. La concentración del eluido proporciona la mezcla enriquecida.

20 Los conglomerados estereoisoméricos se pueden separar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" de E. L. Eliel (Wiley, Nueva York, 1994).

25 La presente invención incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de fórmula (I) en los que hay uno o más átomos reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa generalmente encontrado en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como  $^2\text{H}$  y  $^3\text{H}$ ; carbono, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ ; cloro, tales como  $^{36}\text{Cl}$ ; flúor, tales como  $^{18}\text{F}$ ; yodo, tales como  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ ; nitrógeno, tales como  $^{13}\text{N}$  y  $^{15}\text{N}$ ; oxígeno, tales como  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ ; fósforo, tales como  $^{32}\text{P}$ ; y azufre, tales como  $^{35}\text{S}$ . Ciertos compuestos marcados con isótopos de fórmula (I), por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en los estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radioactivos de tritio, es decir,  $^3\text{H}$  y carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , son particularmente útiles a dicho efecto en vista de su facilidad de incorporación y los rápidos medios de detección. La sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , pueden proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como consecuencia de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación y, por lo tanto, puede ser preferible en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , puede ser útil en los estudios de Topografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación de sustratos receptores. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos, usando reactivos marcados isotópicamente apropiados en lugar del reactivo sin marcar previamente empleado.

40 Los solvatos farmacéuticamente aceptables según la invención incluyen aquéllos en los que el disolvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, p. ej.,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{d}_6$ -acetona,  $\text{d}_6$ -DMSO.

45 Los compuestos de la invención destinados al uso farmacéutico se pueden administrar como productos cristalinos o amorfos. Se pueden obtener, por ejemplo, como tapones sólidos, polvos o películas mediante métodos tales como precipitación, cristalización, liofilización, o secado por pulverización o secado por evaporación. Con dicho fin, se puede usar el secado mediante microondas o mediante radiofrecuencia.

50 Se pueden administrar solos o en combinación con uno o más de otros compuestos de la invención, o en combinación con uno o más fármacos (o como cualquier combinación de los mismos). En general, se administran como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en la presente memoria para describir cualquier otro ingrediente distinto del/de los compuesto/s de la invención. La elección del excipiente dependerá, en gran medida, de factores tales como el modo concreto de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

55 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de los compuestos de la presente invención y sus procedimientos de preparación serán evidentes para los expertos en la técnica. Dichas composiciones y dichos procedimientos de preparación se pueden encontrar, por ejemplo, en "Remington Pharmaceutical Sciences", XIX edición (Mack Publishing Company, 1995).

ADMINISTRACIÓN ORAL

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede implicar la deglución, por lo que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal, o se puede emplear la administración bucal o sublingual mediante la que el compuesto entra en el torrente sanguíneo directamente desde la boca.

5 Las formulaciones adecuadas para una administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos o polvos; pastillas (incluyendo las llenas de líquido), pastillas masticables, multi- y nano-particulados, geles, soluciones sólidas, liposomas, películas (incluyendo muco-adhesivas), óvulos, pulverizados y formulaciones líquidas.

10 Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Dichas formulaciones se pueden emplear como cargas en cápsulas blandas o duras y, comúnmente, comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas se pueden preparar también mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, de una bolsita.

15 Los compuestos de la invención también se pueden usar en formas de dosificación en disolución rápida o desintegración rápida, tales como las descritos en "Expert Opinion in Therapeutic Patents", 11(6), 981-986 por Liang y Chen (2001).

20 Para formas de dosificación en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir del 1% en peso al 80% en peso de la forma de dosificación, más comúnmente, del 5% en peso al 60% en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos contienen generalmente un desintegrante. Los ejemplos de desintegrantes incluyen glicolato de almidón de sodio, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. Generalmente, el desintegrante comprenderá de 1% en peso al 25% en peso, preferentemente, de 5% en peso al 20% en peso de la forma de dosificación.

25 Los aglutinantes se usan generalmente para conferir cualidades cohesivas a una formulación en comprimidos. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidratada, monohidratada secada por pulverización, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidratado.

30 Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos, tales como lauril sulfato de sodio y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender de 0,2% en peso al 5% en peso del comprimido, y los agentes de deslizamiento pueden comprender de 0,2% en peso al 1% en peso del comprimido.

35 Los comprimidos también contienen generalmente lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearil fumarato de sodio y mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato de sodio. Los lubricantes comprenden generalmente del 0,25% en peso al 10% en peso, preferentemente, del 0,5% en peso al 3% en peso del comprimido.

40 Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes enmascaradores del sabor.

Los ejemplos de comprimidos contienen hasta aproximadamente el 80% de fármaco, del aproximadamente 10% en peso al aproximadamente 90% en peso de aglutinante, del aproximadamente 0% en peso al aproximadamente 85% en peso de diluyente, del aproximadamente 2% en peso al aproximadamente 10% en peso de desintegrante y del aproximadamente 0,25% en peso al aproximadamente 10% en peso de lubricante.

45 Las mezclas de los comprimidos se pueden comprimir directamente o con rodillo para formar los comprimidos. Alternativamente, las mezclas de los comprimidos o parte de las mezclas se pueden granular en húmedo, en seco o en fusión, espesarse por fusión o extruirse antes de formar los comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar revestida o no revestida; incluso puede estar encapsulada.

50 La formulación de los comprimidos se describe en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", por H. Lieberman y L. Lachman, Marcel Dekker, NY, NY, 1980 (ISBN 0-8247-6918-X).

Las formulaciones sólidas para una administración oral se pueden formular para una liberación inmediata y/o controlada modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Las formulaciones de liberación modificada adecuada para los objetivos de la invención se describen en la patente estadounidense n.º 6.106.864. En Verma *et al.*, "Pharmaceutical Technology on-line", 25 (2), 1-14 (2001), se encuentran los detalles de otras tecnologías de liberación adecuada, tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y revestidas. El uso de goma de mascar para conseguir una liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298.

#### ADMINISTRACIÓN PARENTERAL

Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo, o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores de agujas (incluyendo microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales son comúnmente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, hidratos de carbono y agentes de tamponamiento (preferentemente, a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, se pueden formular más adecuadamente en forma de una solución estéril no acuosa o en forma seca en polvo para usarse junto con un vehículo adecuado, tal como agua estéril libre de pirógenos.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, se puede realizar fácilmente mediante técnicas farmacéuticas estándar ampliamente conocidas por los expertos en la técnica.

La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de soluciones parenterales se puede aumentar mediante el uso de técnicas de formulación adecuadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad. Las formulaciones para administrarse mediante inyección sin aguja comprenden un compuesto de la invención en forma de polvo en combinación con un vehículo adecuado, tal como agua estéril libre de pirógenos.

Las formulaciones para la administración parenteral se pueden formular para una liberación inmediata y/o controlada modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. Así pues, los compuestos de la invención se pueden formular en forma de un líquido sólido, semisólido o tixotrópico para la administración como un depósito implantado, proporcionando una liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de dichas formulaciones incluyen stents revestidos de fármaco y microesferas de PGLA.

#### ADMINISTRACIÓN TÓPICA

Los compuestos de la invención se pueden administrar también tópicamente sobre la piel o mucosa, es decir, por vía dérmica o transdérmica. Las formulaciones más comunes para tal efecto incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los vehículos más comunes incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar potenciadores de la penetración (véase, por ejemplo, *J. Pharm Sci.*, 88 (10), 955-958 por Finin y Morgan (octubre 1999)).

Otros medios de administración tópica incluyen la administración mediante electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microagujas o sin aguja (por ejemplo, Powderject®, Bioject®, etc).

Las formulaciones para la administración tópica se pueden formular para una liberación inmediata y/o controlada modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

#### ADMINISTRACIÓN INHALADA/INTRNASAL

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía intranasal o por inhalación, comúnmente, en forma de un polvo seco (bien solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como un componente de partículas mixtas, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos tales como la fosfatidilcolina) desde un inhalador de polvo seco o como un pulverizado en aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente, un atomizador usando electrohidrodinámica para producir una fina niebla) o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosán o ciclodextrina.

El recipiente presurizado, la bomba, el pulverizador, el atomizador o el nebulizador contiene una solución o suspensión del/de los compuesto/s de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o prolongar la liberación del agente activo, uno o varios propulsores como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

5 Antes de su uso en un polvo seco o formulación en suspensión, el producto farmacológico se microniza a un tamaño adecuado para su administración por inhalación (comúnmente, menos de 5 micrómetros). Esto se puede realizar mediante cualquier procedimiento de trituración apropiado, tal como molienda de chorro en espiral, molienda en chorro sobre lecho fluido, procesamiento de fluidos supercríticos para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión, o secado por pulverización.

