

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 432 265**

51 Int. Cl.:

C07D 403/10 (2006.01)

A61K 31/5513 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 413/10 (2006.01)

C07D 417/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.02.2010 E 10741334 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2013 EP 2397480**

54 Título: **Derivado de diazepindiona**

30 Prioridad:

16.02.2009 JP 2009032705

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

02.12.2013

73 Titular/es:

**NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD. (100.0%)
2-3, Iwamoto-cho 2-chome Chiyoda-ku
Tokyo 101-0032, JP**

72 Inventor/es:

**SAKUMA, SHOGO;
TAKAHASHI, TOSHIHIRO;
USHIODA, MASATOSHI;
IMAI, TOSHIYASU y
INOUE, KAZUHIDE**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 432 265 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

Derivado de diazepindiona

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un derivado de diazepindiona que muestra antagonismo con el receptor P2X₄.

5 **Antecedentes de la invención**

Los receptores de ATP se clasifican básicamente en la familia P2X de receptores de tipo canal iónico, y la familia P2Y de receptores acoplados a proteína G. Hasta la fecha, se han divulgado, respectivamente, siete subtipos (P2X₁₋₇) y ocho subtipos (P2Y_{1, 2, 4, 6, 11-14}).

10 Se ha divulgado que el receptor P2X₄ (Genebank n.º X87763), que es un subtipo de la familia P2X, está presente ampliamente en el sistema nervioso central. Véanse los siguientes documentos:

Documento no de patente 1: Buell, *et ál.* (1996), EMBO J., 15: 55-62;

Documento no de patente 2: Seguela, *et ál.* (1996), J. Neurosci., 16: 448-455;

Documento no de patente 3: Bo, *et ál.* (1995), FEBS Lett., 375: 129-133;

Documento no de patente 4: Soto, *et ál.* (1996), Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93: 3684-3788; y

15 Documento no de patente 5: Wang, *et ál.* (1996), Biochem. Res. Commun., 220: 196-202.

El mecanismo de la patogénesis de dolores intratables, tales como el dolor neuropático, no está claro. Por tanto, si los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) y la morfina no son eficaces, no existe otra farmacoterapia. En este caso, el paciente y las personas de su entorno soportan una gran carga mental y física. El dolor neuropático está provocado por daños en los sistemas nerviosos central o periférico, por ejemplo, dolor después de cirugía, cáncer, lesión de la médula espinal, herpes zoster, neuritis diabética, o neuralgia del trigémino.

20 En fechas recientes, Inoue, *et ál.* han estudiado la implicación de los receptores P2X en el dolor neuropático utilizando un modelo animal de daños en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal que induce alodinia, e indican que el dolor de nervios dañados (en particular, alodinia) está provocado a través de los receptores P2X₄ de la microglia espinal. Véanse los siguientes documentos:

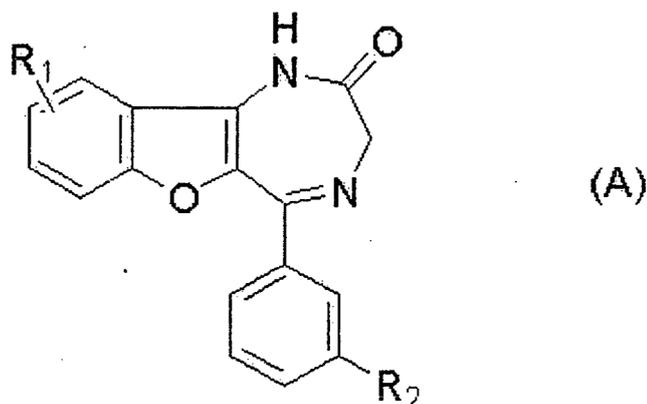
25 Documento no de patente 6: M. Tsuda, *et ál.* (2003), Nature, 424, 778-783;

Documento no de patente 7: Jeffrey A. M. Coull, *et ál.* (2005), Nature, 438, 1017-1021; y

Documento de patente 1: publicación de patente de EEUU n.º 20050074819.

Por consiguiente, se espera que los compuestos que inhiben la acción de los receptores P2X₄ puedan emplearse para prevenir o tratar dolores nociceptivos, inflamatorios y neuropáticos.

30 El documento WO 2004/085440 (documento de patente 2) divulga que los derivados de benzofuro-1,4-diazepin-2-ona que tienen la siguiente fórmula (A) ilustrada muestran antagonismo con el receptor P2X₄:



en la que R₁ es halógeno, y R₂ es hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, C(O)-OR₃, C(O)-NR₄R₅, SO₂-OR₃, o SO₂-NR₄R₅, o en la que R₁ es hidrógeno, y R₂ es halógeno, nitro, ciano, C(O)-OR₃, C(O)-NR₄R₅, SO₂-OR₃, o SO₂-

NR₄R₅.

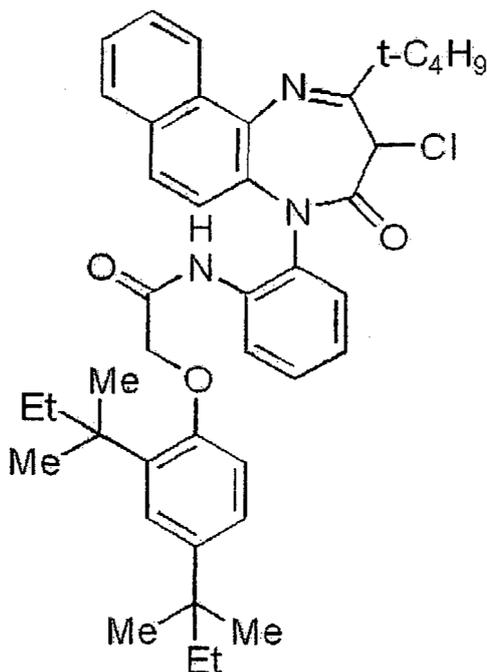
Los presentes inventores han descubierto derivados de 1,4-diazepin-2-ona que muestran antagonismo con el receptor P2X₄, y han presentado las siguientes solicitudes de patente:

Documento de patente 3: WO 2007/072974

5 Documento de patente 4: WO 2007/074940

Documento de patente 5: WO 2008/023847

La publicación de patente japonesa n.º 2(1990)-30443 (documento de patente 6) divulga compuestos representados por la siguiente fórmula (C):



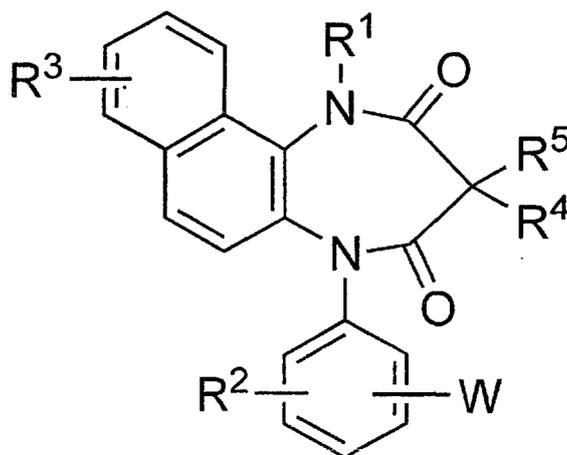
(C)

10 El documento de patente 6 divulga que los compuestos representados por la fórmula (C) pueden utilizarse como acopladores fotográficos. Sin embargo, el documento de patente 6 no indica nada con respecto a la relación entre estos compuestos y el antagonismo con el receptor P2X₄.

Divulgación de la invención

El objeto de la presente invención es proporcionar un derivado de diazepindiona representado por la fórmula (I), que muestra antagonismo con el receptor P2X₄.

15 La presente invención se refiere a un derivado de diazepindiona que tiene la siguiente fórmula (I), o su sal farmacológicamente aceptable:



(I)

en la que R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, o un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono sustituido con fenilo;

5 cada uno de R² y R³ representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, un grupo alquilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo dialquilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo acilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo acilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alquilsulfonilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, carboxilo, un grupo acilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxycarbonilo que contiene un resto alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, carbamoilo, un grupo alquiltio que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilsulfino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, o sulfamoilo;

15 cada uno de R⁴ y R⁵ representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, o un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono sustituido con fenilo; y

20 W' representa un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno como miembros del anillo, y que opcionalmente tiene un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, ciano, oxo, y tioxo.

La invención también se refiere a un antagonista del receptor P2X₄ que contiene un derivado de diazepindiona representado por la fórmula (I), o su sal farmacológicamente aceptable, como ingrediente activo.

25 La invención también se refiere a un agente preventivo o terapéutico para dolores neuropáticos que contiene un derivado de diazepindiona representado por la fórmula (I), o su sal farmacológicamente aceptable, como ingrediente activo.

Mejor modo de la invención

La presente invención se describirá a continuación con más detalle.

30 En el compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I), el grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono para R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, o hexilo.

El grupo alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono para R¹ puede ser alilo.

