

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 971**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2006 E 06778146 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **10.06.2009 EP 2066653**

54 Título: **Derivados de quinolinas y 6-1H-imidazo-quinazolina, agentes antiinflamatorios y analgésicos potentes nuevos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.02.2013

73 Titular/es:

**ROTTAPHARM S.P.A. (100.0%)
GALLERIA UNIONE 5
20122 MILANO, IT**

72 Inventor/es:

**GIORDANI, ANTONIO;
MANDELLI, STEFANO;
VERPILIO, ILARIO;
ZANZOLA, SIMONA;
TARCHINO, FRANCESCA;
CASELLI, GIANFRANCO;
PIEPOLI, TIZIANA;
MAZZARI, SILVIO;
MAKOVEC, FRANCESCO y
ROVATI, LUCIO CLAUDIO**

74 Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 394 971 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 quinolinas y 6-1H-imidazo-quinazolina, agentes antiinflamatorios y analgésicos potentes nuevos

- 5 La presente invención se refiere a 6-1H-imidazo-2-aril- y 2-heteroaril-quinazolina y quinolinas novedosas, a un proceso para su preparación, a sus composiciones farmacéuticas y a tales compuestos y sus composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de dolor y trastornos inflamatorios.

Antecedentes

- 10 La conversión de ácido araquidónico a prostaglandinas y otros eicosanoides se controla mediante las dos isoformas COX-1 y COX-2 de ciclooxigenasa (COX) bien conocidas. La COX-2 es una isoenzima inducible que puede regularse por incremento en numerosos estados patológicos, incluyendo inflamación y cáncer. El bloqueo de las actividades de COX con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) es una estrategia clínica ampliamente
15 adoptada para el tratamiento de dolor y enfermedades inflamatorias relacionadas. Los principales efectos adversos asociados con el uso crónico de los AINE clásicos son los efectos secundarios graves gastrointestinales y la toxicidad renal. Los inhibidores de COX-2 selectivos, aunque carecen en gran parte de la toxicidad gastrointestinal típica de los AINE clásicos, recientemente han destacado efectos secundarios cardiovasculares no deseados potencialmente mortales. Una alternativa a los AINE es el uso de corticosteroides, sin embargo también en este
20 caso el uso crónico puede dar como resultado efectos secundarios graves.

- Puesto que los enfoques que seleccionan como diana la transcripción génica pueden complementar o incluso ser más satisfactorios que la inhibición enzimática, la exploración de estrategias para bloquear específicamente la expresión del gen de COX fue el objeto de esfuerzos científico notables en la última década (R.G. Ramsay, Int. J. Immunopathol. Pharmacol., 2003, 16 (2S), 59-67). Recientemente, se notificó que algunos AINE (incluyendo celecoxib) ejercen parte de su acción directamente sobre la regulación transcripcional de COX-2, explicando por qué
25 tales agentes presentan mayores efectos sobre esa isoforma de lo que sugerirían los datos de inhibición enzimática (K.S. Chun, Biochem. Pharmacol. 2004, 68, 1089). La regulación por incremento de COX-2 está mediada por una variedad de estímulos incluyendo citocinas, promotores tumorales, oncogenes y factores de crecimiento. Las rutas de señalización intracelular que pueden inducir y regular las expresiones de COX-2 son complejas, y debido a la dependencia del sistema celular todavía se entienden poco. Sin embargo, evidencias crecientes sugieren que IL-1 β y COX-2 desempeñan un papel crucial en la patogénesis de enfermedades inflamatorias y el crecimiento tumoral. En la mayoría de los tejidos, la sobreexpresión de COX-2 inducida por IL-1 β está mediada por la estimulación o bien de la proteína cinasa C (PKC) o bien del sistema de transducción de señal Ras lo que potencia la actividad de proteína
30 cinasa activada por mitógeno (MAPK), lo que a su vez activa la transcripción de COX-2 junto con otras citocinas. Recientemente se ha demostrado, en varios tejidos, que las tres MAP cinasas (p38, JNK y ERK 1/2) están implicadas en el control de la traducción y expresión de COX-2. Por ejemplo, esto se notificó para condrocitos humanos estimulados con IL-1 β (N. Nieminen Mediators of inflammation, 2005, 5, 249-255), o en células de cáncer colorrectal humanas estimuladas con IL-1 β (W. Liu, Cancer Research, 2003, 63, 3632; Cellular Signalling, 2006, 18, 1262), y en células mesangiales renales (J. Biol. Chem. 1998, 273, 28670).
40

- La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica caracterizada por sinovitis articular que conduce a degradación de cartílago y erosión ósea. El sinovio reumatoide muestra sobreexpresión de COX-2 que a su vez da lugar a la producción masiva de PGE₂, responsable de la vasodilatación, las extravasaciones de fluidos y
45 el dolor. Entre una variedad de mediadores que afectan la expresión de COX-2, IL-1 β parece ser el principal agente desencadenante (Arthritis Research, 2005, 57).

- La osteoartritis (OA) es la forma más común de artritis, y se reconoce en gran parte por ser una causa frecuente de discapacidad grave en adultos mayores. La inflamación sinovial caracterizada por infiltración de células mononucleares, proliferación de nuevos vasos sanguíneos, producción de citocinas proinflamatorias y otros
50 mediadores de daño de articulaciones se ha destacado en tejidos sinoviales de pacientes con OA temprana y tardía (Ann Rheum. Dis., 2005, 64, 1263-67), y cada vez se reconoce más la importancia de la sinovitis en la fisiopatología de OA (Haywood, Arthritis Rheum., 2003, 48, 2173; Shibakawa, Osteoarthritis Cartilage, 2003, 11, 133). La expresión aumentada de citocinas, COX-2, moléculas de adhesión y factores angiogénicos son características de la sinovitis crónica. Se ha demostrado cómo PGE₂ producida por COX-2 en explantes de osteoartritis humana modula la degradación de proteoglicano de cartílago, destacando así para este mediador inflamatorio no sólo un papel en la propagación del proceso inflamatorio sino también una implicación directa en la degeneración tisular (Arthritis Rheum., 2002, 46, 1789). También se ha demostrado cómo, en sinoviocitos de OA, el mecanismo de inducción por IL-1 β para expresiones de COX-2 sigue la misma ruta de señalización comentada anteriormente para los condrocitos
60 (Arthritis & Rheum., 2004, 50, 2829).

- Se han detectado niveles elevados de expresión de COX-2 junto con altos niveles de IL-1 β en pacientes afectados por enfermedad inflamatoria del intestino (EII), enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, en los que la respuesta inflamatoria/autoinmunitaria se desencadena por una respuesta exagerada a antígenos producidos por las bacterias
65 del intestino.

Se ha notificado que la expresión de COX-2 se eleva en adenocarcinoma colorrectal humano y otros tumores, incluyendo los de mama, cuello uterino, próstata y pulmón. Se ha demostrado que la desactivación genética o la inhibición farmacéutica de COX-2 y/o de su expresión protegen contra carcinogénesis inducida de manera experimental. Por consiguiente, la inhibición de niveles anómala o inapropiadamente elevados de COX-2, mediante el bloqueo de la enzima y/o su expresión, también proporciona una de las estrategias más eficaces y prometedoras para quimioprevención contra el cáncer.

El bloqueo de citocinas en enfermedades inflamatorias ha conducido a los mayores avances en medicina de los últimos años. Factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6) son entidades biológicas importantes denominadas colectivamente citocinas proinflamatorias, que desempeñan un papel en varias enfermedades, por ejemplo tales como síndrome de choque tóxico, AR, OA, diabetes y EII. En estas enfermedades, la elevación crónica de la inflamación agrava o provoca gran parte de la fisiopatología observada. Las citocinas proinflamatorias desempeñan un papel decisivo en la generación de la degeneración inflamatoria y destructiva del cartílago así como en la erosión ósea en artritis (B. Møller, Springer Semin. Immunopathol., 2006, 391). Debido al daño estructural resultante, la erosión ósea es un motivo importante para la discapacidad en pacientes con artritis. La erosión ósea en artritis es una consecuencia de la formación de osteoclastos sinoviales (BF. Boyce, Curr. Opin. Rheumatol, 2006, 18, 427). Las citocinas inflamatorias producidas en el sinovio inflamado inducen en la médula ósea la liberación de precursores de osteoclastos, que alcanzan las articulaciones inflamadas y en respuesta a los estímulos de citocinas se diferencian en osteoclastos reabsorbentes de hueso. Por tanto, las citocinas proinflamatorias en la artritis son responsables tanto de la evolución como de la difusión del estado inflamatorio dentro de la articulación así como del daño óseo. Se ha mostrado que los antagonistas de IL-1 β reducen la degradación de componentes de la matriz de cartílago en una variedad de modelos experimentales de artritis. La interleucina-6 (IL-6) es una citocina proinflamatoria, principalmente expresada en monocitos y macrófagos activados, que desempeña un papel fundamental en muchas enfermedades inflamatorias crónicas, particularmente implicada en la respuesta de fase aguda e implicada de manera crítica en el mantenimiento del estado patológico (J. Scheller, Scand. J. Immunol., 2006, 63, 321). Se ha implicado la sobreexpresión de IL-6 en la patología de EII, artritis (AR y OA), asma, cáncer de colon, mieloma múltiple, osteoporosis posmenopáusica.

Varias terapias anticitocinas están actualmente en ensayos clínicos, y varios anticuerpos monoclonales contra TNF y receptor de TNF soluble recombinante (Etanercept, Enbrel) así como receptor de IL-1 soluble recombinante (Anakinra, Kineret) han llegado al mercado, demostrando una actividad pronunciada en el tratamiento de enfermedades tales como AR, EII y enfermedad de Crohn. Sin embargo, estos productos biológicos de alto peso molecular, que se basan en el antagonismo de la citocina circulante, son caros, limitados a la vía de administración parenteral y pueden dar lugar a efectos adversos inmunogénicos, probablemente debido a su naturaleza biológica.

Estrategias dirigidas a bloquear la producción de citocinas con moléculas pequeñas todavía son de gran interés terapéutico, puesto que podrían ser más eficaces en el bloqueo de la circulación de citocinas, no dotadas del efecto adverso inmunogénico del producto biológico, menos caras y con una vía de administración más sencilla. Además, el bloqueo simultáneo de la producción de COX-2 y la producción de citocinas proinflamatorias debería interrumpir el bucle de autopropagación que se ha encontrado relevante para el desencadenamiento y mantenimiento de la patología en enfermedades inflamatorias.

Tal como se trató anteriormente, la inflamación provoca la inducción de COX-2, conduciendo a la liberación de prostanoïdes, que sensibilizan terminales nociceptores periféricos y producen hipersensibilidad al dolor localizada, sin embargo la inflamación periférica también genera sensibilización central por inducción generalizada directa de la expresión de COX-2 en neuronas de la médula espinal y del SNC, lo que da como resultado un aumento de la excitabilidad neuronal e hipersensibilidad al dolor (J. Neurochem., 2003, 86, 318).

Aunque la artritis (OA y AR) se define como inflamación de las articulaciones, la característica principal con la que se presentan pacientes en la clínica es dolor crónico; aunque la artritis no es la única patología que puede dar lugar a dolor crónico, es bastante común y bastante representativa de esta clase de dolor. El dolor crónico puede dividirse en dolor inflamatorio, una clase de dolor más relacionado con daño/inflamación de tejido periférico, y dolor neuropático. El dolor neuropático se refiere clínicamente a un grupo de síndromes de dolor crónico. Estos síndromes comparten la característica común de que están provocados por un daño nervioso inicial, que posteriormente da como resultado un procesamiento sensorial anómalo en el sistema nervioso central y periférico. Los estados de dolor neuropático son la consecuencia de varias enfermedades, por ejemplo diabetes, cáncer, amputaciones, esclerosis múltiple.

La sensibilización periférica y la sensibilización central son los dos mecanismos principales subyacentes a la generación de dolor. Cuando se produce daño tisular, mecanismos tanto en el sistema nervioso como inmunitario desencadenan la liberación de agentes de sensibilización tales como prostaglandinas proinflamatorias (PGE₂), 5-HT, bradiquinina, histamina, ATP, citocinas de células inflamatorias y terminales nerviosos. Estos mediadores provocan la activación de canales de iones específicos a través de la excitación de neuronas nociceptivas periféricas, lo que implica la activación de cinasas intracelulares, y dando como resultado sensibilización periférica. La activación de nociceptores periféricos también se refleja en una plasticidad neuronal dependiente en el SNC. Esta plasticidad

modifica la acción de la ruta nociceptiva mediante la potenciación y la prolongación de las respuestas a estímulos periféricos posteriores. Estos cambios en la médula espinal, así como en el cerebro, se denominan sensibilización central. La sensibilización central desempeña un papel principal en el mantenimiento de sensibilidad al dolor elevada y es responsable del dolor producido tras lesión por estímulos aferentes de umbral bajo normalmente inocuos. Un mecanismo tan complejo de inducción y control de dolor puede explicar por qué el tratamiento de estados de dolor aún no ha encontrado una solución farmacológica satisfactoria.

Con el fin de identificar agentes eficaces para el tratamiento del dolor, en la última década se han llevado a cabo varios enfoques farmacológicos alternativos, por ejemplo los inhibidores de COX-2 presentaron buena eficacia en el tratamiento de dolor inflamatorio, pero carecían de eficacia en el tratamiento de dolor neuropático, además para los inhibidores de COX-2 los efectos secundarios potencialmente mortales no deseados mencionados anteriormente sugieren no usar estos fármacos para el tratamiento clínico de dolor crónico. Los analgésicos disponibles para el tratamiento de dolor neuropático, por ejemplo algunos antidepresivos tricíclicos (por ejemplo: amitriptilina) y algunos fármacos antiepilépticos (por ejemplo gabapentina, lamotrigina y carbamazepina) son eficaces en algunos pacientes, sin embargo todavía existe una gran necesidad de fármacos eficaces para el tratamiento de dolor neuropático.

