

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 630**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07823311 .1**

96 Fecha de presentación: **20.07.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2046775**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.04.2009**

54 Título: **Derivados de N-(AMINO-HETEROARIL)-1H-INDOL-2-CARBOXAMIDAS, su preparación y su aplicación en terapéutica**

30 Prioridad:

24.07.2006 FR 0606742

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

26.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

26.12.2012

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)
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 2 393 630 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 N-(amino-heteroaril)-1H-indol-2-carboxamidas, su preparación y su aplicación en terapéutica

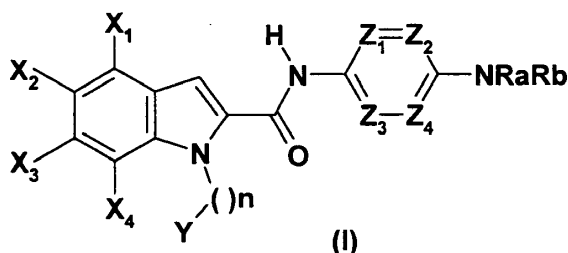
La invención tiene por objeto compuestos derivados de N-(amino-heteroaril)-1H-indol-2-carboxamidas, que presentan una actividad antagonista *in vitro* e *in vivo* para los receptores de tipo TRPV1 (o VR1).

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

Otro objeto 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.

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



en la que

15 X₁ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo(C₁-C₆), ciano, C(O)NR₁R₂, nitro, tioalquilo(C₁-C₆), -S(O)-alquilo(C₁-C₆), -S(O)₂-alquilo(C₁-C₆), SO₂NR₁R₂, aril-alquilen(C₁-C₆), arilo o heteroarilo, siendo eventualmente sustituidos el arilo y el heteroarilo con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo(C₁-C₆), alcoxilo(C₁-C₆), fluoroalcoxilo(C₁-C₆), nitro o ciano;

20 X₂ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo(C₁-C₆), alcoxilo(C₁-C₆), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₆)-O-, fluoroalcoxilo(C₁-C₆), ciano, C(O)NR₁R₂, tioalquilo(C₁-C₆), -S(O)-alquilo(C₁-C₆), -S(O)₂-alquilo(C₁-C₆), SO₂NR₁R₂, aril-alquilen(C₁-C₆), arilo o heteroarilo, estando eventualmente sustituidos el arilo o el heteroarilo con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo(C₁-C₆), alcoxilo(C₁-C₆), fluoroalcoxilo(C₁-C₆), nitro o ciano;

25 X₃ y X₄ representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo(C₁-C₆), alcoxilo(C₁-C₆), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(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, aril-alquilen(C₁-C₆), arilo o heteroarilo, estando el arilo y el heteroarilo eventualmente sustituidos con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo(C₁-C₆), alcoxilo(C₁-C₆), fluoroalcoxilo(C₁-C₆), nitro o ciano;

30 Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ representan, independientemente el uno del otro, un átomo de nitrógeno o un grupo C(R₆), correspondiendo uno al menos a un átomo de nitrógeno y correspondiendo uno al menos a un grupo C(R₆); el átomo de nitrógeno o uno de los átomos de nitrógeno presente en el ciclo, definido como nitrógeno de posición 1, eventualmente sustituido con R₇ cuando el átomo de carbono en posición 2 o 4 con respecto a este nitrógeno de referencia está sustituido con un grupo oxo o tio;

n es igual a 0, 1, 2 ó 3;

35 Y representa un arilo o un heteroarilo eventualmente sustituido con uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo(C₁-C₆), hidroxilo, alcoxilo(C₁-C₆), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₆)-O-, fluoroalcoxilo(C₁-C₆), ciano, C(O)NR₁R₂, nitro, NR₁R₂, tioalquilo(C₁-C₆), tiol, -S(O)-alquilo(C₁-C₆), -S(O)₂-alquilo(C₁-C₆), SO₂NR₁R₂, NR₃COR₄, NR₃SO₂R₅, aril-alquilen(C₁-C₆) o arilo, estando el arilo y el aril-alquilen(C₁-C₆) eventualmente sustituidos con uno o varios sustituyentes elegidos

entre un halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo(C₁-C₆), alcoxilo(C₁-C₆), fluoroalcoxilo(C₁-C₆), nitro o ciano;

5 Ra y Rb representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo(C₁-C₆), hidroxilo, alcoxilo(C₁-C₆), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₆)-O-, fluoroalcoxilo-C₁-C₆, arilo o heteroarilo, pudiendo estar Ra y Rb opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos Rc idénticos o diferentes entre sí;

10 Rc representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo(C₁-C₆), alcoxilo(C₁-C₆), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₆)-O-, fluoroalcoxilo(C₁-C₆), tioalquilo(C₁-C₆), -S(O)-alquilo(C₁-C₆), -S(O)₂-alquilo(C₁-C₆), ciano, C(O)NR₁R₂, NR₁R₂, SO₂NR₁R₂, NR₃COR₄, NR₃SO₂R₅, OC(O)NR₁R₂, NR₃COOR₄, NR₃CONR₁R₂, hidroxilo, tiol, oxo, tio, aril-alquilen(C₁-C₆), arilo o heteroarilo, estando el arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo(C₁-C₆), alcoxilo(C₁-C₆), fluoroalcoxilo(C₁-C₆), nitro o ciano;

15 R₁ y R₂ representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), aril-alquilen(C₁-C₆) o arilo; o R₁ y R₂ forman conjuntamente con el átomo de nitrógeno que los lleva un grupo acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, acepinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperacinilo, homopiperacinilo, estando ese grupo eventualmente sustituido con un alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), aril-alquilen(C₁-C₆), arilo o heteroarilo;

20

R₃ y R₄ representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), aril-alquilen(C₁-C₆), arilo o heteroarilo;

R₅ representa un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), aril-alquilen(C₁-C₆), arilo o heteroarilo;

25 R₆ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo(C₁-C₆), alcoxilo(C₁-C₆), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₆)-O-, fluoroalcoxilo(C₁-C₆), tioalquilo(C₁-C₆), -S(O)-alquilo(C₁-C₆), -S(O)₂-alquilo(C₁-C₆), arilo, aril-alquilen(C₁-C₆), heteroarilo, hidroxilo, tiol, oxo o tio;

30 R₇ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo(C₁-C₆), alcoxilo(C₁-C₆), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₆)-O-, fluoroalcoxilo(C₁-C₆), arilo, aril-alquilen(C₁-C₆) o heteroarilo;

En los compuestos de fórmula general (I), el o los átomos de nitrógeno pueden estar en forma oxidada (N-óxido).

La solicitud de patente WO 2006/072736 A divulga derivados de N-(heteroaril)-1H-indol-2-carboxamidas, así como su utilización para prevenir o tratar las patologías en las que están implicados los receptores de tipo TRPV1.

35 Estos derivados que ilustran el estado de la técnica anterior se diferencian de los de la presente invención por la presencia de un grupo bicíclico fusionado unido al átomo de N del grupo amido.

Entre los compuestos de fórmula general (I) objetos de la invención, un primer subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que X₁, X₂, X₃ y X₄ se eligen, independientemente uno del otro, entre un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) o fluoroalquilo(C₁-C₆).

40 Entre los compuestos de fórmula general (I) objetos de la invención, un segundo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que X₁, X₂, X₃ y X₄ se eligen, independientemente uno del otro, entre un átomo de hidrógeno o de flúor o un grupo trifluorometilo.

45 Entre los compuestos de fórmula general (I) objeto de la invención, un tercer sub-grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que X₁ y X₄ representan un átomo de hidrógeno; X₂ y X₃ se eligen, independientemente entre sí, entre un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo fluoroalquilo(C₁-C₆).

Entre los compuestos de fórmula general (I) objeto de la invención, un cuarto sub-grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que X₁ y X₄ representan un átomo de hidrógeno; X₂ y X₃ se eligen, independientemente entre sí, entre un átomo de hidrógeno o de flúor o un grupo trifluorometilo.

50 Entre los compuestos de fórmula general (I) objetos de la invención, un quinto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ representan, independientemente uno del otro, un átomo de nitrógeno o un grupo C(R₆), correspondiendo al menos dos de ellos a un grupo C(R₆); el átomo de nitrógeno o uno de los átomos de nitrógeno presente en el ciclo, definido como nitrógeno de posición 1, eventualmente sustituido con R₇ cuando el átomo de carbono en posición 2 o 4 con respecto a este nitrógeno de referencia está sustituido con un grupo oxo o tio; siendo R₆ y R₇ como se han definido en la fórmula general (I).

