

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 289**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08761773 .4**
96 Fecha de presentación: **17.01.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2106401**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.10.2009**

54 Título: **Derivados de pirrolopiridin-2-carboxamidas, su preparación y su aplicación en terapéutica**

30 Prioridad:
19.01.2007 FR 0700356

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.07.2012

73 Titular/es:
SANOFI
54 rue La Boétie
75008 Paris, FR

72 Inventor/es:
DUBOIS, Laurent;
EVANNO, Yannick y
MALANDA, André

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 384 289 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirrolopiridin-2-carboxamidas, su preparación y su aplicación en terapéutica

La invención tiene por objeto los compuestos derivados de *N*-heteroaril-1-heteroarilalquil-1*H*-pirrolopiridina-2-carboxamidas y *N*-heteroaril-1-heteroaril-1*H*-pirrolopiridina-2-carboxamidas, que presentan una actividad antagonista *in vitro* e *in vivo* para los receptores de tipo TRPV1 (o VR1).

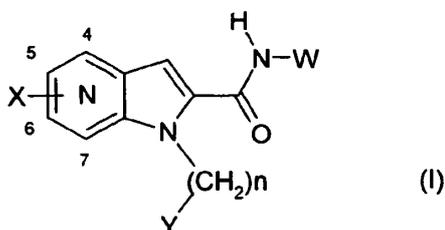
Se conocen del documento WO2005/080391 derivados heterocíclicos tales como 5-cloro-7-(3-metil-2-piridil)(4-trifluorometilfenil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-amina, útiles como antagonistas de los receptores de tipo VR1.

Un primer objetivo de la invención se refiere a los compuestos que responden a la fórmula general (I) descrita más adelante.

Otro objetivo de la invención se refiere a procedimientos de preparación de los compuestos de la fórmula general (I).

Otro objeto de la invención se refiere a la utilización de los compuestos de fórmula general (I) principalmente en medicamentos o en composiciones farmacéuticas.

Los compuestos de la invención responden a la fórmula general (I):



en la que

n es igual a 0,1, 2, ó 3 ;

el núcleo de pirrolopiridina es un grupo pirrolo[3,2-*b*]piridina, un grupo pirrolo[3,2-*c*]piridina, un grupo pirrolo[2,3-*c*]piridina o un grupo pirrolo[2,3-*b*]piridina;

estando el núcleo de pirrolopiridina opcionalmente sustituido en los carbonos de la posición 4, 5, 6 y/o 7 por uno o varios sustituyentes X, idénticos o diferentes uno de otro, elegidos entre un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquileo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, cicloalcoxilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquileo C₁-C₆-O-, fluoroalcoxilo C₁-C₆, ciano, C(O)NR₁R₂, nitro, NR₁R₂, tioalquilo C₁-C₆, -S(O)-alquilo C₁-C₆, -S(O)₂-alquilo C₁-C₆, SO₂NR₁R₂, NR₃COR₄, NR₃SO₂R₅, arilo, aril-alquileo C₁-C₅, heteroarilo o heteroaril-alquileo C₁-C₅, arilo o heteroarilo, estando el arilo o el heteroarilo opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquileo-O-C₁-C₆, fluoroalcoxilo C₁-C₆, nitro o ciano;

Y representa un heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados entre un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquileo-C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₆, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₆, cicloalcoxilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquileo-O-C₁-C₆, fluoroalcoxilo C₁-C₆, ciano, C(O)NR₁R₂, nitro, NR₁R₂, tioalquilo C₁-C₆, tiofluoroalquilo C₁-C₆, tiol, -S(O)-alquilo C₁-C₆, -S(O)-cicloalquilo C₃-C₇, S(O)-alquileo C₁-C₆-cicloalquilo-C₃-C₇, -S(O)₂-alquilo C₁-C₆, -S(O)₂-cicloalquilo C₃-C₇, -S(O)₂ alquileo -C₁-C₆-cicloalquil-C₃-C₇- SO₂NR₁R₂, NR₃COR₄, NR₃SO₂R₅, arilo, aril-alquileo C₁-C₅, heteroarilo o heteroaril-alquileo C₁-C₅, estando el arilo o el heteroarilo opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes seleccionados entre un halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquileo-C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, cicloalcoxilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquileo-O-C₁-C₆, fluoroalcoxilo C₁-C₆, nitro o ciano;

R₁ y R₂, representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquileo-C₁-C₃, arilo, aril-alquileo C₁-C₅, heteroarilo o heteroaril-alquileo C₁-C₅, estando el arilo o el heteroarilo opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes seleccionados entre un halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquileo-O- C₁-C₃, fluoroalcoxilo C₁-C₆, nitro o ciano;

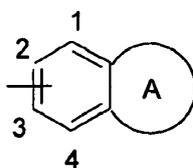
o R₁ y R₂, forman conjuntamente, con el átomo de nitrógeno que les transporta, un grupo azetidina, pirrolidina, piperidina, azepina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, homopiperazina, estando este grupo opcionalmente sustituido por un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquileo-C₁-C₃, arilo, aril-alquileo C₁-C₅, heteroarilo o heteroaril-alquileo C₁-C₅, estando el arilo o el heteroarilo opcionalmente sustituidos por uno o varios

sustituyentes seleccionados entre un halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-O-alquileno C₁-C₃, fluoroalcoxilo C₁-C₆, nitro o ciano;

5 R₃ y R₄ representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquileno-C₁-C₃, aril-alquileno C₁-C₅, heteroarilo o heteroaril-alquileno C₁-C₅, estando el arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquileno C₁-C₃; fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, cicloalcoxilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-O-alquileno C₁-C₃, fluoroalcoxilo C₁-C₆, nitro o ciano ;

10 R₅ representa un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquileno-C₁-C₃, arilo, aril-alquileno C₁-C₅, heteroarilo o heteroaril-alquileno C₁-C₅, estando el arilo o el heteroarilo opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes seleccionados entre un halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquileno C₁-C₃, fluoroalcoxilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆ , cicloalcoxilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-O-alquileno C₁-C₆, fluoroalcoxilo C₁-C₆, nitro o ciano;

W representa un grupo bicíclico condensado de fórmula:



15 unido al átomo de nitrógeno por las posiciones 1, 2, 3 o 4;

A representa un heterociclo de 5 a 7 eslabones que comprende de uno a tres heteroátomos elegidos entre O, S o N;

20 estando el o los átomos de carbono de A opcionalmente sustituidos por uno o varios grupos seleccionados entre un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquileno-C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₆, arilo, aril-alquileno C₁-C₅, heteroarilo o heteroaril-alquileno C₁-C₅, oxo o tio; estando el arilo o el heteroarilo opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes seleccionados entre un halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquileno-C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, cicloalcoxilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-O-alquileno C₁-C₆, fluoroalcoxilo C₁-C₆, nitro o ciano;

estando el o los átomos de nitrógeno de A eventualmente sustituidos con R₆ cuando el nitrógeno es adyacente a un átomo de carbono sustituido con un grupo oxo, o con R₇ en los otros casos;

25 R₆ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquileno-C₁-C₃, arilo, aril-alquileno C₁-C₅, heteroarilo o heteroaril-alquileno C₁-C₅, estando el arilo o el heteroarilo opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes seleccionados entre un halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquileno C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆ , cicloalcoxilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-O-alquileno C₁-C₆, fluoroalcoxilo C₁-C₆, nitro o ciano;

30 R₇ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquileno C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₆, aril-alquileno C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-C(O)-, cicloalquil C₃-C₇-alquilen C₁-C₃-(CO)-, fluoroalquilo C₁-C₆-C(O)-, cicloalquil C₃-C₇-C(O)-, aril-C(O)-, aril-alquilen C₁-C₆-C(O)-, alquilo C₁-C₆-S(O)₂-, fluoroalquil C₁-C₆-S(O)₂-, cicloalquil C₃-C₇-S(O)₂-, cicloalquil C₃-C₇-alquilen C₁-C₃-S(O)₂-, aril-S(O)₂- o aril-alquilen C₁-C₆-S(O)₂- o arilo.

35 En los compuestos de fórmula general (I):

- el o los átomos de azufre del heterociclo A pueden estar en forma oxidada (S(O) o S(O)₂);
- el o los átomos de nitrógeno del heterociclo A pueden estar en forma oxidada (N-óxido) ;
- el átomo de nitrógeno en la posición 4, 5, 6 o 7 de la pirrolopiridina puede estar en forma oxidada (N-óxido).

40 En el marco de la invención, se pueden citar a título de ejemplos del grupo W, los grupos indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzotiofenilo, dihidrobenzotiofenilo, benzoxazolilo, dihidrobenzoxazolilo, isobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, benzimidazolilo, dihidrobenzimidazolilo, indazolilo, benzotiazolilo, isobenzotiazolilo, dihidroisobenzotiazolilo, benzotriazolilo, quinoleinilo, dihidroquinoleinilo, tetrahydroquinoleinilo, isoquinoleinilo, dihidroisoquinoleinilo, tetrahydroisoquinoleinilo, benzoxazinilo, dihidrobenzoxazinilo, benzotiazinilo, dihidrobenzotiazinilo, cinolinilo, quinazolinilo, dihidroquinazolinilo, tetrahydroquinazolinilo, quinoxalinilo, dihidroquinoxalinilo, tetrahydroquinoxalinilo, ftalazinilo, dihidroftalazinilo, tetrahydroftalazinilo, tetrahydrobenz[b]azepinilo, tetrahydrobenz[c]azepinilo, tetrahydrobenz[d]azepinilo,

tetrahidrobenzo[b][1,4]diazepinilo, tetrahidrobenzo[e][1,4]diazepinilo, tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepinilo o tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepinilo.

pudiendo estar estos grupos opcionalmente sustituidos como se define en la fórmula general (I).