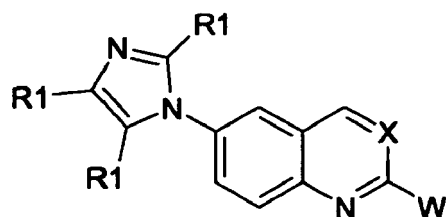
Agentes farmacéuticos que actúan en el control de citocinas y la expresión de PGE₂ pueden contrarrestar los mecanismos descritos anteriormente de sensibilización periférica y central actuando así como analgésicos eficaces y potentes (M. Schafer, Immune Mechanisms of Pain and Analgesia, págs. 41-50 Plenum Publishers, 2003).

El documento EP1571142 da a conocer amidinas heterocíclicas antiinflamatorias y analgésicas que inhiben la producción de NO.

Descripción de la invención

La presente invención comprende una nueva clase de compuestos, derivados de 6-1H-imidazol de 2-aril- y heteroaril-quinazolinas y quinolinas de fórmula (I), útiles para el tratamiento farmacológico de enfermedades inflamatorias tales como artritis, normalmente artritis reumatoide y osteoartritis, asma y enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), lupus eritematoso sistémico, enfermedades cutáneas tales como eccema, psoriasis y dermatitis, estados inflamatorios graves gastrointestinales tales como enfermedad inflamatoria del intestino (EII), colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn (EC), complicaciones inflamatorias posoperatorias, y cáncer incluyendo pero sin limitarse a: cáncer de colon, mieloma múltiple, cáncer de mama, de cuello uterino, de próstata y de pulmón. Además los compuestos de la invención actúan como analgésicos potentes, independientemente de si el dolor es dolor inflamatorio o dolor neuropático. Por consiguiente, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de dolor tanto agudo como crónico, incluyendo pero sin limitarse a: dolor posoperatorio, dolor muscular, dolor resultante de diversas formas de traumatismo, así como dolor crónico, dolor neuropático, dolor por cáncer, dolor provocado por artritis y dolor visceral.

Compuestos de fórmula (I):

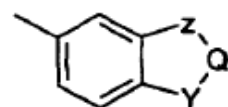


en la que:

- X se selecciona independientemente de un átomo de carbono o nitrógeno;

- W se selecciona independientemente de un grupo arilo o un grupo heteroarilo de fórmula II:

Grupo de fórmula II:



- cuando W es un grupo arilo, se refiere a un fenilo no sustituido o sustituido, con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno (-F, -Cl, -Br), trifluorometilo (-CF₃), alquilo (-R₂), hidroxilo (-OH), alcoxilo (-OR₃), trifluorometoxilo (-OCF₃), ciano (-CN), carboxamido (-CONHR₃ o -NHCOR₃ o -CONR₂R₃ o

-NHCOR₃), carbonilo (-CO-R₃), alquiltio (-SR₃), sulfinilo (-SOR₃) y sulfonilo (-SO₂R₃);

- cuando W es un grupo heteroarilo de fórmula II, es un heterociclo de 5 ó 6 miembros benzocondensado, en el que:

- 5 - Z e Y se seleccionan independientemente de: un átomo de oxígeno (-O-), un átomo de azufre (-S) o los grupos: -SO₂-, -CHR₃-, -CR₃=, -NH-, -N=;

- Q se selecciona independientemente de los grupos: -CHR₃-, -CH=, -CR₃=, -CHR₃-CH₂-;

- 10 siempre que la combinación de los grupos Y, Z, Q dé lugar a: 1,3-benzodioxol, 1,3-benzoditio, benzofurano, 2,3-dihidrobenzofurano, benzotiofeno, 2,3-dihidrobenzotiofeno, S,S-dióxido de 2,3-dihidrobenzotiofeno, indol, 2,3-dihidroindol, bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, 2H-3,4-dihidrobenzopirano, 2H-3,4-dihidrobenzotiopirano, S,S-dióxido de 2H-3,4-dihidrobenzotiopirano, [1,4]-benzodioxina, 2,3-dihidro-[1,4]-benzodioxina (1,4-benzodioxano), 1,4-benzotiazina, 2,3-dihidro-[1,4]-benzotiazina, S,S-dióxido de 2,3-dihidro-[1,4]-benzotiazina, [1,4]-benzoxazina, 2,3-dihidro-[1,4]-benzoxazina;

- 15 - R₁ se selecciona independientemente de hidrógeno (-H) o alquilo C₁-C₄ o hidroximetilo (-CH₂OH), aminometilo (-CH₂NH₂), dimetilaminometilo (-CH₂NMe₂), trifluorometilo (-CF₃); el grupo alquilo C₁-C₄ es una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada; siempre que en los compuestos de fórmula I no más de dos grupos R₁ sean simultáneamente alquilo C₁-C₄ o trifluorometilo (-CF₃) y sólo un grupo R₁ sea hidroximetilo (-CH₂OH), aminometilo (-CH₂NH₂) o dimetilaminometilo (-CH₂NMe₂);

- 20 - R₂ se selecciona independientemente de arilo o alquilo C₁-C₆; por alquilo C₁-C₆ en el presente documento quiere decirse una cadena hidrocarbonada C₁-C₆ lineal o ramificada, saturada o insaturada opcionalmente sustituida con un arilo, significando arilo en el presente documento tal como se definió anteriormente;

- 30 - R₃ se selecciona independientemente de hidrógeno, arilo y alquilo C₁-C₆. Por alquilo C₁-C₆ en el presente documento quiere decirse una cadena hidrocarbonada C₁-C₆ lineal o ramificada, saturada o insaturada opcionalmente sustituida con un arilo, significando arilo en el presente documento tal como se definió anteriormente.

Según esta invención los compuestos de fórmula (I) pueden usarse como base libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o como una forma de solvato o de hidrato de tal sal.

- 35 Las sales de los compuestos de fórmula (I) son sales de adición farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y orgánicos. Ejemplos no limitativos representativos de sales inorgánicas son: clorhidrato, bromhidrato, hidrogenosulfato y sulfato. Ejemplos no limitativos representativos de sales orgánicas son: maleato, fumarato, oxalato, metanosulfonato, succinato, ascorbato, tartrato.

- 40 Una realización adicional se refiere a compuestos de fórmula I en los que el sustituyente X es un átomo de nitrógeno y W es un fenilo no sustituido o sustituido, que porta uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: halógeno (-F, -Cl, -Br), trifluorometilo (-CF₃), alquilo (-R₂), hidroxilo (-OH), alcoxilo (-OR₃), trifluorometoxilo (-OCF₃), ciano (-CN), carboxamido (-CONHR₃ o -NHCOR₃ o -CONR₂R₃ o -NHCOR₃), carbonilo (-CO-R₃), alquiltio (-SR₃), sulfinilo (-SOR₃) y sulfonilo (-SO₂R₃), en los que R₂ y R₃ son tal como se definieron anteriormente.

- 45 Una realización adicional se refiere a compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en los que el sustituyente X es un átomo de nitrógeno y W es un grupo heteroarilo de fórmula II, en la que la combinación de grupos Y, Z, Q da lugar a: 1,3-benzodioxol, benzofurano, 2,3-dihidrobenzofurano, 2H-3,4-dihidrobenzopirano, [1,4]-benzodioxina, 2,3-dihidro-[1,4]-benzodioxina (1,4-benzodioxano).

- 50 Una realización adicional se refiere a compuestos de fórmula I en los que el sustituyente X es un átomo de nitrógeno y W es un grupo heteroarilo de fórmula II, en la que la combinación de grupos Y, Z, Q da lugar a: 1,3-benzoditio, benzotiofeno, 2,3-dihidrobenzotiofeno, S,S-dióxido de 2,3-dihidrobenzotiofeno, 2H-3,4-dihidrobenzotiopirano, S,S-dióxido de 2H-3,4-dihidrobenzotiopirano.

- 55 Una realización adicional se refiere a compuestos de fórmula I, en los que el sustituyente X es un átomo de nitrógeno y W es un grupo heteroarilo de fórmula II, en la que la combinación de grupos Y, Z, Q da lugar a: indol, 2,3-dihidroindol, bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, 1,4-benzotiazina, 2,3-dihidro-[1,4]-benzotiazina, S,S-dióxido de 2,3-dihidro-[1,4]-benzotiazina, [1,4]-benzoxazina, 2,3-dihidro-[1,4]-benzoxazina.

- 60 Una realización adicional se refiere a compuestos de fórmula I, en los que el sustituyente X es un átomo de carbono y W es un fenilo no sustituido o sustituido, que porta uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: halógeno (-F, -Cl, -Br), trifluorometilo (-CF₃), alquilo (-R₂), hidroxilo (-OH), alcoxilo (-OR₃), trifluorometoxilo (-OCF₃), ciano (-CN), carboxamido (-CONHR₃ o -NHCOR₃ o -CONR₂R₃ o -NHCOR₃), carbonilo (-CO-R₃), alquiltio (-SR₃), sulfinilo (-SOR₃) y sulfonilo (-SO₂R₃); en los que R₂ y R₃ son tal como se definieron anteriormente.

- 65 Una realización adicional se refiere a compuestos de fórmula I, en los que el sustituyente X es un átomo de carbono

y W es un grupo heteroarilo de fórmula II, en la que la combinación de grupos Y, Z, Q da lugar a: 1,3-benzodioxol, benzofurano, 2,3-dihidrobenzofurano, 2H-3,4-dihidrobenzopirano, [1,4]-benzodioxina, 2,3-dihidro-[1,4]-benzodioxina (1,4-benzodioxano).

5 Una realización adicional se refiere a compuestos de fórmula I, en los que el sustituyente X es un átomo de carbono y los sustituyentes Z, Q e Y se combinan para formar heterociclos elegidos de indol, 2,3-dihidroindol, bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, 1,4-benzotiazina, 2,3-dihidro-[1,4]-benzotiazina, S,S-dióxido de 2,3-dihidro-[1,4]-benzotiazina, [1,4]-benzoxazina, 2,3-dihidro-[1,4]-benzoxazina.

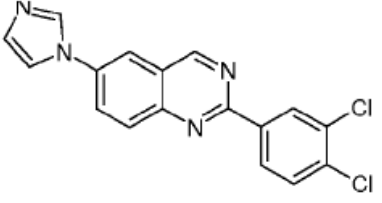
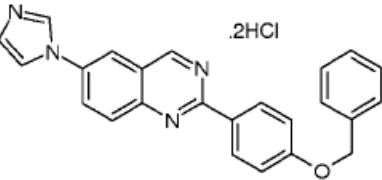
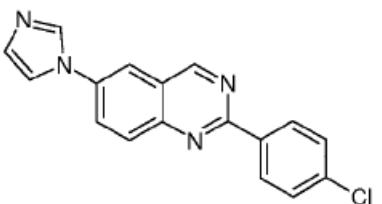
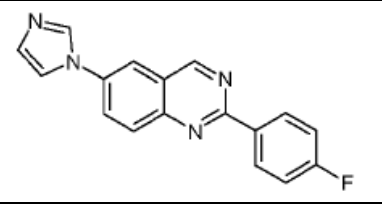
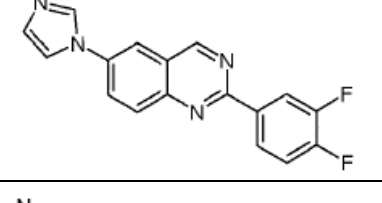
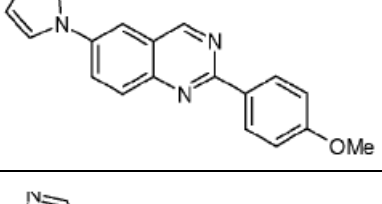
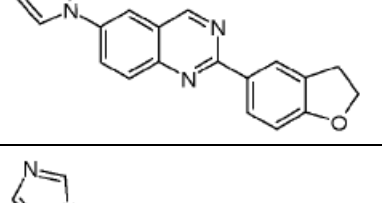
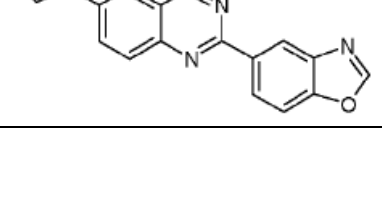
10 En otra realización esta invención proporciona métodos para la preparación de compuestos de fórmula (I).