Entre los compuestos de fórmula general (I) objetos de la invención, un sexto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que Z_1 y Z_2 representan un grupo $C(R_6)$ y Z_3 y Z_4 representan un átomo de nitrógeno; siendo R_6 tal como se ha definido en la fórmula general (I).

5 Entre los compuestos de fórmula general (I) objetos de la invención, un séptimo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que Z_1 y Z_2 representan un grupo $C(R_6)$ y Z_3 y Z_4 representan un átomo de nitrógeno; correspondiendo R_6 a un átomo de hidrógeno.

10 Entre los compuestos de fórmula general (I) objetos de la invención, un octavo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 representan, independientemente uno del otro, un átomo de nitrógeno o un grupo $C(R_6)$, correspondiendo uno a un átomo de nitrógeno y correspondiendo los otros a un grupo $C(R_6)$; estando el átomo de nitrógeno presente en el ciclo, definido como nitrógeno de posición 1, eventualmente sustituido con R_7 cuando el átomo de carbono en posición 2 ó 4 respecto a este nitrógeno de referencia está sustituido con un grupo oxo o tio; siendo R_6 y R_7 como se han definido en la fórmula general (I).

15 Entre los compuestos de fórmula general (I) objeto de la invención, un noveno subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que Z_1 y Z_2 representan un grupo $C(R_6)$ y Z_3 y Z_4 , independientemente entre sí, un átomo de nitrógeno o un grupo $C(R_6)$, correspondiendo uno de Z_3 y Z_4 a un grupo $C(R_6)$; R_6 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo- C_1-C_6 o fluoroalquilo- C_1-C_6 ;

20 Entre los compuestos de fórmula general (I) objeto de la invención, un décimo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que Z_1 y Z_2 representan un grupo $C(R_6)$ y Z_3 y Z_4 , independientemente entre sí, un átomo de nitrógeno o un grupo $C(R_6)$, correspondiendo uno de Z_3 y Z_4 a un grupo $C(R_6)$; R_6 representa un átomo de hidrógeno o de flúor o un grupo metilo o trifluorometilo.

25 Entre los compuestos de fórmula general (I) objetos de la invención, un decimoprimer subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que Z_4 representa un átomo de nitrógeno y Z_1 , Z_2 y Z_3 representan, independientemente uno del otro, un grupo $C(R_6)$; estando el átomo de nitrógeno presente en el ciclo, definido como nitrógeno de posición 1, eventualmente sustituido con R_7 cuando el átomo de carbono en posición 2 ó 4 respecto a este nitrógeno de referencia está sustituido con un grupo oxo o tio; siendo R_6 y R_7 como se han definido en la fórmula general (I).

30 Entre los compuestos de fórmula general (I) objetos de la invención, un duodécimo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que Z_4 representa un átomo de nitrógeno y Z_1 , Z_2 y Z_3 representan, independientemente uno del otro, un grupo $C(R_6)$; R_6 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo- C_1-C_6 o fluoroalquilo- C_1-C_6 ;

Entre los compuestos de fórmula general (I) objetos de la invención, un decimotercer subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que Z_4 representa un átomo de nitrógeno y Z_1 , Z_2 y Z_3 representan, independientemente uno del otro, un grupo $C(R_6)$; R_6 representa un átomo de hidrógeno o de flúor o un grupo metilo o trifluorometilo.

35 Entre los compuestos de fórmula general (I) objetos de la invención, un decimocuarto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que n es igual a 1.

Entre los compuestos de fórmula general (I) objeto de la invención, un decimoquinto sub-grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que Y representa un arilo o un heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno.

40 Entre los compuestos de fórmula general (I) objeto de la invención, un decimosexto sub-grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que Y representa un fenilo o un piridinilo, estando el fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno.

45 Entre los compuestos de fórmula general (I) objeto de la invención, un decimoséptimo sub-grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que R_a y R_b representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)alquilen(C_1-C_3), fluoroalquilo(C_1-C_6), hidroxilo, alcoxilo(C_1-C_6), cicloalquil(C_3-C_7)-alquilen(C_1-C_6)-O-, pudiendo estar R_a y R_b opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos R_c idénticos o diferentes entre sí; R_c representa un grupo alcoxilo(C_1-C_6), NH_2 o hidroxilo.

50 Entre los compuestos de fórmula general (I) objeto de la invención, un decimoséptimo sub-grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que R_a y R_b representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_7), pudiendo estar R_a y R_b opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos R_c idénticos o diferentes entre sí; R_c representa un grupo oxo.

55 Entre los compuestos de fórmula general (I) objeto de la invención, un decimonoveno sub-grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que R_a et R_b representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, propilo, ciclopropilo, pudiendo estar R_a y R_b opcionalmente sustituidos con un grupo R_c donde R_c representa un grupo oxo.

Entre los compuestos de fórmula general (I) objeto de la invención, un vigésimo sub-grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que $X_1, X_2, X_3, X_4, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, n, Y, Ra$ y Rb son tal como se definen en la fórmula general (I); con la condición de que cuando Y representa un fenilo sin sustituir entonces n es igual a 2 o 3.

5 Entre los compuestos de fórmula general (I) objetos de la invención, un vigésimo primer subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que $X_1, X_2, X_3, X_4, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, n, Y, Ra$ y Rb son como se han definido en los subgrupos anteriores.

Entre los compuestos de fórmula general (I) objetos de la invención, un vigésimo-primer subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que X_1, X_2, X_3 y X_4 se eligen, independientemente uno del otro, entre un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6) o fluoroalquilo(C_1-C_6). $y/o Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ representan, independientemente uno del otro, un átomo de nitrógeno o un grupo $C(R_6)$, correspondiendo uno a un átomo de nitrógeno y correspondiendo los otros a un grupo $C(R_6)$; estando el átomo de nitrógeno presente en el ciclo, definido como nitrógeno de posición 1, eventualmente sustituido con R_7 cuando el átomo de carbono en posición 2 ó 4 respecto a este nitrógeno de referencia está sustituido con un grupo oxo o tio; siendo R_6 y R_7 como se han definido en la fórmula general (I); $y/o n$ es igual a 1; $y/o Ra$ y Rb representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_7), cicloalquilo(C_3-C_7)-alquilenos(C_1-C_3), fluoroalquilo(C_1-C_6), hidroxilo, alcoxilo(C_1-C_6), cicloalquil(C_3-C_7)-alquilenos(C_1-C_6)-O-, fluoroalcoxilo- C_1-C_6 , arilo o heteroarilo, pudiendo estar Ra y Rb opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos Rc idénticos o diferentes entre sí; Rc representa un grupo alcoxilo(C_1-C_6), NH_2 o hidroxilo.

Entre los compuestos de la fórmula general (1) objeto de la invención, se pueden citar los siguientes compuestos:

- 20 1. *N*-[6-(metilamino)piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
2. Hidrocloruro (1:1) de *N*-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
3. *N*-[6-(metilamino)piridin-3-il]-5-fluoro-1-bencil-1*H*-indol-2-carboxamida
4. *N*-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-5-fluoro-1-bencil-1*H*-indol-2-carboxamida
5. *N*-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-6-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 25 6. *N*-[5-(dimetilamino)piridin-2-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
7. *N*-[6-(metilamino)piridin-3-il]-5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
8. Hidrocloruro (1:1) de *N*-[6-(1-propilamino)piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
9. Hidrocloruro (1:1) de *N*-[6-(ciclopropilamino)piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 30 10. *N*-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-5-fluoro-1-(4-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida y su sal de hidrocloreuro (1:1)
11. *N*-[(6-acetilamino)-piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
12. *N*-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-5-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
13. *N*-[6-(dimetilamino)-4-metilpiridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
14. *N*-[(6-acetilamino)-piridin-3-il]-6-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 35 15. *N*-[6-(metilamino)-4-metilpiridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
16. *N*-[6-(dimetilamino)-5-metilpiridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
17. *N*-[6-(dimetilamino)-4-metilpiridin-3-il]-5-fluoro-1-(piridin-4-il-metil)-1*H*-indol-2-carboxamida
18. *N*-[6-(metilamino)-4-metilpiridin-3-il]-5-fluoro-1-(piridin-4-il-metil)-1*H*-indol-2-carboxamida
19. *N*-[6-(dimetilamino)-5-metilpiridin-3-il]-5-fluoro-1-(piridin-4-il-metil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 40 20. *N*-[6-(dimetilamino)-5-trifluorometil-piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
21. *N*-[(6-metilamino)-2-metil-piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
22. *N*-[5-(dimetilamino)piridazin-2-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida y su sal de hidrocloreuro (1:1)
23. *N*-[5-(dimetilamino)piridazin-2-il]-5-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