35 El grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno para R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, o t-butilo sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, tal como de 1 a 3 átomos de flúor, cloro, o bromo, y preferiblemente es trifluorometilo, clorometilo, 2-cloroetilo, 2-

bromoetilo, o 2-fluoroetilo.

El grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono sustituido con fenilo para R¹, R⁴, y R⁵ puede ser bencilo.

El grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono para R² y R³ puede ser metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, t-butoxi, pentiloxi, o hexiloxi.

- 5 El grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno para R² y R³ puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, o t-butilo sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, tal como de 1 a 3 átomos de flúor, cloro, o bromo, y preferiblemente incluye trifluorometoxi, 2-cloroetoxi, 2-bromoetoxi, o 2-fluoroetoxi.

El átomo de halógeno para R² y R³ puede ser un átomo de flúor, cloro, y bromo.

- 10 El grupo alquilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono para R² y R³ puede ser metilamino o etilamino.

El grupo dialquilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono para R² y R³ puede ser dimetilamino o dietilamino.

El grupo acilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono para R² y R³ puede ser acetilamino.

El grupo acilamino group que tiene de 2 a 8 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno para R² y R³ puede ser trifluorometilcarbonilamino.

- 15 El grupo alquilsulfonilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono para R² y R³ puede ser metilsulfonilamino.

El grupo acilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono para R² y R³ puede ser acetilo.

El grupo alcocarbonilo que contiene un resto alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono para R² y R³ puede ser metoxicarbonilo, o etoxicarbonilo.

El grupo alquiltio que tiene de 1 a 8 átomos de carbono para R² y R³ puede ser metiltio.

- 20 El grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono para R² y R³ puede ser metilsulfonilo.

El grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono para R² y R³ puede ser metilsulfonilo.

El anillo heterocíclico de cinco o seis miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno como miembros del anillo, y que opcionalmente tiene un sustituyente para W, puede ser tetrazol, 1,2,4-triazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-oxadiazol, pirazol, imidazol, oxazol, isoxiazol, pirrol, tiazol, piridina, y pirrolidina.

- 25 El sustituyente del anillo heterocíclico de cinco o seis miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno como miembros del anillo, y que opcionalmente tiene un sustituyente para W, es un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono (tal como metilo, etilo), un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (tal como trifluorometilo), un átomo de halógeno (tal como un átomo de flúor), ciano, oxo, o tioxo.

- 30 R² o R³ en la fórmula (I) pueden ser de 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes unidos a anillos de benceno.

El compuesto de la presente invención de fórmula (I) preferiblemente es el siguiente compuesto:

- 35 (1) Un derivado de diazepindiona que tiene la fórmula (I), o su sal farmacológicamente aceptable, en la que W es tetrazol, 1,2,4-triazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-oxadiazol, pirazol, o imidazol que opcionalmente tienen un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, ciano, oxo, y tioxo.

- 40 (2) Un derivado de diazepindiona que tiene la fórmula (I), o su sal farmacológicamente aceptable, en la que W es tetrazol, 1,2,4-triazol, o 1,2,3-triazol que opcionalmente tienen un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, y ciano.

(3) Un derivado de diazepindiona que tiene la fórmula (I), o su sal farmacológicamente aceptable, en la que W es 5-oxo-1,2,4-oxadiazol o 5-tioxo-1,2,4-oxadiazol.

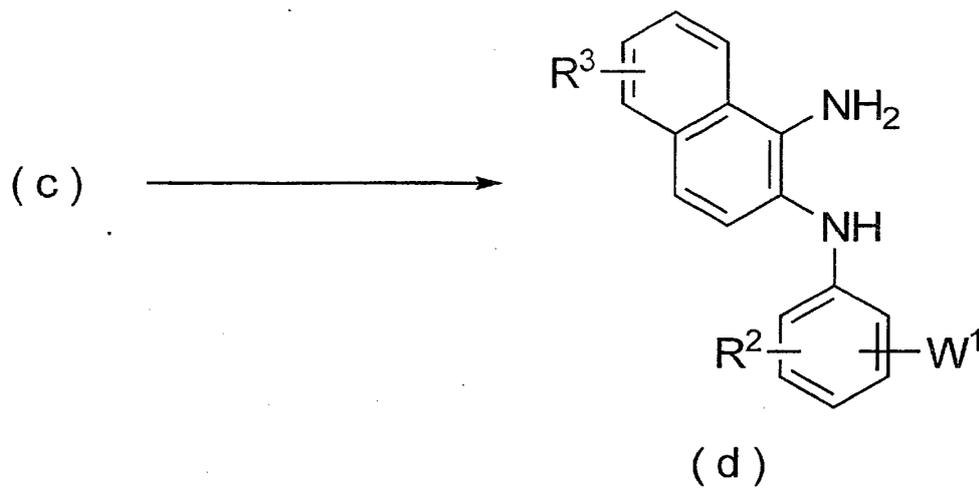
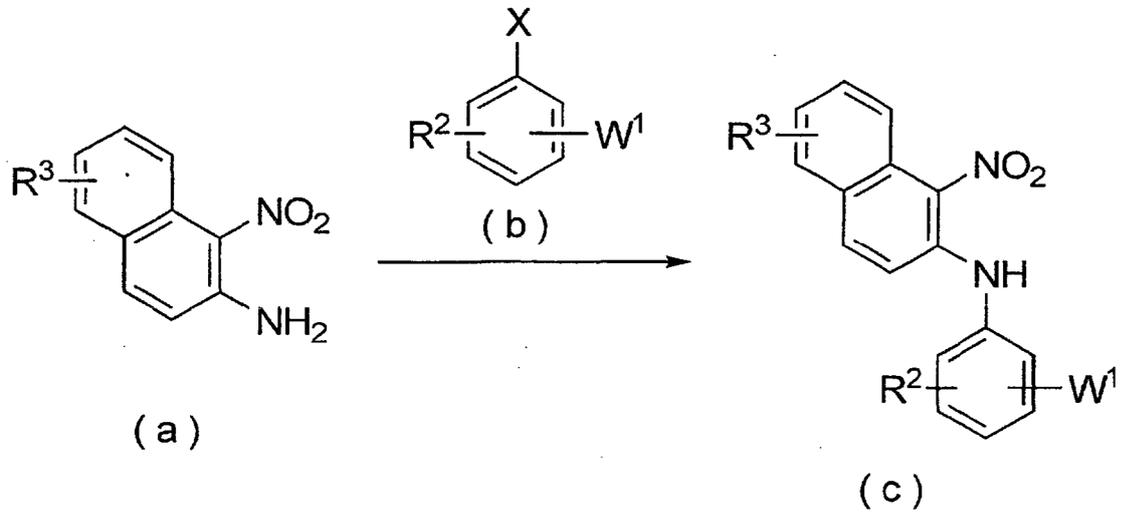
(4) Un derivado de diazepindiona que tiene la fórmula (I), o su sal farmacológicamente aceptable, en la que W es tetrazol.

- (5) Un derivado de diazepindiona definido en una cualquiera de la fórmula (I) y de (1) a (4), o su sal farmacológicamente aceptable, en la que R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono.
- 5 (6) Un derivado de diazepindiona definido en una cualquiera de la fórmula (I) y de (1) a (3), o su sal farmacológicamente aceptable, en la que R^1 es un átomo de hidrógeno.
- (7) Un derivado de diazepindiona definido en una cualquiera de la fórmula (I) y de (1) a (6), o su sal farmacológicamente aceptable, en la que R^4 es un átomo de hidrógeno, y R^5 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono.
- 10 (8) Un derivado de diazepindiona definido en una cualquiera de la fórmula (I) y de (1) a (6), o su sal farmacológicamente aceptable, en la que cada uno de R^4 y R^5 es un átomo de hidrógeno.
- (9) Un derivado de diazepindiona definido en una cualquiera de la fórmula (I) y de (1) a (8), o su sal farmacológicamente aceptable, en la que R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, carboxilo, un grupo acilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, o un grupo alcoxycarbonilo que contiene un resto alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono.
- 15 (10) Un derivado de diazepindiona definido en una cualquiera de la fórmula (I) y de (1) a (8), o su sal farmacológicamente aceptable, en la que R^2 es un átomo de hidrógeno.
- 20 (11) Un derivado de diazepindiona definido en una cualquiera de la fórmula (I) y de (1) a (10), o su sal farmacológicamente aceptable, en la que R^3 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, carboxilo, un grupo acilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, o un grupo alcoxycarbonilo que contiene un resto alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono.
- 25 (12) Un derivado de diazepindiona definido en una cualquiera de la fórmula (I) y de (1) a (10), o su sal farmacológicamente aceptable, en la que R^3 es un átomo de hidrógeno.
- 30 Las sales farmacológicamente aceptables del compuesto representado por la fórmula (I) incluyen una sal hidrocloreuro cuando R^2 , R^3 en la fórmula (I) es amino o similares. Las sales también incluyen una sal de metal alcalino (por ejemplo, sodio, potasio, litio) cuando R^2 , R^3 en la fórmula (I) es carboxilo.
- El compuesto de la presente invención puede ser un isómero geométrico o un isómero óptico, tal como una sustancia y modificación racémica ópticamente activas, cada una de las cuales se incluye dentro del alcance de la invención.
- 35 Los esquemas para la síntesis del compuesto representado por la fórmula (I) se muestran a continuación.