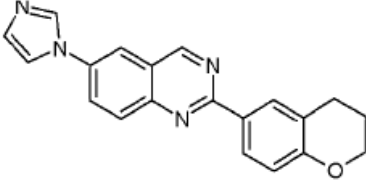
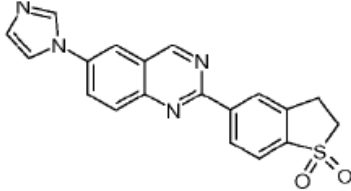
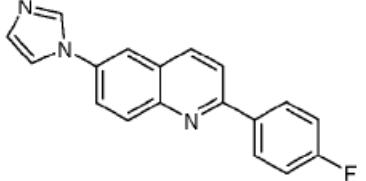
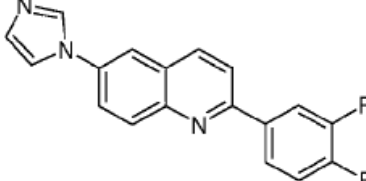
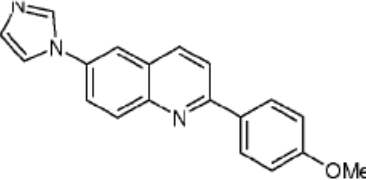
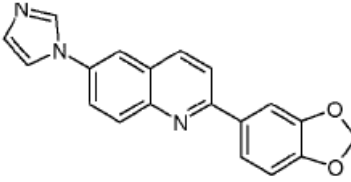
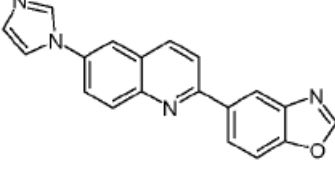
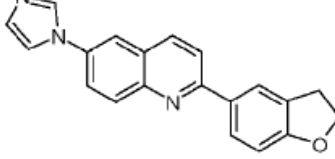
En una realización adicional esta invención proporciona composiciones farmacéuticas para compuestos de fórmula (I), útiles para el tratamiento de dolor y trastornos inflamatorios tal como se trató anteriormente. Dentro del alcance de la presente invención el término composición farmacéutica (producto terminado) se refiere a cualquier forma
15 farmacéutica oral, parenteral o tópica, adecuada para el tratamiento de las patologías anteriores, que contiene una cantidad eficaz de al menos uno de los principios activos farmacéuticos (principios farmacológicos), compuestos de fórmula (I), sus sales o solvatos de los mismos, y un portador, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables tal como se definen a continuación, para su administración oral, parenteral o tópica.

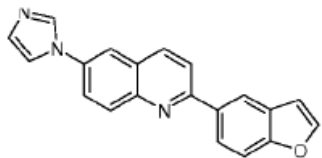
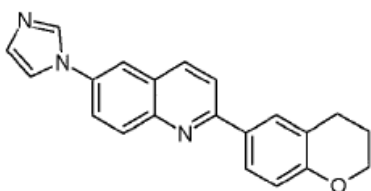
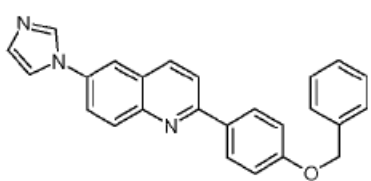
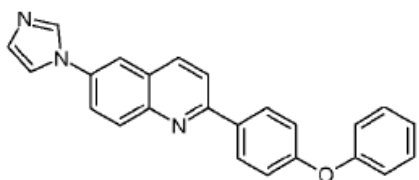
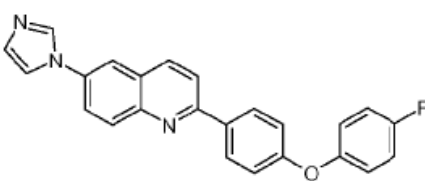
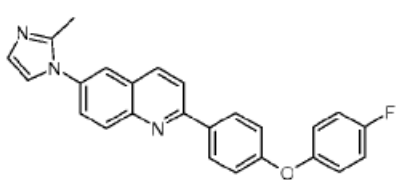
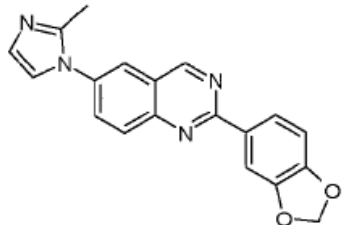
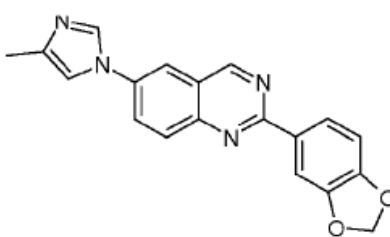
20 Ejemplos no limitativos representativos de compuestos de fórmula (I) se indican en la tabla 1.

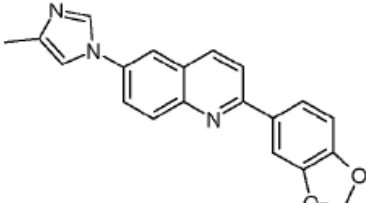
Tabla 1

Nombre	Estructura	PM	Ejemplo
[2-fenil-6-(1H-imidazol-1-il)]quinazolina		272,31	1
[2-fenil-6-(1H-imidazol-1-il)]quinolina		271,32	2
[2-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-(1H-imidazol-1-il)]quinazolina		316,32	3
diclorhidrato de [2-(benzofuran-5-il)-6-(1H-imidazol-1-il)]quinazolina		385,25	4
[2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-(1H-imidazol-1-il)]quinazolina		330,35	5

[2-(3,4-diclorofenil)-6-(1H-imidazol-1-il)]quinazolina		341,20	6
diclorhidrato de [2-(4-benciloxi)fenil-6-(1H-imidazol-1-il)]quinazolina		451,36	7
[2-(4-clorofenil)-6-(1H-imidazol-1-il)]quinazolina		306,76	-
[2-(4-fluorofenil)-6-(1H-imidazol-1-il)]quinazolina		290,30	-
[2-(3,4-difluorofenil)-6-(1H-imidazol-1-il)]quinazolina		308,29	-
[2-(4-metoxifenil)-6-(1H-imidazol-1-il)]quinazolina		302,34	-
[2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-6-(1H-imidazol-1-il)]quinazolina		314,35	-
[2-(benzoxazol-5-il)-6-(1H-imidazol-1-il)]quinazolina		313,32	-

[2-(2H-3,4-dihidro-1-benzopiran-6-il)-6-(1H-imidazol-1-il)]quinazolina		328,38	-
N-[2-(2,4-dihidro-benzotiofen-1,1-dióxido-5-il)-6-(1H-imidazol-1-il)]quinazolina		362,41	-
[2-(4-fluorofenil)-6-(1H-imidazol-1-il)]quinolina		289,31	-
[2-(3,4-difluorofenil)-6-(1H-imidazol-1-il)]quinolina		307,31	-
[2-(4-metoxifenil)-6-(1H-imidazol-1-il)]quinolina		302,34	-
[2-(2,3-benzodioxol-5-il)-6-(1H-imidazol-1-il)]quinolina		315,33	-
[2-(benzoxazol-5-il)-6-(1H-imidazol-1-il)]quinolina		312,33	-
[2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-6-(1H-imidazol-1-il)]quinolina		316,36	-

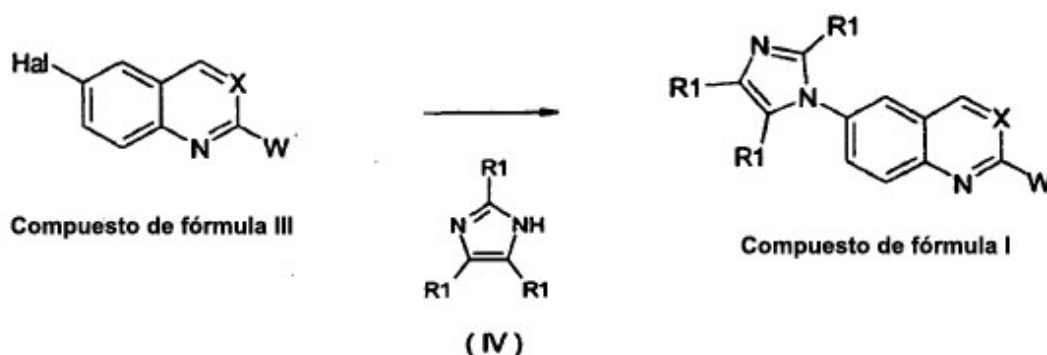
(2-(benzofuran-5-il)-6-(1H-imidazol-1-il))quinolina		311,35	-
[2-(2H-3,4-dihidro-1-benzopiran-6-il)-6-(1H-imidazol-1-il)]quinolina		327,39	-
[2-[(4-benciloxi)fenil-6-(1H-imidazol-1-il)]]quinolina		377,45	-
[2-[(4-feniloxi)fenil-6-(1H-imidazol-1-il)]]quinolina		363,42	-
[2-[(4-fluorofeniloxi)fenil-6-(1H-imidazol-1-il)]]quinolina		381,41	-
[2-[(4-fluorofeniloxi)fenil-6-(2-metil-1H-imidazol-1-il)]]quinolina		395,44	-
[2-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-(2-metil-1H-imidazol-1-il)]quinazolina		330,35	-
[2-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)]quinazolina		330,35	-

[2-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)]quinolina		329,36	-
--	--	--------	---

Preparación de los compuestos de la invención

- 5 Pueden prepararse compuestos de fórmula (I) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula III con un derivado de imidazol de fórmula (IV) tal como se representa en el esquema 1, en el que X, W y R₁ tienen los mismos significados tal como se trataron anteriormente para compuestos de fórmula (I) y Hal es un átomo de halógeno tal como flúor, cloro, bromo y yodo, normalmente bromo y yodo.

Esquema 1:



10

La reacción de un compuesto de fórmula III puede llevarse a cabo usando un derivado de imidazol de fórmula IV como base libre o su sal de metal alcalino (sal de sodio, litio o potasio), en presencia de un catalizador adecuado, en un disolvente tal como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), acetonitrilo, N-metilpirrolidona (NMP), dimetoxietano, tetrahidrofurano (THF), tolueno o xileno, a una temperatura que oscila entre 50°C y 200°C.

15

Puede llevarse a cabo la reacción de derivados de imidazol de fórmula IV con haluros de arilo de fórmula III, por ejemplo, en presencia de catalizador de cobre (CuI), usando carbonato de potasio o carbonato de cesio como base, en DMF a 100°C, tal como se notifica para otros sustratos (J. Med. Chem., 2002, 45, 1697-1711). Alternativamente, puede usarse una mezcla de Cu/CuO como catalizador, en una mezcla DMSO-tolueno (Chem. Comm., 2004, 7, 778-779). Puede llevarse a cabo la reacción de derivados de imidazol de fórmula IV, en la que R₁ en la posición 2 es alquilo, con haluros de arilo de fórmula III usando carbonato de trietilamonio como base, CuI como catalizador, 8-hidroxiquinolina como ligando en una mezcla DMF-agua como disolvente, tal como se notifica para otros sustratos (J. Org. Chem., 2005, 70, 10135). Pueden obtenerse fácilmente compuestos de fórmula I, en la que R₁ en la posición 4 es alquilo o hidroximetilo, haciendo reaccionar compuestos de fórmula IV, en la que R₁ en la posición 5 es alquilo o hidroximetilo, con el haluro de fórmula IV usando CuI como catalizador, Cs₂CO₃ como base y DMF como disolvente tal como se notifica para otros sustratos (J. Org. Chem. 2004, 69, 5578; Bioorg. Med. Chem. Lett., 2003, 13, 3521). Pueden obtenerse fácilmente compuestos de fórmula I, en la que R₁ en la posición 4 es aminometilo o dimetilaminometilo, usando procedimientos similares a los descritos para otros sustratos (J. Med. Chem., 1987, 12, 2163-9; Synthesis, 1983, 1, 47-9).

30

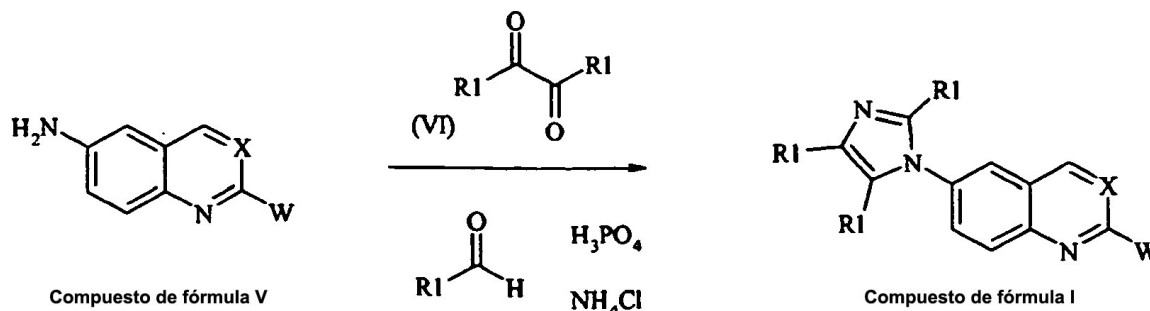
También puede llevarse a cabo la reacción de derivados de imidazol de fórmula IV con haluros de arilo de fórmula III usando catalizador de cobre y la sal de sodio del derivado de fórmula IV, de manera análoga a la bibliografía (Bioorg. Med. Chem., 2004, 12, 2251). Los compuestos de fórmula IV como sal de sodio se hacen reaccionar con el haluro de arilo, en presencia de cantidades catalíticas de CuO, en DMF a 150°C. Alternativamente, pueden transformarse bromuros de arilo en los correspondientes derivados de N-imidazolilo tratándolos con dos equivalentes de imidazol (como base libre) en presencia de bromuro o yoduro de cobre (10% mol) y carbonato de potasio en NMP, con irradiación por microondas (Tetrahedron Lett., 2003, 4217-4218). Buchwald *et al.* demostraron que puede lograrse la N-arilación de imidazoles con altos rendimientos y evitando condiciones demasiado drásticas, usando complejo Cu(OTf)₂.benceno como fuente de cobre y carbonato de cesio como base, en presencia de 1,10-fenantrolina y dba (dibencilidenacetona) como aditivos, en xileno a 110-125°C (Tetrahedron Lett., 1999, 40, 2657); esta metodología puede aplicarse satisfactoriamente para convertir compuestos de fórmula III en compuestos de fórmula I. También puede llevarse a cabo la adición catalizada de derivados de imidazol de fórmula IV a haluros de arilo de fórmula III usando paladio como catalizador, solo o en combinación con cobre. La metodología de Buchwald-Hartwig para la adición de imidazol a bromuros de arilo, en DMF como disolvente, usando ambos catalizadores de

45

paladio solubles, Binap [2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo] o Dppf [1,3-bis(difenilfosfino)propano], y terc-butilato de potasio como base con calentamiento por microondas (Y. Wan, *Synthesis* 2002, 11, 1597-1600), puede extenderse satisfactoriamente a la preparación de compuestos de fórmula I comenzando a partir de haluros de fórmula III. Pueden prepararse compuestos de fórmula I en la que al menos uno de los sustituyentes R_1 es un grupo trifluorometilo mediante N-arilación usando procedimientos análogos (J. Med. Chem., 1989, 32, 575).