10 Las cápsulas (por ejemplo, de gelatina o HPMC), ampollas y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para que contengan una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador de rendimiento, tales como l-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o estar en forma del monohidrato, prefiriéndose esta última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

15 Una formulación en solución adecuada para su uso en un atomizador usando electrohidrodinámica para producir una niebla fina puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por accionamiento, pudiendo variar el volumen de accionamiento de 1 µl a 100 µl. Una formulación común puede comprender un compuesto de fórmula (I), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro de sodio. Los disolventes alternativos que se pueden usar en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Se pueden añadir aromatizantes adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica, a las formulaciones de la invención destinadas a una administración inhalada/intranasal.

20 Las formulaciones para una administración mediante inhalación/intranasal se pueden formular para una liberación inmediata y/o controlada modificada usando, por ejemplo, poli(DL-láctico-ácido coglicólico (PGLA). Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

25 En el caso de los inhaladores de polvo seco y aerosoles, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que proporciona una cantidad medida. Las unidades según la invención se disponen comúnmente para administrar una dosis medida o un "puff" que contiene de 1 µg a 10 mg del compuesto de fórmula (I). La dosis diaria total estará comúnmente en el intervalo de 1 µg a 10 mg, pudiéndose administrar en una dosis única o, más generalmente, como dosis divididas a lo largo del día.

#### ADMINISTRACIÓN RECTAL/INTRAVAGINAL

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de un supositorio, pesario o enema. La manteca de cacao es una base tradicional para supositorios, pero se pueden usar diversas alternativas según sea apropiado.

30 Las formulaciones para una administración rectal/vaginal se pueden formular para una liberación inmediata y/o controlada modificada. Las formulaciones para una administración rectal/vaginal se pueden formular para una liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

#### OTRAS TECNOLOGÍAS

35 Los compuestos de la invención se pueden combinar con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y sus derivados adecuados o polímeros que contengan polietilenglicol, con el fin de mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para su uso en cualquiera de los modos de administración anteriormente mencionados.

40 En general, se encuentran útiles, por ejemplo, los complejos de fármaco-ciclodextrina para la mayoría de formas de dosificación y vías de administración. Se pueden usar tanto complejos de inclusión como de no inclusión. Como alternativa a la complejación directa con el fármaco, se puede usar ciclodextrina como aditivo auxiliar, es decir, como vehículo, diluyente o solubilizante. Para estos fines, las más comúnmente usadas son las alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas, cuyos ejemplos se pueden encontrar en las solicitudes de patente internacionales n.º WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

#### DOSIFICACIÓN

45 Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención está comúnmente en el intervalo de 0,1 mg a 3.000 mg, preferentemente, de 1 mg a 500 mg, dependiendo, por supuesto, del modo de administración. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de 0,1 mg a 3.000 mg, preferentemente, de 1 mg a 500 mg, mientras que una dosis intravenosa puede requerir únicamente de 0,1 mg a 1.000 mg, preferentemente, de 0,1 mg a 300 mg. La dosis diaria total se puede administrar en dosis únicas o divididas.

50 Estas dosis se basan en un sujeto humano medio con un peso de aproximadamente 65 kg a 70 kg. El médico podrá determinar fácilmente las dosis para los sujetos cuyo peso se encuentre en este intervalo, tales como los lactantes y ancianos.

Para evitar dudas, las referencias realizadas en la presente memoria a "tratamiento" incluyen tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

Se puede combinar ventajosamente un antagonista de VR1 con otro compuesto farmacológicamente activo, o con dos o más de otros compuestos farmacológicamente activos, en particular, en el tratamiento del dolor. Por ejemplo, un antagonista de VR1, particularmente, un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable, como se ha definido anteriormente, se puede administrar simultáneamente, secuencialmente o por separado en combinación con uno o más agentes seleccionados entre:

- 5 • un analgésico opioide, p. ej., morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levalorfano, metadona, meperidina, fentanil, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxicodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmeveno, nalorfina, la naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina o pentazocina;
- 10 • un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), p. ej., aspirina, diclofenac, diflusal, etodolac, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolac, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindac, tolmetina o zomepirac;
- 15 • un sedante barbitúrico, p. ej., amobarbital, aprobarbital, butabarbital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobartital, secobarbital, talbutal, teamilal o tiopental;
- una benzodiazepina que tenga una acción sedante, p. ej., clordiazepóxido, clorzepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam;
- un antagonista de H<sub>1</sub> que tenga una acción sedante, p. ej., difenhidramina, pirilamina, prometazina, clorfeniramina o clorciclizina;
- un sedante, tal como glutetimida, meprobamato, metacualona o dicloralfenazona;
- 20 • un relajante del músculo esquelético, p. ej., baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol o orfenadina;
- un antagonista del receptor de NMDA, p. ej., dextrometorfano ((+)-3-hidroxi-*N*-metilmorfinano) o su metabolito dextrorfano ((+)-3-hidroxi-*N*-metilmorfinano), ketamina, memantina, pirroloquinolina quinina, ácido *cis*-4-(fosfonometil)-2-piperidinocarboxílico, budipina, ES-3231 (MorphiDex®, una formulación de combinación de morfina y dextrometorfano), topiramato, neramexano o perzinfotel incluyendo un antagonista de NR2B, p. ej., ifenprodil, traxoprodil o (-)-(*R*)-6-[2-[4-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-1-hidroxietil]-3,4-dihidro-2(1*H*)-quinolinona;
- 25 • un alfa-adrenérgico, p. ej., doxazosina, tamsulosina, clonidina, guanfacina, dexmetatomidina, modafinil o 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metano-sulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina;
- 30 • un antidepresivo tricíclico, p. ej., desipramina, imipramina, amitriptilina o nortriptilina;
- un anticonvulsivo, p. ej., carbamazepina, lamotrigina, topiramato o valproato;
- un antagonista de taquiquinina (NK), en particular un antagonista de NK-3, NK-2 o NK-1, p.ej., ( $\alpha R,9R$ )-7-[3,5-bis(trifluorometil)encil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7*H*-[1,4]diazocino[2,1-*g*][1,7]-n aftiridina-6-13-diona (TAK-637), 5-[[2(*R*,3*S*)-2-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]-metil]-1,2-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on a (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant o 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]-metilamino]-2-fenilpiperidina (2*S*,3*S*);
- 35 • un antagonista muscarínico, p.ej., oxibutinina, tolterodina, propiverina, cloruro de tropsiuo, darifenacina, solifenacina, temiverina e ipratropio;
- 40 • un inhibidor selectivo de COX-2, p.ej., celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib o lumiracoxib;
- un analgésico de alquitrán de hulla, en particular, paracetamol;
- un neuroléptico tal como el droperidol, clorpromazina, haloperidol, perfenazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, flufenazina, clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, quetiapina, sertindol, aripiprazol, sonopiprazol, blonanserina, iloperidona, perospirona, racloprida, zotepina, bifeprunox, asenapina, lurasidona, amisulprida, balaperidona, palindore, eplivanserina, osanetant, rimonabant, meclinetant, Miraxion® o sarizotán;
- 45 • un agonista del receptor vaniloide (p.ej., resineratoxina) o antagonista (p.ej., capsazepina);
- un beta-adrenérgico tal como el propranolol;
- 50 • un anestésico local tal como mexiletina;
- un corticoide tal como dexametasona;
- un agonista o antagonista del receptor 5-HT, en particular, un agonista de 5-HT<sub>1B/1D</sub> tal como eletriptán, sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán o rizatriptán;
- un antagonista del receptor 5-HT<sub>2A</sub> tal como el *R*(+)-alfa-(2,3-dimetoxifenil)-1-[2-(4-fluorofeniletil)]-4-piperidinmetanol (MDL-100907);
- 55 • un analgésico colinérgico (nicotínico), tal como isproniclina (TC-1734), (*E*)-*N*-metil-4-(3-piridinil)-3-buten-1-amina (RJR-2403), (*R*)-5-(2-azetidilmetoxi)-2-cloropiridina (ABT-594) o nicotina;
- Tramadol®;
- un inhibidor de PDEV, tal como 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinil-sulfonil)fenil]-1-metil-3-*n*-propil-1,6-dihidro-7*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-ona (sildenafil), (6*R*,12*aR*)-2,3,6,7,12,12*a*-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)-pirazino[2',1':6,1]-pirido[3,4-*b*]indol-1,4-dion a (IC-351 o tadalafilo), 2-[2-etoxi-5-(4-etil-piperazin-1-il-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafil),
- 60