24. *N*-[5-(dimetilamino)piridazin-2-il]-6-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
25. Hidrocloruro (1:1) de *N*-[5-(dimetilamino)piridazin-2-il]-5-trifluorometil-1-(piridin-4-il-metil)-1*H*-indol-2-carboxamida
26. *N*-[6-(metilamino)piridin-3-il]-5-fluoro-1-(piridin-4-il-metil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 5 27. *N*-[(6-dimetilamino)-5-fluoropiridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
28. *N*-[(6-dimetilamino)-4-trifluorometil-piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

En el marco de la presente invención se entiende por :

- C₁-C_z donde 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 ;
- 10 - 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;
- 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 ;
- 15 - un cicloalquilo : un grupo carbonado cíclico. Como ejemplos se pueden citar los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.;
- 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;
- 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 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;
- 25 - 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 título de ejemplos, 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;
- 30 - un átomo de halógeno : flúor, cloro, bromo o yodo ;
- « oxo » significa « =O »;
- « tio » significa « =S ».

Los compuestos de la 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.

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 farmacéuticamente aceptables, pero 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, a saber 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.

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 lábiles son, por ejemplo, los halógenos o un grupo hidroxilo activado tal como un metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, triflato, acetato, etc. Ejemplos de grupos lábiles así como referencias para su preparación se dan en « Advances in Organic Chemistry », J. March, 5ª Edición, Wiley Interscience, 2001.

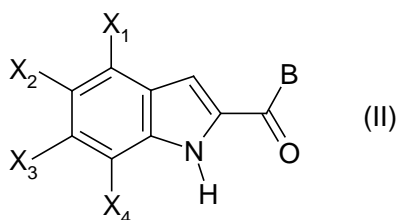
según la invención se pueden preparar los compuestos de fórmula general (I) conforme al procedimiento ilustrado por el esquema 1 que sigue.

5 según el esquema 1, los compuestos de fórmula general (IV) se pueden obtener por reacción de un compuesto de fórmula general (II) en la que X_1 , X_2 , X_3 , X_4 son como se han definido en la fórmula general (I) y B representa un grupo alcoxilo (C_1-C_6), con un compuesto de fórmula general (III), en la que Y y n son como se han definido en la fórmula general (I) y GP representa un grupo eliminable en donde GP representa un grupo hidroxilo.

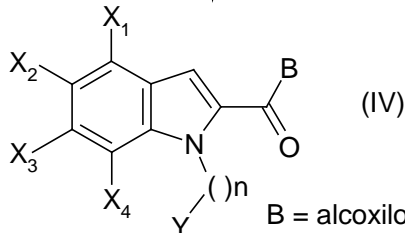
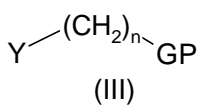
Los compuestos de la fórmula general (II) están disponibles en el comercio o se preparan según numerosos procedimientos descritos en la bibliografía (D. Knittel Synthesis 1.985, 2, 186 ; T.M. Williams J.Med.Chem. 1993, 36 (9), 1291; JP2001151771A2 por ejemplo).

10

Esquema 1



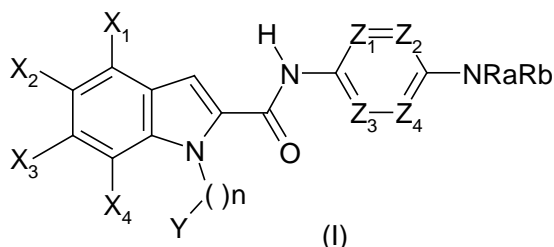
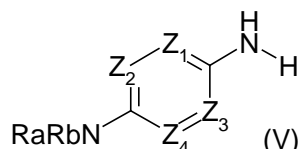
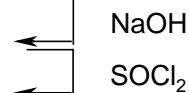
B = alcoxilo C_1-C_6



B = alcoxilo C_1-C_6

B = hidroxilo

B = cloro



15

Cuando el compuesto de la fórmula general (III) se define de tal modo que n es igual a 1, 2 o 3 y GP representa un grupo lábil tal como un átomo de cloro, bromo o yodo, se puede realizar la reacción en presencia de una base tal como hidruro de sodio o 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).

20

Cuando el compuesto de fórmula general (III) se define de tal modo que n es igual a 1, 2 ó 3 y GP representa un grupo hidroxilo, los compuestos de fórmula general (IV) se pueden obtener por reacción del compuesto de fórmula general (II) con un compuesto de fórmula general (III) en presencia de una fosfina tal como, por ejemplo,

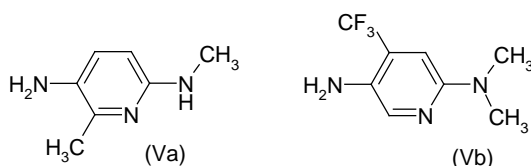
trifenilfosfina y de un reactivo tal como, por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo en disolución en un disolvente tal como diclorometano o tetrahidrofurano (O. Mitsunobu, *Synthesis*, 1981, 1-28).

- 5 Cuando el compuesto de fórmula general (III) se define de manera que n es igual a O, GP representa un grupo eliminable tal como un átomo de cloro, de bromo o de yodo y la reacción se puede realizar a una temperatura comprendida entre 80°C y 250°C, en presencia de un catalizador a base de cobre tal como bromuro de cobre u óxido de cobre así como de una base tal como carbonato potásico (Murakami Y., *Chem.Pharm.Bull.*, 1995, 43 (8), 1281). Se pueden utilizar igualmente las condiciones más suaves, descritas en S.L. Buchwald, *J.Am.Chem.Soc.* 2002, 124, 11684.
- 10 El compuesto de la fórmula general (IV), para la que B representa un grupo alcoxilo(C₁-C₆), se puede transformar en un compuesto de la fórmula general (IV), donde B representa un grupo hidroxilo, por la acción de una base tal como sosa o potasa en disolución en un disolvente tal como etanol. El compuesto de fórmula general (IV), en la que B representa un grupo hidroxilo, puede después transformarse en compuesto de fórmula general (IV), en la que B representa un átomo de cloro, por la acción de un agente clorante tal como cloruro de tionilo en un disolvente tal como diclorometano.
- 15 El compuesto de fórmula general (I) se puede obtener a continuación, por ejemplo, por reacción de un compuesto de fórmula general (IV) en la que B es un átomo de cloro, tal como el obtenido antes, con una amina de fórmula general (V), en la que Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, R_a y R_b son tales como se han definido en la fórmula general (I), en un disolvente tal como dicloroetano, tolueno o tetrahidrofurano.
- 20 El compuesto de fórmula general (I) se puede obtener igualmente por reacción de un compuesto de fórmula general (IV) en la que B es un grupo hidroxilo, tal como el obtenido antes, con una amina de fórmula general (V), en la que Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, R_a y R_b son tales como se han definido en la fórmula general (I), en presencia de un agente de acoplamiento tal como dietilcianofosfonato, en presencia de una base tal como trietilamina, en un disolvente tal como dimetilformamida.
- 25 Los compuestos de fórmulas generales (I), (II) y (IV), en las que X₁, X₂, X₃ y/o X₄ representan un grupo ciano o un arilo, se pueden obtener por una reacción de copulación catalizada por un metal tal como paladio, realizada sobre los compuestos de fórmulas generales (I), (II) y (IV) correspondientes, en las que X₁, X₂, X₃ y/o X₄ representan un grupo eliminable, por ejemplo un bromo, según métodos que están descritos en la bibliografía o que se conocen por el profesional.
- 30 Los compuestos de fórmulas generales (I), (II) y (IV), en las cuales X₁, X₂, X₃ y/o X₄ representan un grupo C(O)NR₁R₂, se pueden obtener a partir de los compuestos de las fórmulas generales (I), (II) y (IV) correspondientes, en las cuales X₁, X₂, X₃ y/o X₄ representan un grupo ciano, según métodos que están descritos en la bibliografía o que son conocidos por los profesionales.
- 35 Los compuestos de fórmulas generales (I), (II) y (IV), en las que X₁, X₂, X₃, X₄ y/o R₆ corresponden a un grupo -S(O)-alquilo o -S(O)₂-alquilo, se pueden obtener por oxidación de los compuestos de fórmulas generales (I), (II) y (IV) correspondientes, en las que X₁, X₂, X₃, X₄ y/o R₆ representan un grupo tioalquilo(C₁-C₆), según métodos que están descritos en la literatura o que se conocen por el profesional. Del mismo modo, los compuestos de fórmulas generales (I) y (IV), en las que Y se sustituye con un grupo -S(O)-alquilo o -S(O)₂-alquilo, pueden obtenerse por oxidación de los compuestos de fórmulas generales (I) y (IV) correspondientes, en las que Y se sustituye con un grupo tioalquilo(C₁-C₆), según métodos que están descritos en la literatura o que se conocen por el profesional.
- 40 Los compuestos de fórmula general (I) en los que Z₁, Z₂, Z₃ y/o Z₄ representan un grupo C(R₆) donde R₆ representa un grupo hidroxilo, se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmula general (I) correspondientes, en los cuales Z₁, Z₂, Z₃ y/o Z₄ representan un grupo C(R₆) donde R₆ representa un grupo alcoxilo(C₁-C₆), según los métodos que están descritos en la bibliografía o que son conocidos por el experto en la materia. Los compuestos de las fórmulas generales (I), (II) y (IV), en las que X₁, X₂, X₃ y/o X₄, representan 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 cuales X₁, X₂, X₃, y/o X₄, representan un grupo nitro, por ejemplo por reducción, y después acilación o sulfonilación, según métodos que están descritos en la bibliografía o que son conocidos por los expertos en la técnica.
- 45 Los compuestos de fórmulas generales (I), (II) y (IV), en las que X₁, X₂, X₃ y/o X₄ representan un grupo NR₁R₂, NR₃COR₄ o NR₃SO₂R₅, se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmulas generales (I), (II) y (IV) correspondientes, en las que X₁, X₂, X₃, y/o X₄ representan, por ejemplo, un átomo de bromo, por reacción de copulación 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 métodos que están descritos en la literatura o que se conocen por el profesional.
- 50 Los compuestos de las fórmulas generales (I), (II) y (IV), en las cuales X₁, X₂, X₃ y/o X₄ representan un grupo SO₂NR₁R₂ se pueden obtener por un método análogo al descrito en *Pharmazie* 1990, 45, 346, o según métodos que están descritos en la bibliografía o que son conocidos por el profesional.