Procedimiento 1

$R^1 = H$

Primera etapa



Segunda etapa

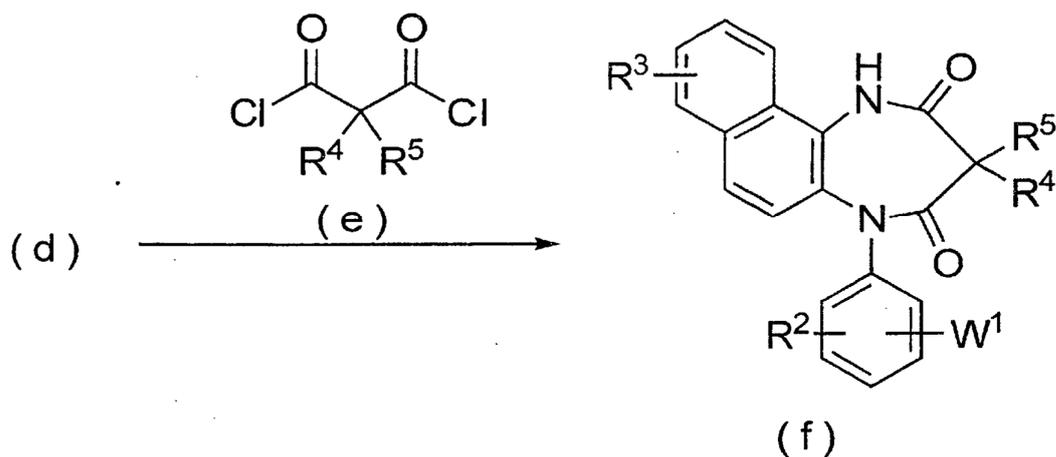
Tercera etapa

En las fórmulas ilustradas anteriormente, X representa un átomo de halógeno, tal como un átomo de bromo, W^1 es igual que W, y R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son como se definió anteriormente.

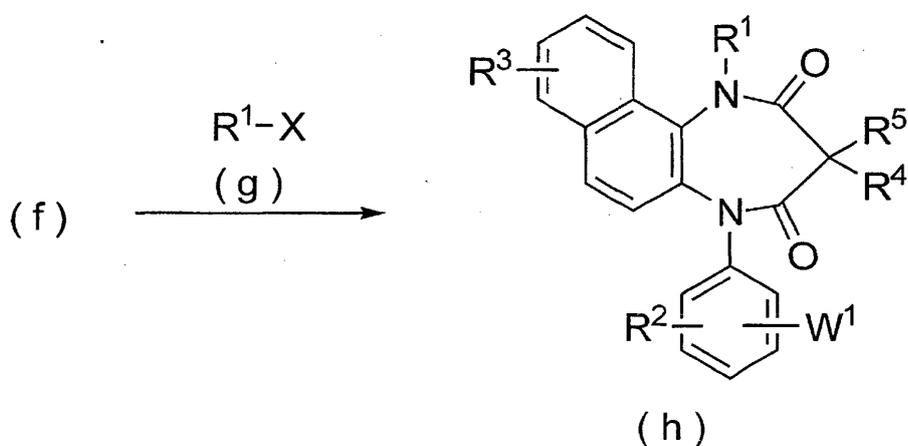
5 En la primera etapa, el compuesto de fórmula (c) puede ser obtenido mediante una reacción de acoplamiento de un compuesto de fórmula (a) con un compuesto de fórmula (b) utilizando un catalizador de paladio o similar, en presencia de una base, tal como carbonato de cesio, carbonato de potasio, en un disolvente inerte, tal como tolueno, terc-butanol.

10 En la segunda etapa, el compuesto de fórmula (d) puede ser obtenido mediante la reducción de un compuesto de fórmula (c) en un disolvente inerte, tal como THF, metanol, cloroformo, o ácido acético. La reacción puede realizarse con hierro, cloruro de estaño(II), cinc, o en presencia de un catalizador, tal como paladio-carbono.

15 En la tercera etapa, el compuesto de la presente invención representado por la fórmula (f) puede ser obtenido mediante la reacción del compuesto de fórmula (d) con el compuesto de fórmula (e), opcionalmente en presencia de una base en un disolvente inerte, tal como tolueno o THF. En el caso de que W sea tetrazol con un grupo protector, el compuesto de la presente invención (en el que $R^1 = H$) representado por la fórmula (l) puede ser obtenido desbloqueando el compuesto de fórmula (f).

**Procedimiento 2**

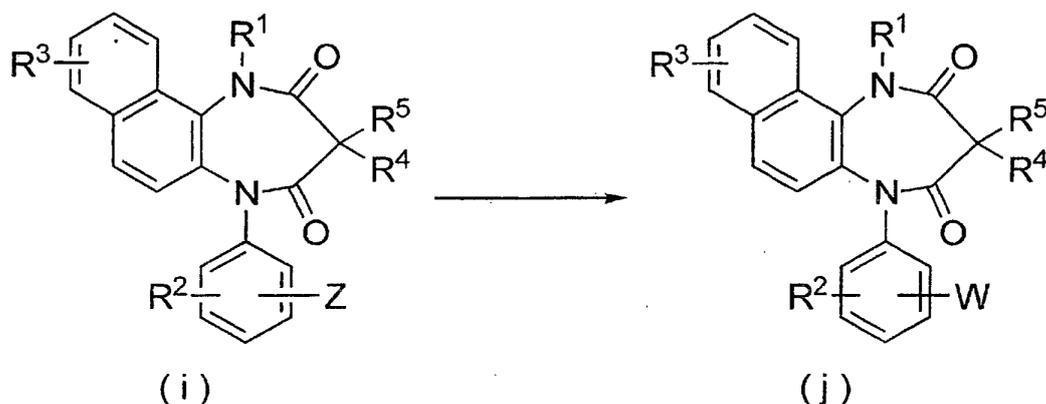
$R^1 \neq H$



En las fórmulas ilustradas anteriormente, X representa un átomo de halógeno, tal como un átomo de bromo, cloro, o yodo, W^1 es igual que W, y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son como se definió anteriormente.

El compuesto de la presente invención representado por la fórmula (h) puede ser obtenido mediante la reacción del compuesto de fórmula (f) con el compuesto de fórmula (g) en presencia de una base, tal como hidruro de sodio, en un disolvente inerte, tal como dimetilsulfóxido.

Procedimiento 3



- 5 En las fórmulas ilustradas anteriormente, Z representa formilo, ciano, carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo, un átomo de halógeno, o amino, y R¹, R², R³, R⁴, R⁵, y W son como se definió anteriormente.

El compuesto (j) puede ser obtenido haciendo reaccionar el compuesto (i) con un reactivo capaz de convertir el resto de Z en W, tal como se describe a continuación.

(1) W: tetrazol-5-ilo

- 10 El compuesto (j) puede ser obtenido haciendo reaccionar el compuesto (i), en el que Z es ciano, con azida de tri-n-butilestaño, seguido por un tratamiento con un ácido.

(2) W: tetrazol-1-ilo

El compuesto (j) puede ser obtenido haciendo reaccionar el compuesto (i), en el que Z es amino, con ortoformiato de etilo y azida de sodio.

- 15 (3) W: (1,2,4-triazol)-1-ilo

El compuesto (j) puede ser obtenido haciendo reaccionar el compuesto (i), en el que Z es un átomo de bromo, con 1,2,4-triazol.

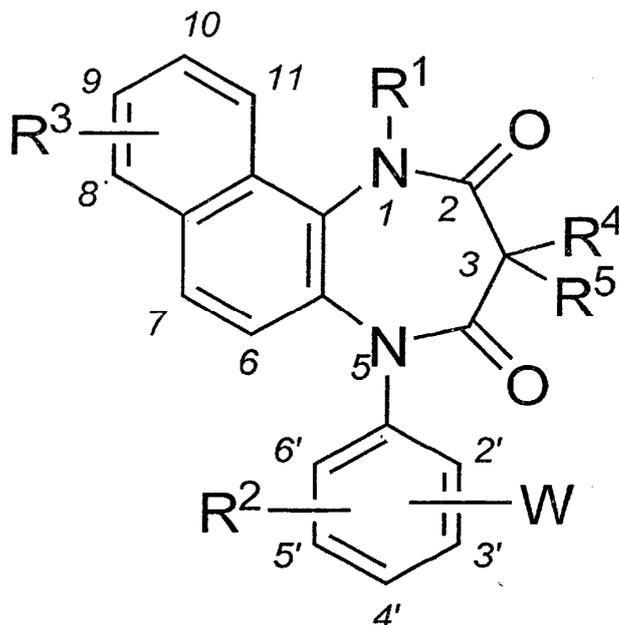
(4) W: (1,2,3-triazol)-4-ilo

- 20 El compuesto (j) puede ser preparado condensando el compuesto (i), en el que Z es formilo, con metilfenil sulfona bajo condiciones básicas, y después haciendo reaccionar el producto obtenido (un derivado de vinil sulfona) con azida de sodio.