Alternativamente, puede prepararse un compuesto de fórmula I a partir de un compuesto de fórmula V mediante reacción con glioxal o un derivado de dicarbonilo de fórmula VI en presencia de formaldehído o de un aldehído de fórmula $R_1\text{CHO}$ y cloruro de amonio, tal como se representa en el esquema 2.

Esquema 2:

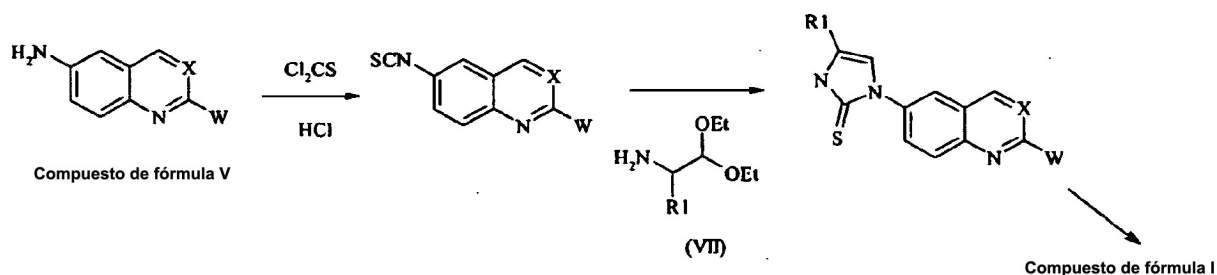


en el que X, W y R_1 tienen los mismos significados tal como se trataron para compuestos de fórmula (I).

Habitualmente la reacción se lleva a cabo en metanol o etanol en presencia de un catalizador ácido adecuado tal como ácido fosfórico. Pueden obtenerse compuestos de fórmula I, en la que todos los R_1 son átomos de hidrógeno, con rendimientos satisfactorios tratando compuestos de fórmula V con glioxal, en metanol, normalmente a temperatura ambiente, luego añadiendo NH_4Cl y formaldehído, y calentando a reflujo, finalmente se añade ácido fosfórico. Pueden prepararse compuestos de fórmula I que portan imidazoles sustituidos mediante el mismo procedimiento, pero usando un compuesto dicarbonilo de fórmula VI (en la que al menos un R_1 no es hidrógeno) tal como se describe para otros sustratos (*Synthesis*, 2003, 2661-2666). Opcionalmente, puede usarse un aldehído de fórmula $R_1\text{CHO}$ en lugar de formaldehído.

Alternativamente, puede prepararse un compuesto de fórmula I, en la que R_1 en las posiciones 2 y 5 es hidrógeno, a partir de un compuesto de fórmula V mediante reacción con tiofosgeno, seguido por adición y ciclización de la amina de fórmula (VII), entonces se desulfuriza la imidazol-2-tiona resultante para dar el correspondiente compuesto de fórmula I tal como se resume en el esquema 3.

Esquema 3:

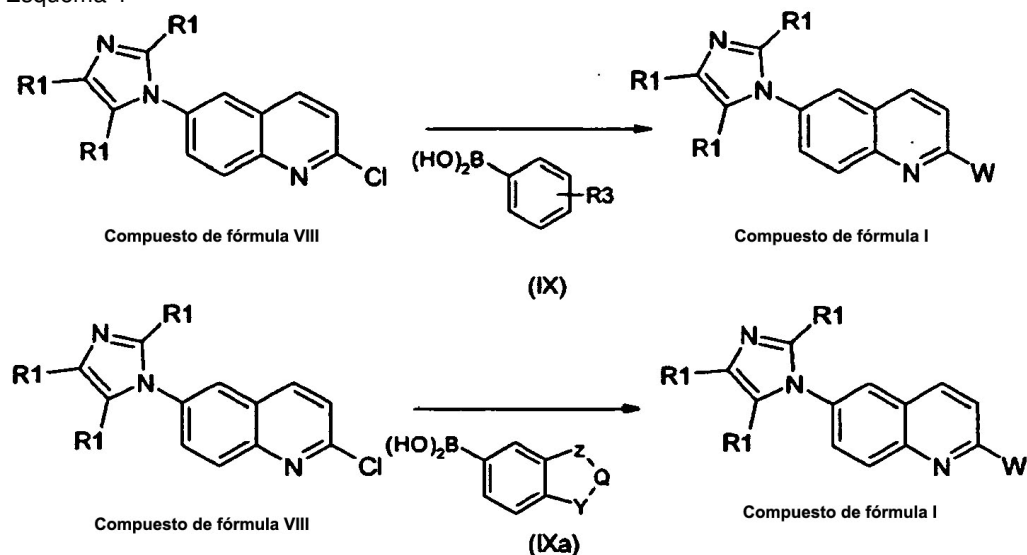


en el que X, W y R_1 tienen los mismos significados tal como se notificaron para compuestos de fórmula (I). La reacción implica la formación de un tiocianato añadiendo tiofosgeno a una disolución acuosa de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula V. Se hace reaccionar el isotiocianato resultante con dialquil-acetal de aminoacetaldehído (habitualmente dimetil o dietil-acetal) en alcohol como disolvente, a la temperatura de reflujo y en presencia de una base orgánica. El derivado de imidazol-2-tiona de quinolina o quinazolina resultante se trata con ácido nítrico al 20% y se calienta a aproximadamente $100^\circ C$ para proporcionar compuestos de fórmula I. Puede usarse un procedimiento más suave, que implica el uso de ácido nítrico diluido y nitrito de sodio a temperaturas que no superan $0^\circ C$, para compuestos sensibles, según *Bioorg. & Med. Chem.*, 2004, 13, 363-386. Además, pueden desulfurizarse derivados de quinolina o quinazolina sustituidos con 2-tioimidazolilo sensibles a ácidos para dar compuestos de fórmula I usando níquel Raney en disolventes alcohólicos tales como etanol o metanol (*Archiv. Der Pharmazie*, 2002, 335, 69-76), o H_2O_2 en ácido acético (*J. Het. Chem.*, 2003, 40, 229), o usando H_2O_2 en presencia de un catalizador de metal de transición (*Org. Process Res. & Dev.*, 2002, 674). Pueden llevarse a cabo algunas variaciones en la preparación de los derivados de quinolina o quinazolina sustituidos con 2-tioimidazolilo, aplicable a la preparación de varios

compuestos de fórmula I, según procedimientos notificados en la bibliografía para otros sustratos (Synthetic Commun. 1997, 27, 3565; Synthesis, 1987, 12, 1136; Synthesis 1978, 10, 741).

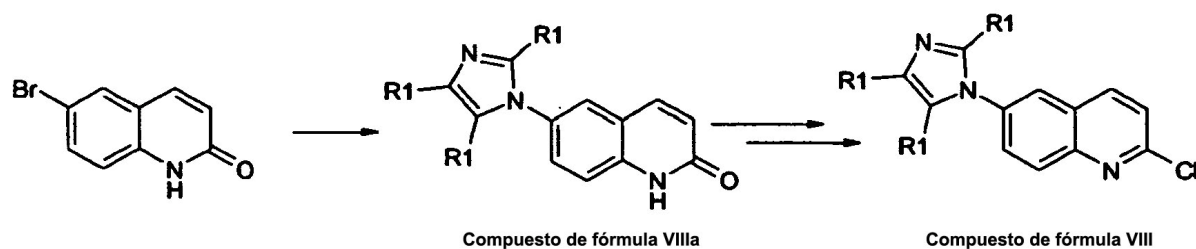
- Alternativamente, puede prepararse un compuesto de fórmula I en la que X es un átomo de carbono a partir de un compuesto de fórmula VIII mediante reacción con un boronato de fórmula IX o IXa (esquema 4).

Esquema 4



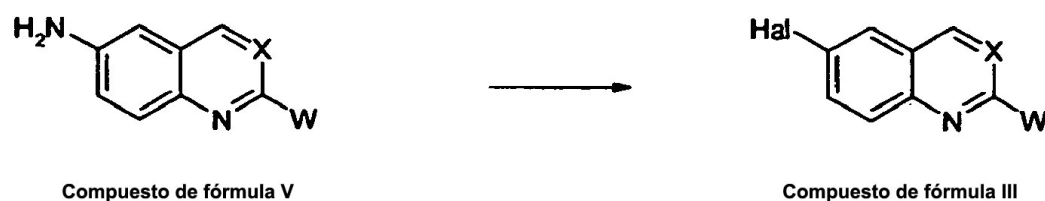
- 10 Pueden prepararse compuestos de fórmula VIII, según el esquema 5, a partir de un derivado de carboestirilo de fórmula VIIIa. Preparándose el derivado de carboestirilo de fórmula VIIIa según métodos conocidos a partir de 6-bromo-carboestirilo (Walker *et al.*, US 4792561, Dec. 20, 1988). Las condiciones de reacción apropiadas para transformar VIIIa en VIII son tal como se describen (Biochemistry, 2005, 44, 9637; Bioorg. Med. Chem. Lett., 2002, 12, 1361; Gazzetta Chimica It., 1989, 119, 163). Los compuestos de fórmula IX y IXa son compuestos comerciales o
- 15 pueden prepararse a partir de compuestos comerciales según procedimientos convencionales.

Esquema 5:



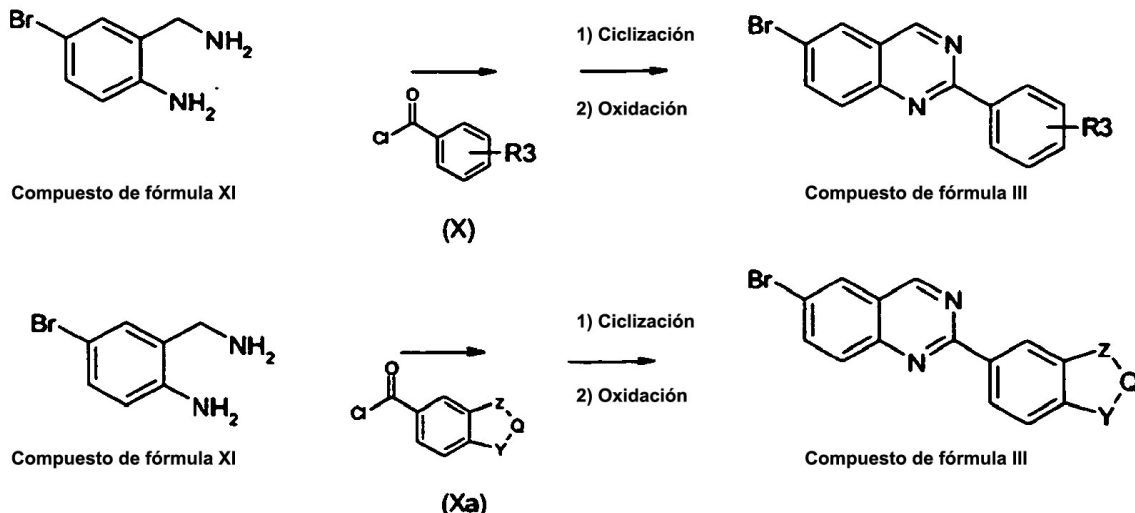
- 20 Puede obtenerse el compuesto de fórmula III, en la que el átomo de halógeno es bromo, a partir de compuesto de fórmula V mediante diazotización en presencia de HBr y CuBr, según métodos conocidos (J. of Labelled Compounds, 1991, 29, 415), tal como se representa en el esquema 6, en el que X y W tienen los mismos significados tal como se trataron anteriormente para compuestos de fórmula (I). Pueden obtenerse yoduros de arilo mediante reacción de un compuesto de fórmula V con NaNO₂ y HCl en presencia de KI (J. Med. Chem., 2001, 15, 2391). Pueden obtenerse cloruros de arilo mediante diazotización en presencia de CuCl (J. Het. Chem. 1991, 28, 1981). Pueden obtenerse compuestos de fórmula VIIIa a partir de 6-bromocarboestirilo usando procedimientos
- 25 análogos a los descritos para el esquema 1 (J. Med. Chem., 1989, 32, 1173).

Esquema 6:



Alternativamente, cuando en compuestos de fórmula I X es nitrógeno, pueden obtenerse compuestos de fórmula III mediante reacción de cloruros de acilo de fórmula X o Xa con derivados de bencilamina de fórmula XI, seguido por ciclización y aromatización tal como se resume en el esquema 7.

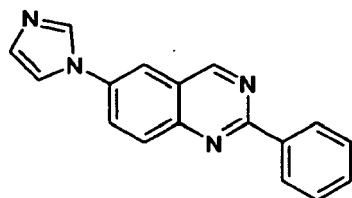
5 Esquema 7:



en el que R₃, Y, Z y Q tienen los mismos significados que para los compuestos de fórmula (I). Se preparan compuestos de fórmula XI según métodos conocidos.