- 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona,  
 5-(5-acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona,  
 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]  
 pirimidin-7-ona,  
 4-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidina-5-  
 5 carboxamida,  
 3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-propoxi-ben-  
 ceno-sulfonamida;
- un ligando alfa-2-delta tal como gabapentina, pregabalina, 3-metilgabapentina,  
 10 ácido (1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ )(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético,  
 ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-heptanoico,  
 ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-heptanoico,  
 ácido (3S, 5R)-3-amino-5-metil-octanoico,  
 (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)prolina,  
 (2S, 4S)-4-(3-fluorobencil)prolina,  
 15 ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético,  
 3-(1-aminometil-ciclohexilmetil)-4H-[1, 2,4]oxadiazol-5-ona,  
 C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptilo]-metilamina,  
 ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético,  
 20 ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-octanoico,  
 ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanoico,  
 ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico,  
 (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-heptanoico,  
 ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-octanoico,  
 25 ácido (2S)-2-amino-4-etil-2-metilhexanoico y  
 ácido (2S)-2-aminometil-5-etil-heptanoico;
  - un cannabinoide;
  - un antagonista del receptor del glutamato metabotrópico de subtipo 1 (mGluR1);
  - un inhibidor de la reabsorción de la serotonina tal como la sertralina, desmetilsertralina de metabolito de sertralina,  
 30 fluoxetina, norfluoxetina (metabolito de desmetilo de fluoxetina), fluvoxamina, paroxetina, citalopram,  
 desmetilcitalopram de metabolito de citalopram, escitalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina,  
 cianodotiepina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina y trazodona;
  - un inhibidor de la reabsorción de la noradrenalina (norepinefrina) tal como maprotilina, lofepramina, mirtazepina,  
 35 oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropión, hidroxibupropión de metabolito de bupropión,  
 nomifensina y viloxazina (Vivalan®), especialmente, un inhibidor selectivo de la reabsorción de la noradrenalina  
 tal como reboxetina, en particular, (S,S)-reboxetina;
  - un inhibidor de la reabsorción dual de serotonina-noradrenalina tal como la venlafaxina, O-desmetilvenlafaxina de  
 metabolito de venlafaxina, clomipramina, desmetilclomipramina de metabolito de clomipramina, duloxetina,  
 milnaciprán e imipramina;
  - un inhibidor de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) tal como  
 40 S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-L-hornocisteína,  
 S-[2-[(1-iminoetil)-amino]etil]-4,4-dioxo-L-cisteína,  
 S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-2-metil-L-cisteína,  
 ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico,  
 45 ácido 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)-butil]tio]-5-cloro-3-piridincarbonitrilo];  
 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)-butil]tio]-4-clorobenzonitrilo],  
 (2S,4R)-2-amino-4-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]tio]-5-tiazolebutanol,  
 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butilo]tio]-6-(trifluorometil)-3-piridincarbonitrilo],  
 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-clorobenzonitrilo],  
 50 N-[4-[2-(3-clorobencilamino)etil]fenil]tiofeno-2-carboxamida o guanidinoetildisulfuro;
  - un inhibidor de la acetilcolinesterasa tal como donepezil;
  - un antagonista de la prostaglandina E<sub>2</sub> subtipo 4 (EP4), tal como  
 N-[(2-[4-(2-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)fenil]etil)amino)-carbonil]-4-metilbencenosulfonamida o  
 ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoico;
  - un antagonista de leucotrieno B<sub>4</sub> tal como  
 55 ácido 1-(3-bifenil-4-ilmetil-4-hidroxi-croman-7-il)-ciclopentanocarboxílico (CP-105696),  
 ácido 5-[2-(2-carboxietil)-3-[6-(4-metoxifenil)-5E-hexenil]oxifenoxi]-valérico (ONO-4057) o DPC 11870,
  - un inhibidor de la 5-lipoxigenasa tal como zileuton,  
 6-[3-fluoro-5-[4-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-il]fenoxi-metil]-1-metil-2-quinolona (ZD-2138), o  
 60 2,3,5-trimetil-6-(3-piridilmetil)-1,4-benzoquinona (CV-6504);
  - un bloqueador de los canales del sodio tal como lidocaína;
  - un antagonista de 5-HT<sub>3</sub> tal como ondansetrón,

y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En tanto en cuanto sea deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, con el fin de tratar una determinada enfermedad o afección, pertenece al alcance de la presente invención combinar convenientemente dos o más composiciones farmacéuticas, conteniendo al menos una de ellas un compuesto según la invención, en forma de un kit adecuado para la administración conjunta de las composiciones.

- 5 Así pues, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (I) según la invención, y medios para conservar por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, botella dividida o un paquete de papel de aluminio dividido. Un ejemplo de dicho kit es el envase familiar en ampollas usado para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

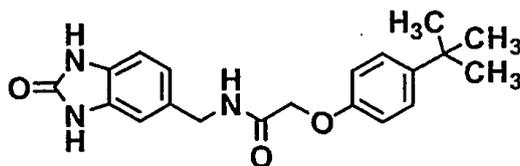
- 10 El kit de la invención es particularmente adecuado para la administración de diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para la administración de las composiciones separadas a intervalos de dosificación diferentes o para titular las composiciones separadas entre sí. Para facilitar su uso, el kit comprende comúnmente instrucciones de administración y puede estar provisto de una ayuda nemotécnica.

### Ejemplos

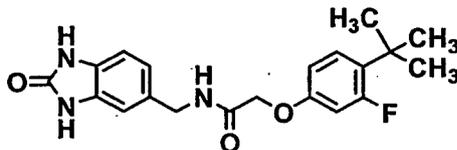
- 15 La invención se ilustra en los siguientes ejemplos no restrictivos en los que, a menos que se indique lo contrario: todas las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, es decir, en el intervalo de 18-25°C; la evaporación del disolvente se llevó a cabo usando un rotavapor a presión reducida con una temperatura del baño de hasta 60°C; las reacciones se monitorizaron mediante cromatografía de capa fina (CCF) y los tiempos de reacción se ofrecieron únicamente a modo ilustrativo; los puntos de fusión (pf) ofrecidos están sin corregir (se puede producir polimorfismo en diferentes puntos de fusión); la estructura y la pureza de todos los compuestos aislados se garantizó mediante al menos una de las siguientes técnicas: CCF (placas de CCF prerrevestidas con gel de sílice Merck 60 F<sub>254</sub>), espectrometría de masas, espectros de resonancia magnética nuclear (RMN), espectros de absorción del infrarrojo (IR) o microanálisis. Los rendimientos se ofrecen únicamente con fines ilustrativos. La cromatografía en columna por desorción súbita se realizó usando gel de sílice Merck 60 (mallas ASTM 230-400) o sílice unido a amino Fuji Silysia (Chromatorex, 30-50µM) o sílice unido a amino Biotage (35-75µm, PK-NH) o sílice Biotage (32-63µm, KP-Sil). La purificación mediante CLAR se realizó con los siguientes aparatos y condiciones. Aparato: sistema de CLAR preparativa de UV, Waters (Columna: XTerra MS C18, 5 µm, 19 x 50 mm o 30 x 50 mm), Detector: UV 254 nm; Condiciones: CH<sub>3</sub>CN/solución acuosa de HCOOH al 0,05% o CH<sub>3</sub>CN/solución acuosa de NH<sub>3</sub> al 0,01%; 20 ml/min (19 x 50 mm) o 40 ml/min (30 x 50 mm) a temperatura ambiente. El aparato de microondas usado en la reacción fue un optimizador Emrys (Personal chemistry). La rotación óptica se midió con el P-1020 (Jasco). Los datos de espectros de masas de baja resolución (IE) se obtuvieron en un espectrómetro de masas Integrity (Waters). Los datos de espectros de masas de baja resolución (IES) se obtuvieron en un espectrómetro de masas ZMD (Micromass). Los datos de RMN se determinaron a 270 MHz (espectrómetro JEOL JNMLA270) o 300 MHz (espectrómetro JEOL JNMLA300) usando cloroformo deuterado (D al 99,8%) o DMSO (D al 99,9%) como disolvente a menos que se indique lo contrario, en relación con tetrametilsilano (TMS) como patrón interno en partes por millón (ppm); las abreviaturas convencionales usadas fueron: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, quint = quintuplete, m = multiplete, sa = señal ancha, etc. Los espectros de IR se midieron mediante un espectrómetro de infrarrojos Shimadzu (IR-470). Los símbolos químicos tienen sus significados habituales; p.e. (punto de ebullición), p.f. (punto de fusión), l (litros/s), ml (mililitros/s), g (gramos/s), mg (miligramo/s), mol (moles), mmol (milimoles), eq. (equivalente/s), cuant., (rendimiento cuantitativo), sat. (saturad/a), ac. (acuoso/a). En los siguientes ejemplos, el término "el compuesto del Ejemplo XX" significa el compuesto del título del Ejemplo XX.