En el marco de la presente invención se entiende por :

- 5
- C₁-C_z donde t y z pueden tomar los valores de 1 a 7, una cadena carbonada que puede tener de t a z átomos de carbono, por ejemplo C₁-C₃ es una cadena carbonada que puede tener de 1 a 3 átomos de carbono ;
 - un alquilo : un grupo alifático saturado lineal o ramificado. Como ejemplos se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, etc;
- 10
- un alquileo: un grupo alquilo divalente saturado, lineal o ramificado, por ejemplo un grupo alquileo C₁-C₃ representa una cadena carbonada divalente de 1 a 3 átomos de carbono, lineal o ramificada, por ejemplo metileno, etileno, 1-metiletileno, propileno ;
 - un cicloalquilo : un grupo carbonado cíclico. Como ejemplos se pueden citar los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.;
- 15
- un fluoroalquilo : un grupo alquilo en el cual uno o varios átomos de hidrógeno se han sustituido con un átomo de flúor;
 - un alcoxilo : un radical -O-alquilo en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente;
 - un cicloalcoxilo : un radical -O-cicloalquilo o el grupo cicloalquilo es como se definió anteriormente ;
- 20
- un fluoroalcoxilo : un grupo alcoxilo en el cual uno o varios átomos de hidrógeno se han sustituido con un átomo de flúor;
 - un tioalquilo : un radical -S-alquilo o el grupo alquilo es tal como se definió anteriormente ;
 - un tiofluoroalquilo: un grupo tioalquilo en el cual uno o varios átomos de hidrógeno se han sustituido por un átomo de flúor;
- 25
- un arilo : un grupo aromático cíclico que comprende entre 6 y 10 átomos de carbono. Como ejemplos de grupos arilos, se pueden citar los grupos fenilo o naftilo;
 - un heteroarilo : un grupo cíclico aromático de 5 a 10 eslabones que contiene de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre O, S o N. A modo de ejemplo, se pueden citar los grupos imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, furanilo, tiofenilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotiazolilo, isobenzotiazolilo, benzotriazolilo, quinoleinilo, isoquinoleinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo;
- 30
- un heterociclo : un grupo cíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5 a 7 eslabones, que comprende de uno a tres heteroátomos elegidos entre O, S o N ;
 - un átomo de halógeno: un flúor, cloro, bromo o yodo ;
 - - «oxo» significa «=O»;
- 35
- «tio » significa «=S».

Los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o varios átomos de carbono asimétricos. Pueden existir por lo tanto en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

40 Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en el estado de bases o de sales de adición de ácidos. Tales sales de adición forman parte de la invención.

Estas sales se preparan ventajosamente con ácidos aceptables farmacéuticamente, si bien las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo para la purificación o el aislamiento de los compuestos de fórmula (I), forman parte igualmente de la invención.

Los compuestos de fórmula general (I) pueden encontrarse en forma de hidratos o de solvatos, es decir en forma de asociaciones o de combinaciones con una o varias moléculas de agua o con un disolvente. Tales hidratos y solvatos forman parte igualmente de la invención.

5 Entre los compuestos de la fórmula general (I) objeto de la invención, un primer subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los cuales, si n es igual a 0, entonces el o los sustituyentes X, idénticos o diferentes uno de otro, se eligen entre un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquileo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, cicloalcoxilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquileo C₁-C₃-O-, fluoroalcoxilo C₁-C₆, ciano, C(O)NR₁R₂, nitro, NR₁R₂, tioalquilo C₁-C₆, -S(O)-alquilo C₁-C₆, -S(O)₂-alquilo C₁-C₆, SO₂NR₁R₂, NR₃COR₄ y NR₃SO₂R₅.

10 Entre los compuestos de fórmula general (I) objeto de la invención, un segundo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos en los que n es igual a 0 o 1.

Entre los compuestos de fórmula general (I) objetos de la invención, un tercer subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los cuales :

15 el núcleo de pirrolopiridina es un grupo pirrolo[3,2-*b*]piridina, un grupo pirrolo[3,2-*c*]piridina, un grupo pirrolo[2,3-*c*]piridina o un grupo pirrolo[2,3-*b*]piridina;

estando el núcleo de pirrolopiridina opcionalmente sustituido en la posición del carbono 4, 5, 6 y/o 7 por uno o varios sustituyentes X, idénticos o diferentes uno de otro, seleccionados entre un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ y fluoroalquilo C₁-C₆.

20 Entre los compuestos de fórmula general (I) objetivos de la invención, un cuarto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que

el núcleo de pirrolopiridina es un grupo pirrolo[3,2-*b*]piridina, un grupo pirrolo[3,2-*c*]piridina, un grupo pirrolo[2,3-*c*]piridina o un grupo pirrolo[2,3-*b*]piridina;

estando el núcleo de pirrolopiridina opcionalmente sustituido en la posición del carbono 5 por un sustituyente X tal como se ha definido en la fórmula general (I).

25 Entre los compuestos de fórmula general (I) objetivos de la invención, un quinto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que:

el núcleo de pirrolopiridina es un grupo pirrolo[2,3-*b*]piridina opcionalmente sustituido en el carbono en posición 4, 5, 6 y / o 7 por uno o varios sustituyentes X, idénticos o diferentes uno del otro, seleccionados entre un átomo de halógeno, más específicamente de flúor, o un grupo fluoroalquilo C₁-C₆, más específicamente un trifluorometilo.

30 Entre los compuestos del quinto subgrupo, un sexto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los cuales:

el núcleo de pirrolopiridina es un grupo pirrolo[2,3-*b*]piridina opcionalmente sustituido en el carbono en posición 5 por un sustituyente X seleccionado entre un átomo de halógeno, más específicamente de flúor, o un grupo fluoroalquilo C₁-C₆, más específicamente un trifluorometilo.

35 Entre los compuestos de fórmula general (I) objetos de la invención, un séptimo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que

40 Y representa un grupo seleccionado entre los grupos imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, furanilo, tiofenilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotiazolilo, isobenzotiazolilo, benzotriazolilo, quinoleinilo, isoquinoleinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo; estando este grupo opcionalmente sustituido como se ha se ha definido en la fórmula general (I).

Entre los compuestos del cuarto subgrupo, un octavo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los cuales Y representa un piridinilo.

45 Entre los compuestos de la fórmula general (I) objetos de la invención, un noveno subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los cuales :

50 y W se elige entre los grupos indolinilo, isoindolilo, indolilo, isoindolinilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzotiofenilo, dihidrobenzotiofenilo, benzoxazolilo, dihidrobenzoxazolilo, isobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, bencimidazolilo, dihidrobencimidazolilo, indolilo, indazolilo, benzotiazolilo, isobenzotiazolilo, dihidroisobenzotiazolilo, benzotriazolilo, quinoleinilo, dihidroquinoleinilo, tetrahydroquinoleinilo, isoquinoleinilo, dihidroisoquinoleinilo, tetrahydroisoquinoleinilo, benzoxazinilo, dihidrobenzoxazinilo, benzotiazinilo, dihidrobenzotiazinilo, cinolinilo, quinazolinilo, dihidroquinazolinilo, tetrahydroquinazolinilo, quinoxalinilo, dihidroquinoxalinilo, tetrahydroquinoxalinilo,

ftalazinilo, dihidroftalazinilo, tetrahidroftalazinilo, tetrahidrobenz[b]azepinilo, tetrahidrobenz[c]azepinilo, tetrahidrobenz[d]azepinilo, tetrahidrobenzo[b][1,4]diazepinilo, tetrahidrobenzo[e][1,4]diazepinilo, tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepinilo o tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepinilo; pudiendo estar estos grupos opcionalmente sustituidos como se define en la fórmula general (I).

- 5 Entre los compuestos de la fórmula general (I) objetos de la invención, un décimo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los cuales

W representa un grupo benzimidazolilo o benzotiazolilo,

estando el o los átomos de carbono de W opcionalmente sustituidos por uno o varios grupos alquilo C₁-C₆, más específicamente metilo;

- 10 estando el o los átomos de nitrógeno de W opcionalmente sustituidos por un grupo alquilo C₁-C₆, más específicamente metilo.

Los compuestos para los que a la vez n, X, Y y W son tales como se ha definido en los subgrupos de compuestos de fórmula general (I) anteriormente, forman un undécimo subgrupo.

- 15 En lo que sigue, se entiende por grupo saliente un grupo que puede ser escindido fácilmente de una molécula por ruptura de una unión heterolítica, con separación de un par de electrones. Por ejemplo, este grupo puede ser así reemplazado fácilmente por otro grupo durante una reacción de sustitución. Tales grupos salientes son, por ejemplo, los halógenos o un grupo hidroxilo activado tal como un metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, triflato, acetato, etc. Ejemplos de grupos salientes así como referencias para su preparación se dan en « *Advances in Organic Chemistry* », J. March, 5ª Edición, Wiley Interscience, 2001. Conforme a la invención, se pueden preparar los compuestos de fórmula general (I) según el procedimiento ilustrado por el esquema 1 que sigue.

- 20 Según el esquema 1, los compuestos de la fórmula general (IV) se pueden obtener por reacción de un compuesto de la fórmula general (II) en la que X es tal como se ha definido en la fórmula general (I) anteriormente y B representa un grupo hidroxilo o alcoxilo C₁-C₆, con un compuesto de la fórmula general (III), en la que Y y n son tal como se han definido en la fórmula general (I) anteriormente y R' representa un grupo saliente o un grupo hidroxilo.

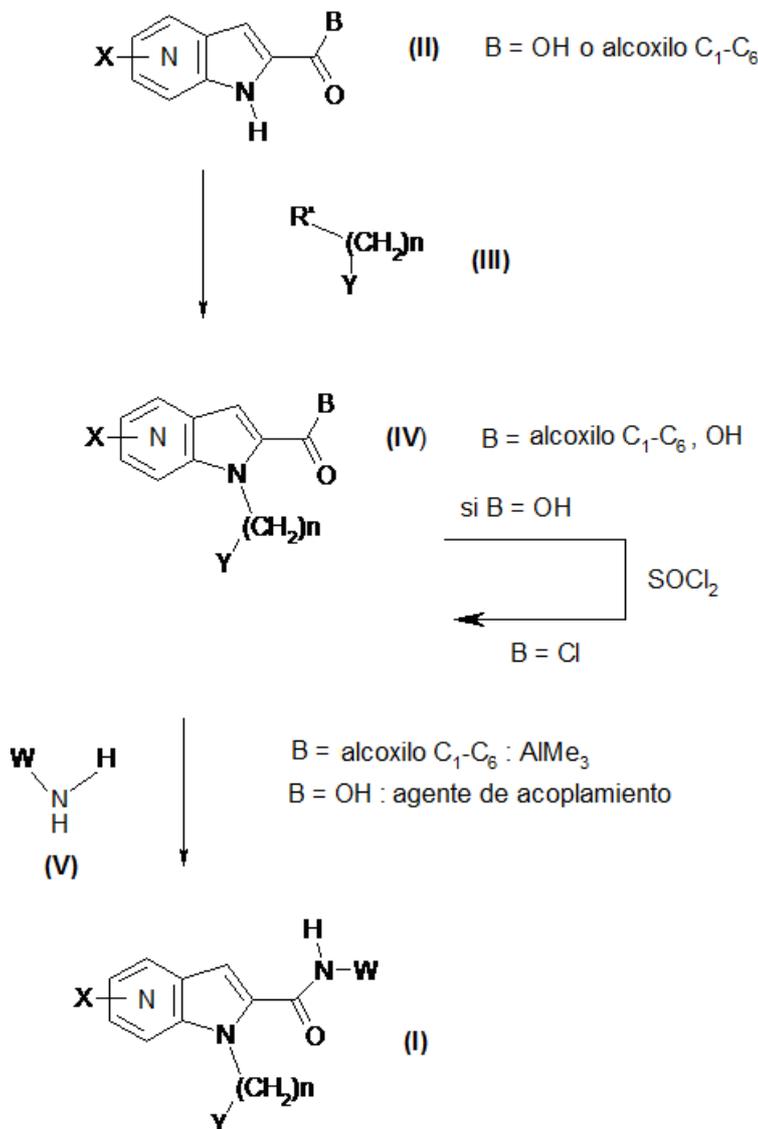
- 25 Cuando el compuesto de la fórmula general (III), se define de tal modo que n es igual a 1, 2 o 3 y R' representa un grupo saliente tal como un átomo de bromo o de yodo, la reacción se puede realizar en presencia de una base tal como el hidruro de sodio o el carbonato de potasio, en un disolvente polar tal como dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo o acetona (n = 1 : Kolasa T., *Bioorg.Med.Chem.* 1997, 5 (3) 507, n = 2 : Abramovitch R., *Synt. Commun.*, 1995, 25 (1), 1).