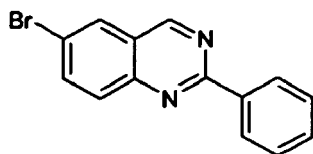
A continuación se informa de ejemplos representativos no limitativos para preparaciones de compuestos de fórmula (I).

Ejemplo 1: [2-fenil-6-(1H-imidazol-1-il)]quinazolina



A una disolución de imidazol (1,53 g, 2,24 mmol) en DMF (3 ml), bajo N₂, se le añadió en porciones NaH (dispersión en aceite al 60%, 0,85 g, 2,2 mmol), se agitó la mezcla durante 10 min. a t.a. Luego se añadieron 6-bromo-2-fenil-quinazolina (2,0 g, 0,7 mmol) y CuO (0,19 g, 0,24 mmol), se calentó la mezcla a 150°C durante 6 h, se enfrió y se vertió sobre en agua. Se filtró el precipitado, se lavó con agua y se disolvió en AcOEt/THF 1/1 caliente. Se separó por filtración el material insoluble y se concentró el filtrado. Se trituró el sólido obtenido con diisopropil éter y se secó a vacío (1,08 g, rendimiento del 57%). C₁₇H₁₂N₄; PM: 272,31; pf: 153,8-158,7°C; ¹H-RMN (DMSO-d₆) 9,72 (s, 1H), 8,39-8,63 (m, 5H), 8,23 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,58-7,62 (m, 3H), 7,23 (s, 1H); IR (KBr) 1556, 1506, 1379; CCF (CHCl₃:MeOH 9:1) R_f = 0,50

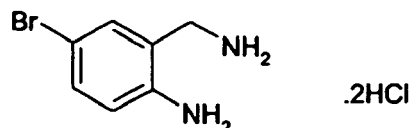
6-bromo-2-fenil-quinazolina



A una suspensión de diclorhidrato de 5-bromo-2-amino-bencilamina (38 g, 0,138 mol) en diclorometano (DCM) (1 l) se le añadieron a 0°C trietilamina (TEA) (67,5 ml, 0,485 mol) y una disolución de cloruro de benzoilo (17 ml, 0,145 mol) en DCM (200 ml). Se agitó la mezcla durante 1 h a t.a. Se añadió agua y se separó la fase orgánica, se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente *in vacuo* (i.v.) y se suspendió el residuo en POCl₃ (200 ml). Se calentó la mezcla a reflujo durante 1 hora, entonces se eliminó el disolvente i.v., y se repartió el residuo entre AcOEt y NaOH 0,1 N. Se lavó la fase orgánica con NaOH 0,1 N y agua, entonces se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró i.v. proporcionando un sólido. Se calentó una mezcla del sólido obtenido y cloroanilo (35 g, 0,138 mol) en

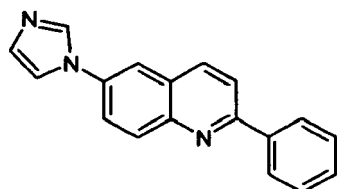
tolueno (600 ml) a reflujo durante 4 horas. Se concentró la mezcla i.v. y se trató el residuo con DCM. Se separó por filtración el material insoluble y se lavó con DCM. Se lavaron los filtrados combinados con NaOH 0,1 N y luego con agua. Se secó la disolución sobre Na₂SO₄ y se concentró i.v. Se trituro el sólido obtenido con metanol y se secó i.v. (22 g, rendimiento del 56%). C₁₄H₉BrN₂; PM: 285,15; ¹H-RMN (DMSO-d₆) 9,70 (s, 1H), 8,49-8,56 (m, 3H), 8,17 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,58-7,61 (m, 3H); CCF (AcOEt:PE 2:8) R_f = 0,70.

Diclorhidrato de 5-bromo-2-amino-bencilamina



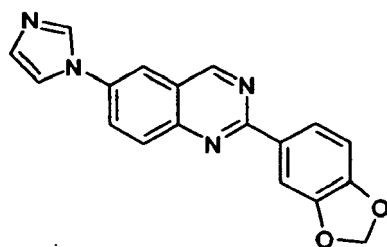
Se añadió una disolución de borano en THF (1 M, 400 ml) a 0°C a una suspensión de 5-bromo-antranilonitrilo (60 g, 0,304 mol, preparado tal como se describe en S. M. Mackenzie *et al*, J. Chem. Soc. C, 1970, 17, 2298-2308) en THF (450 l), bajo N₂. Se agitó la mezcla durante 72 horas a t.a. Tras enfriar a 0°C se añadió EtOH absoluto, luego se burbujó HCl a través de la disolución. Se concentró la mezcla a presión i.v. y se trituro el residuo con diisopropil éter. Se secó el sólido i.v. obtenido dando el producto del título (76,6 g, rendimiento del 91,4%). C₇H₉BrN₂. 2HCl, PM 273,9; ¹H-RMN (DMSO-d₆) 8,57 (s, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 5,82 (s, 4H), 4,13 (s, 2H); CCF (CHCl₃:MeOH: H₂O:NH₃ 85:25:2:1) R_f = 0,3.

Ejemplo 2: [2-fenil-6-(1H-imidazol-1-il)]quinolina



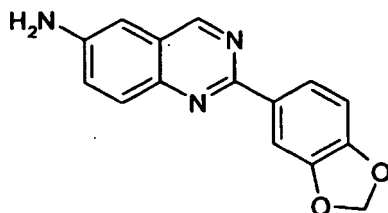
Se trató 2-fenil-6-amino-quinolina (1,0 g, 4,54 mmol) (preparada tal como se describe en el documento EP1571142) disuelta en metanol (20 ml), con glioxal ac. al 40% (0,52 ml, 4,54 mmol) durante 20 horas a t.a. Se añadió NH₄Cl (486 mg, 9,08 mmol) seguido por formaldehído ac. al 37% (0,68 ml, 9,08 mmol). Se diluyó la mezcla con metanol (200 ml) y se sometió a reflujo durante 1 hora. Se añadió H₃PO₄ (0,64 ml, 85%) a lo largo de 10 minutos. Entonces se agitó a reflujo la mezcla resultante durante 20 horas adicionales. Tras la eliminación del disolvente, se vertió el residuo oscuro sobre hielo y se neutralizó con NaOH ac. al 30% hasta pH 9. Se extrajo la mezcla resultante con Et₂O. Se combinaron y se lavaron las fases orgánicas con agua, salmuera y se secaron (Na₂SO₄). Se eliminó el disolvente y se trituro el residuo con isopropil éter produciendo 700 mg (rendimiento del 57%) del producto del título. C₁₈H₁₃N₃, PM. 271,32. pf: 141,7-147,5°C, ¹H-RMN (d₆-DMSO): 8,52 (d, 1H); 8,30-7,92 (m, 6H); 7,60-7,25 (m, 5H); 7,20 (s, 1H). EM: M⁺ 272; IR (KBr): 3391, 3055, 1620, 1598, 1499 cm⁻¹. CCF: (cloroformo/metanol 9/1) R_f = 0,50.

Ejemplo 3: [2-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-(1H-imidazol-1-il)]quinazolina



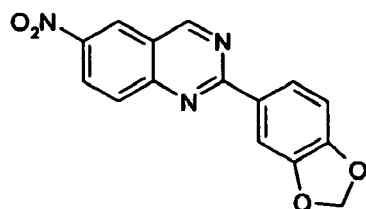
Se agitó una suspensión de 6-amino-2-(1,3-benzodioxol-5-il)-quinazolina (2,5 g, 9,4 mmol) y glioxal acuoso al 40% (1,1 ml, 9,4 mmol) en metanol (20 ml) a t.a. durante 18 h. Se añadieron NH₄Cl (1,0 g, 0,019 mol), formaldehído acuoso al 37% (1,4 ml, 19 mmol) y metanol (200 ml) y se sometió a reflujo la mezcla durante 1 h. Se añadió H₃PO₄ al 85% (1,4 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante 4 h adicionales. Se eliminó el disolvente y se vertió el residuo sobre agua, y se basificó con NaOH acuoso. Se filtró el precipitado, se lavó con agua y se disolvió en DCM. Se extrajo el producto con HCl acuoso (0,001 N) tres veces. Se recogieron las fases acuosas, se basificaron con Na₂CO₃ y se extrajeron con cloroformo. Se lavó la fase orgánica con agua y se secó sobre Na₂SO₄. Se concentró la disolución i.v., y se trituro el residuo con diisopropil éter. Se filtró y se secó el sólido dando el producto del título (2,0 g, rendimiento del 29%). C₁₈H₁₂N₄O₂, PM: 316,32. pf: 217-218°C; ¹H-RMN (DMSO-d₆) 9,65 (s, 1H), 8,36-8,50 (m, 3H), 8,14-8,22 (m, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,16 (s, 2H); IR (KBr) 1504, 1446, 1251; CCF (CHCl₃:MeOH 9:1) R_f = 0,30.

6-amino-2-(1,3-benzodioxol-5-il)-quinazolina



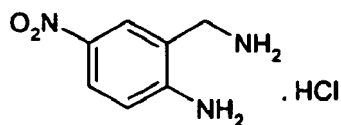
- 5 Se calentó una suspensión de 6-nitro-2-(1,3-benzodioxol-5-il)-quinazolina (37 g, 0,126 mol) y $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (117,2 g, 0,504 mol) en etanol (500 ml) a reflujo durante 1 h. Tras enfriar a t.a., se eliminó el disolvente i.v., se añadió cloroformo y se basificó la mezcla con amoníaco. Se separó por filtración el precipitado y se lavó con cloroformo. Se recogieron los filtrados, se lavaron con agua y se secaron sobre Na_2SO_4 . Se concentró la disolución i.v., y se trituro el residuo con diisopropil éter/éter de petróleo. Se filtró el sólido y se secó i.v. dando el producto del título (21,2 g, rendimiento del 64%). $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$, PM: 265,27. pf: 191-192°C; ^1H -RMN (DMSO-d_6) 9,24 (s, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,11 (s, 2H), 5,93 (s, 2H); IR (KBr) 3319, 3203, 1631, 1500, 1446; CCF ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9/1) R_f = 0,3.

6-nitro-2-(1,3-benzodioxol-5-il)-quinazolina



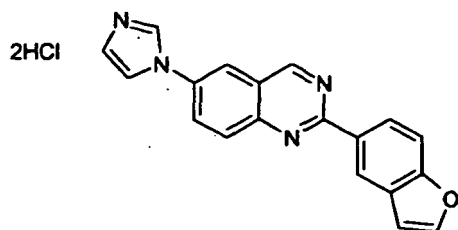
- 15 A una suspensión de clorhidrato de 5-nitro-2-amino-bencilamina (31 g, 0,152 mol) en DCM (450 ml) se le añadieron a 0°C TEA (52,6 ml, 0,38 mol) y una disolución de cloruro de piperoniloilo (27,3 g, 0,16 mol) en DCM (80 ml). Se agitó la mezcla durante 2 horas a t.a. Se eliminó el disolvente i.v. y se trituro el residuo con etanol/agua 1/9, luego con diisopropil éter. Se secó el sólido obtenido y se suspendió en tolueno (900 ml) y POCl_3 (670 ml). Se calentó la mezcla a reflujo durante 2 horas, luego se eliminó el disolvente i.v. y se trituro el residuo con agua/amoníaco, se lavó con agua, se secó sobre P_2O_5 . Se calentó a reflujo una mezcla del producto obtenido y cloranilo (32,7 g, 0,129 mol) en tolueno (500 ml) durante 2 horas. Se concentró la mezcla i.v. y se trituro el residuo con NaOH 1 M, se lavó con agua y con metanol. Se secó i.v. el sólido obtenido (37 g, rendimiento del 82,5%). $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4$, PM: 295,26, pf: 220-222°C.

Clorhidrato de 5-nitro-2-amino-bencilamina



- 30 Se añadió una disolución de borano en THF (1 M, 840 ml) a una suspensión de 5-nitro-antranilonitrilo (120 g, 0,70 mol) en THF (1,2 l) bajo N_2 a 0°C. Se agitó la mezcla durante 2 horas a t.a. Tras enfriar a 0°C, se añadió EtOH absoluto (400 ml), y se burbujó HCl a través de la disolución. Se concentró la mezcla a presión reducida y se trituro el residuo con etanol, luego con diisopropil éter. Se secó el sólido obtenido a vacío dando el producto del título (140 g, rendimiento del 98,6%). $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$, PM : 203,63. CCF ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}:\text{NH}_3$ 85:25:2:1) R_f = 0,3.

Ejemplo 4: diclorhidrato de [2-(benzofuran-5-il)-6-(1H-imidazol-1-il)]quinazolina

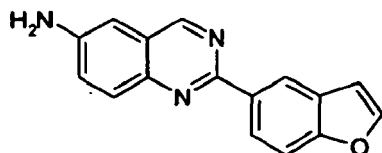


Este compuesto se sintetizó con un rendimiento del 20% a partir de 6-amino-2-(5-benzofuran)-quinazolina, según el

procedimiento descrito en el ejemplo 3 para [2-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-(1H-imidazol-1-il)]quinazolina. $C_{19}H_{12}N_4O \cdot 2HCl$; PM: 385,25; pf: 284,7-285,1°C; 1H -RMN (DMSO- d_6) 10,00 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,47 (m, 2H), 8,29 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,15 (s, 1H); IR (KBr) 3399, 3097, 1614; CCF (CHCl₃:MeOH 9:1) Rf = 0,38.