### Ejemplo 1

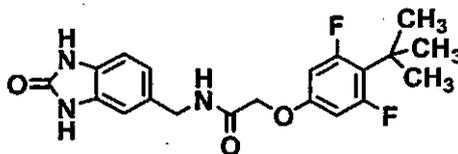
#### 2-(4-*terc*-butilfenoxi)-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)metil]acetamida



- 45 Se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas una mezcla de ácido (4-*terc*-butilfenoxi)acético (312 mg, 1,50 mmol), 5-(2-aminometil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (360 mg, 1,80 mmol, WO2004/108133), EDC (431 mg, 2,25 mmol), trietilamina (506 mg, 5,00 mmol) y DMAP (46 mg, 0,38 mmol) en DMF (15 ml). La reacción se diluyó con EtOAc/tolueno (8:1) y se lavó la capa orgánica con solución acuosa de ácido clorhídrico 2N (x1), solución acuosa de hidróxido de sodio 2N (x 1), agua (x 2) y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío, dando un producto bruto, que se recristalizó en MeOH, dando el compuesto del título (58 mg, rendimiento del 11%) en forma de un sólido de color marrón pálido. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,25 (9H, s), 4,26-4,33 (2H, m), 4,48 (2H, s), 6,80-6,92 (5H, m), 7,26-7,34 (2H, m), 8,52-8,61 (1H, m), 10,5-10,6 (2H, m). EM (IES) *m/z* 354 (M+H)<sup>+</sup>. *m/z* 352 (M-H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 2****2-(4-*terc*-butil-3-fluorofenoxi)-*N*-[(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-5-il)metil]acetamida**

5 A una solución de ácido (4-*terc*-butil-3-fluorofenoxi)acético (112 mg, 0,5 mmol) en DCM (20 ml), se añadió cloruro de oxalilo (0,2 ml) y DMAP (5 mg) a temperatura ambiente. Después, se agitó la mezcla durante 1 hora, se eliminó la cantidad en exceso de cloruro de oxalilo y DCM bajo presión reducida. A una solución de 5-(2-aminometil)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (81,9 mg, 0,5 mmol) en DCM (10 ml), se añadió la solución de DCM (5 ml) de la mezcla de reacción y trietilamina (2 ml) a 0°C, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se dividió la reacción entre solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y EtOAc, y se separó la capa orgánica y se secó sobre sulfato de sodio. Después, la filtración y la evaporación dieron el residuo bruto que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (9:1), dando el compuesto del título como un sólido blanco (19 mg, 10%). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,30 (9H, s), 4,29 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,52 (2H, s), 6,56 (1H, m), 6,74-6,87 (4H, m), 7,23-7,26 (1H, m), 8,63 (1H, sa), 10,58 (2H, sa). EM (IES) *m/z* 371 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 3****15 2-(4-*terc*-butil-3,5-difluorofenoxi)-*N*-[(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-5-il)metil]acetamida**

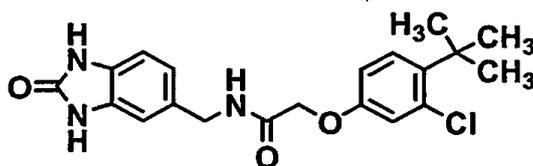
20 El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Ejemplo 2, usando 5-(2-aminometil)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona y ácido (4-*terc*-butil-3,5-difluorofenoxi)acético (3A, véase la síntesis más adelante) como materiales iniciales, y el disolvente apropiado como se describe en el Esquema 1. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,36 (9H, s), 4,29 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,54 (2H, s), 6,61-6,66 (2H, m), 6,83-6,87 (3H, m), 8,62 (1H, sa), 10,57 (2H, sa). EM (IES) *m/z* 390 (M+H)<sup>+</sup>.

**3A) ácido (4-*terc*-butil-3,5-difluorofenoxi)acético**

25 A una suspensión de tetracloruro de circonio (1,17 g, 5 mmol) en DCM (10 ml) se añadió *terc*-butilmetiléter (0,44 g, 5 mmol) a 0°C. Después de agitar durante 30 minutos a 0°C, se introdujo 3,5-difluorofenol (0,65 g, 5 mmol) en DCM y se agitó la mezcla durante 8 horas a 60°C. Se detuvo la reacción con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, tras lo que se añadió DCM. Entonces, se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío, dando el residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo la columna con hexano/EtOAc (20:1 a 4:1), proporcionando 4-*terc*-butil-3,5-difluorofenol en forma de un aceite incoloro (293 mg, 31%). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,42 (9H, t, J = 2,2 Hz), 5,22 (1H, sa), 6,32 (2H, d, J = 11,9 Hz).

30 A una suspensión de hidruro de sodio (75 mg, 1,9 mmol) en THF (5 ml), se añadió 4-*terc*-butil-3,5-difluorofenol (290 mg, 1,6 mmol) a 0°C, tras lo que se agitó durante 30 minutos. Entonces, se añadió bromoacetato de *terc*-butilo (370 mg, 1,9 mmol) y se sometió la mezcla a reflujo a 90°C durante 1 hora. Se detuvo la reacción con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo el producto con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Entonces, la filtración, la evaporación y la purificación a través de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (20:1 a 4:1) dio el (4-*terc*-butil-3,5-difluorofenoxi)acetato de *terc*-butilo (403 mg, 86%). Se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente la solución en DCM (2,0 ml) de (4-*terc*-butil-3,5-difluorofenoxi)acetato de *terc*-butilo (400 mg, 1,34 mmol) y TFA (2,0 ml). La evaporación dio el residuo que se trituró con hexano, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (253 mg, 77%). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,42 (9H, t, J = 2,2 Hz), 4,63 (2H, s), 6,39 (2H, d, J = 12,1 Hz). EM (IES) *m/z* 243 (M-H)<sup>-</sup>.

**40 Ejemplo 4****2-(4-*terc*-butil-3-clorofenoxi)-*N*-[(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-5-il)metil]acetamida**



#### 4A) ácido (4-*terc*-butil-3-clorofenoxi)acético

5 A una suspensión de carbonato de potasio (994 mg, 7,2 mmol) y 4-*terc*-butil-3-clorofenol (440 mg, 2,4 mmol) en acetona (5 ml), se añadió bromoacetato de *t*-butilo (370 mg, 1,9 mmol) y se sometió la mezcla a reflujo a 60°C durante 14 horas. Se filtró el carbonato de potasio, se evaporó y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (20:1 a 10:1), proporcionando el (4-*terc*-butil-3-clorofenoxi)acetato de *terc*-butilo (720 mg, 100%). Se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente la mezcla de (4-*terc*-butil-3-clorofenoxi)acetato de *terc*-butilo (720 mg, 2,4 mmol), TFA (2,0 ml), DCM (2,0 ml). Tras concentrar al vacío, se trituró el residuo con hexano, proporcionando el compuesto del título (582 mg, 100%) en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,45 (9H, s), 4,67 (2H, s), 6,76 (1H, dd, J = 2,6; 8,6 Hz), 6,96 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8,6 Hz).

#### 4B) 2-(4-*terc*-butil-3-clorofenoxi)-*N*-[(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-5-il)metil]acetamida

15 A una solución en THF (3,0 ml) del compuesto de 4A (109 mg, 0,45 mmol), se añadió CDI (73 mg, 0,45 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 2 horas, tras lo que se agitó durante 10 horas más tras la inyección de trietilamina (0,3 ml) y el compuesto de amina del Ejemplo 1 (156 mg, 0,5 mmol). Se retiró el precipitado resultante mediante filtración, seguida de una evaporación a presión reducida, dando el residuo bruto que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (9:1), dando el compuesto del título como un sólido blanco (19 mg, 11%). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,40 (9H, s), 4,29 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,53 (2H, s), 6,78-6,92 (4H, m), 7,01 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,61 (1H, ta, J = 6,6 Hz), 10,55 (1H, sa), 10,57 (1H, sa). EM (IES) *m/z* 388 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplos 5, 6, 7, 8, 9 y 10

Los compuestos de los Ejemplos 5 a 10 se prepararon mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 4 usando los siguientes materiales iniciales y el disolvente apropiado como se describe en el Esquema 1.