- 30 Cuando el compuesto de la fórmula general (III) se define de tal modo que n es igual a 0 y R' representa un grupo saliente tal como un átomo de bromo, de cloro o de yodo, la reacción se puede realizar por aplicación y adaptación de los métodos descritos por S. L. Buchwald et al. (*J. Am. Chem. Soc.*, 2001, 123, 7727 y 2002, 124, 11684), preferentemente en atmósfera inerte en medio básico, por ejemplo en presencia de trifosfato de potasio, en presencia de una sal de cobre tal como yoduro de cobre, opcionalmente en presencia de un aditivo tal como N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina, todo en un disolvente orgánico tal como tolueno.

- 35 Cuando el compuesto de la fórmula general (III) se define de tal modo que n es igual a 1, 2 o 3 y R' representa un grupo hidroxilo, los compuestos de la fórmula general (IV), se pueden obtener por la reacción del compuesto de la fórmula general (II) con un compuesto de la fórmula general (III) en presencia de una fosfina tal como la trifenilfosfina y de un reactivo tal como el azodicarboxilato de dietilo en solución en un disolvente tal como diclorometano o tetrahidrofurano (O. Mitsunobu, *Synthesis*, 1981, 1-28).

- 40

Esquema 1



En el marco de la invención, los compuestos de la fórmula general (II) en la que B representa un grupo alcoxilo C₁-C₆ se pueden transformar en compuestos de la fórmula general (IV) en la que B representa un grupo hidroxilo según los métodos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo en presencia de una base tal como el hidróxido de sodio en un disolvente tal como metanol o etanol a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción. En el marco de la invención, los compuestos de la fórmula general (IV) en la que B representa un grupo hidroxilo se pueden transformar en compuestos de la fórmula general (IV) en la que B representa un grupo alcoxilo C₁-C₆ según métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo en presencia de un ácido tal como el ácido sulfúrico en un disolvente tal como metanol o etanol.

En el caso de los compuestos de la fórmula general (IV), en la que B representa un grupo alcoxilo C₁-C₆, el compuesto de la fórmula general (I) se puede obtener por reacción de un compuesto de la fórmula general (IV), tal como se ha obtenido antes, con un amiduro del compuesto de la fórmula general (V), en la que W es tal como se define en la fórmula general (I) anterior, a reflujo de un disolvente tal como tolueno. El amiduro de aluminio del compuesto de la fórmula general (V) se prepara por acción previa del trimetilaluminio sobre las aminas de la fórmula general (V).

En el marco de la invención, los compuestos de fórmula general (IV), en la que B representa un grupo hidroxilo, pueden reaccionar con los compuestos de fórmula general (V) para conducir a los compuestos de fórmula general (I) en presencia de un agente de acoplamiento tal como una dialquilcarbodiimida, hexafluorofosfato de [(benzotriazol-1-il)oxi][tris(pirrolidino)]fosfonio, dietilcianofosfonato, por ejemplo, en presencia de una base como la trietilamina, en un disolvente inerte tal como la dimetilformamida, o según los métodos de acoplamiento de la química peptídica (M. Bodanszky *et al.*, *principes of peptide synthesis*, Springer-Verlag, Nueva York, NY, 1984, 9-58).

5 En el caso de los compuestos de fórmula general (IV), en la que B representa un grupo hidroxilo, la función ácido carboxílico puede previamente transformarse en halogenuro de ácido tal como un cloruro de ácido por acción del cloruro de tionilo, con preferencia en atmósfera inerte (por ejemplo en nitrógeno o en argón) en el seno de un disolvente tal como el acetonitrilo, el diclorometano, el dicloroetano o el tolueno, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción como se describe en la bibliografía (por ejemplo en el documento WO 2006059163). El compuesto de la fórmula general (I) se obtiene entonces por reacción del compuesto de la fórmula general (IV), en la que B representa un átomo de cloro, con el compuesto de la fórmula general (V), en presencia de una base tal como trietilamina o carbonato de sodio.

10 En el esquema 1, los compuestos de la fórmula (II), (III) y (V) y los demás reactivos, cuando su modo de preparación no está descrito, están disponibles en el comercio, descritos en la bibliografía o se preparan por analogía con numerosos procedimientos descritos en la bibliografía (documento WO 2006089309 de Merck; P. Roy et al Synthesis 2005, 16, 2751-2757; N. Lahance et al. Synthesis 2005, 15, 2571-2577; C. Barberis et al. Tetrahedron Lett. 2005, 46(51), 8877-8880; T. Lomberget Synlett 2005, 13, 2080-2082; 1909; M. Nazare et al. Angew Chem. Int. Ed. 2004, 43(34), 4526-4528; P.M. Fresneda et al Tetrahedron Lett 2000, 41(24), 4777-4780; M.H. Fisher et al J Heterocyclic Chem 1969, 6, 775; B. Frydman et al. J. Am. Chem. Soc. 1965, 87, 3530 ; L.N. Yakhontov Tetrahedron Lett. 1969, 1909 ; B. Frydman J. Org. Chem. 1968, 33(10), 3762 ; G.P. Fagan et al. J. Med. Chem. 1988 31(5), 944 ; documentos WO 2004104001; WO 03049702; US 0149367; WO 03068749 de OSI Pharmaceuticals, por ejemplo).

20 Los compuestos de las fórmulas generales (II), (IV) o (I), en las que X representa un grupo alquilo se pueden obtener por una reacción de acoplamiento, catalizada por un metal tal como paladio o hierro, realizada sobre los compuestos de las fórmulas generales (II), (IV) o (I) correspondientes, en las que X representa un átomo de halógeno, por ejemplo cloro, en presencia por ejemplo de un halogenuro de alquilmagnesio o de un halogenuro de alquilocinc según los métodos descritos en la bibliografía (A. Furstner et al., J. Am. Chem. Soc. 2002, 124(46), 13.856; G. Queguiner et al. J. Org. Chem. 1998, 63(9), 2892 por ejemplo) o conocidos por los expertos en la materia.

25 Los compuestos de las fórmulas generales (II), (IV) y (I), en las que X, representa un grupo ciano o un arilo, se pueden obtener por una reacción de acoplamiento, catalizada por un metal tal como paladio, realizada sobre los compuestos de las fórmulas generales (II), (IV) o (I) correspondientes, en las que X representa por ejemplo un átomo de bromo, en presencia de cianuro de trimetilsililo o de ácido arilbórico, o por cualquier otro de los métodos que están descritos en la bibliografía o que son conocidos por los expertos en la técnica.1

30 Los compuestos de las fórmulas generales (I), (II) y (IV), en las que X representa un grupo NR₁R₂, NR₃COR₄ o NR₃SO₂R₅, se pueden obtener a partir de los compuestos de las fórmulas generales (I), (II) y (IV) correspondientes, en las que X representa, por ejemplo, un átomo de bromo, por reacción de acoplamiento respectivamente con una amina, una amida o una sulfonamida en presencia de una base, de una fosfina y de un catalizador a base de paladio, según los métodos que están descritos en la bibliografía científica o que son conocidos por los expertos en la técnica.

35 Los compuestos de las fórmulas generales (II), (IV) y (I), en las que X representa un grupo C(O)NR₁R₂, se pueden obtener a partir de los compuestos de las fórmulas generales (II), (IV) y (I) correspondientes, en las que X representa un grupo ciano, según los métodos que están descritos en la bibliografía científica o que son conocidos por los expertos en la técnica. Los compuestos de las fórmulas generales (II), (IV) y (I) en las que X representa un grupo -S(O)-alquilo o -S(O)₂-alquilo, se pueden obtener por oxidación de los compuestos de las fórmulas generales (II), (IV) y (I) correspondientes, en las que X representa un grupo tioalquilo C₁-C₆, según los métodos que están descritos en la bibliografía científica o que son conocidos por los expertos en la técnica.

45 Los compuestos de las fórmulas generales (II), (IV) y (I) en las que X representa un grupo NR₁R₂, NR₃COR₄ o NR₃SO₂R₅, se pueden obtener a partir de los compuestos de las fórmulas generales (II), (IV) o (I) correspondientes, en las que X representa un grupo nitro, por ejemplo por reducción, después acilación o sulfonylación, según los métodos que están descritos en la bibliografía científica o que son conocidos por los expertos en la técnica. Los compuestos de las fórmulas generales (II), (IV) y (I), en las que X representa un grupo SO₂NR₁R₂ se pueden obtener por un método análogo al descrito en *Pharmazie* **1990**, 45, 346, o según los métodos que están descritos en la bibliografía o que son conocidos por los expertos en la técnica.

50 Los compuestos de la fórmula general (I), en la que R₇ representa un átomo de hidrógeno se pueden obtener a partir de los compuestos de la fórmula general (I) en la que, por ejemplo, R₇ representa un grupo fenilmetilo, por hidrogenación en presencia de un catalizador a base de paladio o por cualquiera de los métodos que están descritos en la bibliografía o que son conocidos por los expertos en la técnica.

55 Los ejemplos siguientes describen la preparación de algunos compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitativos y no hacen más que ilustrar la presente invención. Los números de los compuestos de los ejemplos remiten a los proporcionados en la tabla 1. Los microanálisis elementales, los análisis LC-MS (cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas) los espectros I.R. o los espectros R.M.N. confirman las estructuras de los compuestos obtenidos.

Ejemplo 1 (compuesto n°1)***N*-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5-fluoro-1-[(4-piridil)metil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida****1.1 2-amino-3-yodo-5-fluoropiridina**

5 En un matraz de dos bocas de 500 ml, provisto de un agitador magnético se introducen, 5 g (44,6 mmoles) de 2-amino-5-fluoropiridina, 13,9 g (44,6 mmoles) de sulfato de plata y 400 ml de etanol. Se añaden a continuación, en pequeñas porciones, 11,31 g (44,6 mmoles) de yodo en polvo. Se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. La suspensión amarilla resultante se filtra, el precipitado se enjuaga con etanol y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo así obtenido se recoge en una mezcla de acetato de etilo (200 ml) y de una solución saturada en carbonato de sodio (200 ml). Después de separación, la fase orgánica se lava sucesivamente con una solución acuosa de tiosulfato sódico al 25% y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, después se seca sobre sulfato sódico y se concentra a presión reducida. El sólido resultante se purifica por cromatografía sobre columna de sílice eluyendo con una mezcla de *n*-heptano y acetato de etilo. Se obtienen 2,67 g del producto esperado.

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 7,9 (m, 2H) ; 5,9 (s, 2H).

15 1.2 Ácido 5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxílico

20 En un tubo sellado de 100 ml, provisto de un agitador magnético y mantenido bajo barboteo de argón, se introducen, 2 g (7,98 mmoles) de 2-amino-3-yodo-5-fluoropiridina obtenida según el protocolo descrito en la etapa 1.1, 2,1 g (23,95 mmoles) de ácido pirúvico, 2,68 g (23,95 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) y 50 ml de dimetilformamida anhidra. Después de algunos minutos, se añaden 0,18 g (0,8 mmoles) de acetato de paladio. La mezcla de reacción se mantiene en agitación y con barboteo de argón durante 20 minutos y después se sella rápidamente y se lleva a 100 °C durante 3 h. La solución enfriada se concentra a presión reducida. El residuo se recoge a continuación con acetato de etilo (200 ml), se lava la fase orgánica tres veces con 100 ml de agua, después se extrae tres veces con 50 ml de una solución acuosa de sosa 2 N. Las fases acuosas básicas se reúnen, se enfrían a 0 °C y después se acidifican por adición de ácido clorhídrico (pH 3). La mezcla se extrae a continuación tres veces con 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen después, se secan sobre sulfato sódico, después se concentran a presión reducida. Se obtienen 0,87 g del producto esperado en forma de un polvo amarillo.

25 R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 13,2 (s, 1H); 12,4 (s, 1H); 8,4 (dd, 1H); 7,95 (dd, 1H); 7,1 (d, 1H).

1.3 5-Fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo

30 En un matraz esférico de 100 ml, provisto de un agitador magnético, se introducen 0,9 g (5 mmoles) de ácido 5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxílico obtenido según el protocolo descrito en la etapa 1.2 y 10 ml de etanol. Se añaden 0,5 ml de ácido sulfúrico concentrado a la mezcla de reacción que se mantiene a continuación a reflujo durante 24 horas. La solución enfriada se concentra a presión reducida. Se recoge el residuo con diclorometano (200 ml) que se lava sucesivamente con una solución acuosa de bicarbonato sódico (2 x 100 ml), con agua (50 ml) y después con 50 ml de una solución acuosa saturada de cloruro sódico. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y después se concentra a presión reducida. Se aíslan 0,87 g del producto esperado.

35 R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 12,6 (s, 1H); 8,4 (dd, 1H); 8,0 (dd, 1H); 7,1 (d, 1H) ; 4,3 (q, 2H); 1,3 (t, 3H).

1.4 5-fluoro-1-[(4-piridil)metil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo

40 A una solución de 0,25 g (1,2 mmoles) de 5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo obtenido según el protocolo descrito en la etapa 1.3 en 10 ml de tetrahidrofurano seco mantenido en atmósfera inerte, se añaden sucesivamente en agitación, 0,19 g (1,8 mmoles) de 4-piridilmetanol y después 0,48 g (1,8 mmoles) de trifetilfosfina. Se añaden a continuación, gota a gota a 0 °C, 0,32 g (1,8 mmoles) de azodicarboxilato de dietilo. La mezcla de reacción se agita entonces durante 72 h a temperatura ambiente y después se concentra a presión reducida. Se purifica el aceite resultante por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de heptano y acetato de etilo. Se aíslan 0,26 g del producto esperado.

45 R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 8,5 (m, 1H) ; 8,4 (d, 2H); 8,1 (dd, 1H); 7,4 (s, 1H); 6,95 (d, 2H); 5,9 (s, 2H) ; 4,3 (q, 2H), 1,2 (t, 3H).

1.5 *N*-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5-fluoro-1-[(4-piridil)metil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida (compuesto n°1)

50 En un matraz de tres bocas de 50 ml enfriado a 0 °C y provisto de agitación magnética, se introducen bajo barrido con nitrógeno, 0,19 g (1,15 mmoles) de 5-amino-2-metilbenzotiazol y 5 ml de tolueno anhidro. A esta solución, se

- añaden a continuación lentamente 0,72 ml (1,44 mmoles) de una solución 2 M de trimetilaluminio en tolueno. La mezcla de reacción obtenida se mantiene bajo atmósfera de nitrógeno y se agita dejando que la temperatura alcance progresivamente 70 °C. Se añade entonces, gota a gota en 5 minutos, una solución de 0,28 g (0,93 mmoles) de 5-fluoro-1-[(4-piridil)metil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo, obtenido según el protocolo descrito en la etapa 1.4, en 5 ml de tolueno anhidro. La mezcla de reacción se mantiene entonces a reflujo durante 3 horas. Después de volver a temperatura ambiente, la suspensión obtenida se enfría a 0°C, después se hidroliza por adición, gota a gota, de 20 mL de agua fría seguida de la adición de 5 mL de ácido clorhídrico 1 N. Después de 30 minutos de agitación, el pH de la mezcla de reacción se ajusta a 8 por adición de una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se extrae a continuación con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas sucesivamente con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, con agua y después con una disolución saturada de cloruro sódico. Después de secado sobre sulfato sódico, filtración y concentración a presión reducida del filtrado, se obtiene un aceite que cristaliza poco a poco en reposo. El sólido así formado se disgrega en un mínimo de diclorometano, se filtra y después se agita en éter diisopropílico en caliente para dar después de filtración y secado 0,127 g del producto esperado en forma de un sólido beige.
- 15 Punto de fusión : 217 – 219°C
- R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 10,7 (s, 1H); 8,45 (m, 3H); 8,3 (d, 1H); 8,2 (dd, 1H); 7,9 (d, 1H); 7,7 (dd, 1H); 7,5 (s, 1H); 7,0 (d, 2H); 5,9 (s, 2H); 2,8 (s, 3H).

Ejemplo 2 (compuesto n°2)

***N*-(1,2-dimetil-1*H*-bencimidazol-5-il)-5-fluoro-1-[(4-piridil)metil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida**

- 20 En un matraz de tres bocas de 50 ml, enfriado a 0°C y provisto de agitación magnética, se introducen bajo barrido con nitrógeno, 0,18 g (1,15 mmoles) de 5-amino-1,2-dimetil-1*H*-bencimidazol y 5 ml de tolueno anhidro. A esta solución, se añaden a continuación lentamente 0,72 ml (1,44 mmoles) de una solución 2 M de trimetilaluminio en tolueno. La mezcla de reacción obtenida se mantiene en atmósfera de nitrógeno y se agita dejando que la temperatura alcance progresivamente 70°C. Se añade entonces, gota a gota en 5 minutos, una solución de 0,3 g (0,96 mmoles) de 5-fluoro-1-[(4-piridil)metil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo, obtenido según el protocolo descrito en la etapa 1.4, en 5 ml de tolueno anhidro. Se lleva la mezcla de reacción a reflujo, durante 18 horas. Después de volver a temperatura ambiente, la suspensión obtenida se enfría a 0°C, después se hidroliza por adición, gota a gota, de 20 mL de agua fría seguida de la adición de 5 mL de ácido clorhídrico 1 N. Después de 30 minutos de agitación, el pH de la mezcla de reacción se ajusta a 8 por adición de una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se extrae a continuación con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan sucesivamente con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, con agua y después con una disolución saturada de NaCl. Se seca a continuación sobre sulfato de sodio y se filtra sobre vidrio fritado. Se observa la formación progresiva de un precipitado blanco. Se recoge éste, se enjuaga con acetato de etilo y se seca al vacío. Se obtienen 0,157 g del producto esperado bajo la forma de un sólido blanco.
- 35 Punto de fusión : 263 – 265 °C
- R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 10,4 (s, 1H) 8,4 (m, 3H); 8,15 (dd, 1H); 7,9 (m, 1H); 7,45 (m, 3H); 7,0 (d, 2H); 5,9 (s, 2H); 3,7 (s, 3H); 2,5 (s, 3H).

Ejemplo 3 (Compuesto n°3)

***N*-(1,2-dimetil-1*H*-bencimidazol-5-il)-1-[(4-piridil)metil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida**

40 3.1 2-(*t*-butiloxicarbonilamino)-3-metilpiridina

- En un matraz de tres bocas de 100 ml equipado con un agitador magnético, se introducen 31 g (142,03 mmoles) de dicarbonato de *tert*-butilo y 35 ml de hexano que se lleva a reflujo. Se añaden entonces, gota a gota en un periodo de 2 horas, una solución de 10 g (88,77 mmoles) de 2-amino-3-metilpiridina en 10 ml de acetato de etilo. Se mantiene el reflujo 1 h después del fin de la adición. Después de volver a temperatura ambiente, se añaden 20 ml de hexano y el precipitado blanco formado después de agitación de la mezcla de reacción se recoge por filtración, se enjuaga con hexano y se seca a presión reducida. Se obtienen 15,5 g de cristales blancos.
- 45

R.M.N. ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 8,3 (dd, 1H); 7,5 (dd, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,1 (ddd, 1H); 2,3 (s, 3H); 1,5 (s, 9H).