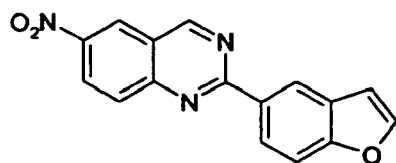
5

6-amino-2-(5-benzofuran)-quinazolina



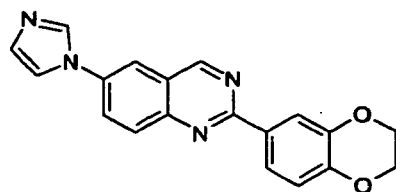
10 Este compuesto se sintetizó con un rendimiento del 59% a partir de ácido benzofuran-5-carboxílico, según el procedimiento descrito en el ejemplo 3 para la síntesis de 6-amino-2-(1,3-benzodioxol-5-il)-quinazolina. 1H -RMN (DMSO- d_6) 9,31 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,68-7,80 (m, 2H), 7,41 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,93 (d, 1H); CCF (tol/AcOEt 7/3) Rf = 0,35.

15 Síntesis de 6-nitro-2-(5-benzofuran)-quinazolina



20 Este compuesto se sintetizó con un rendimiento del 76%, según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 para la síntesis de 6-nitro-2-(1,3-benzodioxol-5-il)-quinazolina. CCF (tol/AcOEt 7/3) Rf = 0,80; pf: 293-7°C.

Ejemplo 5: [2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-(1H-imidazol-1-il)]quinazolina

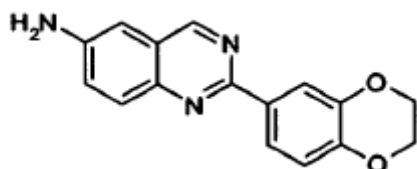


25

Este compuesto se sintetizó con un rendimiento del 25%, según el procedimiento descrito en el ejemplo 3 para [2-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-(1H-imidazol-1-il)]quinazolina. $C_{19}H_{14}N_4O_2$, PM: 330,35; pf: 131,5-131,9°C; 1H -RMN (DMSO- d_6) 9,64 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,32-8,43 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,03-8,13 (m, 2H), 7,97 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 4,34 (s, 4H); IR (KBr) 1555, 1507, 1286; CCF (CHCl₃:MeOH 9:1) Rf = 0,38.

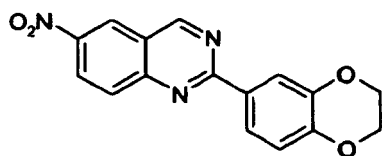
30

6-amino-2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-quinazolina



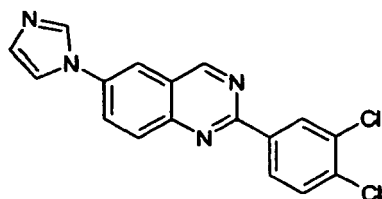
35 Este compuesto se sintetizó con un rendimiento del 67%, según el procedimiento descrito en el ejemplo 3 para 6-amino-2-(3,4-metilendioxi-fenil)-quinazolina. $C_{16}H_{13}N_3O_2$, PM: 279,30. pf: 179,4-181,6°C; 1H -RMN (DMSO- d_6) 9,24 (s, 1H), 7,92-7,98 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 6,89-6,99 (m, 2H), 5,91 (s, 2H), 4,31 (s, 4H); IR (KBr) 1555, 1507, 1286; CCF (CHCl₃/MeOH 9/1) Rf = 0,65.

40 6-nitro-2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-quinazolina



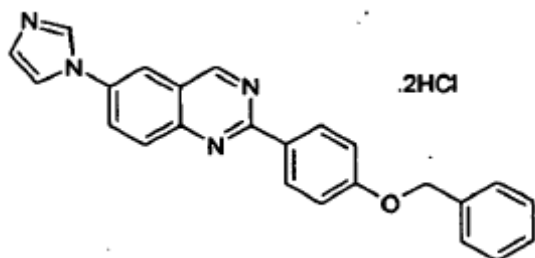
Este compuesto se sintetizó con un rendimiento del 70%, según el procedimiento descrito en el ejemplo 3 para 6-nitro-2-(3,4-metilendioxi-fenil)-quinazolina. $C_{16}H_{11}N_3O_4$, PM: 309,28; pf: 263-265; CCF (tol/AcOEt 7/3) $R_f = 0,80$.

Ejemplo 6: [2-(3,4-diclorofenil)-6-(1H-imidazol-1-il)]quinazolina



Este compuesto se sintetizó con un rendimiento del 32%, a partir de 6-amino-2-(3,4-dicloro-fenil)-quinazolina (preparada tal como se describe en el documento EP1571142), según el procedimiento descrito en el ejemplo 3 para [2-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-(1H-imidazol-1-il)]quinazolina. $C_{17}H_{10}Cl_2N_4$, PM: 341,20; pf: 131,5-131,9°C; 1H -RMN ($DMSO-d_6$) 9,70 (s, 1H), 8,41-8,66 (m, 4H), 8,22 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,21 (s, 1H); IR (KBr) 1578,1548, 1500; CCF ($CHCl_3$:MeOH 9:1) $R_f = 0,41$.

Ejemplo 7: diclorhidrato de [2-[(4-benciloxi)fenil]-6-(1H-imidazol-1-il)]quinazolina



Este compuesto se sintetizó con un rendimiento del 44%, a partir de 6-amino-2-(4-benciloxi-fenil)-quinazolina, según el procedimiento descrito en el ejemplo 3 para [2-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-(1H-imidazol-1-il)]quinazolina. Se convirtió la base libre en la sal de clorhidrato tratando su suspensión en metanol con metanol/HCl y evaporando. Se trituró el sólido en MeCN y se secó i.v. dando el compuesto del título. $C_{24}H_{18}N_4O \cdot 2HCl$, PM: 451,36; 1H -RMN ($DMSO-d_6$) 9,81 (s, 1H), 8,02-8,96 (m, 7H), 7,21-7,52 (m, 8H), 5,24 (s, 2H) pf: 170°C; IR (KBr) 3399, 2925, 1603, 1512, 1259; CCF ($CHCl_3$:MeOH 9:1) $R_f = 0,30$.

Evaluación farmacológica de los compuestos de la invención

La eficacia de los compuestos de fórmula (I) para el tratamiento de dolor inflamatorio y neuropático junto con trastornos inflamatorios se ha determinado usando los siguientes ensayos *in vitro* y modelos animales *in vivo*.

Los compuestos de la invención no son eficaces en la inhibición de enzimas ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2), puesto que se ha mostrado que no son eficaces hasta una concentración de 10^{-5} M, en pruebas *in vitro* convencionales para determinar la inhibición enzimática de COX-1 o COX-2. Además, los compuestos de la invención no son eficaces en la inhibición de enzimas de óxido nítrico sintasas, puesto que se ha mostrado que no son eficaces hasta una concentración de 10^{-5} M, en pruebas *in vitro* convencionales para determinar la inhibición enzimática de iNOS y nNOS. Por consiguiente, los compuestos de la invención no actúan como inhibidores enzimáticos de COX o iNOS clásicos.

Se ha encontrado que los compuestos de la invención son eficaces en la interferencia de la producción de COX-2 y citocinas, en varias líneas celulares; ejemplos de estos efectos se notifican en la tabla 3, para COX-2 y citocinas IL-1 β e IL-6, en líneas celulares de condrosarcoma humanas estimuladas por IL-1.

Tabla 3

Compuesto	Concentración (μM)	Inhibición (%) de producción de COX-2	Inhibición (%) de producción de IL-1	Inhibición (%) de producción de IL-6
Ejemplo 1	0,3	20	10	35
Ejemplo 3	0,3	35	20	20
	1	64	15	35
	10	75 ⁽¹⁾	40	NA
Ejemplo 5	0,3	50	20	NE
	1	60	30	NE
	10	70	40	35

(1) CI_{50} es de $0,63 \pm 0,24 \mu M$.

A esta propiedad moduladora de citocinas se le pueden atribuir completamente o en parte las propiedades antiinflamatorias y analgésicas sorprendentes que muestran los compuestos de la invención en modelos *in vivo* de inflamación y dolor.

Se usó la inyección interplantar de hiperalgesia mecánica inducida por zymosan como modelo de dolor inflamatorio (Meller, Neuropharmacology, 1994, 33, 1471-1478). En este modelo, normalmente una rata macho Sprague-Dawley o Wistar (200-250 g) recibe una inyección interplantar de 3 mg/100 μl de zymosan en una pata trasera. Se produce una inflamación marcada en esta pata trasera. Se administran fármacos por vía oral para la evaluación de la eficacia, 30 min. antes del ataque inflamatorio. Se evaluó la hiperalgesia inducida por administración de zymosan usando el método Randall-Selitto (Arch. Int. Pharmacodyn., 1957, 111, 409). La cuantificación del efecto analgésico se logra mediante un analgesímetro, que consiste en aplicar a la pata inflamada un peso en aumento (desde 130-140 g hasta 500 g). La diferencia del umbral de dolor mecánico entre el valor basal (generalmente 230-250 g) y el tolerado por los animales tratados con el fármaco, determinado 4 horas tras la exposición inflamatoria, se define como hiperalgesia mecánica. La hiperalgesia mecánica se expresa para los compuestos de la invención como DE_{50} , que es la dosis del compuesto administrado que puede aumentar el umbral de dolor en un 50% en comparación con el grupo de animales control. La DE_{100} correspondiente, que representa la dosis que puede reducir el 100% del umbral de dolor, puede calcularse para los casos en los que existe una relación dosis-respuesta lineal. El efecto antiinflamatorio *in vivo* ejercido por el compuesto de la invención puede evaluarse en la misma prueba de inflamación inducida por zymosan descrita anteriormente, midiendo el volumen del edema inducido por el agente inflamatorio. El edema se evaluó como el aumento del volumen de la pata sometida a inyección de zymosan dentro de un plazo de 0-2 h. Las mediciones de la variación del volumen de edema de la pata se registraron usando un hidropletismómetro, que consiste de dos cubetas de plástico que contienen un líquido tensioactivo, usándose la más grande para la inmersión de la pata, conectada a la más pequeña que contiene un transductor que puede registrar pequeños desplazamientos del volumen usado para la medición. La pata se sumerge en las cubetas hasta la articulación tibiotarsiana. El volumen del líquido desplazado es proporcional al grado de la inflamación. La eficacia de los compuestos de la invención en la prevención de formación de edema se expresa como DE_{30} , se mide 2 horas tras la exposición inflamatoria, y representa la dosis que puede reducir el 30% del aumento del volumen de pata inducido por zymosan en comparación con animales control (animales tratados con zymosan pero tratados sólo con agua destilada en lugar del compuesto de prueba). La DE_{50} correspondiente, que representa la dosis que puede reducir el 50% del aumento del volumen de pata inducido por zymosan, puede calcularse para los casos en los que existe una relación dosis-respuesta lineal. En ambos experimentos, para cada compuesto de prueba, se usaron al menos tres dosis, con 10 animales por grupo. Los compuestos de la invención se sometieron a prueba a 10, 20 y 40 mg/Kg.

El rendimiento de compuestos representativos de fórmula (I), en las pruebas descritas anteriormente, se resume tanto para el efecto analgésico como para el efecto antiinflamatorio en la tabla 4, en la que se compara la actividad de los compuestos de la invención con el rendimiento en la misma prueba de patrones bien conocidos. Compuestos representativos de la invención demostraron eficacia superior o comparable a los patrones en una prueba para determinar tanto los efectos analgésicos como los antiinflamatorios. Además, los compuestos de la invención no presentaron efectos secundarios ulcerosos comparables a los presentados por nimesulida, incluso a las dosis más altas sometidas a prueba.

Tabla 4

Compuesto	Analgésia (mg/Kg)		Reducción de edema (mg/Kg)	
	DE_{50}	DE_{100}	DE_{30}	DE_{50}
Ejemplo 1	6,5	10	7,3	97
Ejemplo 3	2,8	5	172	NC

Celecoxib	9	1172	13,8	644
Tramadol	25,7	405	NE	NE
Nimesulida	7,4	161	0,5	33,4

NE: no eficaz; NC: no calculable

La actividad analgésica de los compuestos de fórmula (I) puede evaluarse además en un modelo animal de dolor inflamatorio crónico. Puesto que de manera clínica el dolor inflamatorio se asocia lo más a menudo con estados crónicos tales como artritis y dolor de lumbago crónico, en los que cualquier inflamación o cambio neuronal plástico en el sistema nervioso periférico y central se habrá estado produciendo durante mucho tiempo, ejemplos de animales crónicos en los que el ataque inflamatorio ha tenido tiempo para inducir cambios mediados de manera central pueden resultar más predictivos. El modelo original de dolor inflamatorio crónico se basó en la inyección de mediador inflamatorio (adyuvante) en la base de la cola de las ratas. Como una consecuencia de este tratamiento, se produce una poliartritis que comprende inflamación e hiperalgesia profundas inicialmente en el sitio de la inyección. Sin embargo, debido a reacción de hipersensibilidad mediada por células T, la enfermedad se desarrolla, en un par de semanas, para dar implicación de múltiples articulaciones y lesiones posteriores a ojos, oídos, nariz y genitales. Esos efectos globales no reflejan los observados de manera clínica en patologías comunes caracterizadas por dolor inflamatorio crónico. Más recientemente, se mostró cómo el uso de adyuvante completo de Freund (CFA; *Mycobacterium tuberculosis*) como agente desencadenante de la respuesta inflamatoria junto con el uso de un protocolo apropiado pueden dar lugar a un modelo más adecuado. Se ha usado ampliamente la inflamación prolongada inducida por CFA en estudios de comportamiento de respuesta al dolor (K. Walker, Mol Med Today, 1999, 5,319-321) puesto que también se ha considerado adecuado para el estudio de la implicación de la plasticidad neuronal en el dolor crónico (R. Sharif Naeini, Eur. J. Neuroscience, 2005, 22, 8, 2005-2015). Se realizan experimentos tal como se describe en la bibliografía (C.J. Woolf, Br. J. of Pharmacology, 1997, 121, 417-424); se usaron 8 ratas para cada grupo, cada producto se sometió a prueba a tres dosis (3, 10, 30 mg/kg), los productos se administraron i.p., 24 hora tras la exposición interplanar, y se midió la actividad analgésica a partir de las 24 horas tras la exposición. En la tabla 5, se indican resultados más obtenidos en el modelo de CFA, para compuestos representativos de fórmula (I), en comparación con piroxicam, un patrón reconocido. El efecto analgésico se evalúa usando el mismo equipo tal como se describió anteriormente para el modelo de Randall-Selitto, los resultados se notifican como porcentaje de efecto máximo (MPE) que representa la diferencia (%) en el umbral de dolor entre los animales tratados con el fármaco y los controles que sólo recibieron el vehículo (reducción del efecto nociceptivo, debido a la carga de la pata con peso en aumento, en comparación con los controles que recibieron tratamiento con CFA). La protección del 100% significa que el animal tratado con el compuesto y CFA puede tolerar el mismo estímulo (peso) que el animal control que no ha recibido tratamiento con CFA. Un MPE superior al 100% significa que el animal tratado con el compuesto y CFA puede tolerar estímulos (peso) mayores que los animales control, que no han recibido tratamiento con CFA (hipoalgesia). A partir de los datos de MPE a las 0,5 horas, se han calculado las dosis que produjeron una protección del 50% (DE₅₀) y del 100% (DE₁₀₀).