#### Materiales iniciales:

25 Ejemplo 5: Compuesto del Ejemplo 5A (véase más adelante) y el compuesto de ácido del Ejemplo 1;  
Ejemplo 6: Compuesto del Ejemplo 5A y el Compuesto del Ejemplo 3A;  
Ejemplo 7: Compuesto del Ejemplo 5A y el Compuesto del Ejemplo 4B;  
Ejemplo 8: Compuesto del Ejemplo 8A (véase más adelante) y el Compuesto del Ejemplo 4B;  
30 Ejemplo 9: 5-(aminometil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, clorhidrato (disponible comercialmente) y el Compuesto del Ejemplo 4B;  
Ejemplo 10: Compuesto del Ejemplo 10A (véase más adelante) y el Compuesto del Ejemplo 4B.

#### 5A) 5-(Aminometil)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona, clorhidrato

35 Se trató la suspensión de 1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-5-carbonitrilo (1,84 g, 10,6 mmol) en MeOH (30 ml) y solución acuosa de HCl al 38% (5,0 ml) con Pd-C al 10% (500 mg), y se agitó la mezcla durante 50 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno (392,27 kPa). Tras filtrar para eliminar el Pd-C, se evaporó el filtrado, dando el residuo bruto, que se disolvió en HCl EtOAc/solución acuosa de HCl al 38%/agua (30:1:30). Tras lavar la fase acuosa con acetato de etilo, se retiró el agua bajo presión reducida, tras lo que se recristalizó en DCM-MeOH, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa oscuro (1,45 g, 64%). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,27 (3H, s), 3,99 (2H, m), 6,90 (3H, m), 8,42 (2H, sa), 11,1 (1H, s). ES (IES) *m/z* 179 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 8A) 6-(aminometil)-1-metil-3-dihidro-2*H*-benzimidazol-2-ona, clorhidrato

45 Se trató un metilamino-4-nitrobenzonitrilo (2,91 g, 16,4 mmol, *Journal of Medicinal Chemistry* (2001), 44 (17), 2753-2771) con una solución de borohidruro-THF (solución en THF 1M, 65,6 ml) y se agitó la mezcla durante 3 horas a 0°C. Tras la adición de MeOH, se dividió la mezcla con agua y EtOAc. Se extrajo el producto bruto con EtOAc y se lavó la capa orgánica con agua y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Entonces, la filtración y la evaporación dieron el aceite de color amarillo, que se usó para la siguiente reacción sin purificación. Se disolvió el residuo en 1,4-dioxano (10 ml) y luego se añadió 2 [({*terc*-butoxicarbonil)oxi]imino]-2-fenilacetoneitrilo (3,13 g, 12,7 mmol). Tras agitar durante 14 horas a temperatura ambiente, se concentró el residuo al vacío tras lo que se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (20:1), dando [(3-metilamino-4-nitrofenil)metil]carbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color amarillo (864 mg, 19%). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,47 (9H, s), 3,02 (3H, d, J = 5,3 Hz), 4,31

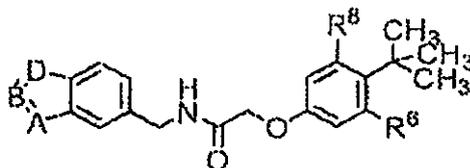
(2H, d, J = 5,9 Hz), 4,96 (1H, s), 6,56 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,73 (1H, s), 8,08 (1H, sa), 8,14 (1H, d, J = 8,6 Hz). EM (IES)  $m/z$  282 (M-H)<sup>+</sup>.

5 A una suspensión de [(3-metilamino-4-nitrofenil)metil]carbamato de *terc*-butilo (864 mg, 3,07 mmol) y Pd-C al 10% (100 mg) en THF, se cargó hidrógeno cuidadosamente. Después de agitar durante 6 horas a temperatura ambiente, se recargó la reacción con nitrógeno. Después, la filtración y la evaporación dio el residuo, que se usó para una reacción adicional sin purificación. A la solución en THF de lo anterior, se añadió CDI (597 mg, 3,68 mmol) y se agitó la mezcla durante 4 horas a temperatura ambiente. Tras la evaporación y la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (15:1) se obtuvo  
10 [(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-5-il)metil]carbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido blanco (658 mg, 77%). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,47 (9H, s), 4,35 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,92 (2H, sa), 6,86-7,10 (3H, m), 9,73 (1 H, sa). EM (IES)  $m/z$  278 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Se agitó una mezcla de [(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-5-il)metil]carbamato de *terc*-butilo (658 mg, 2,37 mmol) y cloruro de hidrógeno al 10%-MeOH durante 2 horas a temperatura ambiente. Se recogió el precipitado formado y se lavó con DCM, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (436 mg, 86%). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,28 (3H, s), 3,73 (2H, sa), 7,01 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,12 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,28 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,03-8,67 (3H, m), 11,02 (1H, s). EM (IES)  $m/z$  176 (M-H)<sup>+</sup>.

#### 10A) 6-(aminometil)-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona, ácido trifluorometanosulfónico

20 A una solución en TFA de 2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carbonitrilo (500 mg, 3,13 mmol), se añadió Ni Raney (50 mg) y se agitó la mezcla durante 10 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno (392,27 kPa). Después de la filtración, se lavó el sólido recogido con MeOH-DCM y se concentró. Se disolvió el residuo en una pequeña cantidad de metanol y se recrystalizó con acetonitrilo, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (86 mg, 9%). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 4,04 (2H, s), 7,15 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,40 (1H, s), 8,20 (1H, sa). EM (IES)  $m/z$  163 (M-H)<sup>+</sup>.



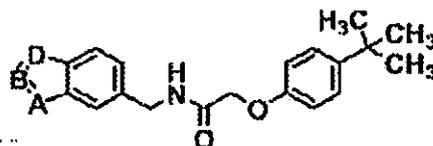
| Ej. | Nombre del compuesto Datos físicos  | D=B=A<br>R <sup>6</sup> /R <sup>8</sup> |
|-----|---|---|
| 5   | <u>2-(4-<i>terc</i>-butilfenoxi)-N-[(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-5-il)metil]acetamida</u><br>RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ): δ 1,29 (9H, s), 3,41 (3H, s), 4,44-4,65 (2H, m), 4,54 (2H, s), 6,85 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,88-7,11 (4H, m), 7,32 (2H, d, J = 8,9 Hz), 9,51 (1H, sa). EM (IES) <i>m/z</i> 368 (M+H) <sup>+</sup> . Sólido blanco (110 mg, 60%)   | N(CH <sub>3</sub> )-C(O)-NH H/H         |
| 6   | <u>2-(4-<i>terc</i>-butil-3,5-difluorofenoxi)-N-[(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-5-il)metil]acetamida</u><br>RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ): δ 1,41 (9H, t, J = 2,7 Hz), 3,43 (3H, s), 4,48 (2H, s), 4,55 (2H, d, J = 5,6 Kz), 6,39 (2H, d, J = 11,9 Hz), 6,83 (1H, sa), 6,93 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,04 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,08 (1H, s), 9,62 (1H, sa). EM (IES) <i>m/z</i> 445 (M+H) <sup>+</sup> . Sólido blanco (92 mg, 46%).                            | N(CH <sub>3</sub> )-C(O)-NH F/F         |
| 7   | <u>2-(4-<i>terc</i>-butil-3-clorofenoxi)-N-[(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-5-il)metil]acetamida</u><br>RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ): δ 1,44 (9H, s), 3,42 (3H, s), 4,52 (2H, s), 4,55 (2H, d, J = 5,9 Hz), 6,74 (1H, dd, J = 2,6, 9,2 Hz), 6,82-6,97 (3H, m), 7,04 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,08 (1H, s), 7,34 (1H, d, J = 9,3 Hz), 9,52 (1H, s). EM (IES) <i>m/z</i> 402 (M+H) <sup>+</sup> . Sólido blanco (41 mg, 20%).                                     | N(CH <sub>3</sub> )-C(O)-NH Cl/R        |
| 8   | <u>2-(3-cloro-4-<i>terc</i>-butilfenoxi)-N-[(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-5-il)metil]acetamida</u><br>RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ): δ 1,44 (9H, s), 3,40 (3H, s), 4,53 (2H, s), 4,58 (2H, d, J = 6,0 Hz), 6,74 (1H, dd, J = 3,3; 9,2 Hz), 6,85-7,11 (5H, m), 7,34 (1H, d, J = 8,6 Hz), 9,69 (1H, sa). EM (IES) <i>m/z</i> 402 (M+H) <sup>+</sup> . Sólido blanco (133 mg, 66%)  | NH-C(O)-N(CH <sub>3</sub> ) Cl/H        |
| 9   | <u>2-(3-cloro-4-<i>terc</i>-butilfenoxi)-N-[(2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-indol-5-il)metil]acetamida</u><br>RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ): δ 1,44 (9H, s), 3,52 (2H, s), 4,50 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,52 (2H, s), 6,74 (1H, dd, J = 2,6; 8,6 Hz), 6,84 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,86 (1H, sa), 6,94 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,15 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,18 (1H, s), 7,35 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,39 (1H, sa). EM (IES) <i>m/z</i> 387 (M+H) <sup>+</sup> . Sólido blanco (82,1 mg, 47%). | NH-C(O)-CH <sub>2</sub> Cl/H            |