El compuesto de la presente invención representado por la fórmula (l) también puede prepararse haciendo referencia a los ejemplos descritos a continuación y a los documentos de patente descritos anteriormente y los otros documentos conocidos.

Los ejemplos de los compuestos obtenidos de la presente invención se muestran en las siguientes tablas 1 a 8.

Compuesto representativo I



En la fórmula ilustrada anteriormente, cada uno de R^2 y R^3 es un átomo de hidrógeno, R^1 , R^4 , R^5 , W , y la posición de sustitución de W se muestran en las tablas 1 a 3.

5

Tabla 1

R^1	Posición de W	W	R^4/R^5
H	2-	1H-tetrazol-5-ilo	H/H
H	3-	1H-tetrazol-5-ilo	H/H
H	3-	(1-metil-1H-tetrazol)-5-ilo	H/H
H	4-	1H-tetrazol-5-ilo	H/H
CH ₃	3-	1H-tetrazol-5-ilo	H/H
CH ₃	3-	1H-tetrazol-5-ilo	CH ₃ /H
bencilo	3-	1H-tetrazol-5-ilo	H/H
H	3-	1H-tetrazol-1-ilo	H/H
H	3-	1H-tetrazol-1-ilo	CH ₃ /CH ₃
H	3-	(1,2,3-triazol)-5-ilo	H/H
H	3-	(1,2,4-triazol)-3-ilo	H/H
H	4-	(1,2,4-triazol)-3-ilo	H/H

Tabla 2

R^1	Posición de W	W	R^4/R^5
H	2-	(1,2,4-triazol)-1-ilo	H/H

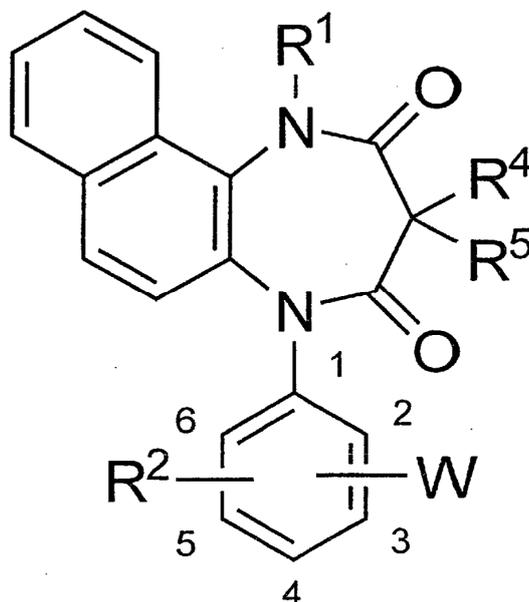
ES 2 432 265 T3

H	3-	(1,2,4-triazol)-1-ilo	H/H
H	3-	[5-trifluorometil]-1,2,4-triazol]-3-ilo	H/H
H	3-	[5-trifluorometil]-1,2,4-triazol]-3-ilo	etilo/H
H	3-	[5-fluoro-1,2,3-triazol]-4-ilo	H/H
H	3-	[5-fluoro-1,2,3-triazol]-4-ilo	CH ₃ /CH ₃
H	3-	[5-ciano-1,2,3-triazol]-4-ilo	H/H
H	4-	1H-imidazol-1-ilo	H/H
H	4-	1H-imidazol-1-ilo	Pr/H
H	3-	1H-imidazol-2-ilo	H/H
H	3-	1H-imidazol-4-ilo	H/H
H	3-	imidazolin-2-ilo	H/H

Tabla 3

R ¹	Posición de W	W	R ⁴ /R ⁵
H	2-	pirazol-3-ilo	H/H
H	3-	pirazol-4-ilo	H/H
H	3-	pirazol-5-ilo	CH ₃ /H
H	3-	(1,2,4-oxadiazol)-3-ilo	H/H
H	3-	(1,3,4-oxadiazol)-2-ilo	H/H
H	3-	(5-oxo-1,2,4-oxadiazol)-3-ilo	H/H
H	3-	pirrol-1-ilo	H/H
H	4-	pirrolidin-2-ilo	H/H
CH ₃	4-	pirrolidin-2-ilo	CH ₃ /H
H	4-	(1,3-oxazol)-5-ilo	H/H
H	3-	(1,3-oxazol)-5-ilo	H/H
H	2-	(1,3-tiazol)-5-ilo	H/H

Compuesto representativo II



En la fórmula ilustrada anteriormente, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , W , y la posición de sustitución de W se muestran en las tablas 4 y 5.

5

Tabla 4

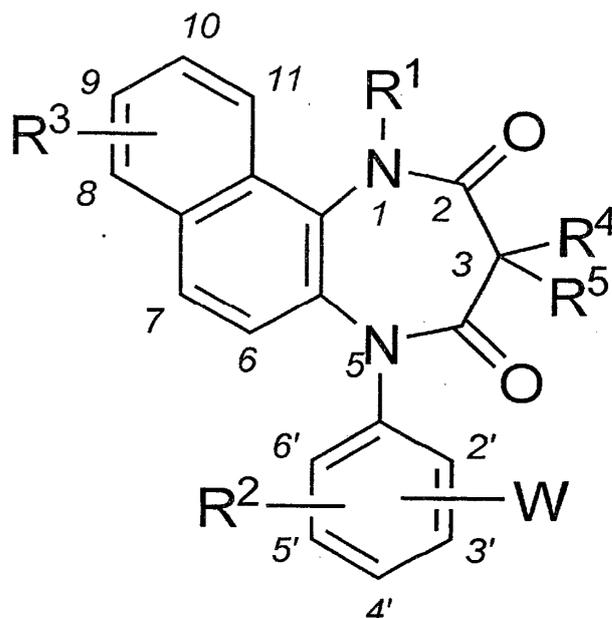
R^1	R^2	Posición de W	W	R^4/R^5
H	4-OH	3-	1H-tetrazol-5-ilo	H/H
H	4-OCH ₃	3-	1H-tetrazol-5-ilo	H/H
CH ₃	2-Cl	3-	1H-tetrazol-5-ilo	H/H
H	2,6-Cl	3-	1H-tetrazol-5-ilo	H/H
H	4-F	3-	1H-tetrazol-5-ilo	H/H
H	4-Br	3-	1H-tetrazol-5-ilo	etilo/H
H	3-OCH ₃	4-	(1-metil-1H-tetrazol)-5-ilo	H/H
H	4-CH ₃	3-	1H-tetrazol-5-ilo	H/H

Tabla 5

R^1	R^2	Posición de W	W	R^4/R^5
H	4-Cl	3-	(1,2,3-triazol)-5-ilo	CH ₃ /H
H	4-CF ₃	3-	(1,2,3-triazol)-5-ilo	H/H
H	3-SCH ₃	4-	(1,2,4-triazol)-2-ilo	H/H
H	3-SO ₂ CH ₃	4-	1H-imidazol-1-ilo	H/H

H	3-NHSO ₂ CH ₃	4-	1H-imidazol-1-ilo	H/H
H	4-OCH ₃	3-	1H-imidazol-4-ilo	H/H
H	4-F	2-	pirazol-3-ilo	H/H

Compuesto representativo III



En la fórmula ilustrada anteriormente, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, W, y la posición de sustitución de W se muestran en las tablas 6 y 7.

5

Tabla 6

R ¹	R ²	Posición de W	W	R ³	R ⁴ /R ⁵
H	H	3-	1H-tetrazol-5-ilo	9.Br	H/H
H	4-OCH ₃	3-	1H-tetrazol-5-ilo	9-Cl	H/H
H	4-OH	3-	1H-tetrazol-5-ilo	10-OCH ₃	H/H
H	2-Cl	3-	1H-tetrazol-5-ilo	9-Br	H/H
H	2,6-Cl	3-	1H-tetrazol-5-ilo	9-CH ₃	H/H
H	H	3-	1H-tetrazol-5-ilo	10-Cl	CH ₃ /H
H	3-OCH ₃	4-	(1-metil-1H-tetrazol)-5-ilo	9-CF ₃	H/H

Tabla 7

R ¹	R ²	Posición de W	W	R ³	R ⁴ /R ⁵
H	4-CH ₃	3-	1H-tetrazol-1-ilo	9.CN	Pr/H
H	H	3-	(1,2,3-triazol)-5-ilo	9-OH	H/H
H	H	3-	(1,2,3-triazol)-5-ilo	10-F	H/H

H	3-Br	4-	(1,2,4-triazol)-5-ilo	9-SCH ₃	H/H
H	H	4-	1H-imidazol-1-ilo	8-OCH ₃	H/H
H	H	3-	1H-imidazol-1-ilo	10-OCH ₃	CH ₃ /CH ₃

Los efectos farmacológicos de la presente invención se describen a continuación.