Tabla 5: CFA

Compuesto	Dosis mg/kg	MPE 0,5 h	MPE 1,5 h	MPE 3 h	MPE 6 h	MPE 24 h	DE ₅₀	DE ₁₀₀
							0,5 h	
							mg/kg	
Ejemplo 1	3	52	4	NE	NE	NE	5,5	9,6
	10	67	63	29	22	5		
	30	367	368	321	239	60		
Ejemplo 3	3	54	90	32	5	NE	2,7	4,7
	10	216	188	85	23	3		
	30	344	198	101	49	41		
Piroxicam	30	102	111	54	24	38	NC	NC

NE: no eficaz; NC: No calculable

Los compuestos de la invención también demostraron en esta prueba un efecto analgésico pronunciado y de larga duración, a dosis de 10 y 30 mg/Kg, caracterizándose la dosis más alta con un efecto hipoanalgésico notable. Los valores de DE₅₀ y DE₁₀₀ calculados fueron inferiores a 10 mg/kg. A esta dosis los compuestos representativos son mucho más eficaces que piroxicam, el patrón de referencia.

La neuropatía diabética dolorosa es una de las complicaciones más comunes de diabetes insulín dependiente en los seres humanos; en particular, la diabetes puede asociarse con dolor neuropático que no logra tratarse mediante analgésicos clásicos. Se ha usado cada vez más la diabetes inducida por estreptozotocina (STZ) en la rata como

modelo de neuropatía diabética dolorosa para evaluar la eficacia de posibles agentes analgésicos (C. Courteix, Pain 1993, 53, 81-8). Se sometieron a prueba los compuestos de la invención para determinar su eficacia en la reducción de hiperalgesia mecánica asociada con diabetes inducida por STZ en la rata, según el modelo experimental tal como se describe en la bibliografía. Se produjo diabetes con la inyección de una única dosis (75 mg/Kg i.p.) de STZ. En las siguientes cuatro semanas tras la inducción de diabetes se monitorizan estrictamente los síntomas clínicos (peso, temperatura corporal y cutánea, movilidad e hiperglucemia) desarrollados progresivamente por los animales. Tras cuatro semanas, las puntuaciones obtenidas en ratas diabéticas con respecto a diversos estímulos de dolor (en particular estímulos mecánicos) fueron mayores que en las ratas normales, lo que indica hiperalgesia. Se evaluó la hiperalgesia inducida por diabetes usando el método de Randall-Selitto tal como se describió anteriormente, y se cuantificó usando el analgesímetro. También en este caso, la diferencia del umbral de dolor mecánico entre el valor basal (generalmente 230-250 g) y el tolerado por los animales tratados con el fármaco, se define como hiperalgesia mecánica. Los compuestos de la invención se administraron i.p. (disolución, Tween 80, 10% en solución salina) a dosis diferentes, y se midió la hiperalgesia mecánica en el tiempo notificado, como porcentaje de efecto máximo (MPE) que representa la diferencia (%) en el umbral de dolor entre los animales tratados con el fármaco y los controles que sólo recibieron el vehículo, en comparación con el peso soportado por los controles no diabéticos sin tratamiento. Una protección del 100% significa que los animales diabéticos tratados con el compuesto pueden tolerar el mismo estímulo (peso) que los animales no diabéticos sin tratamiento. Un MPE superior al 100% significa que el animal diabético tratado con el compuesto puede tolerar estímulos (peso) mayores que los animales no diabéticos control (hipoalgesia).

En la tabla 6, se compara el rendimiento de compuestos representativos de fórmula (I), en el modelo descrito anteriormente de dolor neuropático, con algunos patrones farmacológicos conocidos usados para el tratamiento clínico de esta patología. En particular, a partir de los datos de MPE a las 0,5 h, se han calculado las dosis que produjeron una protección del 50% (DE₅₀) y del 100% (DE₁₀₀).

Tabla 6: Dolor neuropático

Compuesto	Dosis mg/kg	MPE 0,5 h	MPE 1,5 h	MPE 3 h	MPE 6 h	DE ₅₀	DE ₁₀₀
						0,5 h mg/kg	
Ejemplo 1 <i>CR4056</i>	3	24	NE	NE	NE	5,5	9,6
	10	41	68	NE	NE		
	30	236	225	171	34		
Ejemplo 3 <i>CR4115</i>	3	73	88	50	24	2,9	5,3
	10	141	143	98	49		
	30	283	273	263	264		
Gabapentina	10	NE	NE	NE	NE	NC	NC
	30	NE	NE	NE	NE		
	100	NE	NE	NE	NE		
	300	NE	NE	NE	NE		
Amitriptilina	3	44	40	5	NE	NC	NC
	10	68	77	NE	NE		
	30	65	69	23	NE		
Tramadol	3	26	53	7	NE	10,9	251
	10	58	48	27	NE		
	30	54	64	23	NE		
	50	81	60	43	NE		

NE: no eficaz; NC = No calculable; *) valor extrapolado

Compuestos representativos de fórmula 1 demostraron ser bastante eficaces, especialmente a la dosis de 30 mg/kg (es decir protección superior al 100%), con valores de DE₅₀ y DE₁₀₀ inferiores a 10 mg/kg, tal como en las pruebas de zymosan y CFA. Por el contrario, todos los patrones sometidos a prueba presentaron una eficacia muy inferior, si la hubiera, en ese modelo. De hecho, sólo pudo calcularse un valor de DE₅₀ para tramadol (para este patrón el DE₁₀₀

sólo se extrapoló a partir de una curva dosis-respuesta que se aproxima a la protección del 100%).

Composiciones farmacéuticas

5 Pueden usarse compuestos de fórmula I en la preparación de un medicamento adecuado para el tratamiento terapéutico de dolor y trastornos inflamatorios. Especialmente para el tratamiento de trastornos de dolor crónico y episodios inflamatorios accionados por elemento inmunitario, que son una causa significativa de muchas enfermedades inflamatorias crónicas en las que la inflamación prolongada provoca destrucción tisular y da como resultado un extenso daño.

10 Por consiguiente, puede usarse una composición farmacéutica apropiada de compuestos de fórmula (I), sus sales y solvatos de los mismos, para el tratamiento de dolor agudo y crónico, incluyendo, pero sin limitarse a, dolor inflamatorio e hiperalgesia y alodinia asociadas, dolor de osteoartritis, dolor posoperatorio, dolor visceral, dolor asociado con cáncer, neuralgia del trigémino, neuralgia aguda herpética y posherpética, dolor neuropático, neuropatía diabética.

Además, puede usarse una composición farmacéutica apropiada de compuestos de fórmula (I), sus sales y solvatos de los mismos, para el tratamiento de episodios inflamatorios accionados por elemento inmunitario incluyendo, pero sin limitarse a, artritis, artritis reumatoide y osteoartritis, trastornos inflamatorios del tracto gastrointestinal tales como enfermedad inflamatoria del intestino (EII), colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn (EC), trastornos inflamatorios de la vejiga urinaria, trastornos inflamatorios de las vías respiratorias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y asma, complicaciones inflamatorias posoperatorias, trastornos inflamatorios oculares, lupus eritematoso sistémico, enfermedades cutáneas tales como eccema, psoriasis y dermatitis.

25 Además, puede usarse una composición farmacéutica apropiada de compuestos de fórmula (I), sus sales y solvatos de los mismos, para el tratamiento de cáncer, incluyendo pero sin limitarse a: cáncer de colon, mieloma múltiple, cáncer de mama, de cuello uterino, de próstata y de pulmón.

30 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral o tópica, en una cantidad eficaz farmacológica. El término parenteral usado en el presente documento incluye intravenoso, intramuscular, subcutáneo, intradérmico e intraarticular.

35 Para todos los métodos de tratamiento discutidos en el presente documento para los compuestos de fórmula (I), el régimen de dosificación oral diario será preferiblemente de desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 20 mg/Kg de peso corporal total. Un experto en la técnica también reconocerá que la cantidad y separación óptimas de dosificaciones individuales de un compuesto de fórmula (I) se determinarán por la naturaleza y grado del estado que está tratándose.

40 Esta invención también se refiere a una composición adecuada para el tratamiento de las enfermedades anteriores, que contiene una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), sus sales, solvatos y profármacos del mismo y su portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

45 Con el fin de usar un compuesto de fórmula (I) en terapia, se formulará normalmente en una forma farmacéutica según métodos convencionales de farmacia y directrices actuales y buenas prácticas de fabricación y de laboratorio relevantes.

50 La vía de administración preferida para los compuestos de la invención es la oral. Los compuestos de la invención pueden formularse en una amplia variedad de formas farmacéuticas orales, tales como cápsulas, comprimidos, pastillas, polvos y gránulos dispersables. Portadores adecuados pueden ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes.

55 Los portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, pectina, dextrina, almidón, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, manteca de cacao y similares. Técnicas usadas para preparar formulaciones orales son el mezclado, la granulación y la compresión o el llenado de cápsulas convencionales. Otras formas adecuadas para la administración oral incluyen emulsiones, jarabes y disoluciones acuosas. Pueden prepararse emulsiones usando agentes emulsionantes por ejemplo lecitina, propilenglicol o monooleato de sorbitano. Pueden prepararse disoluciones acuosas disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, aromatizantes, agentes estabilizantes adecuados.

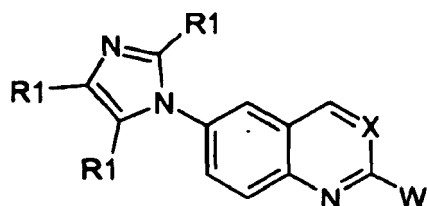
60 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para su administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección o mediante infusión continua) como una composición con portadores adecuados incluyendo disoluciones vehículos acuosas (es decir: solución salina, dextrosa) y/o emulsiones oleosas. El producto terminado puede presentarse en formas de dosis unitaria, por ejemplo en ampollas o jeringas precargadas.

65 Formulación adecuada para la administración tópica incluye preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para

la penetración a través la piel (por ejemplo: linimentos, lociones, pomadas, cremas y pastas) y colirios adecuados para la administración a los ojos.

REIVINDICACIONES

1 Compuestos de fórmula (I):

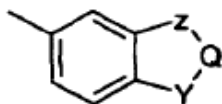


en la que:

- X se selecciona independientemente de un átomo de carbono o nitrógeno;

- W se selecciona independientemente de un grupo arilo o un grupo heteroarilo de fórmula II:

Grupo de fórmula II:



- cuando W es un grupo arilo, es un fenilo no sustituido o sustituido, con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno (-F, -Cl, -Br), trifluorometilo (-CF₃), alquilo (-R₂), hidroxilo (-OH), alcoxilo (-OR₃), trifluorometoxilo (-OCF₃), ciano (-CN), carboxamido (-CONHR₃ o -NHCOR₃ o -CONR₂R₃ o -NHCOR₃), carbonilo (-CO-R₃), alquiltio (-SR₃), sulfinilo (-SOR₃) y sulfonilo (-SO₂R₃), en los que los grupos R₂ y R₃ son tal como se definen a continuación;

- cuando W es un grupo heteroarilo de fórmula II, es un heterociclo de 5 ó 6 miembros benzocondensado, en el que:

- Z e Y se seleccionan independientemente de: un átomo de oxígeno (-O-), un átomo de azufre (-S) o los grupos: -SO₂-, -CHR₃-, -CR₃=, -NH-, -N=;

- Q se selecciona independientemente de los grupos: -CHR₃-, -CH=, -CR₃=, -CHR₃-CH₂-;

siempre que la combinación de los grupos Y, Z, Q dé lugar a: 1,3-benzodioxol, 1,3-benzoditio, benzofurano, 2,3-dihidrobenzofurano, benzotiofeno, 2,3-dihidrobenzotiofeno, S,S-dióxido de 2,3-dihidrobenzotiofeno, indol, 2,3-dihidroindol, bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, 2H-3,4-dihidrobenzopirano, 2H-3,4-dihidrobenzotipirano, S,S-dióxido de 2H-3,4-dihidrobenzotipirano, [1,4]-benzodioxina, 2,3-dihidro-[1,4]-benzodioxina (1,4-benzodioxano), 1,4-benzotiazina, 2,3-dihidro-[1,4]-benzotiazina, S,S-dióxido de 2,3-dihidro-[1,4]-benzotiazina, [1,4]-benzoxazina, 2,3-dihidro-[1,4]-benzoxazina;

- R₁ se selecciona independientemente de hidrógeno (-H) o alquilo C₁-C₄ o hidroximetilo (-CH₂OH), aminometilo (-CH₂NH₂), dimetilaminometilo (-CH₂NMe₂), trifluorometilo (-CF₃); el grupo alquilo C₁-C₄ es una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada; siempre que en los compuestos de fórmula I no más de dos grupos R₁ sean simultáneamente alquilo C₁-C₄ o trifluorometilo (-CF₃) y sólo un grupo R₁ sea hidroximetilo (-CH₂OH), aminometilo (-CH₂NH₂) o dimetilaminometilo (-CH₂NMe₂);

- R₂ se selecciona independientemente de arilo o alquilo C₁-C₆; siendo alquilo C₁-C₆ una cadena hidrocarbonada C₁-C₆ lineal o ramificada, saturada o insaturada, opcionalmente sustituida con un arilo, siendo el arilo tal como se definió anteriormente;

- R₃ se selecciona independientemente de hidrógeno, arilo y alquilo C₁-C₆; siendo alquilo C₁-C₆ una cadena hidrocarbonada C₁-C₆ lineal o ramificada, saturada o insaturada opcionalmente sustituida con un arilo, siendo el arilo tal como se definió anteriormente.

2. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en los que el sustituyente X es un átomo de nitrógeno y W es un fenilo no sustituido o sustituido, que porta uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: halógeno (-F, -Cl, -Br), trifluorometilo (-CF₃), alquilo (-R₂), hidroxilo (-OH), alcoxilo (-OR₃), trifluorometoxilo (-OCF₃), ciano (-CN), carboxamido (-CONHR₃ o -NHCOR₃ o -CONR₂R₃ o -NHCOR₃), carbonilo (-CO-R₃), alquiltio (-SR₃),

sulfinilo (-SOR₃) y sulfonilo (-SO₂R₃), en los que R₂ y R₃ son tal como se definieron en la reivindicación 1.

3. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en los que el sustituyente X es un átomo de nitrógeno y W es un grupo heteroarilo de fórmula II, según la reivindicación 1, en la que la combinación de grupos Y, Z, Q da lugar a:

1,3-benzodioxol, benzofurano, 2,3-dihidrobenzofurano, 2H-3,4-dihidrobenzopirano, [1,4]-benzodioxina, 2,3-dihidro-[1,4]-benzodioxina (1,4-benzodioxano).

4. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en los que el sustituyente X es un átomo de nitrógeno y W es un grupo heteroarilo de fórmula II, según la reivindicación 1, en la que la combinación de grupos Y, Z, Q da lugar a:

1,3-benzoditiol, benzotiofeno, 2,3-dihidrobenzotiofeno, S,S-dióxido de 2,3-dihidrobenzotiofeno, 2H-3,4-dihidrobenzotiofano, S,S-dióxido de 2H-3,4-dihidrobenzotiofano.

5. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en los que el sustituyente X es un átomo de nitrógeno y W es un grupo heteroarilo de fórmula II, según la reivindicación 1, en la que la combinación de grupos Y, Z, Q da lugar a:

indol, 2,3-dihidroindol, bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, 1,4-benzotiazina, 2,3-dihidro-[1,4]-benzotiazina, S,S-dióxido de 2,3-dihidro-[1,4]-benzotiazina, [1,4]-benzoxazina, 2,3-dihidro-[1,4]-benzoxazina.

6. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en los que el sustituyente X es un átomo de carbono y W es un fenilo no sustituido o sustituido, que porta uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:

halógeno (-F, -Cl, -Br), trifluorometilo (-CF₃), alquilo (-R₂), hidroxilo (-OH), alcoxilo (-OR₃), trifluorometoxilo (-OCF₃), ciano (-CN), carboxamido (-CONHR₃ o -NHCOR₃ o -CONR₂R₃ o -NHCOR₃), carbonilo (-CO-R₃), alquiltio (-SR₃), sulfinilo (-SOR₃) y sulfonilo (-SO₂R₃); en los que R₂ y R₃ son tal como se definieron en la reivindicación 1.

7. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en los que el sustituyente X es un átomo de carbono y W es un grupo heteroarilo de fórmula II, según la reivindicación 1, en la que la combinación de grupos Y, Z, Q da lugar a:

1,3-benzodioxol, benzofurano, 2,3-dihidrobenzofurano, 2H-3,4-dihidrobenzopirano, [1,4]-benzodioxina, 2,3-dihidro-[1,4]-benzodioxina (1,4-benzodioxano).

8. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en los que el sustituyente X es un átomo de carbono y los sustituyentes Z, Q e Y se combinan para formar heterociclos elegidos de indol, 2,3-dihidroindol, bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, 1,4-benzotiazina, 2,3-dihidro-[1,4]-benzotiazina, S,S-dióxido de 2,3-dihidro-[1,4]-benzotiazina, [1,4]-benzoxazina, 2,3-dihidro-[1,4]-benzoxazina.

9. Compuestos según las reivindicaciones 1-8 en forma de sales farmacéuticamente aceptables elegidas de clorhidrato, bromhidrato, hidrogenosulfato y sulfato, maleato, fumarato, oxalato, metanosulfonato, succinato, ascorbato, tartrato.

10. Compuestos según las reivindicaciones 1-9 en forma de solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

11. Uso de los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para preparar un medicamento para el tratamiento farmacológico de dolor y trastornos inflamatorios.

12. Uso de los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para preparar un medicamento para el tratamiento farmacológico de dolor agudo y crónico, tal como dolor inflamatorio e hiperalgesia y alodinia asociadas, dolor de osteoartritis y artritis reumatoide, dolor posoperatorio, dolor visceral, dolor asociado con cáncer, neuralgia del trigémino, neuralgia aguda herpética y posherpética, dolor neuropático, neuropatía diabética.

13. Uso de los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para preparar un medicamento para el tratamiento farmacológico de episodios inflamatorios tales como artritis, artritis reumatoide y osteoartritis, trastornos inflamatorios del tracto gastrointestinal tales como enfermedad inflamatoria del intestino (EII), colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn (EC), trastornos inflamatorios de la vejiga urinaria, trastornos inflamatorios de las vías respiratorias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y asma, complicaciones inflamatorias posoperatorias, trastornos inflamatorios oculares, lupus eritematoso sistémico, enfermedades cutáneas tales como eccema, psoriasis y dermatitis.

14. Uso de los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para preparar un medicamento para el tratamiento farmacológico de cáncer, tal como: cáncer de colon, mieloma múltiple, cáncer de mama, de cuello uterino, de próstata y de pulmón.

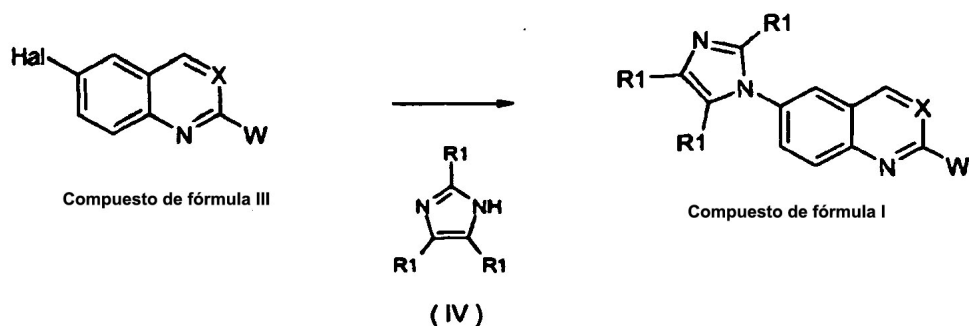
15. Composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, al menos uno de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 10, y que comprenden además componentes farmacéuticamente inactivos seleccionados del grupo que consiste en vehículos, aglutinantes, aromatizantes, edulcorantes, disgregantes, conservantes, humectantes y mezclas de los mismos, o componentes que facilitan la absorción transdérmica o transmucosa o que permiten la liberación controlada del principio activo a lo largo del tiempo.

16. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 15 para su uso en el tratamiento farmacológico de estados

patológicos asociados con dolor agudo y crónico, tales como dolor inflamatorio e hiperalgesia y alodinia asociadas, dolor de osteoartritis y artritis reumatoide, dolor posoperatorio, dolor asociado con cáncer metastásico, neuralgia del trigémino, neuralgia aguda herpética y posherpética, dolor neuropático, neuropatía diabética.

- 5 17. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 15 para su uso en el tratamiento farmacológico de episodios inflamatorios tales como artritis, artritis reumatoide y osteoartritis, trastornos inflamatorios del tracto gastrointestinal tales como enfermedad inflamatoria del intestino (EII), colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn (EC),
10 trastornos inflamatorios de la vejiga urinaria, trastornos inflamatorios de las vías respiratorias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y asma, complicaciones inflamatorias posoperatorias, trastornos inflamatorios oculares, lupus eritematoso sistémico, enfermedades cutáneas tales como eccema, psoriasis y dermatitis.

18. Proceso para preparar un compuesto de fórmula (I), según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (III):



15

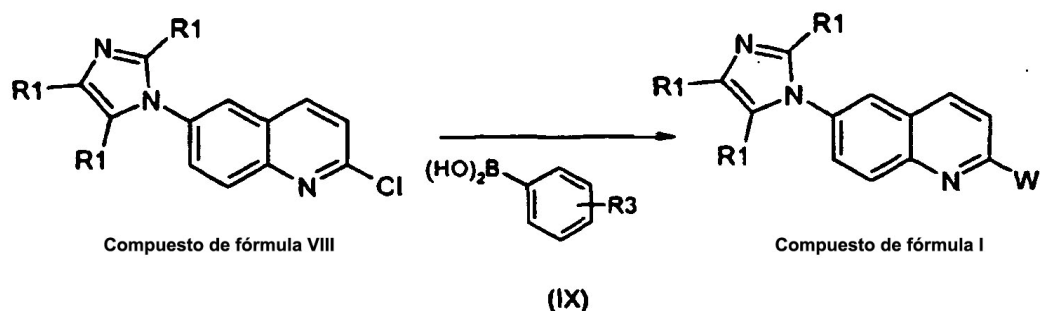
realizándose el procedimiento haciendo reaccionar un derivado de imidazol de fórmula (IV), en la que X, W y R₁ son según la reivindicación 1, con compuestos de fórmula III, en la que Hal es un átomo de halógeno tal como flúor, cloro, bromo y yodo; la reacción de un compuesto de fórmula III con un derivado de imidazol de fórmula IV como
20 base libre o su sal de metal alcalino (sal de sodio, litio o potasio) se realiza en un disolvente tal como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), acetonitrilo, N-metilpirrolidona (NMP), dimetoxietano, tetrahidrofurano (THF), tolueno o xileno, a una temperatura que oscila entre 50°C y 200°C con o sin calentamiento por microondas;

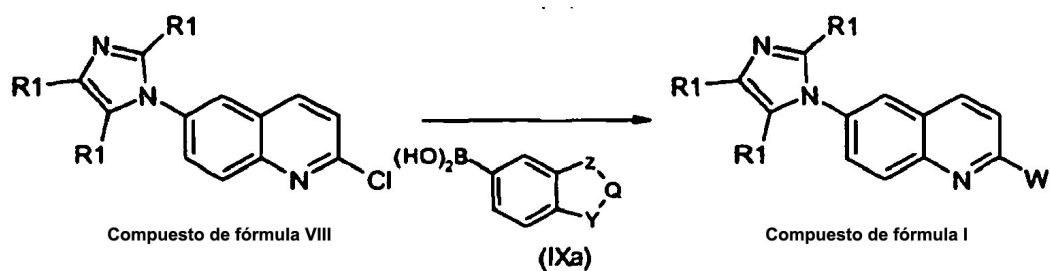
- 25 llevándose a cabo la reacción en presencia de un catalizador, tal como un catalizador de cobre (CuBr, CuI, Cu/CuO, Cu₂O, complejo Cu(OTf)₂.benceno), y preferiblemente en presencia de aditivos tales como 8-hidroxiquinolina, 1,10-fenantrolina, dibencilidenacetona, alternativamente puede usarse paladio como catalizador, solo o en mezcla con cobre; cuando se usa paladio, se usa coordinado con ligandos apropiados, con el fin de proporcionar un catalizador homogéneo de paladio;

30

llevándose a cabo la reacción en presencia de una base tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de trietilamonio, terc-butilato de potasio.

- 35 19. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), según las reivindicaciones 1 a 8, en la que X es un átomo de carbono, y R₁ y W son según la reivindicación 1, que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula VIII con un boronato de fórmula IX o IXa:





5 llevándose a cabo el acoplamiento de Suzuki de un compuesto de fórmula VIII con un boronato de fórmula IX o IXa en un disolvente tal como DMF, THF, acetonitrilo o tolueno, en presencia de una base tal como carbonato de potasio, hidróxido de potasio o sodio, trietilamina o N-metilmorfolina, y usando un catalizador homogéneo de paladio.