(continuación)

| Ej. | Nombre del compuesto Datos físicos   | D=B=A<br>R8/R8 |
|-----|--|----------------|
| 10  | <u>2-(3-cloro-4-<i>terc</i>-butilfenoxi)-N-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)metil]acetamida</u><br><br>RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 1,46 (9H, s), 4,55 (2H, s), 4,56 (2H, d, J = 5,9 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 8,6 Hz), 6,96 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,99 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,09 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,14 (1H, s), 7,36, (1H, d, J = 9,3 Hz), 9,02 (1H, sa). EM (IES) $m/z$ 389 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . Sólido blanco (64,4 mg, 66%). | NH-C(O)-O Cl/H |

**Ejemplo 12**

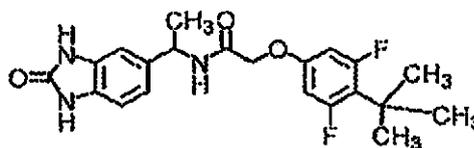
- 5 Los compuestos del Ejemplo 12 se prepararon mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 1, usando los materiales iniciales apropiados y el disolvente apropiado según lo descrito en el Esquema 1.



| Ej n.º | Nombre del compuesto Datos físicos   | A=B=D   |
|--------|--|---------|
| 12     | <u>N-(1H-benzimidazol-5-ilmetil)-2-(4-<i>terc</i>-butilfenoxi)acetamida</u><br><br>RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 1,25 (9H, s), 4,40-4,48 (2H, m), 4,51 (2H, s), 6,85-6,93 (2H, m), 7,05-7,16 (1H, m), 7,26-7,34 (2H, m), 7,4-7,60 (2H, m), 8,18 (1H, s), 12,37 (1H, sa). EM (IES) $m/z$ 338 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . $m/z$ 336 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ . Sólido amorfo de color blanco (136 mg, 35%). | NH-CH=N |

**Ejemplo 13**

- 10 **2-(4-*terc*-Butil-3,5-difluorofenoxi)-N-[1-(12-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)]acetamida**

**13A) N-[1-(4-amino-3-nitrofenil)etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida**

- 15 A una mezcla de 1-(4-amino-3-nitrofenil)etanona (500 mg, 2,78 mmol, *J. Med. Chem.* 1998, 41, 1777-1788), 2-metilpropano-2-sulfinamida (674 mg, 5,56 mmol) en THF (25 ml), se añadió etóxido de titanio (IV) (1,75 ml, 8,34 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a 80°C durante 24 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió borohidruro de sodio (316 mg, 8,34 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 14 horas. Se detuvo la mezcla con MeOH (6 ml), se vertió en una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio (20 ml) y se extrajo con EtOAc (150 ml x 2). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se cromatógrafió el residuo en una columna de gel de sílice con hexano-acetato de etilo (1: 2) como eluyente, dando 675 mg (85%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,11 (9H, s), 1,37 (3H, d, J = 6,6 Hz), 4,33-4,24 (1H, m), 5,64 (1H, d, J = 6,6 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,40 (2H, s), 7,45 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,97 (1H, s). EM (IES)  $m/z$  286 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 284 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

**13B) N-[1-(3,4-diaminofenil)etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida**

- 25 Se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (392,27 kPa) a temperatura ambiente durante 6 horas una mezcla del compuesto del Ejemplo 13A (670 mg, 2,35 mmol) y paladio soportado sobre carbono al 10% (70 mg) en EtOH (50 ml). Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite (marca registrada). Se concentró el filtrado, dando 598 mg del compuesto del título en forma de un sólido marrón. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,22 (9H, s), 1,45 (3H, d, J = 6,6

Hz), 3,50-3,32 (4H, m), 4,45-4,37 (1H, m), 6,71-6,65 (3H, m). No se observó ninguna señal debida a NH. EM (IES)  $m/z$  256 (M+H)<sup>+</sup>.

### 13C) 2-metil-*N*-[1-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-5-il)-2-etil]propano-2-sulfonamida

5 Se sometió a reflujo durante 6 h una mezcla del compuesto del Ejemplo 13B y CDI (569 mg, 3,51 mmol) en THF-DCM (10 ml-10 ml). Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió agua (10 ml) a la mezcla. Se extrajo la mezcla con EtOAc (150 ml) y se lavó la capa orgánica con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se recristalizó el residuo en acetato de etilo, dando 430 mg (65%) del compuesto del título en forma de un sólido de color marrón pálido. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,11 (9H, s), 1,38 (3H, d, J = 7,3 Hz), 4,37-4,28 (1 H, m), 5,53 (1H, d, J = 6,6 Hz), 6,84 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,99 (1H, s), 10,54 (1H, sa), 10,60 (1 H, sa). EM (IES)  $m/z$  282 (M+H)<sup>+</sup>, 280 (M-H)<sup>-</sup>.

### 13D) Clorhidrato de 5-(1-aminoetil)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

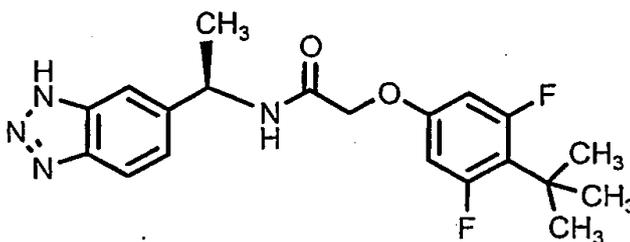
15 Se agitó una mezcla del compuesto del Ejemplo 13C (430 mg, 1,53 mmol) y clorhidrato al 10% en MeOH (10 ml) a temperatura ambiente durante 4 horas. Se concentró y se trituró la mezcla con MeOH, dando 265 mg (81%) del compuesto del título en forma de un sólido de color marrón pálido. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,50 (3H, d, J = 6,6 Hz), 4,40-4,31 (1H, m), 6,94 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,10 (1H, s), 8,38 (2H, sa), 10,74 (1H, sa), 10,83 (1H, sa). EM (IES)  $m/z$  178 (M+H)<sup>+</sup>, 176 (M-H)<sup>-</sup>.

### 13E) 2-(4-*terc*-butil-3,5-difluorofenoxi)-*N*-[1-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-5-il)etil]acetamida

20 A una mezcla del compuesto del Ejemplo 13D (57,6 mg, 0,35 mmol), el compuesto del Ejemplo 3A (75,0 mg, 0,32 mmol) en DMF (5 ml), se añadieron EDC (92,4 mg, 0,48 mmol), HOBt (65,1 mg, 0,48 mmol) y trietilamina (0,07 ml, 0,48 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 16 horas, se concentró la mezcla y se diluyó el residuo con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. Se recristalizó el producto bruto en acetato de etilo, dando un sólido blanco. Se purificó este sólido blanco con una columna (XTraMSC18, 20 mm de diámetro interno x 500 mm usando solución de ácido fórmico al 0,05% (A)/acetonitrilo (B). Gradiente (%B): 32-96). Caudal: 20 ml/min), dando un sólido blanco que fue recristalizado en EtOAc, dando 48 mg (40%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,39-1,38 (12H, m), 4,51 (2 H, s), 4,97 (1H, t, J = 7,7 Hz), 6,63-6,59 (2H, m), 6,91-6,81 (3H, m), 8,47 (1H, d, J = 7,3 Hz), 10,54 (1H, sa), 10,59 (1H, sa). EM (IES)  $m/z$  404 (M+H)<sup>+</sup>, 402 (M-H)<sup>-</sup>.