El antagonismo de P2X₄ del compuesto de la presente invención se mide como se describe a continuación.

5 Se adoptaron células 1321N1 que expresan de forma estable receptores P2X₄ humanos para el ensayo de influxo de calcio. Las células P2X₄/1321N1 se cultivaron en una placa de ensayo de 96 pocillos durante 24 horas en una atmósfera de CO₂ al 5% a 37 °C. El indicador de calcio Fura-2 AM disuelto en una disolución extracelular para la formación de imágenes de calcio se cargó sobre las células durante 45 minutos a temperatura ambiente. La fluorescencia se detectó mediante un lector de microplacas FLUOstar Optima (BMG Labtech). Las células se iluminaron alternativamente con dos longitudes de onda de excitación (340 nm y 380 nm) a través de una bombilla de xenón, y la fluorescencia emitida se midió a 510 nm. Se controlaron los cambios en la fluorescencia después del tratamiento con ATP 1 μM y se determinó la proporción de fluorescencia (F₃₄₀/F₃₈₀) como índice de cambio en el calcio intracelular. Los compuestos ensayados se añadieron a las células 15 min antes de la adición de ATP, y se calcularon las actividades de inhibición de los compuestos comparando la respuesta de Ca²⁺ con el control en ausencia del compuesto ensayado.

15 Como resulta evidente a partir de los resultados descritos a continuación mostrados en el ejemplo 17, el compuesto de la presente invención muestra un excelente antagonismo con el receptor P2X₄.

Por tanto, se considera que el derivado de diazepindiona representado por la fórmula (I), o su sal farmacológicamente aceptable, que muestra antagonismo con el receptor P2X₄, es eficaz como agente para la prevención o el tratamiento de dolores nociceptivos, inflamatorios y neuropáticos. Más concretamente, es eficaz como agente preventivo o terapéutico para dolores provocados por diversos cánceres, diabetes neurítica, enfermedades víricas, tales como herpes, y osteoartritis. El agente preventivo o terapéutico de la presente invención también puede utilizarse en combinación con otros agentes, tales como analgésicos opioides (por ejemplo, morfina, fentanilo), inhibidores del canal de calcio (por ejemplo, novocaína, lidocaína) o NSAID (por ejemplo, aspirina, ibuprofeno). El agente para los dolores provocados por cánceres puede utilizarse en combinación con un carcinostático, tal como un producto quimioterapéutico.

El compuesto de la presente invención puede administrarse a seres humanos mediante procedimientos de administración habituales, tales como la administración oral o la administración parenteral.

El compuesto puede granularse de las maneras habituales para la preparación de productos farmacéuticos. Por ejemplo, el compuesto puede procesarse para producir granzas, gránulos, polvos, cápsulas, suspensiones, inyecciones, supositorios y similares.

Para la preparación de estos productos farmacéuticos pueden utilizarse aditivos habituales, tales como vehículos, disgregantes, ligantes, lubricantes, tintes y diluyentes. Como vehículos, pueden mencionarse la lactosa, el D-manitol, la celulosa cristalina y la glucosa. Además, puede mencionarse el almidón y la carboximetilcelulosa calcio (CMC-Ca) como disgregantes, el estearato de magnesio y el talco como lubricantes, y la hidroxipropilcelulosa (HPC), la gelatina y la polivinilpirrolidona (PVP) como ligantes. La preparación de una inyección puede realizarse empleando disolventes, estabilizantes, adyuvantes de la disolución, suspensiones, emulgentes, agentes suavizantes, tampones o conservantes.

El compuesto de la invención puede administrarse a un adulto generalmente en una cantidad de aproximadamente 0,01 mg a 100 mg diarios mediante administración parenteral, y de 1 mg a 2.000 mg diarios para la administración oral. La dosificación puede ajustarse tomando en cuenta la edad y las condiciones del paciente.

La presente invención se describe más a fondo mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1: 5-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

(1) 3-(1-nitro-2-naftilamino)benzonitrilo

45 Una disolución de 1-nitro-2-naftilamina (875 mg, 4,65 mmol), 3-bromobenzonitrilo (846 mg, 4,65 mmol), carbonato

de cesio (3,03 g, 9,30 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (213 mg, 0,23 mmol) y (+/-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binafatilo (217 mg, 0,35 mmol) en tolueno (10 ml) se calentó a 110 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en una disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1) para producir el compuesto del título (503 mg, 37% de rendimiento).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7,37 (1H, d, J = 9 Hz), 7,4-7,6 (5H, m), 7,66 (1H, t, J = 8 Hz), 7,78 (1H, d, J = 8 Hz), 7,86 (1H, d, J = 9 Hz), 8,38 (1H, d, J = 9 Hz), 8,98 (1H, s).

(2) 3-(1-amino-2-naftilamino)benzonitrilo

El 3-(1-nitro-2-naftilamino)benzonitrilo (1,16 g, 3,99 mmol) se hidrogenó en metanol (20 ml)/THF (40 ml) durante 4 horas a temperatura ambiente utilizando paladio al 10%-carbono (220 mg) como catalizador. Después de la eliminación del catalizador mediante filtración, el filtrado se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 99/1) para producir el compuesto del título como un cristal amarillo (968 mg, 93% de rendimiento).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 4,38 (2H, s a), 5,45 (1H, s a), 6,87 (2H, s), 7,06 (1H, d, J = 7 Hz), 7,2-7,4 (3H, m), 7,4-7,5 (2H, m), 7,8-7,9 (2H, m).

(3) 5-(3-cianofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

A una disolución enfriada en hielo de 3-(1-amino-2-naftilamino)benzonitrilo (968 mg, 3,73 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadió cloruro de malonilo (436 μl , 4,48 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 20 minutos, y después a 110 °C durante 10 minutos. Después de que la mezcla de reacción se hubo enfriado hasta la temperatura ambiente, la parte de disolución de la mezcla de reacción se vertió en una disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El sólido precipitado en la mezcla de reacción se disolvió en cloroformo, se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada, y salmuera saturada. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se retiró a presión reducida. Los residuos se reunieron y cada producto se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/4), y el residuo se recrystalizó en acetato de etilo para producir el compuesto del título como un cristal de color amarillo pálido (335 mg, 27% de rendimiento). P.f.: 220-222 °C.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3,63 (2H, s), 6,93 (1H, d, J = 9 Hz), 7,5-7,7 (6H, m), 7,73 (1H, t, J = 7 Hz), 7,89 (1H, d, J = 8 Hz), 8,10 (1H, d, J = 9 Hz), 8,61 (1H, s).

IR (cm^{-1} , KBr): 3238, 2931, 2229, 1693, 1628, 1601, 1583, 1512, 1483, 1460, 1423, 1362, 1309, 1263, 1122, 993, 958, 899, 866, 816, 795, 769, 708, 679, 604, 565, 523, 492, 476, 432.

(4) 5-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

A una disolución de 5-(3-cianofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (150 mg, 0,458 mmol) en tolueno (2 ml)/DMF (0,5 ml) se le añadió azida de tri-n-butilestaño (252 μl , 0,916 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C durante 16 horas y se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se acidificó con ácido clorhídrico 1 M, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 9/1), y el residuo se recrystalizó en acetato de etilo/hexano. El cristal se secó al vacío a 50 °C durante 1 hora, para producir el compuesto del título como un cristal de color amarillo pálido (137 mg, 78%).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3,6-3,7 (2H, m), 6,68 (1H, s), 6,80 (1H, d, J = 9 Hz), 7,16 (1H, t, J = 8 Hz), 7,5-7,6 (2H, m), 7,67 (1H, t, J = 8 Hz), 7,8-7,9 (3H, m), 8,34 (1H, d, J = 9 Hz), 10,70 (1H, s a), 14,58 (1H, s a).

Ejemplo 2: Sal de potasio de la 5-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

A una disolución de 5-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (100 mg, 0,270 mmol) en etanol (2 ml) se le añadió una disolución de bicarbonato de potasio (27 mg, 0,270 mmol) en agua (0,5 ml), y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 ml), y después se lavó con cloroformo. La capa acuosa se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título como una forma amorfa amarilla (86 mg).

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,70 (1H, d, J = 12 Hz), 7,03 (1H, d, J = 9 Hz), 7,18 (1H, d, J = 9 Hz), 7,45 (1H, t, J = 8 Hz), 7,5-7,7 (4H, m), 7,88 (1H, d, J = 8 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8 Hz), 8,27 (1H, d, J = 8 Hz), 10,87 (1H, s a).

IR (cm⁻¹, KBr): 3803, 3676, 3651, 3568, 2372, 1697, 1655, 1577, 1541, 1508, 1466, 1419, 1375, 1317, 1257, 1190, 1084, 1041, 984, 953, 879, 806, 756, 696, 669, 567, 525, 503, 480, 430.