3.2 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo

- 50 En un matraz de tres bocas de 250 ml, equipado con un agitador magnético y mantenido en atmósfera de nitrógeno, se introducen 5 g (24,01 mmoles) de 2-(*t*-butiloxicarbonilamino)-3-metilpiridina obtenida según el protocolo descrito en la etapa 3.1 y 50 ml de tetrahidrofurano anhidro. Se añaden, gota a gota manteniendo la temperatura inferior a

5°C, 30 ml (48,02 mmoles) de una solución de *n*-butil-litio 1,6 M en THF. Después de 1 h de agitación a 0°C, el derivado litiado así obtenido se añade a una solución de 7,08 g (48,02 mmoles) de oxalato de dietilo en 50 ml de tetrahidrofurano anhidro mantenida a una temperatura de -3°C. Se deja a continuación volver el medio de reacción a temperatura ambiente, después se vierte sobre una solución de 25 ml de ácido clorhídrico 6 N enfriada a 0°C manteniendo la temperatura inferior a 10°C. La mezcla obtenida se agita a continuación a 50 °C durante 2 horas y después a temperatura ambiente durante la noche. El medio de reacción se ajusta a pH 3 con sosa y se extrae con éter dietílico. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a presión reducida. Se obtienen 1,8 g de producto que se utiliza tal cual en las etapas siguientes.

R.M.N. ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 8,8 (dd, 1H); 8,15 (dd, 1H); 7,2 (m, 2H); 4,5 (q, 2H); 1,5 (t, 3H).

10 3.3 1-[(4-piridil)metil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo

15 A una solución de 0,6 g (3,15 mmoles) de 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo obtenido según el protocolo descrito en la etapa 3.2 en 40 ml de tetrahidrofurano anhidro, mantenida en atmósfera inerte, se añaden sucesivamente en agitación, 0,51 g (4,73 mmoles) de 4-piridilmetanol y después 1,24 g (4,73 mmoles) de trifenilfosfina. Se añaden a continuación, gota a gota a 0°C, 0,82 g (4,73 mmoles) de azodicarboxilato de dietilo. La mezcla de reacción se agita durante 24h a temperatura ambiente y se concentra a presión reducida. Se añade una mezcla de agua y de acetato de etilo (20 ml, v/v) y se ajusta el pH de la mezcla de reacción entre 5 y 6 mediante adición de ácido acético. La fase orgánica separada se lava a continuación dos veces con 10 ml de agua y una vez con 10 ml de una disolución saturada de cloruro sódico, después se seca sobre sulfato de magnesio. Después de concentración a presión reducida, se purifica el aceite resultante por cromatografía sobre columna de gel de sílice. Se aíslan 0,66 g del producto esperado.

20 R.M.N. ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 8,5 (m, 3H); 8,1 (dd, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,2 (m, 1H) ; 7,0 (d, 2H) ; 6,0 (s, 2H); 4,3 (q, 2H); 1,3 (t, 3H).

3.4 *N*-(1,2-dimetil-1*H*-bencimidazol-5-il)-1-[(4-piridil)metil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida (compuesto n° 3)

25 En un Keller de 50 ml provisto de una agitación magnética, se introduce bajo barrido con argón, 0,189 g (1,17 mmoles) de 5-amino-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol y 10,6 ml de tolueno. A continuación se añaden gota a gota 0,85 ml (1,71 mmoles) de una disolución 2 M de trimetilaluminio en tolueno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lleva a 50°C durante 30 min y después se añaden 0,3 g (1,07 mmoles) de 1-[(4-piridil)metil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo obtenido según el protocolo descrito en la etapa 3.3. La mezcla de reacción se mantiene entonces a reflujo durante 5 horas. Después de retornar a la temperatura ambiente, se vierte la mezcla en sosa normal y se extrae tres veces con 10 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan sucesivamente con 10 ml de agua y con 10 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y después se concentran a presión reducida. El sólido resultante se purifica por cromatografía sobre columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol. El sólido aislado se recrystaliza a continuación en isopropanol. Se obtienen 0,2 g del producto esperado.

Punto de fusión : 236 – 246°C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 8,4 (m, 3H); 8,2 (dd, 1H); 7,85 (d, 1H) ; 7,4 (m, 3H) 7,2 (dd, 1H) ; 7,0 (d, 2H) ; 5,9 (s, 2H) ; 3,7 (s, 3H) ; 2,5 (s, 3H).

Ejemplo 4 (compuesto n°4)

40 *N*-(2-metil-benzotiazol-5-il)-1-[(4-piridil)metil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida

45 En un Keller de 50 ml provisto de una agitación magnética, se introduce con barrido de argón, 0,224 g (1,37 mmoles) de 5-amino-2-metilbenzotiazol y 12,44 ml de tolueno. A continuación se añaden gota a gota 1 ml (1,99 mmoles) de una disolución 2 M de trimetilaluminio en tolueno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lleva a 50°C durante 30 minutos, después se añade, gota a gota en 5 minutos, una solución de 0,35 g (1,24 mmoles) de 1-[(4-piridil)metil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo, obtenida según el protocolo descrito en la etapa 3.3, en 12,44 ml de tolueno anhidro. La mezcla de reacción se mantiene entonces a reflujo durante 14 horas. Después de retornar a la temperatura ambiente, se vuelve a añadir al medio de reacción 1 ml (1,99 mmoles) de una solución 2 M de trimetilaluminio en tolueno y se lleva de nuevo la mezcla de reacción a reflujo durante 7 horas. Después de retornar a la temperatura ambiente, se vierte la mezcla en sosa normal y se extrae tres veces con 10 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan sucesivamente con 10 ml de agua y con 10 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y después se concentran a presión reducida. El sólido resultante se purifica por cromatografía sobre columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y acetato de etilo. El sólido aislado se recrystaliza a continuación en isopropanol. Se obtienen 0,276 g del producto esperado.

Punto de fusión : 211 – 236°C

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 8,5 (m, 3H); 8,1 (m, 3H) ; 7,8 (d, 1H) ; 7,7 (dd, 1H) ; 7,25 (3, 3H); 7,1 (s, 1H) ; 6,1 (s, 2H); 2,8 (s, 3H).

Ejemplo 5 (compuesto n°5)

5 N-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5-trifluorometil-1[(4-piridil)metil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxamida

5.1 2-amino-3-yodo-5-trifluorometil-piridina

En un matraz de dos bocas de 500 ml, provisto de un agitador magnético se introducen, 2 g (12,34 mmoles) de 2-amino-5-trifluorometilpiridina, 3,85 g (12,34 mmoles) de sulfato de plata y 80 ml de etanol. Se añaden a continuación, en pequeñas porciones, al medio de reacción agitado a temperatura ambiente, 3,13 g (12,34 mmoles) de yodo en polvo. La mezcla de reacción se agita entonces a temperatura ambiente durante 48 horas. La suspensión amarilla resultante se filtra, el precipitado se enjuaga con etanol y el filtrado se evapora a presión reducida. El residuo se recoge con 100 ml de diclorometano. Esta disolución se lava entonces sucesivamente con 20 ml de una disolución acuosa de sosa al 5%, 20 ml de agua de una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, después se seca sobre sulfato sódico y se concentra a presión reducida. El sólido resultante se purifica por cromatografía sobre columna de sílice eluyendo con una mezcla de n-heptano y acetato de etilo. Se obtienen 1,71 g de producto en forma de un polvo rosado.

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 8,3 (s, 1H) ; 8,1 (s, 1H) ; 6,8 (s, 2H).

5.2 ácido 5-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico

En un tubo sellado de 25 ml, provisto de un agitador magnético y mantenido bajo barboteo de argón, se introducen 2 g (6,94 mmoles) de 2-amino-3-yodo-5-trifluorometilpiridina obtenida según el protocolo descrito en la etapa 5.1, 1,89 g (20,83 mmoles) de ácido pirúvico, 2,41 g (20,83 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) y 20 ml de dimetilformamida anhidra. Después de algunos minutos, se añaden 0,78 g (3,47 mmoles) de acetato de paladio. La mezcla de reacción se mantiene en agitación y con barboteo de argón durante 20 minutos y después se sella rápidamente y se lleva a 110°C durante 3 h. La solución enfriada se concentra a presión reducida. El residuo se recoge con acetato de etilo y agua. Después de decantación, se extrae la fase orgánica dos veces con 50 ml de una solución acuosa de sosa 2 N. Las fases acuosas básicas se reúnen, se enfrían a 0 °C y después se acidifican por adición de ácido clorhídrico (pH 3). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (4x50 ml), las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio y después se concentran a presión reducida. Se obtienen 0,97 g del producto esperado en forma de polvo amarillo que se utiliza tal cual en las etapas siguientes.

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 12,8 (s, 1H); 8,7 (d, 1H) ; 8,5 (d, 1H) ; 7,2 (s, 1H).

5.3 5-Trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

En un matraz esférico de 25 ml, provisto de un agitador magnético, se introducen 0,9 g (3,91 mmoles) de ácido 5-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico obtenido según el protocolo descrito en la etapa 5.2 y 10 ml de etanol. A esta solución, se añaden 0,5 ml de ácido sulfúrico concentrado. A continuación se mantiene la mezcla de reacción a reflujo durante 20 horas. La solución enfriada se concentra a presión reducida. Se recoge el residuo con diclorometano (50 ml), se lava la fase orgánica sucesivamente tres veces con 20 ml de una solución acuosa de bicarbonato sódico, con 20 ml de agua 50 ml y después con 20 ml de una solución acuosa saturada de cloruro sódico. Se seca sobre sulfato de sodio y después se concentra a presión reducida. Se aíslan 0,85 g del producto esperado en forma de un polvo amarillo.

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 13,1 (s, 1H); 8,8 (s, 1H) ; 8,6 (s, 1H) ; 7,3 (s, 1H) ; 4,4 (q, 2H); 1.35 (t, 3H).

5.4 5-trifluorometil-1-[(4-piridil)metil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo. A una disolución de 1 g (3,87 mmoles) de producto obtenido según el protocolo descrito en la etapa 5.3, en 20 mL de tetrahidrofurano seco, mantenido en atmósfera inerte se añaden sucesivamente con agitación 0,63 g (5,81 mmoles) de 4-piridilmetanol, después 1,52 g (5,81 mmoles) de trifenilfosfina. Se añaden a continuación, gota a gota, 1,01 g (5,81 mmoles) de azodicarboxilato de dietilo. La mezcla de reacción se agita entonces durante 20 h a temperatura ambiente y después se concentra a presión reducida. Se purifica el aceite resultante por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de heptano y acetato de etilo. Se aíslan 1,23 g del producto esperado bajo la forma de un sólido blanco.

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 8,8 (d, 1H); 8,7 (d, 1H) ; 8,45 (d, 2H); 7,55 (s, 1H) ; 6,95 (d, 2H); 5,9 (s, 2H) ; 4,3 (q, 2H); 1,2 (t, 3H).

5.5 N-(2-metil-benzotiazol-5-il)-5-trifluorometil-1-[(4-piridil)metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida (compuesto n°5)

En un matraz de tres bocas de 100 ml enfriado a 0 °C y provisto de agitación magnética, se introducen bajo barrido con nitrógeno, 0,21 g (1,31 mmoles) de 5-amino-2-metilbenzotiazol y 5 ml de tolueno anhidro. A esta solución, se añaden a continuación lentamente 0,82 ml (1,63 mmoles) de una solución 2 M de trimetilaluminio en tolueno. La mezcla de reacción obtenida se mantiene bajo atmósfera de nitrógeno y se agita dejando que la temperatura alcance progresivamente 70 °C. A esta temperatura, se añaden, gota a gota en 5 minutos, una solución de 0,4 g (1,09 mmoles) de 5-trifluorometil-1-[(4-piridil)metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo, obtenida según el protocolo descrito en la etapa 5.4, en 15 ml de tolueno anhidro. La mezcla de reacción se mantiene entonces a reflujo durante 5 horas. A la solución enfriada a 0 °C se añaden a continuación 20 ml de agua fría y 10 ml de ácido clorhídrico 1 N. Después de 30 minutos de agitación, el pH de mezcla de reacción se ajusta a 8 mediante la adición de una solución saturada de bicarbonato sódico. Esta mezcla se extrae a continuación 3 veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan sucesivamente con 20 ml de una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, 20 ml de agua y después con 20 ml de una disolución saturada de cloruro sódico. Después del secado sobre sulfato sódico, filtración y concentración a presión reducida del filtrado orgánico, se purifica el sólido amarillo obtenido por cromatografías sucesivas en columna de gel de sílice. Se aíslan 0,14 g del producto esperado en forma de un sólido blanco.

Punto de fusión : 208 – 210°C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 10,8 (s, 1H); 8,8 (d, 2H); 8,45 (d, 2H); 8,3 (s, 1H) ; 7,95 (d, 1H); 7,7 (d, 1H) ; 7,65 (s, 1H); 7,0 (d, 2H) ; 6,0 (s, 2H); 2,8 (s, 3H).

Ejemplo 6 (compuesto n°6)**N-(2-metil-benzotiazol-5-il)-1-(4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxamida****6.1 1-(4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo**

En un tubo sellado de 25 ml, provisto de un agitador magnético y mantenido bajo barboteo de argón, se introducen 0,2 g (1,05 mmoles) de 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo obtenido según el protocolo descrito en la etapa 3.2, 0,244 g (1,16 mmoles) de 4-yodopiridina, 0,01 g (0,05 mmoles) de yoduro de cobre, 0,47 g (2,21 mmoles) de fosfato tripotásico, 0,029 g (0,21 mmoles) de *trans*-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina racémica y 2 ml de tolueno. La mezcla de reacción se mantiene en agitación y con barboteo de argón durante 20 minutos y después se sella rápidamente y se lleva a 130°C durante 5 días. La suspensión enfriada se diluye en 10 ml de acetato de etilo y 20 ml de agua. Se extrae a continuación dos veces la fase acuosa con 30 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan sucesivamente con 10 ml de una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, 10 ml de agua y 10 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro sódico. Se seca a continuación sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a presión reducida. Se aíslan 0,26 g del producto esperado en forma de un polvo marrón.

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 8,75 (d, 2H); 8,4 (m, 1H) ; 8,25 (m, 1H); 7,5 (m, 3H) ; 7,3 (m, 1H) ; 4,2 (q, 2H); 1,2 (t, 3H).

6.2 N-(2-metil-benzotiazol-5-il)-1-(4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxamida

En un Keller de 25 ml provisto de una agitación magnética, se introducen con barrido de argón, 0,147 g (0,9 mmoles) de 5-amino-2-metilbenzotiazol y 5 ml de tolueno. A continuación se añaden gota a gota, a 0°C, 0,56 ml (1,12 mmoles) de una disolución 2 M de trimetilaluminio en tolueno. La mezcla de reacción se lleva a 70°C durante 20 min y después se añaden 0,2 g (0,75 mmoles) de 1-(4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo obtenido según el protocolo descrito en la etapa 6.1. La mezcla de reacción se lleva entonces a reflujo durante 8 horas y después se deja a temperatura ambiente durante el fin de semana. A la solución enfriada a 0 °C se añaden a continuación 10 ml de agua fría y 5 ml de ácido clorhídrico 1 N. Después de 30 minutos de agitación, el pH de mezcla de reacción se ajusta a 8 mediante la adición de una solución saturada de bicarbonato sódico. Esta mezcla se extrae a continuación tres veces con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan sucesivamente con 20 ml de una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, 20 ml de agua y después con 20 ml de una disolución saturada de cloruro sódico. Después del secado sobre sulfato sódico, filtración y concentración a presión reducida del filtrado orgánico, se purifica el sólido anaranjado obtenido por cromatografías sucesivas en columna de gel de sílice. El sólido aislado se lava a continuación con éter isopropílico a ebullición, después se seca a presión reducida. Se aíslan 0,217 g del producto esperado en forma de un sólido anaranjado.

Punto de fusión : 236 – 238°C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 10,9 (s, 1H) 8,7 (d, 2H) ; 8,4 (m, 1H) ; 8,3 (m, 2H); 7,95 (d, 1H) ; 7,7 (dd, 1H) ; 7,55 (s, 1H) ; 7,5 (m, 2H); 7,3 (m, 1H) ; 2,8 (s, 3H).

Ejemplo 7 (Compuesto nº7)***N*-(2-metil-benzotiazol-5-il)-1-(3-piridil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida****7.1 1-(3-piridil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo**

5 Este compuesto se ha preparado según el protocolo experimental descrito en el ejemplo 6.1 a partir del 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo obtenido según el protocolo descrito en la etapa 3.2 y de la 3-yodopiridina. Se obtuvo un sólido amarillo.

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 8,65 (m, 2H); 8,4 (m, 1H); 8,25 (dd, 1H); 7,9 (m, 1H); 7,55 (m, 1H); 7,5 (s, 1H); 7,3 (m, 1H); 4,2 (q, 2H); 1,2 (t, 3H).

7.2 *N*-(2-metil-benzotiazol-5-il)-1-(3-piridil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida (compuesto nº 7)

10 Este compuesto se ha preparado según el protocolo experimental descrito en el ejemplo 6.2 a partir del 1-(3-piridil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo obtenido según el protocolo descrito en la etapa 7.1 y del 5-amino-2-metilbenzotiazol. Se obtuvo un sólido amarillo.

Punto de fusión : 246 – 248°C

15 R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 11,2 (s, 1H); 8,7 (d, 1H); 8,6 (d, 1H); 8,4 (m, 1H); 8,3 (m, 2H); 7,9 (m, 2H); 7,7 (m, 1H); 7,55 (m, 2H); 7,3 (dd, 1H); 2,8 (s, 3H).

Ejemplo 8 (compuesto nº 8)***N*-(2-metil-benzotiazol-5-il)-1-(2-piridil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida****8.1 1-(2-piridil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo**

20 Este compuesto se ha preparado según el protocolo experimental descrito en el ejemplo 6.1 a partir del 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo obtenido según el protocolo descrito en la etapa 3.2 y de la 2-yodopiridina. Se obtiene un sólido beige.

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 8,55 (m, 1H); 8,4 (dd, 1H); 8,2 (dd, 1H); 8,1 (td, 1H); 7,8 (d, 1H); 7,5 (ddd, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,3 (dd, 1H); 4,15 (q, 2H); 1,05 (s, 3H).

8.2 *N*-(2-metil-benzotiazol-5-il)-1-(2-piridil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida (compuesto nº 8)

25 Este compuesto se ha preparado según el protocolo experimental descrito en el ejemplo 6.2 a partir del 1-(2-piridil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo obtenido según el protocolo descrito en la etapa 8.1 y del 5-amino-2-metilbenzotiazol. Se obtiene un sólido blanco.

Punto de fusión : 112 – 114°C

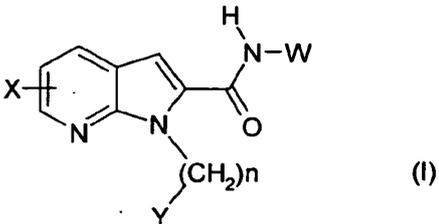
30 R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 10,8 (s, 1H); 8,4 (m, 2H); 8,25 (m, 2H); 8,05 (m, 1H); 7,95 (m, 2H); 7,65 (dd, 1H); 7,35 (m, 3H); 2,8 (s, 3H).

La tabla 1 que sigue ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos de fórmula general (I) según la invención en los que el núcleo de pirrolopiridina es una pirrolo[2,3-*b*]piridina opcionalmente sustituida.

En esta tabla:

35 la columna « PF » señala los puntos de fusión de los productos en grados Celsius (°C);

Tabla 1

					
N°	X	n	Y	W	PF (°C)
1	5-F	1	4-piridinil-	2-metil-benzotiazol-5-ilo	217-219
2	5-F	1	4-piridinil-	1,2-dimetil-bencimidazol-5-ilo	263-265
3	H	1	4-piridinil-	1,2-dimetil-bencimidazol-5-ilo	236-246
4	H	1	4-piridinil-	2-metil-benzotiazol-5-ilo	211-236
5	5-CF ₃	1	4-piridinil-	2-metil-benzotiazol-5-ilo	208-210
6	H	0	4-piridinil-	2-metil-benzotiazol-5-ilo	236-238
7	H	0	3-piridinil-	2-metil-benzotiazol-5-ilo	246-248
8	H	0	2-piridinil-	2-metil-benzotiazol-5-ilo	112-114

Los compuestos de la invención se han sometido a ensayos farmacológicos *in vitro* e *in vivo* que han puesto de manifiesto su interés como sustancias con actividades terapéuticas.

5 **Ensayo de inhibición de la corriente inducida por capsaicina sobre los DRG de rata**

- Cultivo primario de células de ganglios de la raíz dorsal (DRG) de rata :

Las neuronas de DRG expresan de forma natural el receptor TRPV1.

Los cultivos primarios de DRG de ratas recién nacidas se preparan a partir de ratones de 1 día. Brevemente, después de disección, los ganglios se tratan con tripsina y las células se disocian mecánicamente por trituración controlada. Las células se resuspenden en un medio de cultivo basal de Eagle que contiene 10 % de suero de ternera fetal, KCl 25 mM, glutamina 2 mM, 100 µg/ml de gentamicina y 50 ng/ml de NGF, después se depositan sobre cubreobjetos de vidrio recubiertos de laminina (0,25 x 10⁶ células por cubreobjeto) que se ponen a continuación en placas de 12 pocillos Corning. Las células se incuban a 37°C en atmósfera humidificada que contiene 5% de CO₂ y 95% de aire. Se añade β-D-arabinósido de citosina (1 µM) 48 h después de la puesta en cultivo, para prevenir el desarrollo de células no neuronales. Los cubreobjetos se transfieren en las cámaras experimentales para los estudios de pinzamiento zonal de membrana tras 7-10 días de cultivo.

- Electrofisiología :

Las cámaras de medida (volumen 800 µl) que contienen la preparación celular se colocan sobre la platina de un microscopio invertido (Olympus IMT2) equipado con ópticas Hoffman (Contraste de Modulación, Nueva York) y se observan con aumento de 400X. Las cámaras son continuamente perfundidas por gravedad (2,5 mL/min) con ayuda de un distribuidor de disoluciones que aceptaba 8 entradas y cuya única salida, constituida por un tubo de polietileno (abertura 500 µm) está situada a menos de 3 mm de la célula estudiada. Se ha usado la configuración de "célula completa" de la técnica de pinzamiento zonal de membrana.

Las pipetas de vidrio borosilicatado (resistencia 5-10 MOhms) se acercan a la célula gracias a un micromanipulador piezoeléctrico 3D (Burleigh, PC1000). Las corrientes globales (potencial de membrana fijado a -60 mV) se

registraron con un amplificador Axopatch 1D (Axon Instruments, Foster city, California), conectado a un PC pilotado por los programas informáticos de Pclamp8 (Axon Instrument). Las señales de corriente se registran sobre papel y se digitalizan simultáneamente (frecuencia de muestreo 15 a 25 Hz) y se adquieren sobre el disco duro del PC.

- 5 La aplicación de una solución de capsaicina 1 μ M, provoca en las células de DRG (voltaje fijado a -70 mV) una corriente catiónica entrante. Con el fin de minimizar la desensibilización de los receptores, se respeta el intervalo de un minuto mínimo entre dos aplicaciones de capsaicina. Después de un período de control (estabilización de la respuesta de capsaicina sola), los compuestos a ensayar se aplican solos a una concentración dada (concentración de 10 nM o de 1 nM) por una duración de 4 a 5 minutos, a lo largo de los cuales se realizan varios ensayos de capsaicina + compuesto (obtención de la inhibición máxima). Los resultados se expresan en % de inhibición de la respuesta de capsaicina control.

Los porcentajes de inhibición de la respuesta de capsaicina (1 μ M) están comprendidos entre 20% y 100% para los compuestos más activos de la invención ensayados a concentraciones de 0,1 a 10 nM (véase el ejemplo de la tabla 2).

15 Tabla 2

N° de compuesto	% de inhibición en pinzamiento del GRD
compuesto 1	50% (10 nM)

Los compuestos de la invención son por lo tanto antagonistas eficaces in vitro de los receptores de tipo TRPV1.

Los compuestos de la invención se pueden utilizar por tanto para la preparación de medicamentos, principalmente para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o tratar las patologías en las que están implicados los receptores de tipo TRPV1.

- 20 Así, según otro de sus aspectos, la invención tiene por objetivo medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, o aún un hidrato o un solvato de dicho compuesto.

- 25 Estos medicamentos encuentran su empleo en terapéutica, principalmente en la prevención y/o tratamiento del dolor y de la inflamación, dolor crónico, neuropático (traumático, diabético, metabólico, infeccioso, tóxico, inducido por un tratamiento anticanceroso o yatrógeno), (osteo-) artrítico, reumático, las fibromialgias, el dolor de espalda, el dolor ligado al cáncer, neuralgia facial, cefaleas, migraña, dolor dental, quemaduras, golpes de sol, mordeduras o picaduras, neuralgia pos-herpética, dolor muscular, compresión nerviosa (central y/o periférica), traumatismos de la médula y/o del cerebro, isquemia (de la médula y/o del cerebro), neurodegeneración, de accidentes vasculares hemorrágicos (de la médula y/o del cerebro), dolor pos-ictus.

- 30 Los compuestos de la invención pueden utilizarse igualmente para prevenir y/o tratar trastornos metabólicos tales como la diabetes.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse para la preparación de un medicamento destinado a prevenir y/o a tratar trastornos urológicos tales como hiperactividad de la vejiga, hiperreflexia vesical, inestabilidad vesical, incontinencia, micción urgente, incontinencia urinaria, cistitis, cólico nefrítico, hipersensibilidad pélvica y dolor pélvico.

- 35 Los compuestos de la invención se pueden utilizar para la preparación de un medicamento destinado a prevenir y/o a tratar los trastornos ginecológicos como la vulvodinia, los dolores ligados a salpingitis, a dismenorreas.

- 40 Se pueden utilizar igualmente estos productos para la preparación de un medicamento destinado a prevenir y/o a tratar los desórdenes gastrointestinales tales como desorden del reflejo gastroesofágico, úlcera de estomago, úlcera de duodeno, dispepsia funcional, colitis, SII (síndrome del intestino irritable), enfermedad de Crohn, pancreatitis, esofagitis, cólico hepático.

De la misma forma, los productos de la presente invención se pueden utilizar para prevenir y/o tratar trastornos respiratorios tales como: asma, tos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC, por sus siglas en inglés), broncoconstricción y trastornos inflamatorios. Estos productos se pueden utilizar también para prevenir y/o tratar la psoriasis, el prurito, las irritaciones dérmicas, de los ojos o de las mucosas, el herpes, el zona.

- 45 Los compuestos de la invención pueden utilizarse igualmente para tratar la depresión.

Los compuestos de la invención también pueden utilizarse para tratar enfermedades del sistema nervioso central tales como la esclerosis en placas.

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis

eficaz de al menos un compuesto según la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato de dicho compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por el experto en la técnica.

- 5 En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de fórmula (I) anterior, o su sal, solvato o hidrato opcional, se puede administrar en forma unitaria de administración, mezclado con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o enfermedades citadas anteriormente.
- 10 Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y soluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de administración rectal y los implantes. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.
- 15 A título de ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto según la invención en forma de comprimido puede comprender los siguientes compuestos :

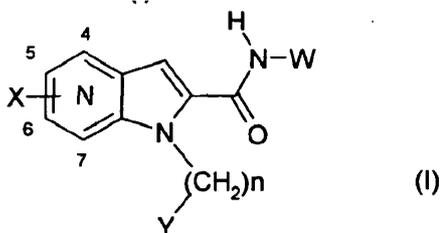
Compuesto según la invención	50,0 mg
Manitol	223,75 mg
Croscarmelosa sódica	6,0 mg
Almidón de maíz	15,0 mg
Hidroxipropil-metilcelulosa	2,25 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

Dichas formas unitarias se dosifican para permitir una administración diaria de 0,001 a 30 mg de principio activo por kg de peso corporal, según la forma galénica.

- 20 Puede haber casos particulares en los que sean apropiadas dosis mayores o menores; tales dosificaciones no salen del marco de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente es determinada por el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que responde a la fórmula (I)



n es igual a 0, 1, 2 ó 3 ;

5 el núcleo de pirrolopiridina es un grupo pirrolo[3,2-*b*]piridina, un grupo pirrolo[3,2-*c*]piridina, un grupo pirrolo[2,3-*c*]piridina o un grupo pirrolo[2,3-*b*]piridina;

estando el núcleo de pirrolopiridina opcionalmente sustituido en los carbonos de la posición 4, 5, 6 y/o 7 por uno o varios sustituyentes X, idénticos o diferentes uno de otro, elegidos entre un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquileo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, cicloalcoxilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquileo C₁-C₆-O-, fluoroalcoxilo C₁-C₆, ciano, C(O)NR₁R₂, nitro, NR₁R₂, tioalquilo C₁-C₆, -S(O)-alquilo C₁-C₆, -S(O)₂-alquilo C₁-C₆, SO₂NR₁R₂, NR₃COR₄, NR₃SO₂R₅, arilo, aril-alquileo C₁-C₅, heteroarilo o heteroaril-alquileo C₁-C₅, arilo o heteroarilo, estando el arilo o el heteroarilo opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquileo-O-C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, cicloalcoxilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-O-alquileo C₁-C₃, fluoroalcoxilo C₁-C₆, nitro o ciano;

Y representa un heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados entre un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquileo-C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₆, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₆, cicloalcoxilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquileo-O-C₁-C₆, fluoroalcoxilo C₁-C₆, ciano, C(O)NR₁R₂, nitro, NR₁R₂, tioalquilo C₁-C₆, tiofluoroalquilo C₁-C₆, tiol, -S(O)-alquilo C₁-C₆, -S(O)-cicloalquilo C₃-C₇-S(O)-alquileo C₁-C₆-cicloalquilo-C₃-C₇, -S(O)₂-alquilo C₁-C₆, -S(O)₂-cicloalquilo C₃-C₇, -S(O)₂ alquileo -C₁-C₆-cicloalquil-C₃-C₇- SO₂NR₁R₂, NR₃COR₄, NR₃SO₂R₅, arilo, aril-alquileo C₁-C₅, heteroarilo o heteroaril-alquileo C₁-C₅, estando el arilo o el heteroarilo opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes seleccionados entre un halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquileo-C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, cicloalcoxilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquileo-O-C₁-C₆, fluoroalcoxilo C₁-C₆, nitro o ciano;

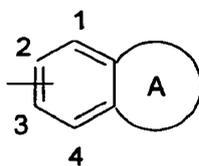
R₁ y R₂, representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquileo-C₁-C₃, arilo, aril-alquileo C₁-C₅, heteroarilo o heteroaril-alquileo C₁-C₅, estando el arilo o el heteroarilo opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes seleccionados entre un halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquileo-O- C₁-C₃, fluoroalcoxilo C₁-C₆, nitro o ciano;

o R₁ y R₂, forman conjuntamente, con el átomo de nitrógeno que les transporta, un grupo azetidina, pirrolidina, piperidina, azepina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, homopiperazina, estando este grupo opcionalmente sustituido por un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquileo-C₁-C₃, arilo, aril-alquileo C₁-C₅, heteroarilo o heteroaril-alquileo C₁-C₅, estando el arilo o el heteroarilo opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes seleccionados entre un halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-O-alquileo C₁-C₃, fluoroalcoxilo C₁-C₆, nitro o ciano;

R₃ y R₄, representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquileo-C₁-C₃, arilo, aril-alquileo C₁-C₅, heteroarilo o heteroaril-alquileo C₁-C₅, estando el arilo o el heteroarilo opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes seleccionados entre un halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquileo C₁-C₃, fluoroalcoxilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, cicloalcoxilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-O-alquileo C₁-C₆, fluoroalcoxilo C₁-C₆, nitro o ciano;

R₅ representa un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquileo-C₁-C₃, arilo, aril-alquileo C₁-C₅, heteroarilo o heteroaril-alquileo C₁-C₅, estando el arilo o el heteroarilo opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes seleccionados entre un halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquileo C₁-C₃, fluoroalcoxilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, cicloalcoxilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-O-alquileo C₁-C₆, fluoroalcoxilo C₁-C₆, nitro o ciano;

W representa un grupo bicíclico condensado de fórmula:



unido al átomo de nitrógeno por las posiciones 1, 2, 3 o 4;

A representa un heterociclo de 5 a 7 eslabones que comprende de uno a tres heteroátomos elegidos entre O, S o N;

estando el o los átomos de carbono de A opcionalmente sustituidos por uno o varios grupos seleccionados entre un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquilen-C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₆, arilo, aril-alquilen C₁-C₅, heteroarilo o heteroaril-alquilen C₁-C₅, oxo o tio; estando el arilo o el heteroarilo opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes seleccionados entre un halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquilen-C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, cicloalcoxilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-O-alquilen C₁-C₆, fluoroalcoxilo C₁-C₆, nitro o ciano;

estando el o los átomos de nitrógeno de A eventualmente sustituidos con R₆ cuando el nitrógeno es adyacente a un átomo de carbono sustituido con un grupo oxo, o con R₇ en los otros casos;

R₆ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquilen-C₁-C₃, arilo, aril-alquilen C₁-C₅, heteroarilo o heteroaril-alquilen C₁-C₅, estando el arilo o el heteroarilo opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes seleccionados entre un halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquilen C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, cicloalcoxilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-O-alquilen C₁-C₆, fluoroalcoxilo C₁-C₆, nitro o ciano;

R₇ representa un átomo de hidrógeno o un grupo: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, [cicloalquil C₃-C₇]alquilen C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₆, aril-[alquilen C₁-C₆] , [alquil C₁-C₆]C(O)-, [cicloalquil C₃-C₇]-[alquilen C₁-C₃](CO)-, [fluoroalquil C₁-C₆]C(O)-, [cicloalquil C₃-C₇]C(O)-, aril-C(O)-, aril-[alquilen C₁-C₆]-C(O)-, [alquil C₁-C₆]S(O)₂-, fluor[alquil C₁-C₆]S(O)₂-, [cicloalquil C₃-C₇]S(O)₂-, [cicloalquil C₃-C₇][alquilen C₁-C₃]S(O)₂-, aril-S(O)₂- o aril-[alquilen C₁-C₆]-S(O)₂- o arilo.

pudiendo estar el o los átomos de azufre del heterociclo A en forma oxidada;

pudiendo estar el o los átomos de nitrógeno del heterociclo A en forma oxidada;

el átomo de nitrógeno en la posición 4, 5, 6 o 7 de la pirrolopiridina puede estar en forma oxidada ;

en estado de base o de sal de adición de ácido, así como en estado de hidrato o de solvato.

2. Compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque n es igual a 0 o 1; en estado de base o de sal de adición de ácido, así como en estado de hidrato o de solvato.

3. Compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el núcleo de pirrolopiridina es un grupo pirrolo[3,2-*b*]piridina, un grupo pirrolo[3,2-*c*]piridina, un grupo pirrolo[2,3-*c*]piridina o un grupo pirrolo[2,3-*b*]piridina ;

estando el núcleo de pirrolopiridina opcionalmente sustituido en la posición del carbono 4, 5, 6 y/o 7 por uno o varios sustituyentes X, idénticos o diferentes uno de otro, seleccionados entre un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ y fluoroalquilo C₁-C₆, en estado de base o de sal de adición de ácido, así como en estado de hidrato o de solvato.

4. Compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el núcleo de pirrolopiridina es un grupo pirrolo[3,2-*b*]piridina, un grupo pirrolo[3,2-*c*]piridina, un grupo pirrolo[2,3-*c*]piridina o un grupo pirrolo[2,3-*b*]piridina ;

estando el núcleo de pirrolopiridina opcionalmente sustituido en la posición del carbono 5 por un sustituyente X tal como se ha definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1; en estado de base o de sal de adición de ácido, así como en estado de hidrato o de solvato.

5. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el núcleo de pirrolopiridina es un grupo pirrolo[2,3-*b*]piridina opcionalmente sustituido en el carbono en posición 4, 5, 6 y / o 7 por uno o varios sustituyentes X, idénticos o diferentes uno del otro, seleccionados entre un átomo de halógeno o un grupo fluoroalquilo C₁-C₆; en estado de base o de sal de adición de ácido, así como en estado de hidrato o de solvato.

6. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 5, caracterizado porque el núcleo de pirrolopiridina es un grupo pirrolo[2,3-*b*]piridina opcionalmente sustituido en el carbono en posición 5 por un sustituyente X seleccionado entre

un átomo de halógeno o un grupo fluoroalquilo C₁-C₆; en estado de base o de sal de adición de ácido, así como en estado de hidrato o de solvato.

5 **7.** Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque Y representa un grupo seleccionado entre los grupos imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, furanilo, tiofenilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotiazolilo, isobenzotiazolilo, benzotriazolilo, quinoleinilo, isoquinoleinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, ftalazinilo y naftiridinilo; estando este grupo opcionalmente sustituido como se ha definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1; en estado de base o de sal de adición de ácido, así como en estado de hidrato o de solvato.

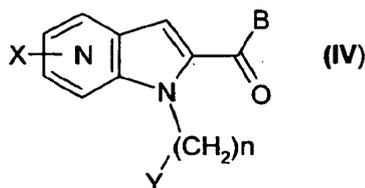
10 **8.** Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 7, caracterizado porque Y representa un piridinilo; en estado de base o de sal de adición de ácido, así como en estado de hidrato o de solvato.

15 **9.** Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que W se elige entre los grupos indolinilo, isoindolinilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzotiofenilo, dihidrobenzotiofenilo, benzoxazolilo, dihidrobenzoxazolinilo, isobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, benzimidazolilo, dihidrobenzimidazolilo, indazolilo, benzotiazolilo, isobenzotiazolilo,

20 dihidroisobenzotiazolilo, benzotriazolilo, quinoleinilo, dihidroquinoleinilo, tetrahydroquinoleinilo, isoquinoleinilo, dihidroisoquinoleinilo, tétrahidroisoquinoleinilo, benzoxazinilo, dihidrobenzoxazinilo, benzotiazinilo, dihidrobenzotiazinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, dihidroquinazolinilo, tetrahydroquinazolinilo, quinoxalinilo, dihidroquinoxalinilo, tetrahydroquinoxalinilo, ftalazinilo, dihidroftalazinilo, tetrahydroftalazinilo, tetrahydrobenz[b]azepinilo, tetrahydrobenz[c]azepinilo, tetrahydrobenz[d]azepinilo, tetrahydrobenzo[b][1,4]diazepinilo, tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepinilo o tetrahydrobenzo[b][1,4]tiazepinilo; pudiendo estar estos grupos opcionalmente sustituidos como se ha definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1; en estado de base o de sal de adición de ácido, así como en estado de hidrato o de solvato.

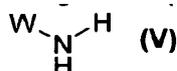
25 **10.** Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 9, caracterizado porque W representa un grupo benzimidazolilo o benzotiazolilo, estando opcionalmente sustituidos el o los átomos de carbono de W por uno o varios grupos alquilo C₁-C₆; estando el o los átomos de nitrógeno de W opcionalmente sustituidos por un grupo alquilo C₁-C₆; en estado de base o de sal de adición de ácido, así como en estado de hidrato o de solvato.

11. Procedimiento de preparación de un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general (IV)



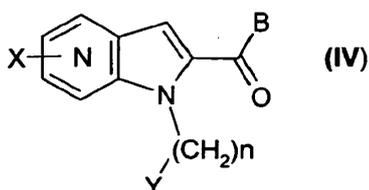
en la que n, X e Y son tal como se han definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1, y B representa un grupo alcoxilo C₁-C₄,

con un amiduro del compuesto de la fórmula general (V)



en la que W es tal como se define en la fórmula general (I) según la reivindicación 1, a reflujo de un disolvente, siendo preparado el amiduro del compuesto de fórmula general (V) por acción previa del trimetilaluminio sobre los compuestos de fórmula general (V).

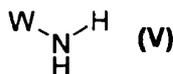
12. Procedimiento de preparación de un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque se transforma un compuesto de la fórmula general (IV)



en la que n, X e Y son tal como se han definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1, y B representa un grupo hidroxilo,

en cloruro de ácido por acción del cloruro de tionilo a reflujo de un disolvente,

- 5 después porque se hace reaccionar, en presencia de una base, el compuesto de fórmula general (IV) obtenido, en la que son tales como se han definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1 y B representa un átomo de cloro, con el compuesto de fórmula general (V),



- 10 en la que W es tal como se ha definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1; o bien porque se efectúa una reacción de acoplamiento entre un compuesto de la fórmula general (IV) en la que n, X e Y son tal como se han definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1 y B representa un grupo hidroxilo,

y el compuesto de la fórmula general (V), en la que W es tal como se ha definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1, en presencia de un agente de acoplamiento y de una base, en un disolvente.

- 15 **13.** Medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de la fórmula (I), según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable, o incluso un hidrato o un solvato del compuesto de la fórmula (I).

14. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de la fórmula (I), según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato de este compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 20 **15.** Utilización de un compuesto de la fórmula (I), según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o tratar las patologías en las que están implicados los receptores de tipo TRPV1.

- 25 **16.** Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o tratar el dolor, la inflamación, los trastornos metabólicos, los trastornos urológicos, los trastornos ginecológicos, los trastornos gastrointestinales, los trastornos respiratorios, la psoriasis, los pruritos, las irritaciones dérmicas, de los ojos o mucosas, el herpes, el zóster, la esclerosis en placas y la depresión.