## Ejemplo 14

### *N*-[1-(1*R*)-1-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-6-il)etil]-2-(4-*terc*-butil-3,5-difluorofenoxi)acetamida



30 Se agitó durante 10 minutos a 65°C una mezcla de 1-(3,4-diaminofenil)etanona (*Indian Journal of Chemistry*, "Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry" (1985), 24B (5), 574-7, 3,6 g, 24,0 mmol.), ácido acético (5 ml, 48,0 mmol) y agua (15 ml) y se colocó la mezcla en 5°C. Tras enfriar con una solución acuosa de nitrilo de sodio (1,90 g, 27,6 mmol), se agitó la mezcla durante 1 hora a 80°C, tras lo que se enfrió hasta 5°C con agitación durante 3 horas. Se recogió el precipitado formado y se secó, dando 1-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-6-il)etanona (2,65 g, 68%). RMN de <sup>1</sup>H (270 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 2,71 (3H, s), 3,36 (1H, sa), 7,90-8,07 (2H, m), 8,69 (1H, s). EM (IES)  $m/z$  477 (M-H)<sup>-</sup>, 479 (M+H)<sup>+</sup>.

40 A una solución en THF (25 ml) de 1-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-6-il)etanona (1,85 g, 11,5 mmol), se añadieron (*R*)-(+)-2-metil-2-propanosulfonilamida (2,30 g, 18,9 mmol) y etóxido de titanio (IV) (25 ml), y se agitó la mezcla durante 24 horas a 70°C. Luego, se enfrió la mezcla hasta 0°C y se añadió borohidruro de sodio (1,5 mg, 40 mmol). Tras agitar durante 2 horas, se añadieron agua y EtOH a la mezcla con agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. La filtración y la evaporación dieron *N*-[1-(1*R*)-1-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-6-il)etil]-2-metilpropano-2-sulfonamida (EM (IES)  $m/z$  265 (M-H)<sup>-</sup>, 267 (M+H)<sup>+</sup>) que se trató con ácido clorhídrico-metanol (2,0 M, 15,0 ml) y 1,4-dioxano (15,0 ml) durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Después, se evaporó la mezcla de reacción y se añadió éter dietílico para formar un precipitado, que se recogió y se lavó con éter dietílico, dando clorhidrato de (1*R*)-1-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-il)etanamina (1,26 g, 68%) EM (IES)  $m/z$  161 (M-H)<sup>-</sup>. A una solución en DMF (10 ml) de solución de clorhidrato (1*R*)-1-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-il)etanamina (500 mg, 2,52 mmol) y el compuesto del Ejemplo 3A (614 mg, 2,52 mmol), se añadieron HBTU (1,24 g, 3,28 mmol) y trimetilamina (1,1 ml, 7,56 mmol), y se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. Se detuvo la reacción con agua y se extrajo el producto con

EtOAc. Después, la evaporación y la purificación mediante CLAR (columna: MS C 30 x 50 mm, disolvente: acetonitrilo/amonio acuoso al 0,01% eluyendo con 4 a 40) dio el compuesto del título (120 mg, 12%) en forma de un sólido blanco. El tiempo de fracción para el producto deseado fue de 5,7 minutos. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,38 (3H, s), 1,47 (3H, d, H, J = 6,6 Hz), 4,57 (2H, s), 5,12 a 5,22 (1 H, m), 6,62 (2H, d, J = 11,7 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,1 Mz), 7,80 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,66 (1H, d, J = 8,1 Mz). EM (IES)  $m/z$  387 (M-H) $^-$ , 389 (M+H) $^+$ .

### Ejemplos 15 y 16

Los compuestos de los Ejemplos 15 y 16 se prepararon mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 14, usando los siguientes materiales iniciales y el disolvente apropiado como se describe en el Esquema 1.

#### Materiales de partida:

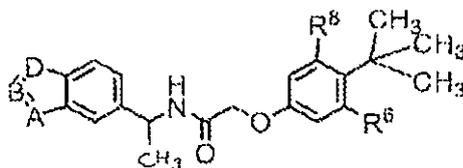
- 10 Ejemplo 15: Compuesto de Ejemplo 15A (véase más adelante) y el Compuesto del Ejemplo 3A;  
Ejemplo 16: Compuesto de Ejemplo 16A (véase más adelante) y el Compuesto de 15A Ejemplo 3A).

#### 15A) Clorhidrato de 1-(1,3-benzotiazol-6-il)etanamina

15 A una solución en THF (6 ml) de 1-(1,3-benzotiazol-6-il)etanona (*European Journal of Organic Chemistry* (1998), (9), 2047-2050, 250 mg, 1,41 mmol) y (*R*)-(+)-2-metil-2-propano-sulfinilamida (188 mg, 1,55 mmol), se añadió etóxido de titanio (IV) (2 ml) y se agitó la mezcla durante 40 minutos a 85°C bajo microondas. Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se añadió borohidruro de sodio (188 mg, 5,0 mmol) a la mezcla de reacción. Tras almacenarla durante 2 horas a la temperatura, se dividió la reacción entre agua y EtOH, tras lo que se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego, la filtración y la evaporación dieron *N*-[1-(1,3-benzotiazol-6-il)etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (EM (IES)  $m/z$  281 (M-H) $^-$ ; 283 (M+H) $^+$ ) a lo que después se añadió ácido clorhídrico-metanol (2,0 M, 7,0 ml) y 1,4-dioxano (7,0 ml).  
20 Después, se agitó la mezcla durante 1,5 horas a temperatura ambiente y se realizó el mismo procedimiento de reacción que en el Ejemplo 14, dando el compuesto del título. EM (IES)  $m/z$  180 (M-H) $^+$ .

#### 16A) Clorhidrato de 1-(1,3-benzotiazol-5-il)etanamina

25 Se trató una solución en THF (6 ml) de 1-(1,3-benzotiazol-6-il)etanona (*European Journal of Organic Chemistry* (1998), (9), 2047-2050, 250 mg, 1,41 mmol) y (*R*)-(+)-2-metil-2-propano-sulfinilamida (188 mg, 1,55 mmol), etóxido de titanio (IV) (2 ml) y borohidruro de sodio (188 mg, 5,0 mmol) con el mismo procedimiento del Ejemplo 14, dando el compuesto del título. EM (IES)  $m/z$  180 (M-H) $^+$ .

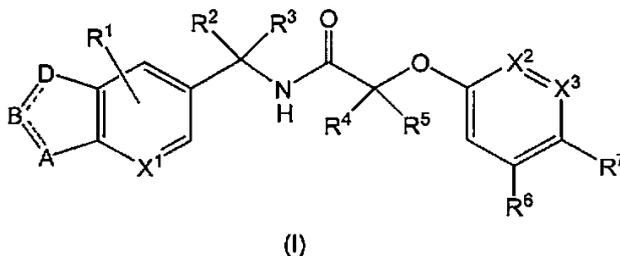


| Ej. | Nombre del compuesto Datos físicos  | A=B=D R <sup>8</sup> /R <sup>6</sup> |
|-----|---|--------------------------------------|
| 15  | <u><i>N</i>-[1-(1,3-benzotiazol-6-il)etil]-2-(4-<i>terc</i>-butil-3,5-difluorofenoxi)acetamida</u><br>RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 1,34-1,42 (3H, m), 1,47 (3H, d, J = 7,3 Mz), 4,57 (2H, s), 5,09-5,23 (1H, m), 6,55-6,69 (2H, m), 7,46 (1H, dd, J = 8,1; 1,5 Hz), 8,03 (1H, sa), 8,09 (1H, d, J = 8,1 Hz), 9,39 (1H, s). EM (IES) $m/z$ 403 (M-H) $^-$ , 404 (M+H) $^+$ .  | N=CH-S F/F                           |
| 16  | <u><i>N</i>-[1-(1,3-benzotiazol-5-il)etil]-2-(4-<i>terc</i>-butil-3,5-difluorofenoxi)acetamida</u><br>RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 1,34-1,42 (9H, m), 1,47 (3H, d, J = 7,3 Mz), 4,57 (2H, s), 5,09-5,23 (1H, m), 6,55-6,69 (2H, m), 7,46 (1H, dd, J = 8,1; 1,5 Hz), 8,03 (1H, sa), 8,09 (1H, d, J = 8,1 Hz), 9,39 (1H, s). EM (IES) $m/z$ 403 (M-H) $^-$ , 404 (M+H) $^+$ . (9,6 mg, 17 %). Los tiempos de fracción del producto deseado fueron 4,5 y 4,6 minutos. | S-CH=N F/F                           |

30 Aunque la invención precedente se haya descrito en cierto detalle a modo ilustrativo y de ejemplo con el fin de facilitar su comprensión, resultará evidente para los expertos en la técnica a la luz de las enseñanzas de la presente invención que es posible hacer ciertos cambios y modificaciones sin apartarse del espíritu ni alcance de las reivindicaciones adjuntas. Se pretende incluir en la presente memoria la totalidad de dichas modificaciones pertenecientes al alcance de las reivindicaciones adjuntas.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



en la que A=B=D representa  $\text{NR}^{10}\text{-C(O)-NR}^9$ ,  $\text{S-C(O)-NR}^9$ ,  $\text{NR}^9\text{-C(O)-S}$ ,  $\text{NR}^9\text{-C(O)O}$ ,  $\text{CR}^{10}\text{-C(O)-NR}^9$ ,  $\text{O-C(O)-NR}^9$ ,  $\text{NR}^{10}\text{-C(O)-CR}$ ,  $\text{NR}^{10}\text{-NR}^9\text{-C(O)}$ ,  $\text{C(O)-NR}^9\text{-NR}^{10}$ ,  $\text{NR}^{10}\text{-N=CR}^9$ ,  $\text{N=N-CR}^9$ ,  $\text{NR}^{10}\text{-CR}^9\text{=N}$ ,  $\text{N=CR}^9\text{-NR}^{10}$ ,  $\text{NR}^{10}\text{-N=N}$ ,  $\text{N=N-NR}^{10}$ ,  $\text{S-CR}^9\text{=N}$  o  $\text{N=CR}^9\text{-S}$ ;

$\text{X}^1$  representa  $\text{CR}^1$ ;

$\text{X}^2$  y  $\text{X}^3$  representa cada uno independientemente  $\text{CR}^8$ ;

$\text{R}^1$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$  y  $\text{R}^{10}$  representa cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), alcoxilo ( $\text{C}_1\text{-C}_8$ ), hidroxialcoxilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), alcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), alcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-alcoxilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), haloalquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), alquiltio ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), alquilsulfinilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) o alquilsulfonilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ );  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ , y  $\text{R}^5$  representa cada uno independientemente hidrógeno, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), halógeno, haloalquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) o hidroxialquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ); y

$\text{R}^7$  representa halógeno, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), haloalquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), alcoxilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), hidroxialcoxilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), alcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_8$ ), alcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-alcoxilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), [alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )]NH- o [alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )]<sub>2</sub>N-; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con la condición de que:

(i) cuando A=B=D representa  $\text{NR}^{10}\text{-N=N}$  o  $\text{N=N-NR}^{10}$ , entonces  $\text{R}^2$  representa alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), halógeno, haloalquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) o hidroxialquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ); o

(ii) cuando A=B=D representa  $\text{NR}^{10}\text{-N=N}$  o  $\text{N=N-NR}^{10}$  y  $\text{R}^2$  representa alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), entonces  $\text{R}^7$  representa halógeno, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), alcoxilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), hidroxialcoxilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), alcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), alcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-alcoxilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), [alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )]NH- o [alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )]<sub>2</sub>N-.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que  $\text{X}^1$  representa  $\text{CR}^1$  y  $\text{R}^1$  representa hidrógeno;  $\text{X}^2$  representa  $\text{CR}^8$  y  $\text{R}^8$  representa hidrógeno; y  $\text{X}^3$  representa  $\text{CR}^8$  y  $\text{R}^8$  es como se define en la reivindicación 1.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que A=B=D representa  $\text{NR}^{10}\text{-C(O)-NR}^9$ ,  $\text{NR}^9\text{-C(O)-O}$ ,  $\text{NR}^{10}\text{-C(O)-CR}^9$ ,  $\text{NR}^{10}\text{-N=CR}^9$ ,  $\text{NR}^{10}\text{-CR}^9\text{=N}$ ,  $\text{NR}^{10}\text{-N=N}$ ,  $\text{N=N-NR}^{10}$ ,  $\text{S-CR}^9\text{=N}$  o  $\text{N=CR}^9\text{-S}$ .

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que  $\text{R}^7$  representa alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) o haloalquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ).

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_8$ );  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^8$  representan cada uno independientemente hidrógeno o halógeno;  $\text{R}^7$  representa alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) o haloalquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ); y  $\text{R}^9$  y  $\text{R}^{10}$  representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ).

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ );  $\text{R}^9$  y  $\text{R}^{10}$  representa cada uno independientemente hidrógeno o alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ ).

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  representa cada uno independientemente hidrógeno;  $\text{R}^2$  representa hidrógeno o metilo;  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^8$  representa cada uno independientemente hidrógeno, flúor o cloro;  $\text{R}^7$  representa *tert*-butilo o 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilo; y  $\text{R}^9$  y  $\text{R}^{10}$  representa cada uno independientemente hidrógeno o metilo.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que uno entre  $\text{R}^9$  y  $\text{R}^{10}$  representa metilo; y  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^8$  representa hidrógeno e hidrógeno, flúor y flúor, hidrógeno y cloro o cloro e hidrógeno.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

2-(4-*tert*-butilfenoxi)-N-[(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-5-il)metil]acetamida,  
 2-(4-*tert*-butil-3-fluorofenoxi)-N-[(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-5-il)metil]acetamida,  
 2-(4-*tert*-butil-3,5-difluorofenoxi)-N-[(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-5-il)metil]acetamida,  
 2-(4-*tert*-butil-3-clorofenoxi)-N-[(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-5-il)metil]acetamida,  
 2-(4-*tert*-butilfenoxi)-N-[(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-5-il)metil]acetamida,  
 2-(4-*tert*-butil-3,5-difluorofenoxi)-N-[(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-5-il)metil]acetamida,

- 5 2-(4-*terc*-butil-3-clorofenoxi)-*N*-[(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-5-il)metil]acetamida,  
 2-(3-cloro-4-*terc*-butilfenoxi)-*N*-[(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-5-il)metil]acetamida,  
 2-(3-cloro-4-*terc*-butilfenoxi)-*N*-[(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)metil]acetamida,  
 2-(3-cloro-4-*terc*-butilfenoxi)-*N*-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)metil]acetamida,  
 5 *N*-(1*H*-bencimidazol-5-ilmetil)-2-(4-*terc*-butilfenoxi)acetamida,  
 2-(4-*terc*-butil-3,5-difluorofenoxi)-*N*-[1-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-5-il)etil]acetamida,  
*N*-[(1*R*)-1-(*H*-1,2,3-benzotriazol-6-il)etil]-2-(4-*terc*-butil-3,5-difluorofenoxi)acetamida,  
*N*-[1-(1,3-benzotiazol-6-il)etil]-2-(4-*terc*-butil-3,5-difluorofenoxi)acetamida y  
*N*-[1-(1,3-benzotiazol-5-il)etil]-2-(4-*terc*-butil-3,5-difluorofenoxi)acetamida;
- 10 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
10. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 15 11. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o composición del mismo según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y 10, para su uso en el tratamiento de una enfermedad para la que está indicado un antagonista de VR1, siendo la enfermedad isquemia cerebral aguda, dolor, dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio, neuralgia postherpética, neuropatías, neuralgia, neuropatía diabética, neuropatía relacionada con el VIH, lesiones nerviosas, dolor de artritis reumatoide, dolor osteoartrítico, quemaduras, dolor de espalda, dolor visceral, dolor por cáncer, dolor dental, dolor de cabeza, migraña, síndrome del túnel carpiano, fibromialgia, neuritis, ciática, hipersensibilidad pélvica, dolor pélvico, dolor menstrual; enfermedad de la vejiga, tal como incontinencia, alteraciones de la micción, cólico renal y cistitis; inflamación, tal como quemaduras, artritis reumatoide y osteoartritis; enfermedades neurodegenerativas, tales como apoplejía, dolor tras apoplejía y esclerosis múltiple; enfermedad pulmonar, tal como asma, tos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y constricción bronquial; enfermedad gastrointestinal, tal como enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE), disfagia, úlcera, 20 síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), colitis y enfermedad de Crohn; emesis, tal como emesis inducida por quimioterapia contra el cáncer y obesidad.
- 25 12. Una combinación de un compuesto de la fórmula (I) o de la sal farmacéutica aceptable según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y otro agente farmacológicamente activo.
- 30 13. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la fórmula (I) o la sal farmacéutica aceptable según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y otro agente farmacológicamente activo.