Ejemplo 3: 5-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

(1) 4-(1-nitro-2-naftilamino)benzonitrilo

5 El compuesto del título se preparó con un procedimiento similar al del ejemplo 1 (1).

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,25 (2H, d, J = 7 Hz), 7,46-7,53 (2H, m), 7,62-7,70 (3H, m), 7,80 (1H, d, J = 8 Hz), 7,90 (1H, d, J = 9 Hz), 8,28 (1H, d, J = 9 Hz), 8,72 (1H, s a).

(2) 4-(1-amino-2-naftilamino)benzonitrilo

El compuesto del título se preparó con un procedimiento similar al del ejemplo 1 (2).

10 RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 4,37 (2H, s a), 5,71 (1H, s a), 6,65-6,70 (2H, m), 7,20-7,30 (1H, m), 7,30-7,40 (1H, m), 7,45-7,55 (4H, m), 7,80-7,90 (2H, m).

(3) 5-(4-cianofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

El compuesto del título se preparó con un procedimiento similar al del ejemplo 1 (3). P.f.: 241-243 °C.

15 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,18 (1H, d, J = 12 Hz), 3,76 (1H, d, J = 12 Hz), 6,93 (1H, d, J = 9 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8 Hz), 7,60-7,73 (3H, m), 7,90-7,95 (3H, m), 8,28 (1H, d, J = 8 Hz), 10,96 (1H, s a).

IR (cm⁻¹, KBr): 3236, 3153, 2929, 2231, 1684, 1664, 1599, 1500, 1471, 1423, 1369, 1313, 1255, 1225, 1201, 1176, 1111, 1018, 982, 920, 849, 823, 783, 748, 708, 677, 555, 498, 455, 428.

(4) 5-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

El compuesto del título se preparó con un procedimiento similar al del ejemplo 1 (4).

20 RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 3,38 (1H, d, J = 12 Hz), 3,76 (1H, d, J = 12 Hz), 7,07 (1H, d, J = 9 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8 Hz), 7,61 (1H, t, J = 7 Hz), 7,65-7,77 (2H, m), 7,90 (1H, d, J = 8 Hz), 8,11 (2H, d, J = 8 Hz), 8,24 (1H, d, J = 8 Hz).

Ejemplo 4: Sal de sodio de la 5-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

25 El compuesto del título se preparó con bicarbonato de sodio con un procedimiento similar al del ejemplo 2. P.f.: 265-268 °C.

RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,16 (1H, d, J = 12 Hz), 3,71 (1H, d, J = 12 Hz), 7,03 (1H, d, J = 9 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8 Hz), 7,58 (1H, t, J = 7 Hz), 7,63-7,70 (2H, m), 7,91 (1H, d, J = 8 Hz), 8,01 (2H, d, J = 9 Hz), 8,26 (1H, d, J = 9 Hz), 10,89 (1H, s a).

30 IR (cm⁻¹, KBr): 3496, 3060, 1689, 1662, 1601, 1529, 1473, 1442, 1427, 1387, 1321, 1286, 1259, 1205, 1140, 1111, 1041, 1014, 985, 879, 854, 816, 748, 721, 679, 540, 503, 444.

Ejemplo 5: 1-metil-5-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona y 1,3-dimetil-5-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

(1) 5-(3-cianofenil)-1-metil-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona y 5-(3-cianofenil)-1,3-dimetil-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

35 A una disolución enfriada en agua de 5-(3-cianofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (98 mg, 0,30 mmol) en DMSO (1 ml) se le añadió hidruro de sodio al 50-72% (12 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, tras lo cual se le añadió yodometano (0,06 ml, 1 mmol). La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, tras lo cual se le añadió hidruro de sodio al 50-72% (6 mg) y yodometano (0,03 ml, 0,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se trató con agua fría, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se lavó con acetato de etilo, y después con hexano para producir 5-(3-cianofenil)-1-metil-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona como un cristal de color amarillo pálido (28 mg, 27% de rendimiento). Después el disolvente de los lavados se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para producir 5-(3-cianofenil)-1,3-dimetil-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona como un aceite de color amarillo pálido (9

mg, 8% de rendimiento).

5-(3-cianofenil)-1-metil-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

FAB-MS (m/z): 342 (M+1).

5 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3,55 (1H, d, J = 12 Hz), 3,59 (3H, s), 3,65 (1H, d, J = 12 Hz), 6,92 (1H, d, J = 9 Hz), 7,5-7,7 (7H, m), 7,89 (1H, d, J = 8 Hz), 7,95 (1H, d, J = 9 Hz).

5-(3-cianofenil)-1,3-dimetil-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0,84 (3H, d, J = 8 Hz), 3,59 (3H, s), 4,10 (1H, q, J = 8 Hz), 6,87 (1H, d, J = 9 Hz), 7,5-7,7 (7H, m), 7,88 (1H, d, J = 8 Hz), 7,94 (1H, d, J = 8 Hz).

(2) 1-metil-5-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

10 El compuesto del título se preparó a partir de la 5-(3-cianofenil)-1-metil-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona mencionada anteriormente con un procedimiento similar al del ejemplo 1 (4).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3,55 (1H, d, J = 12 Hz), 3,60 (3H, s), 3,70 (1H, d, J = 12 Hz), 7,02 (1H, d, J = 9 Hz), 7,32 (1H, d, J = 8 Hz), 7,45 (1H, t, J = 8 Hz), 7,57 (1H, t, J = 7 Hz), 7,6-7,7 (2H, m), 7,84 (1H, d, J = 8 Hz), 7,91 (1H, d, J = 9 Hz), 7,96 (1H, d, J = 8 Hz), 8,01 (1H, s).

15 (3) 1,3-dimetil-5-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

El compuesto del título se preparó a partir de la 5-(3-cianofenil)-1,3-dimetil-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona mencionada anteriormente con un procedimiento similar al del ejemplo 1 (4).

20 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,51 (3H, d, J = 7 Hz), 3,55 (3H, s), 3,71 (1H, q, J = 7 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8 Hz), 7,51 (1H, t, J = 7 Hz), 7,60 (1H, t, J = 7 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8 Hz), 7,88 (1H, d, J = 8 Hz), 7,9-8,0 (3H, m).

Ejemplo 6: 5-[2-cloro-5-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

(1) 4-cloro-3-(1-nitro-2-naftilamino)benzonitrilo

25 Una suspensión de 1-nitro-2-naftiltriflato (1,50 g, 4,67 mmol), 3-amino-4-clorobenzonitrilo (1,05 g, 6,87 mmol), carbonato de potasio (645 mg, 4,67 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (162 mg, 0,14 mmol) y trifenilfosfina (65 mg, 0,47 mmol) en tolueno (45 ml) se agitó a 110 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se diluyó con cloroformo, se lavó con ácido clorhídrico 0,2 M, una disolución de bicarbonato de sodio acuosa y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para producir el compuesto del título (900 mg, 60% de rendimiento).

30 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7,31 (1H, dd, J = 2, 8 Hz), 7,44 (1H, d, J = 9 Hz), 7,52 (1H, t, J = 8 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8 Hz), 7,62 (1H, d, J = 1 Hz), 7,68 (1H, m), 7,84 (1H, d, J = 8 Hz), 7,96 (1H, d, J = 9 Hz), 8,25 (1H, d, J = 9 Hz), 8,67 (1H, s a).

(2) 4-cloro-3-(1-amino-2-naftilamino)benzonitrilo

35 El compuesto del título se preparó con un procedimiento similar al del ejemplo 1 (2).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 4,40 (2H, s a), 6,01 (1H, s a), 6,68 (1H, d, J = 2 Hz), 6,99 (1H, dd, J = 2, 8 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8 Hz), 7,35 (1H, d, J = 9 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8 Hz), 7,5-7,6 (2H, m), 7,8-7,9 (2H m).

(3) 5-(2-cloro-5-cianofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

El compuesto del título se preparó con un procedimiento similar al del ejemplo 1 (3).

40 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3,6-3,7 (2H, m), 6,8-7,0 (1H, m), 7,2-8,2 (8H, m), 8,2-8,6 (1H, m).

(4) 5-[2-cloro-5-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

El compuesto del título se preparó con un procedimiento similar al del ejemplo 1 (4).

RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 3,1-3,4 (1H m), 3,82, 3,86 (1H, d cada uno, J = 12 Hz), 6,96, 7,10 (1H, d cada

uno, J = 9 Hz), 7,5-8,6 (7H, m), 8,24, 8,30 (1H, d cada uno, J = 8 Hz), 10,9-11,1 (1H, m).

Ejemplo 7: Sal de sodio de la 5-[2-cloro-5-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

El compuesto del título se preparó con bicarbonato de sodio con un procedimiento similar al del ejemplo 2.