Los compuestos de fórmula general (I) en las que NRaRb corresponde a un grupo NH₂ se pueden obtener, según condiciones conocidas por los expertos en la técnica y descritas en la bibliografía (Greene, Wuts, Protective groups in organic synthesis, Wiley-Interscience) a partir de precursores de fórmula general (I) en la que NRaRb = NH-GP, correspondiendo GP a un grupo protector tal como un grupo acetilo o terc-butoxicarbonilo.

- 5 Los compuestos de fórmula general (III) están disponibles comercialmente, están descritos en la bibliografía (Carling R.W. et al J.Med.Chem. 2004 (47), 1807 – 1822 o Russel M.G.N. et al. J.Med.Chem. 2005 (48), 1367 – 1383) o son accesibles utilizando métodos conocidos por el profesional. Algunos compuestos de fórmula general (IV) están descritos en la bibliografía (WO2007/010144, por ejemplo). Los compuestos (V) y los otros reactivos, cuando su modo de preparación no se describe, están disponibles en el mercado o están descritos en la bibliografía (WO050284 WO02048152, WO06040522, WO04052869, WO04/062665, JP540028330, GB870027, US4104385, WO04110985, Heterocycles 1977, 6(12), 1999 - 2004, por ejemplo).

La invención, según otro de sus aspectos, también tiene por objeto los compuestos de fórmulas generales (Va) y (Vb). Estos compuestos son útiles como intermedios de síntesis de los compuestos de fórmula (I).



- 15 Las aminas Va y Vb se preparan según los procedimientos escritos en los ejemplos n°8 y 10.

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 líquida 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-[6-(metilamino)piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

1.1. Acido 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxílico

- 25 Se añade una disolución acuosa de sosa, preparada a partir de 1,15 g (28,92 mmoles) de pastilla de sosa en 50 mL de agua, a una disolución de 7,6 g (24,10 mmoles) de 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo (WO2006/024776) en 241 mL de etanol. La mezcla se calienta durante 2 horas, después se concentra a presión reducida. El sólido resultante se recoge en 200 mL de agua. La disolución se lava con 2 veces 100 ml de éter etílico, se acidifica por adiciones sucesivas de pequeñas cantidades de ácido clorhídrico concentrado y después se extrae con 200 ml de acetato de etilo. La fase orgánica finalmente se lava 2 veces con 100 ml de agua, 1 vez con 50 ml de una disolución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra a presión reducida. Se obtienen, después de secar a 50°C a presión reducida, 6,4 g del producto esperado en forma de un sólido que se usará como está en la siguiente etapa.

1.2 *N*-[6-(metilamino)piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida (compuesto n°1)

- 35 Se añade gota a gota, a 20°C bajo argón, a una disolución de 0,4 g (1,39 mmol) de ácido 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxílico (obtenido en la etapa 1.1) y de 0,216 g (1,67 mmol) de 3-amino-6-metilamino-piridina (WO2005/02845 en 10 mL de dimetilformamida seca, 0,27 mL (1,67 mmol) de dietilcianofosfonato. La mezcla se agita 10 minutos, después se añaden gota a gota 0,43 mL (3,08 mmoles) de trietilamina. La mezcla se agita 18 horas a temperatura ambiente, se concentra a presión reducida y después se recoge con 50 mL de acetato de etilo. Esta disolución se lava entonces sucesivamente con tres veces 20 mL de una disolución saturada de bicarbonato sódico, 50 mL de agua y 20 mL de una disolución saturada de cloruro sódico, después se seca sobre sulfato sódico, se filtra y concentra a presión reducida. El sólido obtenido se tritura en éter isopropílico en caliente. Se obtienen 0,471 g de un sólido que se seca a presión reducida. Punto de fusión: 225 - 227 °C R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 2,61 (d, 3H); 5,82 (s, 2H); 6,3 (q, 1H); 6,41 (d, 1H); 7,02 (m, 6H); 7,49 (m, 2H); 7,65 (dxd, 1H); 8,2 (d, 1 H); 10,15 (s, 1 H)

Ejemplo 2 (Compuesto N° 2)

Hidrocloruro (1:1) de *N*-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

2.1. *N*-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

Se añade gota a gota, a 20°C bajo argón, a una disolución de 0,4 g (1,39 mmol) de ácido 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxílico (obtenido en el ejemplo 1.1) y de 0,229 g (1,67 mmol) de 3-amino-6-dimetilamino-piridina en

3,5 mL de dimetilformamida seca, 0,27 mL (1,67 mmol) de dietilcianofosfonato. La mezcla se agita 10 minutos, después se añaden gota a gota 0,43 mL (3,06 mmoles) de trietilamina. La mezcla se agita 18 horas a temperatura ambiente, se concentra a presión reducida y después se recoge con 50 mL de acetato de etilo. Esta disolución se lava entonces sucesivamente con tres veces 20 mL de una disolución saturada de bicarbonato sódico, 50 mL de agua y 20 mL de una disolución saturada de cloruro sódico, después se seca sobre sulfato sódico, se filtra y concentra a presión reducida. El sólido obtenido se tritura en éter isopropílico en caliente. Se recogen por filtración 0,423 g de un sólido que se seca a presión reducida y se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

2.2. Hidrocloruro (1:1) de *N*-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida (compuesto n°2)

10 Se agita a 0°C una suspensión del sólido obtenido en la etapa 2.1 en éter isopropílico y una disolución de ácido clorhídrico 4N en dioxano. Se recoge el sólido por filtración, se seca, se tritura de nuevo en éter isopropílico en caliente, se recoge por filtración y se seca a presión reducida. Punto de fusión: 232 - 234°C; HCl (1:1) R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 3,2 (s, 6H); 5,85 (s, 2H); 6,80 (m, 2H); 7,0 (m, 1H); 7,2 (m, 3H); 7,5 (m, 3H); 8,2 (d, 1 H); 8,5 (s, 1H); 10,85 (s, 1 H)

15 **Ejemplo 3 (Compuesto N° 12)**

N-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-5-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

20 Se añade gota a gota, a 20°C bajo argón, a una disolución de 0,35 g (1,04 mmol) de ácido 5-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxílico (WO2006/072736 de 0,198 g (1,14 mmol) de hidrocloruro de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida y de 0,165 g (1,14 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol monohidratado en 6 mL de dimetilformamida seca, 0,185 g (1,35 mmol) de 3-amino-6-dimetilamino-piridina (WO2005/02845 en 2 mL de dimetilformamida seca. La mezcla de reacción se agota una noche, se vierte sobre 100 mL de agua, después se extrae tres veces con 50 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen a continuación, se lavan tres veces con 20 ml de agua, se secan sobre sulfato de sodio y después se concentran a presión reducida. El producto esperado se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol.

25 Se aíslan así 0,19 g del compuesto esperado. Punto de fusión: 192 - 193 °C; R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 3,01 (s, 6H); 5,93 (s, 2H); 6,68 (d, 1H); 6,92 (m, 2H); 7,06 (txd, 1 H); 7,32 (m, 1 H); 7,51 (s, 1 H); 7,58 (d, 1 H); 7,78 (d, 1 H); 7,85 (d, 1 H); 8,2 (s, 1 H); 8,39 (s, 1 H); 10,39 (s, 1 H).

Ejemplo 4 (Compuesto N° 16)

N-[6-(dimetilamino)-5-metilpiridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

30 Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo n° 3, se prepara el compuesto n°16 a partir del ácido 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxílico (WO2006/07273 y de 3-amino-5-metil-6-dimetilaminopiridina (GB870027). Punto de fusión: 145 - 146°C; R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 2,28 (s, 3H); 2,78 (s, 6H); 5,91 (s, 2H); 6,91 (m, 2H); 7,06 (txd, 1 H); 7,26 (txd, 1 H); 7,31 (m, 1 H); 7,41 (s, 1 H); 7,58 (m, 2H); 7,88 (s, 1 H); 8,39 (s, 1 H); 10,39 (s, 1 H).

35 **Ejemplo 5 (Compuesto N° 19)**

N-[6-(dimetilamino)-5-metilpiridin-3-il]-5-fluoro-1-(piridin-4-il-metil)-1*H*-indol-2-carboxamida

5.1 Ácido 5-fluoro-1-(piridin-4-il)-1*H*-indol-2-carboxílico

40 Se calienta, 2 horas a reflujo, una disolución de 2,1 g (7,04 mmoles) de 5-fluoro-1-[(piridin-4-il-metil)1*H*-indol-2-carboxilato de etilo y de 1,18 g (21,12 mmoles) de potasa en 80 mL de etanol y 2 mL de agua. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. Se añaden 100 mL de agua y se lleva el pH de la disolución a pH 8 por adición de una disolución de ácido clorhídrico concentrado. Se recoge por filtración un precipitado que se lava con agua y después se seca a presión reducida. Se obtienen así 1,5 g del producto esperado. Punto de fusión: 282-283 °C.

5.2 *N*-[6-(dimetilamino)-5-metilpiridin-3-il]-5-fluoro-1-(piridin-4-il-metil)-1*H*-indol-2-carboxamida (Compuesto n° 19)

45 Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo n° 3, se prepara el compuesto n°19 a partir del ácido 5-fluoro-1-(piridin-4-il-metil)-1*H*-indol-2-carboxílico sintetizado en la etapa 5.1 y de 3-amino-5-metil-6-dimetilaminopiridina (GB870027). Punto de fusión: 164 -165 °C; R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 2,28 (s, 3H); 2,75 (s, 6H); 5,91 (s, 2H); 6,99 (d, 2H); 7,26 (txd, 1 H); 7,46 (s, 1 H); 7,58 (m, 2H); 7,85 (s, 1 H); 8,36 (s, 1 H); 8,49 (d, 2H); 10,39 (s, 1 H).

Ejemplo 6 (Compuesto N° 20)

N-[[6-(dimetilamino)-5-trifluorometil-piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo n° 3, se prepara el compuesto n°20 a partir del ácido 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxílico (WO2006/072736) y de 3-amino-5-trifluorometil-6-dimetilamino-piridina. Punto de fusión: 142 - 143 °C; R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 2,89 (s, 6H); 5,89 (s, 2H); 6,88 (m, 2H); 7,03 (txd, 1H); 7,15 (txd, 1 H); 7,31 (m, 1 H); 7,42 (s, 1H); 7,59 (m, 2H); 8,4 (s, 1 H); 8,72 (s, 1H) ; 10,65 (s, 1 H).

Ejemplo 7 (Compuesto N° 11)

N-[[6-(acetilamino)-piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo n° 3, se prepara el compuesto n°11 a partir de ácido 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxílico (WO2006/072736) y de 6-acetilamino-3-aminopiridina. Punto de fusión: 252 - 254 °C; R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 2,08 (s, 3H); 5,89 (s, 2H); 6,89 (m, 2H); 7,01 (txd, 1H); 7,15 (txd, 1 H); 7,29 (m, 1 H); 7,41 (s, 1H); 7,58 (m, 2H) ; 8,06 (s, 2H); 8,68 (s, 1H) ; 10,42 (s, 1 H); 10,56 (s, 1 H).

Ejemplo 8 (Compuesto N° 21)

N-[[6-(metilamino)-2-metil-piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

15 8.1 6-metilamino-2-metil-3-aminopiridina (compuesto n° Va)

Una suspensión de 0,4 g (2,39 mmoles) de 6-metilamino-2-metil-3-nitropiridina (Prace Naukowe Akademii Ekonomicznej imienia Oskara Langego we Wrocławiu (1988), 435, 119-28) y 0,1 g de paladio sobre carbono al 10% en 50 mL de metanol se agitan 6 horas a 20°C bajo 4 atmósferas de hidrógeno. Después de este tiempo, a continuación se filtra la mezcla de reacción sobre un lecho de celita y después se concentra a presión reducida. Se aíslan así 0,33 g del producto esperado bajo la forma de un aceite que será utilizado tal cual en la continuación de la síntesis.

8.2 *N*-(6-metilamino)-2-metil-piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida (compuesto n° 21)

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo n° 3, se prepara el compuesto n°21 a partir del ácido 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxílico (WO2006/072736) y de 6-metilamino-2-metil-3-aminopiridina (Va), preparado en la etapa 8.1. Punto de fusión: 229 - 230 °C; R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 2,18 (s, 3H); 2,75 (s, 3H); 5,86 (s, 2H); 6,26 (d, 1H); 6,36 (m, 1H); 6, 85 (d, 1 H); 6,91 (d, 1H); 7,03 (txd, 1 H); 7,13 (txd, 1H); 7,22 (d, 1H); 7,31 (m, 1H); 7,35 (s, 1 H); 7,51 (dx, 1H); 7,6 (m, 1 H); 9,9 (s, 1 H).

Ejemplo 9 (Compuesto N° 27)

N-[[6-(dimetilamino)-5-fluoropiridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

30 Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo n° 3, se prepara el compuesto n°27 a partir de 0,3 g (1,04 mmol) del ácido 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxílico (WO2006/072736) y de 0,3 g (1,57 mmol) de hidrocloreto de 6-dimetilamino-5-fluoro-3-aminopiridina (WO2004/110986). Punto de fusión: 158 - 159 °C; R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 3,11 (s, 6H); 5,89 (s, 2H); 6,8 (dxt, 1H); 6,97 (m, 2H); 7,12 (m, 2H); 7,35 (m, 3H); 7,91 (m, 3H).

Ejemplo 10 (Compuesto N° 28)

35 *N*-[[6-(dimetilamino)-4-trifluorometil-piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

10.1 6-dimetilamino-4-trifluorometil-piridin-3-carboxilato de metilo

Se calienta a 100°C, durante 1 hora, una mezcla de 2,5 g (10,43 mmoles) de 6-cloro-4-trifluorometil-nicotinato de metilo y de 18,4 mL (146 mmoles) de una disolución de dimetilamina al 40% en agua. A continuación se recoge por filtración de la mezcla enfriada una precipitado que se lava con 150 mL de agua. Se aíslan, después de secado a presión reducida, 2,3 g del compuesto esperado. R.M.N. ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 3,27 (s, 6H); 3,94 (s, 3H); 6,81 (s, 1H); 8,9 (s, 1 H).

10.2 Ácido 6-dimetilamino-4-trifluorometil-piridin-3-carboxílico

Se agita durante 24 horas a 20°C una mezcla de 2,3 g (9,27 mmoles) de 6-dimetilamino-4-trifluorometil-piridin-3-carboxilato de metilo, obtenido en la etapa 10.1, y de 0,78 g (13,9 mmoles) de potasa en 50 mL de metanol y 2 mL de agua. La mezcla se concentra después a presión reducida. Se añaden a continuación 100 ml de agua y se lava la solución con 100 mL de diclorometano y después se acidifica a pH 4 por adición de ácido clorhídrico concentrado. Se recoge por filtración un precipitado que se lava con 50 mL de agua. Se aíslan, tras secado a presión reducida, 1,7 g del compuesto esperado. R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 3,19 (s, 6H); 6,9 (s, 1H); 8,75 (s, 1H) ; 12,87 (pico ensanchado, 1H).

10.3 6-dimetilamino-4-trifluorometil-3-(tercbutoxicarbonilamino)piridina

Se calienta durante 5 horas a 90°C una mezcla de 1,7 g (7,26 mmoles) de ácido (6-dimetilamino-4-trifluorometilpiridin-3-carboxílico, obtenido en la etapa 10.2, de 2,03 mL (9,44 mmoles) de difenilfosforilazida y de 2,53 mL (18,15 mmoles) de trietilamina en 23 mL de terc-butanol. La mezcla de reacción se concentra después a presión reducida, se recoge con 50 mL de agua y se extrae 3 veces con 50 mL de diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con 50 ml de agua, se secan sobre sulfato de sodio y después se concentran a presión reducida. El aceite obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol. Se aíslan así 0,75 g del producto esperado. R.M.N. ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 1,39 (s, 9H); 3,07 (s, 6H); 5,91 (pico ensanchado, 1H); 6,53 (s, 1 H); 8,31 (s, 1 H).

10 10.4 Hidrocloruro de 6-dimetilamino-4-trifluorometil-3-aminopiridina (amina Vb)

Se agita durante 5 horas a reflujo una disolución de 0,73 g (2,39 mmoles) de 6-dimetilamino-4-trifluorometil-3-(tercbutoxicarbonilamino)piridina, preparada en la etapa 10.3, en 8,5 mL de ácido clorhídrico 4 N en dioxano. Se añaden después 200 mL de éter etílico a la mezcla de reacción enfriada. Se recogen 0,6 g de un precipitado por filtración. Punto de fusión: 198 - 201 °C; R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 3,11 (s, 6H); 7,2 (s, 1 H); 7,21 (pico ensanchado, 2H); 8,09 (s, 1H).

15 10.5 *N*-[(6-dimetilamino)-4-trifluorometil-piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida (compuesto n° 28)

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo n° 3, se prepara el compuesto n°28 a partir de 0,3 g (1,04 mmol) del ácido 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxílico (WO2006/072736) y de 0,328 g (1,36 mmol) de hidrocloruro de 6-dimetilamino-4-trifluorometil-3-aminopiridina descrito en la etapa 10.4. Punto de fusión: 209 - 210 °C; R.M.N. ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 3,2 (s, 6H); 5,86 (s, 2H); 6,75 (s, 1H); 6,82 (m, 1H); 6,98 (m, 2H); 7,12 (m, 2H); 7,3 (m, 2H); 7,41 (m, 1 H); 7,66 (s, 1 H); 8,61 (m, 1 H). La tabla 1 que sigue ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos de fórmula general (I) según la invención. En esta tabla:

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

25 en la columna « Sal/base », « - » representa un compuesto en el estado de base libre, mientras que « HCl » representa un compuesto en el estado de hidrocloruro y la relación entre paréntesis es la relación (ácido:base).

« nPr » representa una cadena propilo lineal, « cicloPr » representa un grupo ciclopropilo, « Ac » representa un grupo acetilo.

Tabla 1

N°	X1, X2, X3, X4	Y	Z1, Z2, Z3, Z4	NR _a R _b	PF (°C)	Sal /Base
1	H, F, H, H	3-fluorofenil	CH, CH, CH, N	NHCH ₃	225 - 227	-
2	H, F, H, H	3-fluorofenil	CH, CH, CH, N	N(CH ₃) ₂	232 - 234	HCl (1:1)
3	H, F, H, H	fenilo	CH, CH, CH, N	NHCH ₃	246 - 247	-
4	H, F, H, H	fenilo	CH, CH, CH, N	N(CH ₃) ₂	196 - 197	-
5	H, H, F, H	3-fluorofenil	CH, CH, CH, N	N(CH ₃) ₂	194 - 195	-
6	H, F, H, H	3-fluorofenil	CH, CH, N, CH	N(CH ₃) ₂	190-192	-

ES 2 393 630 T3

7	H, F, H, H	2-fluorofenil	CH, CH, CH, N	NHCH ₃	253 - 254	-
8	H, F, H, H	3-fluorofenil	CH, CH, CH, N	NHnPr	132 - 134	HCl (1:1)
9	H, F, H, H	3-fluorofenil	CH, CH, CH, N	NHcicloPr	120-140	HCl (1:1)
10	H, F, H, H	4-fluorofenil	CH, CH, CH, N	N(CH ₃) ₂	208-209	-
					228 - 229	HCl (1:1)
11	H, F, H, H	3-fluorofenil	CH, CH, CH, N	NHAc	252 - 254	-
12	H, CF ₃ , H, H	3-fluorofenil	CH, CH, CH, N	N(CH ₃) ₂	192 - 193	-
13	H, F, H, H	3-fluorofenil	C-CH ₃ , CH, CH, N	N(CH ₃) ₂	183 - 185	-
14	H, H, CF ₃ , H	3-fluorofenil	CH, CH, CH, N	NHAc	293 - 295	-
15	H, F, H, H	3-fluorofenil	C-CH ₃ , CH, CH, N	NHCH ₃	215-217	-
16	H, F, H, H	3-fluorofenil	CH, C-CH ₃ , CH, N	N(CH ₃) ₂	145 - 146	-
17	H, F, H, H	piridin-4-ilo	C-CH ₃ , CH, CH, N	N(CH ₃) ₂	217 - 219	-
18	H, F, H, H	piridin-4-ilo	C-CH ₃ , CH, CH, N	NHCH ₃	218 - 220	-
19	H, F, H, H	piridin-4-ilo	CH, C-CH ₃ , CH, N	N(CH ₃) ₂	164-165	-
20	H, F, H, H	3-fluorofenil	CH, C-CF ₃ , CH, N	N(CH ₃) ₂	142 - 143	-
21	H, F, H, H	3-fluorofenil	CH, CH, C-CH ₃ , N	NHCH ₃	229- 230	-
22	H, F, H, H	3-fluorofenil	CH,CH,N,N	N(CH ₃) ₂	239- 241	HCl (1:1)
					169-170	-
23	H, CF ₃ , H, H	3-fluorofenil	CH,CH,N,N	N(CH ₃) ₂	138 - 139	-
24	H, H, CF ₃ , H	3-fluorofenil	CH,CH,N,N	N(CH ₃) ₂	265 - 267	-
25	H, CF ₃ , H, H	piridin-4-ilo	CH,CH,N,N	N(CH ₃) ₂	268 - 272	HCl (1:1)
26	H, F, H, H	piridin-4-ilo	CH, CH, CH, N	NHCH ₃	220 - 222	-
27	H, F, H, H	3-fluorofenil	CH, C-F, CH, N	N(CH ₃) ₂	158 - 159	-
28	H, F, H, H	3-fluorofenil	C-CF ₃ , CH, CH, N	N(CH ₃) ₂	209 - 210	-

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.

Los compuestos de la invención presentan también características de solubilidad en agua que favorecen una buena actividad *in vivo*.

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 :

5 Las neuronas del DRG expresan naturalmente el receptor TRPV1. Los cultivos primarios de DRG de ratas recién nacidas se preparan a partir de ratones de un 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 :

15 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 (Modulation Contrast, 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 utilizado la configuración "célula entera" de la técnica de patch-clamp. Las pipetas de vidrio borosilicatado (resistencia 5-10 MOhms) se aproximan 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 trazas de corriente se registran en papel y se digitalizan simultáneamente (frecuencia de muestreo 15 a 25 Hz) y se adquieren sobre el disco duro del PC. La aplicación de una disolución micromolar de capsaicina provoca sobre 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 que se tienen que ensayar se aplican solos a una concentración dada (concentración 10 nM ó 0,1 nM) con 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 capsaicina control. Los porcentajes de inhibición de la respuesta capsaicina (1 microM) están comprendidos entre 20% y 100% para los compuestos más activos de la invención ensayados a la concentración de 10 nM a 0,1 nM (véase ejemplo en la tabla 2). Los compuestos de la invención por lo tanto son antagonistas eficaces in vitro de los receptores de tipo TRPV1.

Tabla 2

N° de compuesto	% de inhibición en pinzamiento del GRD
1	53% (1 nM)
12	100% (1 nM)
17	60% (10 nM)
19	33% (10 nM)

35 Ensayo de irritación córnea en ratón

El carácter irritante de la capsaicina se aprecia fácilmente a nivel de la córnea porque este órgano es uno de los más inervados por las fibras C. En ese contexto, después de experiencias preliminares, la aplicación de una cantidad muy pequeña de capsaicina (2 µl a una concentración de 160 µM) en la superficie de la córnea de un animal conlleva un cierto número de comportamientos estereotipados ligados a la irritación y que es fácil recopilar. Entre estos, se nota: guiño de ojo, frotamiento del ojo instilado por la pata delantera ipsilateral, frotamiento de la cara con las dos patas delanteras, rascamiento de la cara ipsilateral con la pata trasera. La duración de estos comportamientos no sobrepasa los 2 minutos de observación, y el animal retoma entonces su actividad normal. Su aspecto es por otra parte igualmente normal. El ratón no se recluye en un rincón con los pelos erizados y no desarrolla ningún signo observable de sufrimiento. Se puede concluir que la duración de la acción de la capsaicina a estas dosis es inferior a 2 minutos.

Resumen de la metodología:

El principio de la serie de experiencias es determinar si los compuestos de la invención pueden influir en la respuesta de comportamiento inducida por una cantidad dada de capsaicina. La capsaicina se diluye inicialmente a 25 mM en DMSO, y se diluye para su utilización final en suero fisiológico con Tween 80 al 10 %. Parece, a partir de estudios de control, que en estas condiciones, el disolvente no tiene ningún efecto. En la práctica, el producto a ensayar, preparado a 25 mM en DMSO y diluido para su utilización final en suero fisiológico con 10 % de Tween 80 tiene la concentración más fuerte de 500 µM, se administra en aplicación local en la superficie de la córnea bajo un volumen de 2 µl, 10 minutos antes de la aplicación de la capsaicina. El animal recibe la instilación ocular de 2 µl de una solución de capsaicina 160 µM preparada como se ha indicado antes. Durante una observación de 2 minutos después de la instilación, se cuenta para cada animal el número de frotamientos de la oreja instilada por la pata anterior ipsilateral. Para un grupo dado, se calcula el porcentaje de protección como se indica a continuación:

$$P = 100 - ((\text{número medio de rascamientos del grupo tratado con compuesto} / \text{número medio de rascamientos del grupo tratado con disolvente}) \times 100)$$

Este porcentaje de protección se promedia para cada grupo de animales (n = número de animales ensayados con el compuesto de la invención). Los porcentajes de protección evaluados en este modelo, para los compuestos de la invención más activos, utilizados a la concentración de 500µM, están comprendidos entre 20% y 100% (véase ejemplo en la tabla 3):

Tabla 3

nº compuesto	% P (500µM)
1	23%

Los resultados de estos ensayos muestran que los compuestos más activos de la invención bloquean los efectos inducidos por la estimulación de los receptores 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.

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

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 yatrogénico), (ostéo-) 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 post-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 post-ictus. 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. 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.

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. Los compuestos de la invención se pueden utilizar también para la preparación de un medicamento destinado a tratar la diabetes. Igualmente, los productos de la presente invención pueden ser útiles en la prevención y/o el tratamiento de los trastornos respiratorios tales como el asma, la tos, la enfermedad de obstrucción pulmonar crónica (denominada abreviadamente COPD por sus iniciales en el idioma inglés), la broncoconstricción y los 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. Los compuestos de la invención pueden utilizarse igualmente para la preparación de un medicamento destinado a tratar la depresión.

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a 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 disoluciones 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.

A modo de ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto según la invención en forma de comprimido puede comprender los componentes siguientes:

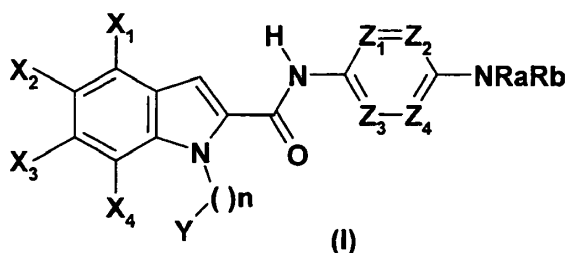
Compuesto según la invención	50,0 mg
Manitol	223,75 mg
Croscarmelosa sódica	6,0 mg
Almidón de maíz	15,0 mg
Hidroxipropil-metilcelulosa	2,25 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

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.

15 Puede haber casos particulares en los que sean apropiadas dosis más altas o más bajas; 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)



en la que

5 X₁ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo(C₁-C₆), ciano, C(O)NR₁R₂, nitro, tioalquilo(C₁-C₆), -S(O)-alquilo(C₁-C₆), -S(O)₂-alquilo(C₁-C₆), SO₂NR₁R₂, aril-alquilen(C₁-C₆), arilo o heteroarilo, siendo eventualmente sustituidos el arilo y el heteroarilo con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno,
10 un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo(C₁-C₆), alcoxilo(C₁-C₆), fluoroalcoxilo(C₁-C₆), nitro o ciano;

X₂ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo(C₁-C₆), alcoxilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₆)-O-, fluoroalcoxilo(C₁-C₆), ciano, C(O)NR₁R₂, tioalquilo(C₁-C₆), -S(O)-alquilo(C₁-C₆), -S(O)₂-alquilo(C₁-C₆), SO₂NR₁R₂, aril-alquilen(C₁-C₆), arilo o heteroarilo, siendo eventualmente sustituidos el arilo y el heteroarilo con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo(C₁-C₆), alcoxilo(C₁-C₆), fluoroalcoxilo(C₁-C₆), nitro o ciano;

X₃ y X₄ representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo(C₁-C₆), alcoxilo(C₁-C₆), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(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, aril-alquilen(C₁-C₆), arilo o heteroarilo, estando el arilo y el heteroarilo eventualmente sustituidos con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo(C₁-C₆), alcoxilo(C₁-C₆), fluoroalcoxilo(C₁-C₆), nitro o ciano;

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ representan, independientemente el uno del otro, un átomo de nitrógeno o un grupo C(R₆), correspondiendo uno al menos a un átomo de nitrógeno y correspondiendo uno al menos a un grupo C(R₆); el átomo de nitrógeno o uno de los átomos de nitrógeno presente en el ciclo, definido como nitrógeno de posición 1, eventualmente sustituido con R₇ cuando el átomo de carbono en posición 2 o 4 con respecto a este nitrógeno de referencia está sustituido con un grupo oxo o tio;

n es igual a 0, 1, 2 ó 3;

Y representa un arilo o un heteroarilo eventualmente sustituido con uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo(C₁-C₆), hidroxilo, alcoxilo(C₁-C₆), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₆)-O-, fluoroalcoxilo(C₁-C₆), ciano, C(O)NR₁R₂, nitro, NR₁R₂, tioalquilo(C₁-C₆), tiol, -S(O)-alquilo(C₁-C₆), -S(O)₂-alquilo(C₁-C₆), SO₂NR₁R₂, NR₃COR₄, NR₃SO₂R₅, aril-alquilen(C₁-C₆) o arilo, estando el arilo y el aril-alquilen(C₁-C₆) eventualmente sustituidos con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo(C₁-C₆), alcoxilo(C₁-C₆), fluoroalcoxilo(C₁-C₆), nitro o ciano;

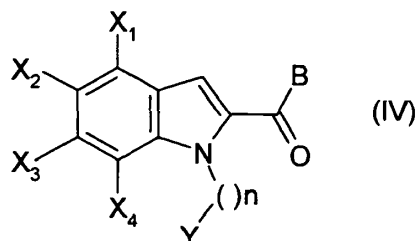
Ra y Rb representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo(C₁-C₆), hidroxilo, alcoxilo(C₁-C₆), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₆)-O-, fluoroalcoxilo(C₁-C₆), arilo o heteroarilo, pudiendo estar Ra y Rb opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos Rc idénticos o diferentes entre sí;

Rc representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo(C₁-C₆), alcoxilo(C₁-C₆), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₆)-O-, fluoroalcoxilo(C₁-C₆), tioalquilo(C₁-C₆), -S(O)-alquilo(C₁-C₆), -S(O)₂-alquilo(C₁-C₆), ciano, C(O)NR₁R₂, NR₁R₂, SO₂NR₁R₂, NR₃COR₄, NR₃SO₂R₅, OC(O)NR₁R₂, NR₃COOR₄, NR₃CONR₁R₂, hidroxilo, tiol, oxo, tio, aril-alquilen(C₁-C₆), arilo o heteroarilo, estando el arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo(C₁-C₆), alcoxilo(C₁-C₆), fluoroalcoxilo(C₁-C₆), nitro o ciano;

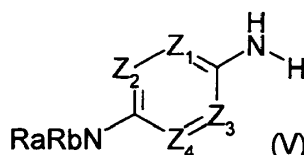
- 5 R₁ y R₂, representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquileo(C₁-C₃), aril-alquileo(C₁-C₆) o arilo; o R₁ y R₂ forman conjuntamente con el átomo de nitrógeno que los lleva un grupo acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, acepinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperacínilo, homopiperacínilo, estando ese grupo eventualmente sustituido con un alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquileo(C₁-C₃), aril-alquileo(C₁-C₆), arilo o heteroarilo;
- 10 R₃ y R₄ representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquileo(C₁-C₃), aril-alquileo(C₁-C₆), arilo o heteroarilo;
- R₅ representa un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquileo(C₁-C₃), aril-alquileo(C₁-C₆), arilo o heteroarilo;
- 15 R₆ representa 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), cicloalquil(C₃-C₇)-alquileo(C₁-C₆)-O-, fluoroalcoxilo(C₁-C₆), tioalquilo(C₁-C₆), -S(O)-alquilo(C₁-C₆), -S(O)₂-alquilo(C₁-C₆), arilo, aril-alquileo(C₁-C₆), heteroarilo, hidroxilo, tiol, oxo o tio;
- R₇ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquileo(C₁-C₃), fluoroalquilo(C₁-C₆), alcoxilo(C₁-C₆), cicloalquil(C₃-C₇)-alquileo(C₁-C₆)-O-, fluoroalcoxilo(C₁-C₆), arilo, aril-alquileo(C₁-C₆) o heteroarilo;
- pudiendo estar el o los átomos de nitrógeno del compuesto de fórmula general (I) en forma oxidada; en forma de base o de sal de adición a un ácido, así como en forma de hidrato o de solvato.
- 20 2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado por que X₁, X₂, X₃, X₄ se eligen, independientemente uno de otro, entre un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆), fluoroalquilo(C₁-C₆);
- 25 3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 2, caracterizado por que X₁ y X₄ representan un átomo de hidrógeno; X₂ y X₃ se eligen, independientemente entre sí, entre un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo fluoroalquilo(C₁-C₆).
- 30 4. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ representan, independientemente uno de otro, un átomo de nitrógeno o un grupo C(R₆), correspondiendo al menos dos de ellos a un grupo C(R₆); el átomo de nitrógeno o uno de los átomos de nitrógeno presente en el ciclo, definido como nitrógeno de posición 1, eventualmente sustituido con R₇ cuando el átomo de carbono en posición 2 o 4 con respecto a este nitrógeno de referencia está sustituido con un grupo oxo o tio; siendo R₆ y R₇ como se han definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1.
5. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 4, caracterizado porque Z₁ et Z₂ representan un grupo C(R₆) y Z₃ y Z₄ representan un átomo de nitrógeno; correspondiendo R₆ a un átomo de hidrógeno.
- 35 6. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo la reivindicación 4, caracterizado porque Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ representan, independientemente uno de otro, un átomo de nitrógeno o un grupo C(R₆), correspondiendo uno a un átomo de nitrógeno y los otros a un grupo C(R₆); estando el átomo de nitrógeno presente en el ciclo, definido como nitrógeno de posición 1, eventualmente sustituido con R₇ cuando el átomo de carbono en posición 2 ó 4 respecto a este nitrógeno de referencia está sustituido con un grupo oxo o tio; siendo R₆ y R₇ como se han definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1.
- 40 7. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo la reivindicación 6, caracterizado por que Z₁ y Z₂ representan un grupo C(R₆) y Z₃ y Z₄, independientemente uno de otro, un átomo de nitrógeno o un grupo C(R₆), correspondiendo uno de Z₃ y Z₄ a un grupo C(R₆); R₆ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo-C₁-C₆ o fluoroalquilo-C₁-C₆;
- 45 8. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo la reivindicación 7, caracterizado por que Z₄ representa un átomo de nitrógeno y Z₁, Z₂ y Z₃ representan, independientemente entre sí, un grupo C(R₆); R₆ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo-C₁-C₆ o fluoroalquilo-C₁-C₆;
9. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque n es igual a 1.
10. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que Y representa un arilo o un heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno.
- 50 11. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado por que Ra y Rb representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquileo(C₁-C₃), fluoroalquilo(C₁-C₆), hidroxilo, alcoxilo(C₁-C₆), cicloalquil(C₃-C₇)-alquileo(C₁-C₆)-O-, pudiendo estar Ra y Rb opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos Rc idénticos o diferentes entre sí; Rc representa un grupo alcoxilo(C₁-C₆), NH₂ o hidroxilo.

12. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado por que Ra y Rb representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), pudiendo estar Ra y Rb opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos Rc idénticos o diferentes entre sí; Rc representa un grupo oxo.

5 13. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general (IV)

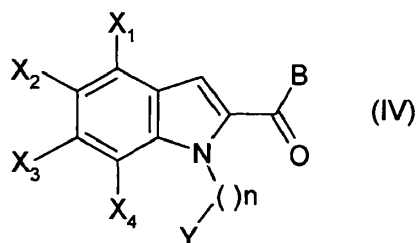


en la que X₁, X₂, X₃, X₄, Y y n son tal como se definen en la fórmula general (I) según la reivindicación 1 y B representa un átomo de cloro, con una amina de fórmula general (V)

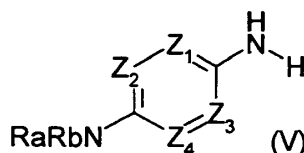


10 en la que Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, R_a y R_b son como se han definido en la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en un disolvente.

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

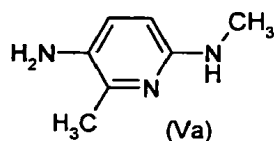


15 en la que X₁, X₂, X₃, X₄, Y y n son tal como se definen en la fórmula general (I) según la reivindicación 1 y B representa un grupo hidroxilo, con una amina de fórmula general (V)

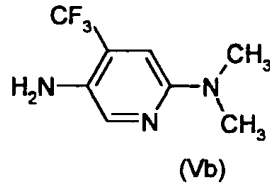


20 en la que Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, R_a y R_b son como se han definido en la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en presencia de un agente de copulación y de una base en un disolvente.

15. Compuesto de fórmula (Va):



16. Compuesto de fórmula (Vb):



5 17. Medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de la fórmula (I), según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable, o también un hidrato o un solvato del compuesto de la fórmula (I).

18 . Composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato de este compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 19 . Utilización de un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o a tratar las patologías en las que están implicados los receptores de tipo TRPV1.

15 20 . Utilización de un compuesto de la fórmula (I), de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones a 12, para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o tratar el dolor, la inflamación, los trastornos urológicos, los trastornos ginecológicos, los trastornos gastrointestinales, los trastornos respiratorios, la psoriasis, el prurito, las irritaciones dérmicas, de los ojos o de las mucosas, el herpes, el zona, o a tratar la depresión o la diabetes.