- 5 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3,18, 3,21 (1H, d cada uno, J = 12 Hz), 3,78, 3,80 (1H, d cada uno, J = 12 Hz), 6,98, 7,08 (1H, d cada uno, J = 9 Hz), 7,4-8,4 (5H, m), 7,90 (1H, d, J = 8 Hz), 8,0-8,1 (1H, m), 8,23, 8,26 (1H, d cada uno, J = 9 Hz), 10,96 (1H, s a).

Ejemplo 8: 5-[2-metil-5-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

El compuesto del título se preparó con un procedimiento similar al del ejemplo 6 (1)-(4).

- 10 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,77 (1,5H, s), 2,47 (1,5H, s), 3,1-3,3 (1H, m), 3,81 (0,5H, d, J = 12 Hz), 3,86 (0,5H, d, J = 12 Hz), 6,88 (0,5H, d, J = 9 Hz), 7,11 (0,5H, d, J = 9 Hz), 7,40 (0,5H, s), 7,51 (0,5H, d, J = 8 Hz), 7,5-7,8 (3H, m), 7,92 (1H, d, J = 8 Hz), 7,9-8,1 (1H, m), 8,2-8,3 (2H, m), 10,96 (0,5H, s a), 11,03 (0,5H, s a).

Ejemplo 9: Sal de sodio de la 5-[2-metil-5-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

- 15 El compuesto del título se preparó con bicarbonato de sodio con un procedimiento similar al del ejemplo 2.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,70 (1,5H, s), 2,32 (1,5H, s), 3,19 (1H, d, J = 12 Hz), 3,78 (0,5H, d, J = 12 Hz), 3,80 (0,5H, d, J = 12 Hz), 6,91 (0,5H, d, J = 9 Hz), 7,11 (0,5H, d, J = 9 Hz), 7,2-7,3 (1H, m), 7,44 (0,5H, d, J = 8 Hz), 7,5-7,7 (3H, m), 7,8-8,0 (2H, m), 8,18 (0,5H, s), 8,25 (1H, t, J = 8 Hz), 10,96 (1H, s a).

Ejemplo 10: 5-[2-bromo-5-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

- 20 El compuesto del título se preparó con un procedimiento similar al del ejemplo 6 (1)-(4).

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3,20 (1H, d, J = 12 Hz), 3,76 (1H, d, J = 12 Hz), 7,07 (1H, d, J = 9 Hz), 7,5-7,9 (5H, m), 7,94 (1H, d, J = 8 Hz), 8,20 (1H, s), 8,30 (1H, d, J = 8 Hz), 10,94 (1H, s).

Ejemplo 11: 5-[3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona y 5-[3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

- 25 A una disolución de la sal de potasio de la 5-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (123 mg, 0,30 mmol) en DMSO (3 ml) se le añadió yodometano (0,09 ml, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 64 horas, tras lo cual se añadió ácido clorhídrico 1 M, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/2-1/3). La diona bruta se obtuvo a partir de las fracciones de (hexano/acetato de etilo = 1/2) como un cristal de color amarillo pálido, que se recristalizó en acetato de etilo/hexano para producir el compuesto mencionado anteriormente (57 mg, 50% de rendimiento). P.f.: 252-254 °C.

- 30 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3,64 (2H, s), 4,36 (3H, s), 7,06 (1H, d, J = 9 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8 Hz), 7,5-7,7 (3H, m), 7,71 (1H, t, J = 8 Hz), 7,85 (1H, d, J = 8 Hz), 7,97 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 8 Hz), 8,13 (1H, d, J = 8 Hz), 8,34 (1H, s).

IR (cm^{-1} , KBr): 3188, 3070, 3022, 2933, 1697, 1662, 1579, 1522, 1462, 1421, 1383, 1306, 1259, 1207, 1113, 1053, 1014, 985, 949, 870, 820, 748, 723, 692, 640, 565, 521, 488, 436.

Y después se obtuvo la 5-[3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona a partir de las fracciones de (hexano/acetato de etilo = 1/3) como un cristal blanco (18 mg, 16% de rendimiento).

- 40 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3,62 (1H, d, J = 12 Hz), 3,66 (1H, d, J = 12 Hz), 4,19 (3H, s), 7,03 (1H, d, J = 9 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8 Hz), 7,6-7,8 (6H, m), 7,88 (1H, d, J = 8 Hz), 8,08 (1H, d, J = 9 Hz), 8,30 (1H, s).

Ejemplo 12: 5-[3-(5-oxo-4H-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

(1) 5-[3-(N-hidroxiamidino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

- 45 Una disolución de 5-(3-cianofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (37 mg, 0,11 mmol), hidrocloreto de hidroxilamina (76 mg, 1,1 mmol) y trietilamina (0,16 ml, 1,1 mmol) en THF (0,65 ml)/metanol (1,3 ml) se

calentó a reflujo durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, y al residuo se le añadió agua (4 ml). El cristal precipitado se filtró y se lavó con agua. El cristal se secó al vacío a 50 °C para producir el compuesto del título como un cristal de color gris claro (36 mg, 91%).

5 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3,16 (1H, d, J = 12 Hz), 3,73 (1H, d, J = 12 Hz), 5,83 (2H, s a), 7,00 (1H, d, J = 9 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8 Hz), 7,4-7,5 (2H, m), 7,6-7,7 (4H, m), 7,92 (1H, d, J = 8 Hz), 8,26 (1H, d, J = 8 Hz), 9,64 (1H, s), 10,92 (1H, s).

(2) 5-[3-(5-oxo-4H-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

10 A una suspensión de 5-[3-(N-hidroxiimidino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (36 mg, 0,1 mmol) en diclorometano (18 ml) se le añadió piridina (0,012 ml, 0,15 mmol) y clorocarbonato de fenilo (0,016 ml, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se añadió agua fría. Después de agitar la mezcla durante 20 min, la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó a presión reducida. A una suspensión del cristal de color amarillo pálido obtenido en acetonitrilo (10 ml) se le añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (0,03 ml, 0,2 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de retirar el disolvente, el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 10/1) para producir un cristal de color amarillo pálido. El cristal se lavó con cloroformo para producir el compuesto del título como un cristal blanco (20 mg, 52% de rendimiento).

15 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3,19 (1H, d, J = 12 Hz), 3,77 (1H, d, J = 12 Hz), 6,99 (1H, d, J = 9 Hz), 7,5-7,8 (6H, m), 7,81 (1H, d, J = 8 Hz), 7,94 (1H, d, J = 8 Hz), 8,29 (1H, d, J = 9 Hz), 10,96 (1H, s), 12,98 (1H, s a).

20 **Ejemplo 13: 5-[3-(5-tioxo-4H-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

25 A una disolución enfriada en hielo de 5-[3-(N-hidroxiimidino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (310 mg, 0,94 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (561 μl , 3,75 mmol) en acetonitrilo (5,7 ml) se le añadió gota a gota una disolución de tiocarbonildiimidazol (251 mg, 1,41 mmol) en acetonitrilo (6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, tras lo cual se le añadió ácido clorhídrico 1 M, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1 a aproximadamente 0/1) para producir el compuesto del título (161 mg, 41% de rendimiento).

30 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3,18 (1H, d, J = 12 Hz), 3,76 (1H, d, J = 12 Hz), 7,00 (1H, d, J = 9 Hz), 7,5-7,8 (6H, m), 7,87 (1H, d, J = 8 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8 Hz), 8,27 (1H, d, J = 9 Hz), 10,94 (1H, s a).

Ejemplo 14: Sal de sodio de la 5-[3-(5-tioxo-4H-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

35 A una disolución de 5-[3-(5-tioxo-4H-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (83 mg, 0,20 mmol) en etanol (8,7 ml) se le añadió una disolución de hidróxido de sodio 0,01 M (19,5 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (89 mg, cuantitativo).

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3,17 (1H, d, J = 12 Hz), 3,73 (1H, d, J = 12 Hz), 7,02 (1H, d, J = 9 Hz), 7,37 (1H, d, J = 7 Hz), 7,5-7,8 (5H, m), 7,83 (1H, d, J = 8 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8 Hz), 8,25 (1H, d, J = 9 Hz), 10,88 (1H, s a).

40 **Ejemplo 15: 5-[3-(oxazol-2-il)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

(1) 1-nitro-N-[3-(oxazol-2-il)fenil]-2-naftilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 1-nitro-2-naftiltriflato y 3-(oxazol-2-il)anilina con un procedimiento similar al del ejemplo 6 (1).

45 RMN de ^1H (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : 7,26 (1H, s), 7,35 (1H, d, J = 8 Hz), 7,3-7,5 (2H, m), 7,52 (1H, t, J = 8 Hz), 7,64 (1H, t, J = 8 Hz), 7,7-7,8 (2H, m), 7,80 (1H, d, J = 9 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8 Hz), 7,97 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 9 Hz), 9,40 (1H, s).

(2) N 2 -[3-(oxazol-2-il)fenil]naftalen-1,2-diamina

El compuesto del título se preparó con un procedimiento similar al del ejemplo 1 (2).

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 5,38 (2H, s), 6,7-6,9 (1H, m), 7,1-7,3 (5H, m), 7,3-7,5 (2H, m), 7,63 (1H s), 7,7-7,8 (1H, m), 8,10 (1H, s), 8,1-8,2 (1H, m).

(3) 5-[3-(oxazol-2-il)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

El compuesto del título se preparó con un procedimiento similar al del ejemplo 1 (3).

5 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3,19 (1H, d, J = 12 Hz), 3,76 (1H, d, J = 12 Hz), 7,03 (1H, d, J = 9 Hz), 7,3-7,5 (2H, m), 7,5-7,8 (4H, m), 7,82 (1H, s), 7,9-8,0 (2H, m), 8,21 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 8 Hz), 10,93 (1H, s).

IR (cm^{-1} , KBr): 3282, 1701, 1655, 1599, 1558, 1512, 1473, 1425, 1362, 1311, 1248, 1140, 1107, 1041, 985, 953, 912, 876, 818, 768, 735, 694, 677, 633, 602, 557, 494, 442.

Ejemplo 16: 5-[3-(1H-pirazol-4-il)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

10 (1) 5-(3-bromofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

El compuesto del título se preparó a partir de 1-nitro-2-naftiltriflato y 3-bromoanilina con un procedimiento similar al del ejemplo 6 (1), ejemplo 1 (2) y (3).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3,61 (2H, s), 7,01 (1H, d, J = 9 Hz), 7,2-7,3 (2H, m), 7,42 (1H, s), 7,47 (1H, d, J = 8 Hz), 7,6-7,7 (2H, m), 7,71 (1H, t, J = 8 Hz), 7,87 (1H, d, J = 8 Hz), 8,08 (1H, d, J = 9 Hz), 8,45 (1H, s a).

15 (2) 5-[3-(1H-pirazol-4-il)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

Una suspensión de 5-(3-bromofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (96 mg, 0,25 mmol), éster de pinacol del ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-borónico (88 mg, 0,30 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (15 mg, 0,013 mmol), una disolución de carbonato de potasio acuosa 1 M (0,38 ml) en tolueno (7 ml)/etanol (3 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida para producir un cristal marrón (125 mg). El cristal se lavó con acetato de etilo, con hexano y después con cloroformo para producir el compuesto del título como un cristal gris (65 mg, 72%). P.f.: >280 °C.

20 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3,18 (1H, d, J = 12 Hz), 3,72 (1H, d, J = 12 Hz), 6,98 (1H, d, J = 8 Hz), 7,05 (1H, d, J = 9 Hz), 7,43 (1H, t, J = 8 Hz), 7,53 (1H s), 7,5-7,7 (4H, m), 7,91 (1H, d, J = 7 Hz), 8,21 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 8 Hz), 10,89 (1H, s), 12,96 (1H, s).

IR (cm^{-1} , KBr): 3236, 2931, 1693, 1666, 1608, 1583, 1514, 1475, 1415, 1381, 1309, 1263, 1200, 1151, 1038, 995, 968, 937, 856, 816, 789, 758, 696, 675, 625, 567, 480, 461, 430, 407.

Ejemplo 17: Procedimiento experimental

30 El antagonismo con el receptor P2X_4 del compuesto de la presente invención se midió como se describe a continuación.

Se adoptaron células 1321N1 que expresan de forma estable receptores P2X_4 humanos para el ensayo de influjo de calcio. Las células $\text{P2X}_4/1321\text{N1}$ se cultivaron en una placa de ensayo de 96 pocillos durante 24 horas en una atmósfera de CO_2 al 5% a 37 °C. El indicador de calcio Fura-2 AM disuelto en una disolución extracelular para la formación de imágenes de calcio se cargó sobre las células durante 45 minutos a temperatura ambiente. La fluorescencia se detectó mediante un lector de microplacas FLUOster Optima (BMG Labtech). Las células se iluminaron alternativamente con dos longitudes de onda de excitación (340 nm y 380 nm) a través de una bombilla de xenón, y la fluorescencia emitida se midió a 510 nm. Se controlaron los cambios en la fluorescencia después del tratamiento con ATP 1 μM y se determinó la proporción de fluorescencia (F_{340}/F_{380}) como índice de cambio en el calcio intracelular. Los compuestos ensayados se añadieron a las células 15 min antes de la adición de ATP, y se calcularon las actividades de inhibición de los compuestos comparando la respuesta de Ca^{2+} con el control en ausencia del compuesto ensayado.

Resultados experimentales

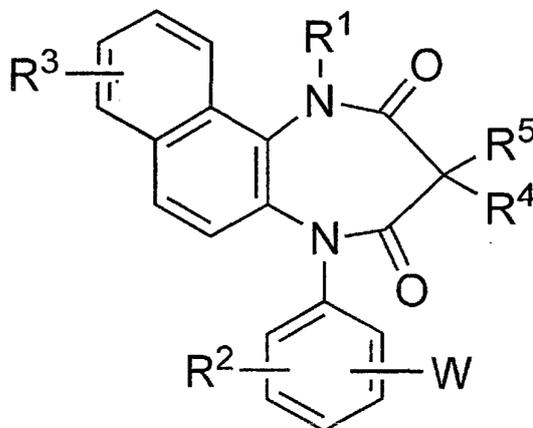
Tabla 8

Compuesto de ensayo	CI ₅₀ (μM)
Ejemplo 2	0,38
Ejemplo 4	0,75
Ejemplo 15	4,2
Ejemplo 16	3,6

5 Como resulta evidente a partir de la tabla 8, los compuestos de la presente invención tienen un excelente antagonismo con el receptor P2X₄.

REIVINDICACIONES

1.- Un derivado de diazepindiona que tiene la siguiente fórmula (I), o su sal farmacológicamente aceptable:



(I)

en la que R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, o un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono sustituido con fenilo;

cada uno de R² y R³ representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, un grupo alquilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo dialquilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo acilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo acilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alquilsulfonilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, carboxilo, un grupo acilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcóxicarbonilo que contiene un resto alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, carbamoilo, un grupo alquiltio que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, o sulfamoilo;

cada uno de R⁴ y R⁵ representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, o un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono sustituido con fenilo; y

W representa un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno como miembros del anillo, y que opcionalmente tiene un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, ciano, oxo, y tioxo.

2.- Un derivado de diazepindiona, o su sal farmacológicamente aceptable, según la reivindicación 1, en el que W es tetrazol, 1,2,4-triazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-oxadiazol, pirazol o imidazol que opcionalmente tienen un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, ciano, oxo, y tioxo.

3.- Un derivado de diazepindiona, o su sal farmacológicamente aceptable, según la reivindicación 1, en el que W es tetrazol, 1,2,4-triazol, o 1,2,3-triazol que opcionalmente tienen un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, y ciano.

4.- Un derivado de diazepindiona, o su sal farmacológicamente aceptable, según la reivindicación 1, en el que W es 5-oxo-1,2,4-oxadiazol o 5-tioxo-1,2,4-oxadiazol.

5.- Un derivado de diazepindiona, o su sal farmacológicamente aceptable, según la reivindicación 1, en el que W es tetrazol.

- 6.- Un derivado de diazepindiona, o su sal farmacológicamente aceptable, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono.
- 5 7.- Un derivado de diazepindiona, o su sal farmacológicamente aceptable, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R¹ es un átomo de hidrógeno.
- 8.- Un derivado de diazepindiona, o su sal farmacológicamente aceptable, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R⁴ es un átomo de hidrógeno, y R⁵ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono.
- 10 9.- Un derivado de diazepindiona, o su sal farmacológicamente aceptable, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que cada uno de R⁴ y R⁵ es un átomo de hidrógeno.
- 15 10.- Un derivado de diazepindiona, o su sal farmacológicamente aceptable, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R² es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, carboxilo, un grupo acilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, o un grupo alcoxycarbonilo que contiene un resto alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono.
- 20 11.- Un derivado de diazepindiona, o su sal farmacológicamente aceptable, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R² es un átomo de hidrógeno.
- 25 12.- Un derivado de diazepindiona, o su sal farmacológicamente aceptable, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R³ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, carboxilo, un grupo acilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, o un grupo alcoxycarbonilo que contiene un resto alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono.
- 30 13.- Un derivado de diazepindiona, o su sal farmacológicamente aceptable, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R³ es un átomo de hidrógeno.
- 14.- Un derivado de diazepindiona, o su sal farmacológicamente aceptable, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su uso como antagonista del receptor P2X₄.
- 15.- Un derivado de diazepindiona, o su sal farmacológicamente aceptable, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su uso en un procedimiento para prevenir o tratar dolores neuropáticos.
- 16.- Un derivado de diazepindiona, o su sal farmacológicamente aceptable, según la reivindicación 1, en el que el derivado de diazepindiona es 5-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona.
- 35 17.- Un derivado de diazepindiona, o su sal farmacológicamente aceptable, según la reivindicación 1, en el que el derivado de diazepindiona es 5-[3-(5-tioxo-4H-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona.