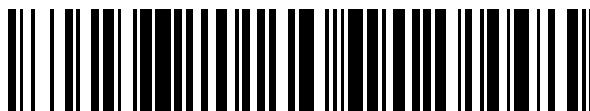


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 621**

51 Int. Cl.:

|                     |                               |           |
|---------------------|-------------------------------|-----------|
| <b>C07D 215/38</b>  | (2006.01) <b>A61K 31/498</b>  | (2006.01) |
| <b>A61K 31/4155</b> | (2006.01) <b>A61K 31/5377</b> | (2006.01) |
| <b>A61K 31/416</b>  | (2006.01) <b>A61K 31/538</b>  | (2006.01) |
| <b>A61K 31/427</b>  | (2006.01) <b>A61P 1/04</b>    | (2006.01) |
| <b>A61K 31/428</b>  | (2006.01) <b>A61P 3/04</b>    | (2006.01) |
| <b>A61K 31/433</b>  | (2006.01) <b>A61P 9/00</b>    | (2006.01) |
| <b>A61K 31/435</b>  | (2006.01) <b>A61P 9/10</b>    | (2006.01) |
| <b>A61K 31/437</b>  | (2006.01) <b>A61P 11/00</b>   | (2006.01) |
| <b>A61K 31/4709</b> | (2006.01) <b>A61P 11/06</b>   | (2006.01) |
| <b>A61K 31/4725</b> | (2006.01) <b>A61P 13/12</b>   | (2006.01) |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2006 E 06779892 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014 EP 1908753**

54 Título: **Derivado de heterociclidenacetamida novedoso**

30 Prioridad:

**22.07.2005 JP 2005213534**  
**15.11.2005 JP 2005330890**  
**22.02.2006 JP 2006045985**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**18.03.2015**

73 Titular/es:

**MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)**  
**7, YOTSUYA 1-CHOME**  
**SHINJUKU-KU TOKYO 160-8515, JP**

72 Inventor/es:

**UCHIDA, HIDEHARU;**  
**KOSUGA, NAOTO;**  
**SATOH, TSUTOMU;**  
**HOTTA, DAIDO;**  
**KAMINO, TOMOYUKI;**  
**MAEDA, YOSHITAKA;**  
**AMANO, KEN-ICHI y**  
**AKADA, YASUSHIGE**

74 Agente/Representante:

**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**

ES 2 531 621 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 heterociclidacetamida novedoso

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un medicamento, en particular, a un compuesto que tiene antagonismo de un receptor, receptor de potencial transitorio de tipo I (a continuación en el presente documento denominado "receptor TRPV1"), en particular, a un derivado de acetamida que tiene un esqueleto de heterociclideno, a un antagonista del receptor TRPV1 que comprende el derivado como principio activo y a un agente para prevenir o tratar enfermedades que provocan dolor y en las que está implicado el receptor TRPV1, comprendiendo el agente preventivo o de tratamiento el derivado como principio activo.

15 **Antecedentes de la técnica**

En un estudio relacionado con el mecanismo de producción del dolor, se clonó en 1997 un receptor de capsaicina (8-metil-N-vainillil-6-nonenamida), que es un componente principal del sabor acre de las guindillas (receptor TRPV1) (Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, y Julius D., Nature, vol. 389, págs. 816-824, 1997). El receptor TRPV1, que es un receptor que reconoce la capsaicina, se expresa frecuentemente en neuronas sensoriales primarias implicadas en la detección del dolor, y fibras aferentes sensoriales que contienen terminaciones nerviosas de fibra C. Después de esto, se clonaron muchos receptores de la familia de TRP.

Las estructuras de los receptores de la familia de TRP son similares entre sí. Los receptores de la familia de TRP tienen cada uno un dominio que atraviesa seis veces la membrana, y los extremos N-terminal y C-terminal de la molécula están dispuestos en la célula. En respuesta a la estimulación con capsaicina, un ácido (pH 6,0 o menos) o calor (43°C o más), el receptor TRPV1 permite que cationes tales como un ion calcio y un ion sodio fluyan al interior de la célula. Por consiguiente, considerando los sitios de expresión del receptor TRPV1 y la acción de capsaicina, se supuso una contribución marcada del receptor TRPV1 a la excitación del nervio. Además, se han dilucidado las contribuciones del receptor TRPV1 a organismos vivos a partir de la información dada a conocer en muchos informes anteriores. En particular, en un ratón en el que se había delecionado el receptor TRPV1 (ratón deficiente en TRPV1), no se observa potenciación de la sensibilidad térmica debido a dolor neuropático, se suprime el desarrollo de edema en un modelo de dolor inflamatorio inducido por adyuvante completo de Freund (ACF) (Szabo A, Helyes Z, Sandor K, Bite A, Pinter E, Nemeth J, Banvolgyi A, Bolcskei K, Elekes K, y Szolcsanyi J, Journal of Pharmacology And Experimental Therapeutics, vol. 314, págs. 111-119, 2005) y la acción de desensibilización por un agonista del receptor TRPV1 dado a conocer en un informe anterior presenta un efecto analgésico en un modelo de dolor neuropático y un modelo de dolor inflamatorio, y por tanto, se ha sugerido la implicación del receptor TRPV1 en el dolor (Rashid MH, Inoue M, Kondo S, Kawashima T, Bakoshi S, y Ueda H, Journal of Pharmacology And Experimental Therapeutics, vol. 304, págs. 940-948, 2003).

La aplicación de capsaicina provoca un dolor agudo temporal, pero luego induce desensibilización hasta provocar un efecto analgésico. Basándose en esta característica, muchos agonistas del receptor TRPV1, tales como una crema de capsaicina, han estado en desarrollo como fármacos analgésicos (Saper JR, Klapper J, Mathew NT, Rapoport A, Phillips SB, y Bernstein JE, Archives of Neurology, vol. 59, págs. 990-994, 2002).

Recientemente, se ha notificado que, en células ganglionares de la raíz dorsal de una rata modelo de dolor diabético inducido por la administración de estreptozotocina, se acelera la despolarización debido a la estimulación con capsaicina, es decir, se potencia la sensibilidad del receptor TRPV1. Por tanto, se ha sugerido la implicación del receptor TRPV1 en el dolor diabético (Hong S y Wiley JW, The Journal of Biological Chemistry, vol. 280, págs. 618-627, 2005). Además, se ha notificado que la acción de desensibilización de la capsaicina, que es un agonista del receptor TRPV1, es eficaz para mejorar la función de la vejiga, y por tanto, también se ha sugerido una contribución a la micción (Masayuki Takeda e Isao Araki, publicación Nippon Yakurigaku (Folia Pharmacologica Japonica), vol. 121, págs. 325-330, 2003). Además, también se han notificado la contracción de los bronquios provocada por la estimulación con capsaicina, un efecto de inhibición de un antagonista del receptor TRPV1 para esta acción, y similares, y por tanto, también se ha sugerido la implicación en los órganos respiratorios. Se ha dilucidado que el receptor TRPV1 está implicado en diversas enfermedades. A partir de la información descrita anteriormente, se espera que reguladores del receptor TRPV1 que modulen la función del receptor TRPV1 sean útiles.

Entre tales reguladores de TRPV1, se espera que agonistas que estimulan el receptor TRPV1 induzcan desensibilización y antagonistas sean útiles en el tratamiento de diversas enfermedades. Entre estos agonistas y antagonistas, puesto que los agonistas provocan dolor que implica la estimulación aguda temporal etc., han llamado la atención antagonistas del receptor TRPV1 que no inducen tal excitación debido a estimulación. Actualmente, se espera que los compuestos que tienen antagonismo del receptor TRPV1 sean útiles ampliamente, por ejemplo, para fármacos analgésicos, fármacos terapéuticos para la incontinencia urinaria y fármacos terapéuticos para enfermedades respiratorias.

El dolor se define como "una experiencia sensorial y emocional desagradable que está provocada por una lesión

sustancial o latente de un tejido, y una experiencia sensorial y emocional que se describe usando tal expresión". El dolor puede dividirse de manera aproximada en tres categorías: 1. dolor nociceptivo, 2. dolor neuropático y 3. dolor psicogénico.

El dolor nociceptivo es dolor fisiológico provocado por estímulos mecánicos, estímulos térmicos o estímulos químicos. En general, el dolor nociceptivo es dolor agudo y sirve como biosensor basado en experiencias sensoriales desagradables para proteger el cuerpo del peligro. Se ha pensado que el dolor tal como reuma es seguramente dolor agudo. Sin embargo, un periodo prolongado desde la aparición del mismo y la cronicidad de la inflamación provocan dolor crónico.

La hiperalgesia frente a estímulos térmicos o estímulos mecánicos surge tras daño tisular o durante la inflamación. La sensibilización de receptores frente a un material que induce dolor y estímulos que inducen dolor se notifica en la explicación de la hiperalgesia frente a estímulos térmicos o estímulos mecánicos. Los ejemplos de la misma incluyen sensibilización de receptores del dolor debido a mediadores inflamatorios que se producen en la inflamación local y una disminución del pH en la misma, un aumento de la reactividad frente a bradicinina e histamina debido a un aumento en la temperatura de la inflamación local, y sensibilización debida al factor de crecimiento nervioso (NGF) (referencia: Kazuo Hanaoka, Itami -Kiso, Shindan, Chiryo- (Pain -Base, Diagnosis, and Therapy-), Asakura Shoten, 2004). Los ejemplos específicos de los mismos incluyen reuma crónico y osteoartritis de rodilla, que son ejemplos típicos. Se han usado antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para el tratamiento de dolor inflamatorio debido a reuma crónico y osteoartritis de rodilla con dolor durante un largo periodo de tiempo. Sin embargo, el uso de los mismos está restringido debido a los efectos secundarios debidos a trastornos del aparato digestivo y trastornos renales. Además, aunque se han desarrollado inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2 (inhibidores de COX2) para reducir los efectos secundarios de los AINE, existe preocupación sobre efectos secundarios que puedan conducir a insuficiencia cardiaca, que se ha convertido en un problema social. Por consiguiente, se requiere un agente terapéutico contra el dolor inflamatorio que tenga una eficacia superior en la administración oral y que tenga menos efectos secundarios.

El dolor posoperatorio es básicamente dolor inflamatorio que acompaña al daño tisular, e incluye factores de dolor neurogénico, factor derivado de lesión nerviosa. El dolor posoperatorio se divide ampliamente en dolor somático y dolor visceral. El dolor somático se divide además en dolor superficial y dolor profundo. Entre éstos, cuando el dolor posoperatorio grave no se trata, se produce sensibilización nerviosa; por tanto, también se provoca dolor por estímulos inocuos, tales como contacto y presión (alodinia). Cuando se produce tal dolor, existen muchos casos intratables que no pueden controlarse mediante terapia de bloqueo nervioso y la administración de fármacos, tales como AINE, fármacos antiepilépticos y agonistas opioides. Además, estos fármacos usados tienen efectos secundarios. Por ejemplo, los AINE tienen efectos secundarios debido a trastornos de órganos del aparato digestivo y trastornos renales. En los fármacos antiepilépticos, la carbamazepina y fenitoína tienen efectos secundarios, tales como temblores, erupción, síntomas digestivos y cardiotoxicidad; y la gabapentina tiene efectos secundarios tales como somnolencia y vértigo. Los agonistas opioides tienen efectos secundarios tales como estreñimiento. Por consiguiente, se requiere un agente terapéutico contra el dolor posoperatorio que tenga una eficacia superior y que tenga menos efectos secundarios.

El dolor neuropático es dolor provocado por daño primario de una determinada parte en un sistema de neurotransmisión que va desde la periferia hasta el centro o provocado por un mal funcionamiento del mismo (Kenjiro Dan, Zusetu Saishin Masuikagaku sirizu 4, Itami no rinsho (Textbook of anesthesiology 4, completamente ilustrado) capítulo 1, 1998, Medical Vista Co., Ltd.).

Las lesiones nerviosas que provocan dolor neuropático normalmente son lesiones o heridas externas en un nervio periférico, un plexo nervioso o tejido blando perineural. Sin embargo, el dolor neuropático también está provocado por lesiones en vías somatosensoriales centrales (por ejemplo, vías somatosensoriales ascendentes en la médula espinal, el tronco encefálico, a nivel del tálamo o la corteza, y similares). Por ejemplo, el dolor neuropático está provocado posiblemente por cualquiera de enfermedades neurodegenerativas, enfermedad osteolítica, trastorno metabólico, cáncer, infección, inflamación, tras operación quirúrgica, lesiones externas, radioterapia, tratamiento usando agentes anticancerígenos, y similares. Sin embargo, el mecanismo fisiopatológico, o en particular, el mecanismo molecular de la aparición, aún no se ha dilucidado completamente.

Se conoce la alodinia como ejemplo de un dolor neuropático que caracteriza a una reacción cutánea anómala. La alodinia es un estado en el que una persona siente dolor incluso con estimulación que no daría como resultado que una persona normal sintiera dolor. En la alodinia, se provoca dolor mediante estímulo táctil. Es decir, las características fundamentales de la alodinia son un cambio cualitativo en las respuestas sensoriales y un bajo umbral de dolor. En la neuralgia posherpética, que es representativa del dolor neuropático, se confirma que el 87% de los pacientes tiene alodinia. Se afirma que la intensidad del dolor en neuralgia posherpética es proporcional al grado de alodinia. La alodinia, que es un síntoma que limita notablemente la libertad de los pacientes, atrae atención como diana terapéutica de neuralgia posherpética.

El herpes es una enfermedad en la que neuronas infectadas con virus del herpes provocan la aparición, y el 70% de los pacientes con herpes sienten dolor grave. Este dolor desaparece a medida que se trata la enfermedad. Sin

embargo, aproximadamente el 10% de los pacientes padecen la denominada neuralgia posherpética en la que el dolor permanece durante muchos años incluso tras curarse la enfermedad. Respecto al mecanismo patogénico, se dice que el virus del herpes prolifera de nuevo a partir de un ganglio nervioso y las lesiones nerviosas generadas durante esta proliferación aceleran la reorganización de las sinapsis, provocando así alodinia, que es dolor neuropático. En entornos clínicos, es más probable que las personas ancianas desarrollen la neuralgia posherpética, y el 70% o más de los casos de neuralgia posherpética se producen en pacientes de 60 años de edad o mayores. Los ejemplos de un agente terapéutico usado incluyen agentes anticonvulsivos, agentes antiinflamatorios no esteroideos, esteroides, y similares, pero no existe una terapia completa (referencia: Kazuo Hanaoka, Itami -Kiso, Shindan, Chiryo- (Pain -Base, Diagnosis, y Therapy-), Asakura Shoten, 2004).

El dolor diabético se clasifica ampliamente en dolor agudo que se produce cuando se remedia rápidamente la hiperglucemia y dolor crónico que se produce debido a factores tales como desmielinización o regeneración nerviosa. Entre estos tipos de dolor diabético, el dolor crónico es dolor neuropático debido a inflamación del ganglio de la raíz dorsal provocada por una disminución en el torrente sanguíneo debido a diabetes, y activación espontánea de neuronas y excitabilidad provocadas por la regeneración posterior de las fibras nerviosas. Para la terapia se usan agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes antidepresivos, cremas de capsaicina y similares. Sin embargo, no existe ningún agente terapéutico perfecto para el tratamiento de dolor diabético que pueda curar todos los tipos de dolor diabético usando un único agente (referencia: Iyaku no ayumi (Progress in Medicine) (Journal of Clinical and Experimental Medicine), vol. 211, n.º 5, 2004, Special feature "Itami shigunaru no seigyō kiko to saishin chiryo ebiden" ("Control mechanisms of Pain Signal and Latest Evidence-based Therapy"))).

En dolor neuropático, el tratamiento analgésico para pacientes aquejados de un síntoma de dolor crónico que interfiere con su vida diaria mejora directamente la calidad de vida. Sin embargo, se cree que agentes analgésicos centrales representados por morfina, agentes analgésicos antiinflamatorios no esteroideos y esteroides no son eficaces contra el dolor neuropático. En la farmacoterapia práctica, también se usan y se prescriben agentes antidepresivos tales como amitriptilina; fármacos antiepilépticos tales como gabapentina, pregabalina, carbamazepina y fenitoína; y agentes antiarrítmicos tales como mexiletina para el tratamiento de dolor neuropático. Sin embargo, se sabe que estos fármacos tienen los siguientes efectos secundarios: la amitriptilina provoca efectos secundarios tales como sequedad de boca, sopor, sedación, estreñimiento y disuria. La carbamazepina y la fenitoína provocan efectos secundarios tales como mareo, erupción, síntomas del aparato digestivo y cardiotoxicidad. La gabapentina provoca efectos secundarios tales como somnolencia y vértigo. La mexiletina provoca efectos secundarios tales como vértigo y síntomas del aparato digestivo. Estos fármacos, que no son agentes terapéuticos específicos para el dolor neuropático, tienen escasa disociación entre eficacia farmacológica y efecto secundario, dando así como resultado un tratamiento de baja satisfacción. Por consiguiente, se requiere un agente terapéutico contra el dolor neuropático que presente una eficacia superior en la administración oral y que tenga menos efectos secundarios.

Recientemente, se han estudiado compuestos que tienen un antagonismo del receptor TRPV1. Se dan a conocer compuestos heterocíclicos conocidos que tienen cada uno un enlace amida en, por ejemplo, el documento de publicación PCT n.º 03/049702 (documento de patente 1), documento de publicación PCT n.º 04/056774 (documento de patente 2), documento de publicación PCT n.º 04/069792 (documento de patente 3), documento de publicación PCT n.º 04/100865 (documento de patente 4), documento de publicación PCT n.º 04/110986 (documento de patente 5), documento de publicación PCT n.º 05/016922 (documento de patente 6), documento de publicación PCT n.º 05/030766 (documento de patente 7), documento de publicación PCT n.º 05/040121 (documento de patente 8), documento de publicación PCT n.º 05/046683 (documento de patente 9), documento de publicación PCT n.º 05/070885 (documento de patente 10), documento de publicación PCT n.º 05/095329 (documento de patente 11), documento de publicación PCT n.º 06/006741 (documento de patente 12), documento de publicación PCT n.º 06/038871 (documento de patente 13) y documento de publicación PCT n.º 06/058338 (documento de patente 14). Sin embargo, estos documentos de patente no dan a conocer derivados de heterocíclicidenacetamida.

Los ejemplos de la técnica relacionada que dan a conocer un compuesto que tiene un esqueleto de heterocíclicideno incluyen el documento de publicación PCT n.º 94/26692 (documento de patente 15), documento de publicación PCT n.º 95/06035 (documento de patente 16), documento de publicación PCT n.º 98/39325 (documento de patente 17), documento de publicación PCT n.º 03/042181 (documento de patente 18), solicitud de patente japonesa abierta a consulta por el público n.º 2001-213870 (documento de patente 19), documento de publicación PCT n.º 06/064075 (documento de patente 20), documento WO 98/07704 A1 (documento de patente 21), documento WO 98/42673 A1 (documento de patente 22), documento WO97/12870 A1 (documento de patente 23), documento JP 05 339223 A (documento de patente 24), documento EP 0 411 751 A1 (documento de patente 25), Journal of Heterocyclic Chemistry, vol. 22, n.º 6, págs. 1511-18, 1985 (documento no de patente 1), Tetrahedron Letters, vol. 42, n.º 18, págs. 3227-3230, 2001 (documento no de patente 2) y Chemical Pharmaceutical Bulletin, vol. 47, n.º 3, págs. 329-339, 1999 (documento no de patente 3) y Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 3, vol. 13, n.º 21, págs. 3863-3866, 2003 (documento no de patente 4).

El documento de patente 15 da a conocer, como relajante muscular, un compuesto con una estructura que tiene un esqueleto de 2H-1-benzopirano-4-ilideno o un esqueleto de 1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolideno y en el que un átomo de

hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo cicloalquilo está unido al átomo de N de la estructura de acetamida. Sin embargo, no se da a conocer un compuesto en el que un grupo heteroarilo, grupo arilo sustituido, o similar está unido al átomo de N. Los documentos de patente 16 a 18 dan a conocer, como antagonista de arginina vasopresina o un antagonista de oxitocina, un compuesto con una estructura específica que tiene un esqueleto de 4,4-difluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzodiazepina y en el que un grupo arilcarbonilo sustituido en el arilo está unido al átomo de N de la posición 1 del esqueleto.

El documento de patente 19 da a conocer, como derivado de 2-(1,2-bencisotiazol-3(2H)-iliden-1,1-dióxido)acetamida usado como agente de control de la carga novedoso para un tóner para electrostatografía, un compuesto específico en el que el átomo de N de la acetamida tiene un grupo fenilo sustituido.

El documento de patente 20 da a conocer, como derivado de amida de un 2,3-dihidro-1-oxo-1H-isoquinolin-4-ilideno usado como inhibidor de calpaína, un compuesto con una estructura específica que tiene un grupo sec-butilo en la posición 3.

Los documentos de patente 21 y 23 se refieren a derivados de 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en medicina como antagonistas específicos de aminoácidos excitadores. Los derivados de 1,2,3,4-tetrahidroquinolina están todos caracterizados por un grupo carboxilo en la posición 2 del grupo tetrahidroquinolina.

El documento de patente 22 se refiere al enantiómero (+) del ácido E-4-(4-acetilamino-fenilcarbamoilmetileno)-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolona-2-carboxílico y sales del mismo, a su uso en medicina como antagonista de aminoácidos excitadores, a procedimientos para su preparación y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

El documento de patente 24 da a conocer compuestos tricíclicos que tienen actividad inhibidora de una acil-coenzima A:colesterol-aciltransferasa y son útiles como agentes terapéuticos contra la hiperlipidemia y agentes terapéuticos contra la arterioesclerosis.

El documento de patente 25 se refiere a péptidos inhibidores de renina. Los péptidos dados a conocer son compuestos que tienen un sistema bicíclico sustituido con tres péptidos como estructura básica. El sistema bicíclico consiste en un anillo de fenilo y un anillo heterocíclico no aromático de 6 ó 7 miembros.

En un informe relacionado con la síntesis de un derivado de oxiindol, el documento no de patente 1 da a conocer 2-(1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-iliden)-N,N-dimetil-acetamida. Sin embargo, un grupo heteroarilo o grupo arilo sustituido, o similar no está unido al átomo de N.

El documento no de patente 2 da a conocer, como derivado de (1,2,3,4-tetrahidro-2-oxo-5H-1,4-benzodiazepin-5-iliden)acetamida usado para un antagonista de N-metil-D-aspartato (NMDA), un compuesto con una estructura específica en la que un grupo fenilo está unido al átomo de N de la acetamida.

El documento no de patente 3 da a conocer, como derivado de (2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzodiazepin-5-iliden)acetamida usado como antagonista no peptídico de arginina vasopresina, un compuesto con una estructura específica en la que un grupo 2-piridilmetilo está unido al átomo de N de la acetamida, y el esqueleto de benzodiazepina no tiene sustituyentes.

El documento no de patente 4 da a conocer derivados de tetrahidroquinolina enantioméricamente puros como potentes antagonistas *in vivo* del sitio de unión a glicina asociado con el receptor de NMDA. Todos los derivados de tetrahidroquinolina dados a conocer tienen un grupo carboxilo en la posición 2 del grupo tetrahidroquinolina.

Los documentos de patente 15 a 20 y los documentos no de patente 1 a 3 dan a conocer compuestos que tienen cada uno un esqueleto de heterociclideno, pero el antagonismo del receptor TRPV1 no se da a conocer ni se sugiere.

En el desarrollo de productos farmacéuticos, se requiere satisfacer criterios estrictos no sólo para la actividad farmacológica objetivo sino también para absorción, distribución, metabolismo, excreción, y similares. Con respecto a interacciones farmacológicas, desensibilización o tolerancia, absorción digestiva en administración oral, tasa de transferencia al intestino delgado, tasa de absorción y efecto de primer paso, barrera orgánica, unión a proteínas, inducción de una enzima que metaboliza el fármaco, la vía de excreción y el aclaramiento del cuerpo, el método de administración (sitio de aplicación, método y fin), y similares, se requieren diversos programas. Sin embargo, un fármaco que satisfaga estos requisitos se descubre pocas veces.

Estos problemas globales en el desarrollo de fármacos también existen para antagonistas del receptor TRPV1, y aún no se han comercializado antagonistas del receptor TRPV1. Más específicamente, los compuestos que tienen un antagonismo del receptor TRPV1 también incluyen problemas en cuanto a utilidad y seguridad. Por ejemplo, estos compuestos tienen estabilidad metabólica baja y la administración oral de estos compuestos es difícil; estos compuestos presentan actividad inhibidora del canal del gen relacionado con éter-a-go-go humano (hERG), lo que

puede provocar arritmia, y la farmacocinética de estos compuestos no es satisfactoria. Por consiguiente, se ha deseado un compuesto en el que se solucionen estos problemas y que tenga actividad elevada.

- 5 Además, se ha deseado un compuesto que provoque menos de los efectos secundarios mencionados anteriormente que fármacos conocidos que se usan actualmente en el tratamiento de dolor incluyendo los tipos de dolor neuropático descritos anteriormente.

### Divulgación de la invención

- 10 Problemas que van a solucionarse mediante la invención

En las circunstancias descritas anteriormente, se han deseado un antagonista del receptor TRPV1 que pueda administrarse por vía oral, que tenga una seguridad elevada y que tenga una eficacia excelente, un agente para prevenir o tratar enfermedades en las que está implicado el receptor TRPV1, y en particular, un agente para prevenir o tratar el dolor. En la técnica relacionada, la amitriptilina provoca efectos secundarios tales como sequedad de boca, sopor, sedación, estreñimiento y disuria; la carbamazepina y la fenitoína provocan efectos secundarios tales como erupción, síntomas del aparato digestivo y cardiotoxicidad; la gabapentina provoca efectos secundarios tales como somnolencia y vértigo; la mexiletina provoca efectos secundarios tales como vértigo y síntomas del aparato digestivo; los fármacos antiinflamatorios no esteroideos provocan efectos secundarios tales como daño gastrointestinal; y los inhibidores de COX2 provocan un efecto secundario de insuficiencia cardíaca. Por consiguiente, en particular, se ha deseado fuertemente un agente para prevenir o tratar el dolor que pueda administrarse por vía oral a mamíferos incluyendo seres humanos, en particular, que pueda usarse fácilmente en la clínica, y en el que al menos se supere uno de los problemas de la técnica relacionada mencionado anteriormente, por ejemplo, uno que provoque menos de los efectos secundarios mencionados anteriormente que los fármacos conocidos, uno que no tenga una acción inhibitoria de la corriente de hERG, uno que tenga estabilidad metabólica satisfactoria, uno que pueda administrarse por vía oral o uno que tenga farmacocinética satisfactoria.

Medios para solucionar los problemas

- 30 La presente invención proporciona un compuesto que tiene antagonismo del receptor TRPV1, en particular, determinados derivados de heterociclidenacetamida, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y solvatos de los mismos; un antagonista del receptor TRPV1, y un agente para prevenir o tratar el dolor, en particular, un agente para prevenir o tratar el dolor neuropático, y un agente para prevenir o tratar el dolor inflamatorio que contiene el derivado como principio activo.

- 35 Ventajas de la invención

Para solucionar los problemas anteriores y para obtener un compuesto que tiene antagonismo del receptor TRPV1 que tiene seguridad elevada y eficacia excelente, los presentes inventores han realizado estudios intensivos y han encontrado que determinados derivados de acetamida que tienen un esqueleto de heterocicliden, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y solvatos de los mismos tienen un antagonismo del receptor TRPV1 excelente. El grupo de estos compuestos no tiene una acción inhibitoria de canales de hERG y tiene seguridad elevada, estabilidad metabólica elevada y capacidad de absorción por vía oral excelente. Por consiguiente, una composición farmacéutica que comprende uno de los compuestos como principio activo es prometedora como agente para prevenir o tratar el dolor que puede administrarse por vía oral, en particular, como agente para prevenir o tratar el dolor neuropático, o agente para prevenir o tratar el dolor inflamatorio.

Mejor modo para llevar a cabo la invención.

- 50 La presente invención proporciona un antagonista del receptor TRPV1 y un agente para prevenir o tratar el dolor que comprenden un compuesto descrito en las realizaciones a continuación, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo como principio activo; un derivado de heterociclidenacetamida, una sal del mismo, una composición farmacéutica que comprende el derivado o una sal del mismo; y el uso farmacéutico del derivado o una sal del mismo.

55 En la presente descripción la expresión "C<sub>1-6</sub>" significa, a menos que se indique otra cosa, "una cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono" para un grupo lineal, y "el número de átomos de carbono que constituyen un anillo" para un grupo cíclico.

- 60 [Realizaciones de la presente invención]

[1] Primera realización de la presente invención

- 65 Una primera realización de la presente invención proporciona un antagonista del receptor TRPV1 que comprende al menos un compuesto seleccionado de

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5-(2H)-iliden)-N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida (EJEMPLO 62);

(E)-2-(7-trifluorometil-croman-4-iliden)-N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida (EJEMPLO 70);

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(indan-1-ol-4-il)acetamida (EJEMPLO 160);

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(indan-2-ol-4-il)acetamida (EJEMPLO 163);

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(indan-1-ol-6-il)acetamida (EJEMPLO 175);

(E)-2-(7-cloro-croman-4-iliden)-N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida (EJEMPLO 208);

(E)-2-(7-trifluorometoxi-croman-4-iliden)-N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida (EJEMPLO 210);

(E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-iliden)-N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida (EJEMPLO 241-A);

(E)-2-(7-fluoro-8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5-(2H)-iliden)-N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida (EJEMPLO 248); o

(E)-2-(7-trifluorometil)espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-iliden)-N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida (EJEMPLO 251).

En esta descripción, en particular, en la primera realización de la presente invención, el “antagonista del receptor TRPV1” es una realización de un “regulador del receptor TRPV1”. El término “regulador del receptor TRPV1” significa un agente que comprende un compuesto que modula la función del receptor TRPV1. Más específicamente, el término “regulador del receptor TRPV1” significa un agente que comprende un compuesto que suprime la activación del receptor TRPV1. El compuesto puede ser un compuesto (antagonista del receptor TRPV1) que se combina con el receptor TRPV1 y que antagoniza un ligando endógeno, suprimiendo de ese modo la activación del receptor TRPV1, o un compuesto (agonista del receptor TRPV1) que activa de manera continua el receptor TRPV1 y que desensibiliza los nervios en los que el receptor está presente, suprimiendo de ese modo la activación del receptor después de eso. Por consiguiente, el término “regulador del receptor TRPV1” es un nombre genérico para los antagonistas del receptor TRPV1 y los agonistas del receptor TRPV1. El regulador del receptor TRPV1 de la presente invención es preferiblemente un antagonista del receptor TRPV1. Se espera que el antagonista de TRPV1 de la presente invención tenga un efecto prometedor de prevención o curación de diversas enfermedades y estados. Los ejemplos de los mismos incluyen dolor agudo; dolor crónico; dolor neuropático; neuralgia posherpética; neuralgia del trigémino; lumbalgia; dolor tras lesión de la médula espinal; dolor de piernas; causalgia; neuralgia diabética; dolor provocado por edema, quemaduras, esguinces, fracturas óseas, y similares; dolor tras operaciones quirúrgicas; periartritis escapulohumeral; osteoartritis; artritis; dolor por artritis reumática; dolor inflamatorio; dolor por cáncer; migraña; cefalea; dolor de muelas; neuralgia; dolor muscular; hiperalgesia; dolor provocado por angina de pecho, menstruación, y similares; neuropatía; daño nervioso; neurodegeneración; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); asma; hipersensibilidad de las vías respiratorias; estridor; tos; rinitis; inflamación de mucosas tales como ojos; dermatitis nerviosa; dolencia cutánea inflamatoria tal como psoriasis y eccema; edema; enfermedades alérgicas; úlcera gastroduodenal; colitis ulcerosa; síndrome del colon irritable; enfermedad de Crohn; incontinencia urinaria; incontinencia urinaria imperiosa; vejiga hiperactiva; cistitis; nefritis; pancreatitis; uveítis; esplenopatía; isquemia; apoplejía; distonía; obesidad; septicemia; y prurito. En particular, puede esperarse un efecto prometedor para dolor neuropático, dolor inflamatorio e incontinencia urinaria.

[2] Una segunda realización de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos de la realización [1], sales farmacéuticamente aceptables del mismo y solvatos del mismo como principio activo.

[3] Una tercera realización de la presente invención proporciona un agente para prevenir o tratar el dolor que comprende al menos uno de los compuestos de la realización [1], sales farmacéuticamente aceptables del mismo y solvatos del mismo como principio activo.

[4] Una cuarta realización de la presente invención proporciona un agente para prevenir o tratar el dolor neuropático que comprende al menos uno de los compuestos de la realización [1], sales farmacéuticamente aceptables del mismo y solvatos del mismo como principio activo.

[5] Una quinta realización de la presente invención proporciona un agente para prevenir o tratar el dolor inflamatorio que comprende al menos uno de los compuestos de la realización [1], sales farmacéuticamente aceptables del mismo y solvatos del mismo como principio activo.

En las realizaciones descritas en [1] a [5] de la presente invención, se usan preferiblemente compuestos que tienen

actividad antagonista del receptor TRPV1 (determinada, por ejemplo, por el ejemplo experimental (2) descrito a continuación: una medición del flujo de entrada de Ca usando FDSS-6000) de 1  $\mu$ M o menos, preferiblemente de 100 nM o menos, y más preferiblemente de 30 nM o menos en cuanto a un valor A2.

- 5 En todas las realizaciones anteriores, cuando se usa el término compuesto, el término también se refiere a sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Los compuestos de la presente invención pueden tener un átomo de carbono asimétrico. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención incluyen mezclas de diversos estereoisómeros, tales como isómeros geométricos, tautómeros e isómeros ópticos, e isómeros aislados. El aislamiento y la purificación de tales estereoisómeros pueden realizarse por los expertos en la técnica con una  
10 técnica conocida tal como resolución óptica usando cristalización preferencial o cromatografía en columna o síntesis asimétrica.

- Los compuestos de la realización [1] de la presente invención pueden formar sales de adición de ácido. Alternativamente, estos compuestos pueden formar sales con una base según el tipo de sustituyente. Estas sales no  
15 están particularmente limitadas siempre que las sales sean sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos específicos de las sales incluyen sales de adición de ácido con un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico; un ácido carboxílico orgánico tal como un ácido monocarboxílico alifático, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido enántico, ácido cáprico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido sórbico,  
20 o ácido mandélico, un ácido monocarboxílico aromático, por ejemplo, ácido benzoico o ácido salicílico, un ácido dicarboxílico alifático, por ejemplo, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico o ácido tartárico, y un ácido tricarboxílico alifático por ejemplo, ácido cítrico; un ácido sulfónico orgánico tal como un ácido sulfónico alifático, por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico o ácido 2-hidroxietanosulfónico, o un ácido sulfónico aromático, por ejemplo, ácido bencenosulfónico o ácido p-toluenosulfónico; o un aminoácido ácido, por ejemplo, ácido aspártico o ácido glutámico; sales con un metal tal como  
25 un metal alcalino, por ejemplo, sodio o potasio, o un metal alcalinotérreo, por ejemplo, magnesio o calcio; sales con una base orgánica tal como metilamina, etilamina, etanolamina, piridina, lisina, arginina u ornitina; y sales de amonio.

- 30 Estas sales pueden obtenerse mediante un método conocido, por ejemplo, mezclando un compuesto de la presente invención con una cantidad equivalente y una disolución que comprende un ácido, una base, o similares deseado, y después recogiendo la sal deseada filtrando la sal o retirando por destilación el disolvente. Los compuestos de la presente invención y las sales de los mismos pueden formar solvatos con un disolvente tal como agua, etanol o glicerol.

- 35 Las sales de un compuesto de la presente invención incluyen mono-sales y di-sales. Los compuestos de la presente invención pueden formar una sal de adición de ácido y una sal con una base al mismo tiempo según el tipo de sustituyente de la cadena lateral.

- 40 Además, la presente invención incluye hidratos, diversos solvatos farmacéuticamente aceptables y polimorfismo cristalino de los compuestos de la realización [1] de la presente invención. La presente invención no se limita a los compuestos descritos en los ejemplos a continuación e incluye todos los compuestos de la realización [1] de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 45 [Procedimiento de producción del compuesto de la presente invención]

Los compuestos de la realización [1], que se usan en la presente invención pueden obtenerse mediante un procedimiento de producción descrito a continuación en los ejemplos.

- 50 [Ejemplos de experimento farmacológico]

La presente invención se describirá a continuación más específicamente usando ejemplos experimentales. Sin embargo, la presente invención no se limita a estos ejemplos experimentales.

- 55 [Medición del flujo de entrada de Ca inducido por capsaicina en línea celular CHO transformada con TRPV1 humano]

(1) Establecimiento de la línea celular CHO transformada con TRPV1 humano

- 60 Se clonó el ADNc del receptor vanilloide humano 1 (hTRPV1) a partir de un cerebro humano. Se incorporó el ADNc de hTRPV1 clonado en un vector pCAGGS. Se introdujo el gen del vector en una línea celular CHO-K1, realizando así la transformación. Se estimularon con capsaicina los clones obtenidos mediante dilución limitante. Se seleccionaron clones con una alta receptividad usando el aumento en la concentración de Ca como indicador. Se usaron los clones seleccionados para el siguiente experimento.

- 65 (2) Medición del flujo de entrada de Ca usando FDSS-6000

Se sembraron las células CHO transformadas con TRPV1 humano en una placa de 96 pocillos (con paredes negras y fondos transparentes, fabricada por Greiner) a una densidad de 40.000 células por pocillo. Se cultivaron las células a 37°C en CO<sub>2</sub> al 5% durante una noche. Entonces se añadió una disolución de carga de kit de ensayo FLIPR Calcium 3 (fabricado por Molecular Devices Corporation) que contenía 2,5 mmol/l de probenecid a cada uno de los pocillos en la misma cantidad que el medio de cultivo, y se cultivaron las células a 37°C durante 60 minutos. Tras estimular las células con capsaicina (de 1 nmol/l a 1 µmol/l), se midió el cambio en la concentración de Ca en las células usando FDSS-6000 ( $\lambda_{ex}$ : 480 nm,  $\lambda_{em}$ : 540 nm, fabricado por Hamamatsu Photonics K.K.) durante tres minutos. Se calcularon los valores integrados de la tasa de aumento de la concentración de Ca en las células para un grupo tratado con los compuestos de la presente invención y un grupo tratado con medio, permitiendo así obtener curvas de reacción a la concentración de capsaicina. Se calculó una concentración (valor A2) de cada uno de los compuestos de la presente invención, a la que la curva de reacción a la concentración de capsaicina obtenida cuando se trataron las células con el medio se desplazó dos veces al lado derecho. Se compararon los efectos inhibidores de los compuestos de prueba usando este valor como indicador.

En el caso en el que un compuesto de la presente invención es un agonista, cuando se tratan las células con el compuesto de la presente invención antes de la estimulación con capsaicina, se observa el flujo de entrada de Ca. En la tabla 1, los compuestos de la presente invención que tienen un valor A2 de menos de 100 nM se representan por A, y los compuestos que tienen un valor A2 de 100 nM o más se representan por B. Cuando se midieron los valores A2 de los compuestos de la presente invención mediante el método descrito anteriormente, los compuestos tienen una intensidad de 1 µM o menos.

### (3) Efecto del compuesto sobre modelo de dolor inflamatorio de rata inducido por ACF

Se prepara un modelo de dolor inflamatorio de rata inducido por ACF mediante un método general, por ejemplo, el método usado por Pomonis JD *et al.* (The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, vol. 306, págs. 387-393). Más específicamente, se administran 100 µl de ACF en la planta de la pata de una rata, induciendo así la inflamación.

Se administró por vía oral un compuesto de la presente invención a ratas un día o una semana tras la administración de ACF. De ese modo, se suprimió una disminución en el umbral de dolor, es decir, se verificó la eficacia como medicamento curativo para el dolor inflamatorio.

### (4) Efecto del compuesto sobre rata modelo de dolor neuropático

Se administró por vía oral un compuesto de la presente invención a una rata modelo de Chung, una rata modelo de Seltzer o una rata modelo de dolor diabético inducido por STZ. De ese modo, se suprimió una disminución en el umbral de dolor, es decir, se verificó la eficacia como medicamento curativo para el dolor neuropático.

### (5) Prueba de seguridad

Cuando se administró por vía oral un compuesto de la presente invención a ratas a una dosificación de 100 mg/kg durante dos semanas, no murió ninguna rata. Por tanto, se verificó la seguridad de la presente invención.

Los resultados anteriores muestran que el compuesto de la presente invención tenía un antagonismo frente al receptor TRPV1. Además, se observó un efecto analgésico en el modelo de dolor inflamatorio y el modelo de dolor neuropático *in vivo*. Además, no se observó ningún efecto particular en la prueba de seguridad, lo que demostró la baja toxicidad de la presente invención.

Además, el compuesto de la presente invención no tiene una acción inhibidora de un canal de hERG. El compuesto de la presente invención tiene estabilidad metabólica elevada y farmacocinética satisfactoria.

Por consiguiente, el compuesto de la presente invención sirve como antagonista del receptor TRPV1 y se espera como agente para prevenir o tratar el dolor, en particular, como agente para prevenir o tratar el dolor inflamatorio o dolor neuropático.

Se espera que el compuesto de la presente invención tenga un efecto prometedor de prevención o curación de las diversas enfermedades y estados anteriores. Más específicamente, el compuesto de la presente invención puede usarse para tratar dolor agudo; dolor crónico; dolor neuropático; neuralgia posherpética; neuralgia trigeminal; lumbalgia; dolor tras lesión de la médula espinal; dolor de piernas; causalgia; neuralgia diabética; dolor provocado por edema, quemaduras, esguinces, fracturas óseas, y similares; dolor tras operaciones quirúrgicas; periartitis escapulohumeral; osteoartritis; artritis; dolor por artritis reumática; dolor inflamatorio; dolor por cáncer; migraña; cefalea; dolor de muelas; neuralgia; dolor muscular; hiperalgesia; dolor provocado por angina de pecho, menstruación, y similares; neuropatía; daño nervioso; neurodegeneración; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); asma; hipersensibilidad de las vías respiratorias; estridor; tos; rinitis; inflamación de mucosas tales como ojos; dermatitis nerviosa; dolencia cutánea inflamatoria tal como psoriasis y eccema; edema; enfermedades

alérgicas; úlcera gastroduodenal; colitis ulcerosa; síndrome del colon irritable; enfermedad de Crohn; incontinencia urinaria; incontinencia imperiosa; vejiga hiperactiva; cistitis; nefritis; pancreatitis; uveítis; esclerocoroidopatía; isquemia; apoplejía; distonía; obesidad; septicemia; y prurito. En particular, puede esperarse un efecto prometedor para tratar el dolor neuropático, dolor inflamatorio e incontinencia urinaria.

5 El compuesto de la presente invención puede usarse en combinación con otros fármacos.

Los ejemplos de los fármacos incluyen fármacos analgésicos tales como agonistas opioides, por ejemplo, morfina; gabapentina; pregabalina; fármacos antidepresivos tales como duloxetina y amitriptilina; fármacos antiepilépticos  
10 tales como carbamazepina y fenitoína; fármacos antiarrítmicos, tales como mexiletina, que se usan y se prescriben alternativamente para dolor neuropático; AINE tales como diclofenaco, indometacina, ibuprofeno y naproxeno; y fármacos antiinflamatorios tales como Inhibidores de COX-2, por ejemplo, Celebrex. Entre estos, los ejemplos preferibles de los fármacos incluyen morfina, gabapentina o pregabalina, diclofenaco y Celebrex.

15 Además del uso del compuesto de la presente invención en combinación con otros fármacos, el tratamiento médico puede realizarse en combinación con otros tratamientos. Los ejemplos de los otros tratamientos incluyen acupuntura, terapia con láser y terapia de bloqueo nervioso.

Para enfermedades o estados distintos del dolor en los que está implicado TRPV1, el compuesto de la presente invención puede usarse en combinación con fármacos usados en el campo correspondiente. Por ejemplo, para  
20 artritis reumática crónica, el compuesto de la presente invención puede usarse en combinación con AINE usados generalmente, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), anticuerpos anti-TNF- $\alpha$ , receptores de TNF- $\alpha$  solubles, esteroides, inmunosupresores, o similares. Para EPOC o enfermedades alérgicas, el compuesto de la presente invención puede usarse en combinación con medicamentos curativos generales tales  
25 como agonistas de receptores  $\beta_2$  o esteroides. Para vejiga hiperactiva o incontinencia urinaria, el compuesto de la presente invención puede usarse en combinación con un fármaco anticolinérgico.

Cuando el compuesto de la presente invención se usa para tratar las enfermedades y los estados anteriores en combinación con un fármaco existente, puede disminuirse la dosificación del fármaco existente, y por tanto, pueden  
30 reducirse los efectos secundarios del fármaco existente. El método de uso de los fármacos en combinaciones no se limita a las enfermedades y los estados mencionados anteriormente, y los fármacos usados en combinaciones no se limitan a los compuestos anteriores enumerados como ejemplos.

Cuando el compuesto de la presente invención se usa en combinación con otro fármaco, los fármacos pueden prepararse por separado o como mezcla médica. En el caso de fármacos separados, ambos fármacos pueden administrarse al mismo tiempo. Alternativamente, un fármaco puede administrarse antes, y otro fármaco puede administrarse entonces un tiempo más tarde.

Un medicamento de la presente invención se administra en forma de una composición farmacéutica.

Es suficiente que la composición farmacéutica de la presente invención contenga al menos un compuesto de la realización [1]. La composición farmacéutica de la presente invención se prepara combinándola con aditivos farmacéuticamente aceptables. En más detalle, el compuesto de la presente invención puede combinarse apropiadamente con los siguientes aditivos para preparar diversas formulaciones. Los ejemplos de los aditivos  
45 incluyen excipientes (por ejemplo, lactosa, sacarosa, manitol, celulosa cristalina, ácido silícico, almidón de maíz y almidón de patata); aglutinantes (por ejemplo, celulosas (hidroxipropilcelulosa (HPC) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)), celulosa cristalina, azúcares (lactosa, manitol, sacarosa, sorbitol, eritritol y xilitol), almidones (almidón de maíz y almidón de patata),  $\alpha$ -almidón, dextrina, polivinilpirrolidona (PVP), macrogol y poli(alcohol vinílico) (PVA)); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco y carboximetilcelulosa); disgregantes (por  
50 ejemplo, almidones (almidón de maíz y almidón de patata), carboximetilalmidón sódico, carmelosa, carmelosa cálcica, croscarmelosa sódica y crospovidona); agentes de recubrimiento (por ejemplo, celulosas (hidroxipropilcelulosa (HPC) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)), copolímero E de metacrilato de aminoalquilo y copolímero LD de ácido metacrílico); plastificantes (por ejemplo, citrato de trietilo y macrogol); agentes de enmascaramiento (por ejemplo, óxido de titanio); colorantes; agentes saborizantes; antisépticos (cloruro de benzalconio y parahidroxibenzoatos); agentes isotónicos (por ejemplo, glicerol, cloruro de sodio, cloruro de calcio, manitol y glucosa); agentes de ajuste del pH (hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y una disolución tampón tal como un tampón fosfato); estabilizantes (por ejemplo, azúcares, alcoholes de azúcar y goma xantana); agentes de dispersión; antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico, butilhidroxianisol (BHA), galato de propilo, y dl- $\alpha$ -tocoferol); tampones; conservantes (por ejemplo, parabeno, alcohol bencílico y cloruro de benzalconio); sustancias aromáticas (por ejemplo, vainillina, 1-mentol y aceite de rosas);  
60 agentes auxiliares de disolución (por ejemplo, aceite de ricino endurecido con polioxietileno, polisorbato 80, polietilenglicol, fosfolípidos, colesterol y trietanolamina); aceleradores de la absorción (por ejemplo, glicolato de sodio, edetato de disodio, caprato de sodio, acilcarnitinas y limoneno); agentes de gelificación; agentes de suspensión; agentes emulsionantes; y aditivos y disolventes adecuados usados normalmente.

65

Tales formulaciones incluyen comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, pastillas, aerosoles, inhalantes, pomadas, emplastos, supositorios, inyecciones, trociscos, líquidos, alcoholes, suspensiones, extractos y elixires. Estas formulaciones pueden administrarse a un paciente mediante administración oral, administración subcutánea, administración intramuscular, administración intranasal, administración percutánea, administración intravenosa, administración intraarterial, administración perineural, administración epidural, administración subdural, administración intraventricular, administración intrarrectal, inhalación, o similares.

La dosificación del compuesto de la presente invención se encuentra habitualmente en el intervalo de 0,005 mg a 3,0 g al día para un adulto, preferiblemente de 0,05 mg a 2,5 g y más preferiblemente de 0,1 mg a 1,5 g. La dosificación puede aumentarse o disminuirse apropiadamente según el progreso de la enfermedad y las vías de administración.

Puede administrarse toda la cantidad por vía oral o por vía parenteral en una dosis o administrarse en de dos a seis dosis, o puede administrarse de manera continua mediante goteo intravenoso o similares.

[Ejemplos de formulación]

A continuación se describirán ejemplos de composiciones farmacéuticas de la presente invención. ((★): No según la presente invención).

[Tabla 1]

#### Ejemplo de formulación 1 Comprimido

|                               |       |
|-------------------------------|-------|
| Compuesto del ejemplo 3 (★)   | 100 g |
| Lactosa                       | 137 g |
| Celulosa cristalina           | 30 g  |
| Hidroxipropilcelulosa         | 15 g  |
| Carboximetil almidón de sodio | 15 g  |
| Estearato de magnesio         | 3 g   |

Se pesan los componentes anteriores y entonces se mezclan de manera homogénea. Se comprime la mezcla resultante para preparar un comprimido que tiene un peso de 150 mg.

[Tabla 2]

#### Ejemplo de formulación 2 Recubrimiento de película

|                            |     |
|----------------------------|-----|
| Hidroxipropilmetilcelulosa | 9 g |
| Macrogol 6000              | 1 g |
| Óxido de titanio           | 2 g |

Se pesan los componentes anteriores. Entonces se disuelven en agua hidroxipropilmetilcelulosa y macrogol 6000, y se dispersa el óxido de titanio en la disolución. El líquido resultante se recubre sobre las superficies de 300 g de los comprimidos preparados en el ejemplo de formulación 1 para formar una película. Por tanto, se obtienen comprimidos recubiertos con película.

[Tabla 3]

#### Ejemplo de formulación 3 Cápsula

|                             |       |
|-----------------------------|-------|
| Compuesto del ejemplo 7 (★) | 50 g  |
| Lactosa                     | 435 g |
| Estearato de magnesio       | 15 g  |

Se pesan los componentes anteriores y entonces se mezclan de manera homogénea. Posteriormente, se llena una cápsula dura apropiada con 300 mg de la mezcla resultante con un dispositivo de cierre de cápsulas, permitiendo así que se prepare una cápsula.

[Tabla 4]

#### Ejemplo de formulación 4 Cápsula

|                             |       |
|-----------------------------|-------|
| Compuesto del ejemplo 9 (★) | 100 g |
| Lactosa                     | 63 g  |
| Almidón de maíz             | 25 g  |

|                       |      |
|-----------------------|------|
| Hidroxipropilcelulosa | 10 g |
| Talco                 | 2 g  |

Se pesan los componentes anteriores. Entonces se mezclan de manera homogénea el compuesto del ejemplo 9, lactosa y almidón de maíz, y se añade una disolución acuosa de hidroxipropilcelulosa a la mezcla. Se producen gránulos mediante un método de granulación en húmedo. Entonces se mezcla de manera homogénea talco con los gránulos. Posteriormente, se llena una cápsula dura apropiada con 200 mg de la mezcla resultante, permitiendo así que se prepare una cápsula.

[Tabla 5]

#### Ejemplo de formulación 5 Polvo

|                              |       |
|------------------------------|-------|
| Compuesto del ejemplo 25 (★) | 200 g |
| Lactosa                      | 790 g |
| Estearato de magnesio        | 10 g  |

Se pesan los componentes anteriores y entonces se mezclan de manera homogénea. Por tanto, se prepara un medicamento en polvo al 20%.

[Tabla 6]

#### Ejemplo de formulación 6 Gránulos y gránulos finos

|                                           |       |
|-------------------------------------------|-------|
| Compuesto del ejemplo 48 (★)              | 100 g |
| Lactosa                                   | 200 g |
| Celulosa cristalina                       | 100 g |
| Almidón $\alpha$ -convertido parcialmente | 50 g  |
| Hidroxipropilcelulosa                     | 50 g  |

Se pesan los componentes anteriores. Entonces se mezclan de manera homogénea el compuesto del ejemplo 48, lactosa, celulosa cristalina y almidón  $\alpha$ -convertido parcialmente, y se añade una disolución acuosa de hidroxipropilcelulosa (HPC) a la mezcla. Se producen gránulos o gránulos finos mediante un método de granulación en húmedo. Se secan los gránulos o gránulos finos, permitiendo así que se prepare un medicamento granular o un medicamento granular fino.

[Tabla 7]

#### Ejemplo de formulación 7 Crema

|                                    |                    |
|------------------------------------|--------------------|
| Compuesto del ejemplo 51 (★)       | 0,5 g              |
| Acetato de dl- $\alpha$ -tocoferol | 0,1 g              |
| Glicirretinato de estearilo        | 0,05 g             |
| Ácido esteárico                    | 3 g                |
| Alcohol superior                   | 1 g                |
| Escualeno                          | 10 g               |
| Miristato de octildodecilo         | 3 g                |
| Trimetilglicina                    | 7 g                |
| Antiséptico                        | Cantidad apropiada |
| Saponificante                      | Cantidad apropiada |

Se pesan los componentes anteriores. Entonces se mezcla el compuesto del ejemplo 51 con otros componentes y se disuelven. Se añade una cantidad apropiada de agua purificada de manera que el peso total alcanza 50 g, permitiendo así que se prepare una formulación de crema.

[Tabla 8]

#### Ejemplo de formulación 8 Supositorio

|                              |       |
|------------------------------|-------|
| Compuesto del ejemplo 57 (★) | 100 g |
| Polietilenglicol 1500        | 180 g |
| Polietilenglicol 4000        | 720 g |

Se tritura suficientemente el compuesto del ejemplo 57 con un mortero para preparar un polvo fino. Entonces se conforma el polvo para dar un supositorio que tiene un peso de 1 g mediante un método de fusión.

## Ejemplos

La presente invención se describirá ahora en más detalle usando ejemplos, pero la presente invención no se limita a los ejemplos.

Se realizó la medición del espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) usando un aparato de FT-RMN JEOL JNM-LA300 (fabricado por JEOL Ltd.) o un aparato de FT-RMN JEOL JNM-EX270 (fabricado por JEOL Ltd.). Se realizó cromatografía de líquidos-espectrometría de masas (CL-EM) usando un sistema de EM FractionLynx de Waters (fabricado por Waters Corporation). Se usó una columna SunFire (4,6 mm x 5 cm, 5  $\mu$ m) (fabricada por Waters Corporation). Se usaron acetonitrilo y una disolución acuosa de ácido acético al 0,05% como fase móvil. Se realizó el análisis en las siguientes condiciones de gradiente: (Método A) acetonitrilo:disolución acuosa de ácido acético al 0,05% = 1:9 (0 minutos), 1:1 (6 minutos), 9:1 (9 minutos) y 9:1 (9,5 minutos). (Método B) acetonitrilo:disolución acuosa de ácido acético al 0,05% = 1:9 (0 minutos), 9:1 (5 minutos) y 9:1 (9,5 minutos). (Método C) acetonitrilo:disolución acuosa de ácido acético al 0,05% = 1:9 (0 minutos), 9:1 (5 minutos) y 9:1 (7 minutos). (En las tablas a continuación, se indican el método A y el método B en la medición mediante A y B, respectivamente, en la parte superior derecha de los números de ejemplo y no se indica el método C.)

(EJEMPLO 1) (No según la presente invención);

Síntesis de (E)-2-(croman-4-iliden)-N-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)acetamida

<Etapa 1> Síntesis de (E)-croman-4-ilidenacetato de etilo

Se añadió una disolución en tetrahidrofurano (10 ml) de fosfonoacetato de trietilo (5,9 ml) a una suspensión en tetrahidrofurano (40 ml) de hidruro de sodio al 60% (1,2 g) a una temperatura interna de 20°C o inferior, y entonces se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió una disolución en tetrahidrofurano (10 ml) de 4-cromanona (2,0 g) a la mezcla con enfriamiento con hielo y entonces se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Entonces se retiró el disolvente por destilación a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluato; n-hexano:acetato de etilo = 10:1). Se obtuvo el compuesto del título (1,24 g) como cristales incoloros.

<Etapa 2> Síntesis de ácido croman-4-ilidenacético

Se añadieron agua (6 ml) e hidróxido de litio (0,35 g) a una disolución en tetrahidrofurano (20 ml) del compuesto (1,2 g) preparado en la <etapa 1>, y entonces se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante seis horas. Se retiró el disolvente por destilación a presión reducida. Entonces se neutralizó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Entonces se retiró el disolvente por destilación a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo para solidificar el producto resultante. Se obtuvo el compuesto del título (0,55 g) como un sólido blanco.

<Etapa 3> Síntesis de (E)-2-(croman-4-iliden)-N-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)acetamida

Se añadieron 1,4-benzodioxan-6-amina (40 mg) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (53 mg) a una disolución en diclorometano (2 ml) del compuesto (50 mg) preparado en la <etapa 2> con enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la disolución, y se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo. Se lavó secuencialmente la fase orgánica con agua, una disolución acuosa de ácido cítrico al 10%, una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Entonces se retiró el disolvente por destilación a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo para solidificar el producto resultante. Se lavó el producto con dietil éter. Se obtuvo el compuesto del título (47 mg) como cristales de color blanco-parduzco.

(EJEMPLO 3) (No según la presente invención);

Síntesis de (E)-2-(7-terc-butil-croman-4-iliden)-N-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-7-il)acetamida

<Etapa 1> Síntesis de (E)-2-(7-terc-butil-croman-4-iliden)acetato de etilo

Se obtuvo el compuesto del título (0,56 g) como un aceite incoloro a partir de 7-terc-butil-croman-4-ona (1,5 g) mediante el mismo procedimiento usado en la <etapa 1> del ejemplo 1.

<Etapa 2> Síntesis de ácido (E)-2-(7-terc-butil-croman-4-iliden)acético

Se obtuvo el compuesto del título (0,22 g) como cristales incoloros a partir del compuesto (0,56 g) preparado en la <etapa 1> del ejemplo experimental 3 mediante el mismo procedimiento usado en la <etapa 2> del ejemplo 1.

<Etapa 3> Síntesis de (E)-2-(7-terc-butil-croman-4-iliden)-N-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-7-il)acetamida

Se obtuvo el compuesto del título (35 mg) como cristales de color amarillo pálido a partir del compuesto (50 mg) preparado en la <etapa 2> del ejemplo experimental 3 mediante el mismo procedimiento usado en la <etapa 3> del ejemplo 1.

(EJEMPLO 6) (No según la presente invención);

Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometil-croman-4-iliden)-N-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-7-il)acetamida

<Etapa 1-Procedimiento A> Síntesis de ácido 3-(3-trifluorometilfenoxi)propiónico

Se añadió gota a gota ácido 3-cloropropiónico (25 g) a una disolución en hidróxido de sodio acuoso 2 N (120 ml) de 3-hidroxibenzotri fluoruro (25 g). Se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante una hora mientras se mantenía el pH a 10 o más con una disolución acuosa de hidróxido de sodio 5 N. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y entonces se lavó con dietil éter. Posteriormente, se añadió ácido clorhídrico 1 N a la misma de manera que la disolución se volvió ácida. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo. Se lavó secuencialmente la fase orgánica con agua y salmuera saturada y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se retiró el disolvente por destilación a presión reducida y entonces se añadió n-hexano al residuo para realizar la cristalización. Se obtuvo el compuesto del título (6,1 g) como cristales incoloros.

<Etapa 1-Procedimiento B> Síntesis de ácido 3-(3-trifluorometilfenoxi)propiónico

Se añadió hidruro de sodio (550 mg) a una disolución en N,N-dimetilformamida (20,0 ml) de 3-hidroxibenzotri fluoruro (2,0 g) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió β-propiolactona (1,0 ml) a la misma y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Entonces se añadió agua a la disolución, y se ajustó el pH a 2 con ácido clorhídrico 2 N. Se extrajo la disolución con acetato de etilo. Se lavó secuencialmente la fase orgánica con agua y salmuera saturada y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se retiró el disolvente por destilación a presión reducida y entonces se añadió n-hexano al residuo para realizar la cristalización. Se obtuvo el compuesto del título (2,2 g) como cristales incoloros.

<Etapa 2> Síntesis de 7-trifluorometilcroman-4-ona

Se disolvió el compuesto (4,7 g) preparado en la <etapa 1> del ejemplo 6 en ácido polifosfórico (100 g) y se agitó la mezcla de reacción a una temperatura externa en el intervalo de 100°C a 120°C durante una hora. Se vertió la mezcla de reacción en agua con hielo y entonces se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se retiró el disolvente por destilación a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluato; n-hexano:acetato de etilo = 10:1). Se obtuvo el compuesto del título (4,2 g) como cristales incoloros.

<Etapa 3> Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometil-croman-4-iliden)acetato de etilo

Se obtuvo el compuesto del título (1,36 g) como cristales incoloros a partir del compuesto (4,2 g) preparado en la <etapa 2> del ejemplo 6 mediante el mismo procedimiento usado en la <etapa 1> del ejemplo 1.

<Etapa 4> Síntesis de ácido (E)-2-(7-trifluorometil-croman-4-iliden)acético

Se obtuvo el compuesto del título (0,35 g) como cristales incoloros a partir del compuesto (1,0 g) preparado en la <etapa 3> del ejemplo 6 mediante el mismo procedimiento usado en la <etapa 2> del ejemplo 1.

<Etapa 5> Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometil-croman-4-iliden)-N-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-7-il)acetamida

Se obtuvo el compuesto del título (108 mg) como cristales incoloros a partir del compuesto (100 mg) preparado en la <etapa 4> del ejemplo 6 mediante el mismo procedimiento usado en la <etapa 3> del ejemplo 1.

Se sintetizó el siguiente compuesto del ejemplo 7 mediante un procedimiento igual o similar al procedimiento usado en la <etapa 5> del ejemplo 6.

(EJEMPLO 7) (No según la presente invención);

(E)-2-(7-Trifluorometil-croman-4-iliden)-N-(isoquinolin-5-il)acetamida

(EJEMPLO 9) (No según la presente invención);

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenc[o]xepin-5(2H)-iliden)-N-(2,3-dihidrobenc[o][1,4]dioxin-6-il)acetamida

## &lt;Etapa 1&gt; Síntesis de 4-trifluorometil-2-hidroxi-benzoato de metilo

Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (11 ml) a metanol (200 ml) con enfriamiento con hielo. Tras la adición gota a gota, se añadió ácido 4-trifluorometil-2-hidroxi-benzoico (10 g) a la disolución y entonces se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante ocho horas. Se enfrió la disolución hasta temperatura ambiente. Se retiró el disolvente de reacción por destilación a presión reducida y entonces se extrajo la disolución con dietil éter. Se lavó secuencialmente la fase orgánica con agua y salmuera saturada y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se retiró el disolvente por destilación a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluato; n-hexano:acetato de etilo = 20:1). Se obtuvo el compuesto del título (9,4 g) como un líquido incoloro.

## &lt;Etapa 2&gt; Síntesis de 2-(3-(metoxicarbonil)propanoxi)-4-trifluorometil-benzoato de metilo

Se añadieron carbonato de potasio (7,7 g), yoduro de potasio (0,7 g) y 4-bromobutirato de metilo (9,25 g) a una disolución en acetona (300 ml) del compuesto (9,4 g) preparado en la <etapa 1> del ejemplo 9. Se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante 12 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Se retiró el disolvente de reacción por destilación a presión reducida y entonces se extrajo la disolución con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se retiró el disolvente por destilación a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluato; n-hexano:acetato de etilo = 20:1). Se obtuvo el compuesto del título (13,1 g) como un líquido incoloro.

## &lt;Etapa 3&gt; Síntesis de 8-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-ona

Se añadió gota a gota una disolución en dimetilsulfóxido (15 ml) del compuesto (2,0 g) preparado en la <etapa 2> del ejemplo 9 a una disolución en dimetilsulfóxido (15 ml) de hidruro de sodio al 60% (260 mg) con enfriamiento con hielo a lo largo de un periodo de una hora. Se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante dos horas. Se añadió agua a la disolución y se extrajo la disolución con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se retiró el disolvente por destilación a presión reducida. Se disolvió de nuevo el residuo en dimetilsulfóxido (5 ml) y agua (1 ml), y se sometió a reflujo la disolución a 150°C durante 10 horas. Se enfrió la disolución hasta temperatura ambiente y entonces se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se retiró el disolvente por destilación a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluato; n-hexano:acetato de etilo = 90:10). Se obtuvo el compuesto del título (0,4 g) como un aceite incoloro.

## &lt;Etapa 4&gt; Síntesis de (E)-(8-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-iliden)acetato de etilo y (Z)-(8-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-iliden)acetato de etilo

Se obtuvieron (E)-(8-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-iliden)acetato de etilo (170 mg) y (Z)-(8-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-iliden)acetato de etilo (3,2 g) como cristales incoloros y de color amarillo pálido, respectivamente, a partir del compuesto (2,8 g) preparado en la <etapa 3> del ejemplo 9 mediante el mismo procedimiento usado en la <etapa 1> del ejemplo 1.

## &lt;Etapa 5&gt; Síntesis de ácido (E)-(8-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-iliden)acético

Se obtuvo el compuesto del título (120 mg) como cristales de color blanco-amarillento pálido a partir del isómero (E) (160 mg) preparado en la <etapa 4> del ejemplo 9 mediante el mismo procedimiento usado en la <etapa 2> del ejemplo 1.

## &lt;Etapa 6&gt; Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)acetamida

Se obtuvo el compuesto del título (101 mg) como cristales de color blanco-amarillento pálido a partir del compuesto (100 mg) preparado en la <etapa 5> del ejemplo 9 mediante el mismo procedimiento usado en la <etapa 3> del ejemplo 1.

## (EJEMPLO 9-PROCEDIMIENTO ALTERNATIVO A)

## &lt;Etapa 1&gt; Síntesis de 2-yodo-5-trifluorometilfenol

Se añadió gota a gota una disolución en tolueno (200,0 ml) de 3-trifluorometilfenol (16,6 g) a una suspensión en tolueno (300,0 ml) de hidruro de sodio (7,1 g) con enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 30 minutos y entonces se añadió yodo (26,0 g) a la misma. Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 12 horas. Posteriormente, se añadió ácido clorhídrico 3 N a la disolución de manera que el pH de la disolución se ajustó a 2. Se extrajo la disolución con acetato de etilo. Se lavó secuencialmente la fase orgánica

con agua y salmuera saturada y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se retiró el disolvente por destilación a presión reducida. Se obtuvo el compuesto del título en bruto (30,8 g) como un aceite amarillo pálido.

<Etapa 2> Síntesis de 3-(5-metoxycarbonil-4-penten)oxi-4-yodo-trifluorometilbenceno

Se añadieron carbonato de potasio (52,8 mg), éster metílico del ácido 6-bromo-2-hexenoico (57,5 mg) y éter 18-corona (una cantidad catalítica) a una disolución en N,N-dimetilformamida (10,0 ml) del compuesto (100,0 mg) preparado en la <etapa 1> del procedimiento alternativo A en el ejemplo 9. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió agua a la disolución y entonces se extrajo la disolución con acetato de etilo. Se lavó secuencialmente la fase orgánica con agua y salmuera saturada y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se retiró el disolvente por destilación a presión reducida. Se obtuvo el compuesto del título en bruto (66,0 mg) como un aceite incoloro.

<Etapa 3> Síntesis de (E)-(8-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-iliden)acetato de metilo

Se añadieron acetato de paladio (3,7 mg), trifenilfosfina (8,6 mg) y carbonato de palta (45,0 mg) a una disolución en tetrahidrofurano (1,0 ml) del compuesto (65,0 mg) preparado en la <etapa 2> del procedimiento alternativo A en el ejemplo 9. Se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante ocho horas bajo atmósfera de nitrógeno. Se sometió la mezcla de reacción a filtración con Celite. Entonces se añadió agua a la disolución y se extrajo la disolución con acetato de etilo. Se lavó secuencialmente la fase orgánica con agua y salmuera saturada y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se retiró el disolvente por destilación a presión reducida. Se obtuvo el compuesto del título (47,0 mg) como cristales incoloros.

<Etapa 4> Síntesis de ácido (E)-(8-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-iliden)acético

Se obtuvo el compuesto del título (7,0 mg) como cristales incoloros a partir del compuesto (47,0 mg) preparado en la <etapa 3> del procedimiento alternativo A en el ejemplo 9 mediante el mismo procedimiento usado en la <etapa 2> del ejemplo 1.

(EJEMPLO 9-PROCEDIMIENTO ALTERNATIVO B)

<Etapa 1> Síntesis de 3-(3-cianopropan)oxi-4-yodo-trifluorometilbenceno

Se obtuvo el compuesto del título en bruto (72,4 g) como cristales de color amarillo pálido a partir del compuesto (60,0 g) preparado en la <etapa 1> del procedimiento alternativo A en el ejemplo 9 y 4-bromobutironitrilo (31,5 g) mediante el mismo procedimiento usado en la <etapa 2> del procedimiento alternativo A en el ejemplo 9.

<Etapa 2> Síntesis de 3-(5-etoxycarbonil-4-penten)oxi-4-yodo-trifluorometilbenceno

Se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (una disolución en tolueno, 341 ml) a una disolución en tolueno (600,0 ml) del compuesto (100,0 g) preparado en la <etapa 1> del procedimiento alternativo B en el ejemplo 9 a -78°C. Se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante una hora. Posteriormente, se añadió ácido sulfúrico 0,5 N (1,4 l) a la misma y se extrajo la disolución con hexano. Se lavó secuencialmente la fase orgánica con agua y salmuera saturada y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se retiró el disolvente por destilación a presión reducida. Por tanto, se obtuvo un producto intermedio (aldehído) como un líquido amarillo pálido. Se añadió dietilfosfonoacetato de etilo (25,8 g) a una disolución en tetrahidrofurano (1,0 l) del aldehído. Se añadió una suspensión en tetrahidrofurano (200,0 ml) de hidróxido de potasio (7,9 g) a la disolución con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante ocho horas. Entonces se añadió agua a la mezcla y se extrajo la mezcla con hexano. Se lavó secuencialmente la fase orgánica con agua y salmuera saturada y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se retiró el disolvente por destilación a presión reducida. Se obtuvo el compuesto del título (111,6 g) como un aceite amarillo pálido.

(EJEMPLO 9-PROCEDIMIENTO ALTERNATIVO C)

<Etapa 1> Síntesis de 3-(4-penten)oxi-4-yodo-trifluorometilbenceno

Se obtuvo el compuesto del título (3,1 g) como un aceite incoloro a partir del compuesto (5,0 g) preparado en la <etapa 1> del procedimiento alternativo A en el ejemplo 9 y 5-bromo-1-penteno (2,5 ml) mediante el mismo procedimiento usado en la <etapa 2> del procedimiento alternativo A en el ejemplo 9.

<Etapa 2> Síntesis de 3-(5-metoxycarbonil-4-penten)oxi-4-yodo-trifluorometilbenceno

Se añadió dicloruro de triciclohexilfosfina-1,3-bis-2,4,6-trimetilfenil-4,5-dihidroimidazol-2-iliden-benciliden-rutenio (0,18 g) a una disolución en cloruro de metileno (10,0 ml) del compuesto (1,5 g) preparado en la <etapa 1> del procedimiento alternativo C en el ejemplo 9 y acrilato de metilo (7,6 ml), y se agitó la mezcla de reacción durante 12

horas. Se retiró el disolvente por destilación a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluato; n-hexano:acetato de etilo = de 100:0 a 80:20). Se obtuvo el compuesto del título (1,15 g) como cristales incoloros.

- 5 Se sintetizó el siguiente compuesto del ejemplo 25 mediante un procedimiento igual o similar al procedimiento usado en el ejemplo 9.

(EJEMPLO 25) (No según la presente invención);

- 10 (E)-2-(8-Trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(4-(4-morfolinilcarbonil)fenil)acetamida

(EJEMPLO 48) (No según la presente invención);

Síntesis de (E)-2-(1-acetil-7-trifluorometil-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-iliden)-N-(quinolin-7-il)acetamida

- 15 <Etapa 1> Síntesis de ácido 3-(3-(trifluorometil)fenilamino)propiónico

Se añadieron agua (150 ml) y ácido acrílico (48 g) a 3-aminobenzotrifluoruro (75 g). Se agitó la mezcla de reacción a 100°C durante una hora. Se enfrió la disolución hasta temperatura ambiente. Entonces se ajustó el pH de la disolución a 10 con una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N. Se lavó la disolución con dietil éter y entonces se ajustó el pH de la disolución a 3 con ácido clorhídrico 1 N. Se extrajo la disolución con dietil éter. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se retiró el disolvente por destilación a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluato; n-hexano:acetato de etilo = 2:1). Se obtuvo el compuesto del título (82 g) como un sólido blanco.

- 25 <Etapa 2> Síntesis de 7-trifluorometil-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona

Se obtuvo el compuesto del título (29 g) como cristales amarillos a partir del compuesto (70 g) preparado en la <etapa 1> del ejemplo 48 mediante el mismo procedimiento usado en la <etapa 2> del ejemplo 6.

- 30 <Etapa 3> Síntesis de 1-acetil-7-trifluorometil-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona

Se añadieron piridina (0,6 ml) y cloruro de acetilo (0,4 ml) a una disolución en cloruro de metileno (20 ml) del compuesto (1,0 g) preparado en la <etapa 2> del ejemplo 48 con enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción y entonces se extrajo la mezcla de reacción con cloruro de metileno. Se lavó secuencialmente la fase orgánica con ácido clorhídrico 1 N, agua, una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N y salmuera saturada y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Entonces se retiró el disolvente por destilación a presión reducida. Posteriormente, se añadió n-hexano al residuo para solidificar el producto resultante. Se obtuvo el compuesto del título (1,2 g) como un sólido amarillo.

<Etapa 4> Síntesis de 1-acetil-7-trifluorometil-2,3-dihidroquinolin-4-(trimetilsililo)-4-acetato de etilo

Se añadió una disolución en hexano (0,4 ml) de base de fosfaceno P4-terc-butilo a una disolución en tetrahidrofurano (25 ml) del compuesto (1,1 g) preparado en la <etapa 3> del ejemplo 48 y trimetilsililacetato de etilo (1,6 ml) a -78°C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante tres horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y entonces se extrajo la disolución con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se retiró el disolvente por destilación a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluato; n-hexano:acetato de etilo = 2:1). Se obtuvo el compuesto del título (530 mg) como un sólido amarillo.

<Etapa 5> Síntesis de ácido 1-acetil-7-trifluorometil-2,3-dihidroquinolin-4-hidroxi-4-acético

Se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (2 ml) a una disolución en etanol (7 ml) del compuesto (0,7 g) preparado en la <etapa 4> del ejemplo 48 y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una hora. Se retiró el etanol por destilación a presión reducida. Entonces se neutralizó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se retiró el disolvente por destilación a presión reducida. Posteriormente, se añadió n-hexano al residuo para solidificar el producto resultante. Se obtuvo el compuesto del título (0,5 g) como un sólido blanco.

<Etapa 6> Síntesis de ácido (E)-2-(1-acetil-7-trifluorometil-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-iliden)acético

Se añadió ácido sulfúrico concentrado (una gota) a una disolución en tolueno (40 ml) del compuesto (0,5 g) preparado en la <etapa 5> del ejemplo 48, y se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante 30 minutos. Se dejó enfriar la disolución. Entonces se añadió agua a la disolución, y se extrajo la disolución con acetato de etilo. Se lavó

la fase orgánica con salmuera saturada y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se retiró el disolvente por destilación a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluato; n-hexano:acetato de etilo = de 100:0 a 70:30). Se obtuvo el compuesto del título (70 mg) como un sólido blanco.

5 <Etapa 7> Síntesis de (E)-2-(1-acetil-7-trifluorometil-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-iliden)-N-(quinolin-7-il)acetamida

Se obtuvo el compuesto del título (29 mg) como cristales de color blanco-amarillento pálido a partir del compuesto (50 mg) preparado en la <etapa 6> del ejemplo 48 y 7-aminoquinolina mediante el mismo procedimiento usado en la <etapa 3> del ejemplo 1.

10 Se sintetizaron los siguientes compuestos de los ejemplos 51 y 57 mediante un procedimiento igual o similar al procedimiento usado en el ejemplo 48, usando un haluro de alquilo, un haluro de acilo, un haluro de arilo, un haluro de heteroarilo, o similares.

15 (EJEMPLO 51) (No según la presente invención);

(E)-2-(1-(2-Etilbutanoil)-7-trifluorometil-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-iliden)-N-(quinolin-7-il)acetamida

20 (EJEMPLO 57) (No según la presente invención);

(E)-2-(1-(4-Clorofenil)-7-trifluorometil-2,3-dihidro-4(1H)-iliden)-N-(quinolin-7-il)acetamida

(EJEMPLO 61) (no según la presente invención)

25 Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida

Se obtuvo el compuesto del título (102,1 mg) como un sólido marrón pálido a partir de 8-amino-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (50,6 mg) sintetizada según el procedimiento descrito en el documento de publicación PCT n.º 05/40100 y el compuesto (110 mg) preparado en la <etapa 5> del ejemplo 9 mediante un procedimiento similar al procedimiento usado en el ejemplo 9.

(EJEMPLO 62)

35 Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-5-(2H)-iliden)-N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida

Se añadió borohidruro de sodio (2,5 mg) a una disolución en metanol del compuesto (50 mg) obtenido en el ejemplo 61 con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla de reacción durante una hora. Se añadió agua a la disolución y entonces se extrajo la disolución con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se retiró el disolvente por destilación a presión reducida. Posteriormente, se añadió n-hexano al residuo para solidificar el producto resultante. Se obtuvo el compuesto del título (43,6 mg) como un sólido gris.

45 (EJEMPLOS 63 y 64)

Resolución óptica de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-5-(2H)-iliden)-N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida

50 Se realizó la resolución óptica del compuesto (140 mg) obtenido en el ejemplo 62 mediante cromatografía preparativa (columna; CHIRALPAK AD-H fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd., disolvente; EtOH:Et<sub>2</sub>NH = 100:0,1). Por consiguiente, se obtuvieron enantiómeros del compuesto del título como una primera fracción (62 mg, sólido blanco, e.e. del 99,9%, tiempo de retención: 8,9 minutos, ejemplo 63) y una segunda fracción (51 mg, sólido blanco, e.e. del 99,4%, tiempo de retención: 14,5 minutos, ejemplo 64).

55 (EJEMPLO 70)

Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometil-croman-4-iliden)-N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida

60 (EJEMPLO 70-PROCEDIMIENTO A)

<Etapa 1> Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometil-croman-4-iliden)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-7-oxonaftalen-1-il)acetamida

65 Se obtuvo el compuesto del título (52,0 mg) como un sólido gris realizando una reacción usando 8-amino-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (59,2 mg) sintetizada según el procedimiento descrito en el documento de publicación PCT n.º 05/040100 y el compuesto (100 mg) preparado en la <etapa 4> del ejemplo 6 mediante un procedimiento

similar al procedimiento usado en el ejemplo 9.

<Etapa 2> Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometil-croman-4-iliden)-N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida

- 5 Se obtuvo el compuesto del título (30,3 mg) como un sólido gris realizando una reacción usando el compuesto (40 mg) preparado en la <etapa 1> del procedimiento A en el ejemplo 70 mediante el mismo procedimiento usado en el ejemplo 62.

(EJEMPLO 70-PROCEDIMIENTO B)

- 10 <Etapa 1> Síntesis de 7-trifluorometilcroman-4-ona
- 15 Se añadió pentóxido de difósforo (2,0 g) a ácido metanosulfónico (18,0 g) poco a poco, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadió el compuesto (2,0 g) preparado en la <etapa 1> del ejemplo 6 a la mezcla a lo largo de un periodo de 10 minutos a una temperatura externa en el intervalo de 70°C a 80°C. Se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 30 minutos y entonces se dejó enfriar. Se vertió la mezcla de reacción en agua con hielo (100 ml). Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (100 ml y 20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (15 ml), una disolución acuosa semisaturada de hidrogenocarbonato de sodio (15 ml), agua (10 ml) y salmuera saturada (10 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y entonces se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluato; n-hexano:acetato de etilo = 95:5). Se obtuvo el compuesto del título (1,7 g) como un sólido amarillo.

- 25 <Etapa 2> Síntesis de 7-trifluorometil-croman-4-hidroxi-4-acetato de etilo
- 30 Se suspendió zinc (300 mg) en tetrahidrofurano (4 ml). Se añadieron gota a gota una disolución en tolueno (8 ml) del compuesto (500 mg) preparado en la <etapa 1> del ejemplo 70 y bromoacetato de etilo (590 mg) a la suspensión a una temperatura externa de 70°C. Se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante 30 minutos, y se añadieron zinc (300 mg) y bromoacetato de etilo (590 mg) a la misma. Se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante 30 minutos y se dejó enfriar. Posteriormente, se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción. Se separó la mezcla de reacción y entonces se extrajo la fase acuosa resultante con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con salmuera saturada. Se secó la fase orgánica resultante sobre sulfato de sodio anhidro y entonces se concentró a presión reducida. Se obtuvo el compuesto del título (700 mg) como un aceite marrón.

- 35 <Etapa 3> Síntesis de ácido 7-trifluorometil-croman-4-hidroxi-4-acético
- 40 Se obtuvo el compuesto del título (590 mg) como un producto amorfo naranja oscuro a partir del compuesto (700 mg) preparado en la <etapa 2> del ejemplo 70 mediante el mismo procedimiento usado en la <etapa 5> del ejemplo 48.

- 45 <Etapa 4> Síntesis de ácido (E)-2-(7-trifluorometil-croman-4-iliden)acético
- Se suspendió el compuesto (120 mg) preparado en la <etapa 3> del ejemplo 70 en tolueno (1 ml) y se añadió ácido sulfúrico concentrado (una gota) al mismo. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con salmuera saturada. Se secó la fase orgánica resultante sobre sulfato de sodio anhidro y entonces se concentró a presión reducida. Se solidificó el producto con dietil éter y n-hexano, y entonces se recogió mediante filtración. Se obtuvo el compuesto del título (22 mg) como un polvo amarillo pálido.

- 50 <Etapa 5> Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometil-croman-4-iliden)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-7-oxonaftalen-1-il)acetamida
- 55 Se obtuvo el compuesto del título (52,0 mg) como un sólido gris a partir de 8-amino-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (59,2 mg) sintetizada según el procedimiento descrito en documento de publicación PCT n.º 05/040100 y el compuesto (100 mg) preparado en la <etapa 4> en el procedimiento B del ejemplo 70 mediante un procedimiento similar al procedimiento usado en el ejemplo 9.

<Etapa 6> Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometil-croman-4-iliden)-N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida

- 60 Se obtuvo el compuesto del título (30,3 mg) como un sólido gris realizando una reacción usando el compuesto (40 mg) preparado en la <etapa 5> en el procedimiento B del ejemplo 70 mediante el mismo procedimiento usado en el ejemplo 62.

(EJEMPLOS 71 y 72)

- 65 Resolución óptica de (E)-2-(7-trifluorometil-croman-4-iliden)-N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida

Se realizó la resolución óptica del compuesto (160 mg) obtenido en el ejemplo 70 mediante cromatografía preparativa (columna; CHIRALPAK AD-H fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd., disolvente; EtOH:Et<sub>2</sub>NH = 100:0,1). Por consiguiente, se obtuvieron enantiómeros del compuesto del título como una primera fracción (69 mg, sólido blanco, e.e. del 99,9%, tiempo de retención: 9,9 minutos, ejemplo 71) y una segunda fracción (71 mg, sólido blanco, e.e. del 99,3%, tiempo de retención: 17,3 minutos, ejemplo 72).

También se sintetizaron los siguientes compuestos de los ejemplos 160, 163 y 175 mediante un procedimiento igual o similar al procedimiento usado en uno de los ejemplos 1, 6, 9, 61, 62 y 70.

(EJEMPLO 160)

(E)-2-(8-Trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(indan-1-ol-4-il)acetamida

(EJEMPLO 163)

(E)-2-(8-Trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(indan-2-ol-4-il)acetamida

(EJEMPLO 175)

(E)-2-(8-Trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(indan-1-ol-6-il)acetamida

Se sintetizaron los siguientes compuestos de los ejemplos 208 y 210 mediante un procedimiento igual o similar al procedimiento usado en el ejemplo 1.

(EJEMPLO 208)

(E)-2-(7-Cloro-croman-4-iliden)-N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida

(EJEMPLO 210)

(E)-2-(7-Trifluorometoxi-croman-4-iliden)-N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida

(EJEMPLO 241-A)

(E)-2-(7-Trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-iliden)-N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida

<Etapa 1> Síntesis de 2-hidroxi-4-trifluorometilacetofenona

Se añadió metil-litio (disolución en dietil éter 1,0 M, 98,0 ml) a una disolución en tetrahidrofurano (60,0 ml) de ácido 4-trifluorometilsalicílico (6,0 g) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadieron cloruro de trimetilsililo (37,0 ml) y ácido clorhídrico 1 N (100 ml) a la mezcla de reacción con enfriamiento con hielo. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo. Se lavó secuencialmente la fase orgánica con agua y salmuera saturada y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se retiró el disolvente por destilación a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluato; n-hexano:acetato de etilo = de 100:0 a 95:5). Se obtuvo el compuesto del título (5,86 g) como un aceite amarillo pálido.

<Etapa 2> Síntesis de 7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-ona

Se añadieron acetona (3,3 ml) y pirrolidina (3,7 ml) a una disolución en metanol (140,0 ml) del compuesto (5,71 g) preparado en la <etapa 1> del ejemplo 241-A, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. Se retiró el disolvente por destilación a presión reducida. Se añadieron una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% (50,0 ml) y agua (50,0 ml) al residuo, y se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo. Se lavó secuencialmente la fase orgánica con agua y salmuera saturada y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se retiró el disolvente por destilación a presión reducida. Se obtuvo el compuesto del título en bruto (6,27 g) como un aceite naranja.

<Etapa 3> Síntesis de 4-hidroxi-4-vinil-7-trifluorometil-2,2-dimetilcromano

Se añadió cloruro de vinil-magnesio (38,0 ml) a una disolución en tetrahidrofurano (120,0 ml) del compuesto en bruto (6,14 g) preparado en la <etapa 2> del ejemplo 241-A con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante cinco horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y entonces se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo. Se lavó secuencialmente la fase orgánica con agua y salmuera saturada y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se retiró el disolvente por destilación a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluato; n-hexano:acetato de etilo = de 100:0 a 90:10). Se obtuvo el compuesto del título (2,35 g) como un aceite amarillo.

## &lt;Etapa 4&gt; Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-iliden)aldehído

Se añadió dicromato de piridinio (5,22 g) a una disolución en diclorometano (35,0 ml) del compuesto (1,89 g) preparado en la <etapa 3> del ejemplo 241-A y tamices moleculares 4A (10,0 g) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadió dietil éter a la mezcla de reacción, y se sometió la mezcla de reacción a filtración con Celite. Se retiró el disolvente por destilación a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluato; n-hexano:acetato de etilo = de 100:0 a 90:10). Se obtuvo el compuesto del título (440 mg) como un aceite amarillo.

## &lt;Etapa 5&gt; Síntesis de ácido (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-iliden)acético

Se añadieron hidrogenofosfato de sodio (180 mg), 2-metil-2-butenol (0,63 ml) y agua (2,0 ml) a una disolución en terc-butanol (8,0 ml) del compuesto (400 mg) preparado en la <etapa 4> del ejemplo 241-A. Se añadió hipoclorito de sodio (400 mg) a la mezcla de reacción con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante dos horas. Se neutralizó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 1 N y entonces se extrajo con acetato de etilo. Se lavó secuencialmente la fase orgánica con agua y salmuera saturada y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se retiró el disolvente por destilación a presión reducida. Se obtuvo el compuesto del título en bruto (477 mg) como cristales incoloros.

## &lt;Etapa 6&gt; Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-iliden)-N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida

Se obtuvo el compuesto del título (42,0 mg) como cristales incoloros a partir del compuesto (100,0 mg) preparado en la <etapa 5> del ejemplo 241-A y 8-amino-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftol (57,0 mg) mediante el mismo procedimiento usado en la <etapa 3> del ejemplo 1.

## (EJEMPLO 241-PROCEDIMIENTO B)

## &lt;Etapa 1&gt; Síntesis de 7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-hidroxi-4-acetato de etilo

Se obtuvo el compuesto del título (180,0 mg) como un aceite amarillo a partir del compuesto (200,0 mg) preparado en la <etapa 2> del ejemplo 241-A mediante el mismo procedimiento usado en la <etapa 2> del ejemplo 70.

## &lt;Etapa 2&gt; Síntesis de ácido 7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-hidroxi-4-acético

Se obtuvo el compuesto del título (154,5 mg) como cristales de color amarillo pálido a partir del compuesto (180,0 mg) preparado en la <etapa 1> del ejemplo 241-PROCEDIMIENTO B mediante el mismo procedimiento usado en la <etapa 5> del ejemplo 48.

## &lt;Etapa 3&gt; Síntesis de ácido (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-iliden)acético

Se obtuvo el compuesto del título (115,0 mg) como cristales de color amarillo pálido a partir del compuesto (140,0 mg) preparado en la <etapa 2> del ejemplo 241-PROCEDIMIENTO B mediante el mismo procedimiento usado en la <etapa 4> del ejemplo 70.

## (EJEMPLOS 242 y 243)

Resolución óptica de (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-iliden)-N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida

Se realizó la resolución óptica del compuesto (32,0 mg) obtenido en el ejemplo 241 mediante cromatografía preparativa (columna; CHIRALPAK AD-H fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd., disolvente; n-hexano:EtOH = 75:25). Por consiguiente, se obtuvieron enantiómeros del compuesto del título como una primera fracción (12,3 mg, sólido blanco, e.e. de >99%, tiempo de retención: 10,9 minutos, ejemplo 242) y una segunda fracción (15,4 mg, sólido blanco, e.e. de >99%, tiempo de retención: 16,1 minutos, ejemplo 243).

## (EJEMPLO 248)

Síntesis de (E)-2-(7-fluoro-8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5-(2H)-iliden)-N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida

Se obtuvo el compuesto del título (96,8 mg) como cristales incoloros a partir de ácido (E)-(7-fluoro-8-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-iliden)acético (100,0 mg) obtenido mediante un procedimiento similar al procedimiento usado en el ejemplo 9 y 8-amino-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftol (56,2 mg) mediante el mismo procedimiento usado en la <etapa 3> del ejemplo 1. Se sintetizó el siguiente compuesto del ejemplo 251 mediante

un procedimiento similar al procedimiento usado en el ejemplo 241-A.

(EJEMPLO 251)

5 (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-ciclobutilcroman-4-iliden)-N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida.

En la tabla 2 se muestran las estructuras del compuesto sintetizado en los ejemplos de referencia 1, 3, 6, 7, 9, 25, 48, 51, 57 y 61, y los ejemplos 62, 63, 64, 70, 71, 72, 160, 163, 175, 208, 210, 241, 242, 243, 248 y 251. En la tabla 3 se muestran los datos de cromatografía de líquidos-espectrometría de masas (CL-EM) de estos ejemplos. En la

10 tabla 4 se muestran los datos de RMN de compuestos típicos (300 MHz: sin marca, 270 MHz: marcado con \*). En la tabla 5 se muestran las estructuras de los compuestos intermedios. En la tabla 6 se muestran los datos de RMN de estos compuestos intermedios (300 MHz: sin marca, 270 MHz: marcado con \*).

Tabla 1

| EJEMPLO | VALOR A2 | EJEMPLO | VALOR A2 | EJEMPLO | VALOR A2 | EJEMPLO | VALOR A2 |
|---------|----------|---------|----------|---------|----------|---------|----------|
| 1 (★)   | B        | 51 (★)  | A        | 71      | A        | 241     | A        |
| 3 (★)   | A        | 57 (★)  | A        | 72      | A        | 242     | A        |
| 6 (★)   | A        | 61 (★)  | A        | 160     | A        | 243     | A        |
| 7 (★)   | A        | 62      | A        | 163     | A        | 248     | A        |
| 9 (★)   | A        | 63      | A        | 175     | A        | 251     | A        |
| 25 (★)  | B        | 64      | A        | 208     | A        |         |          |
| 48 (★)  | A        | 70      | A        | 210     | A        |         |          |

(★): (no según la presente invención)

Tabla 2

Tabla 2-1

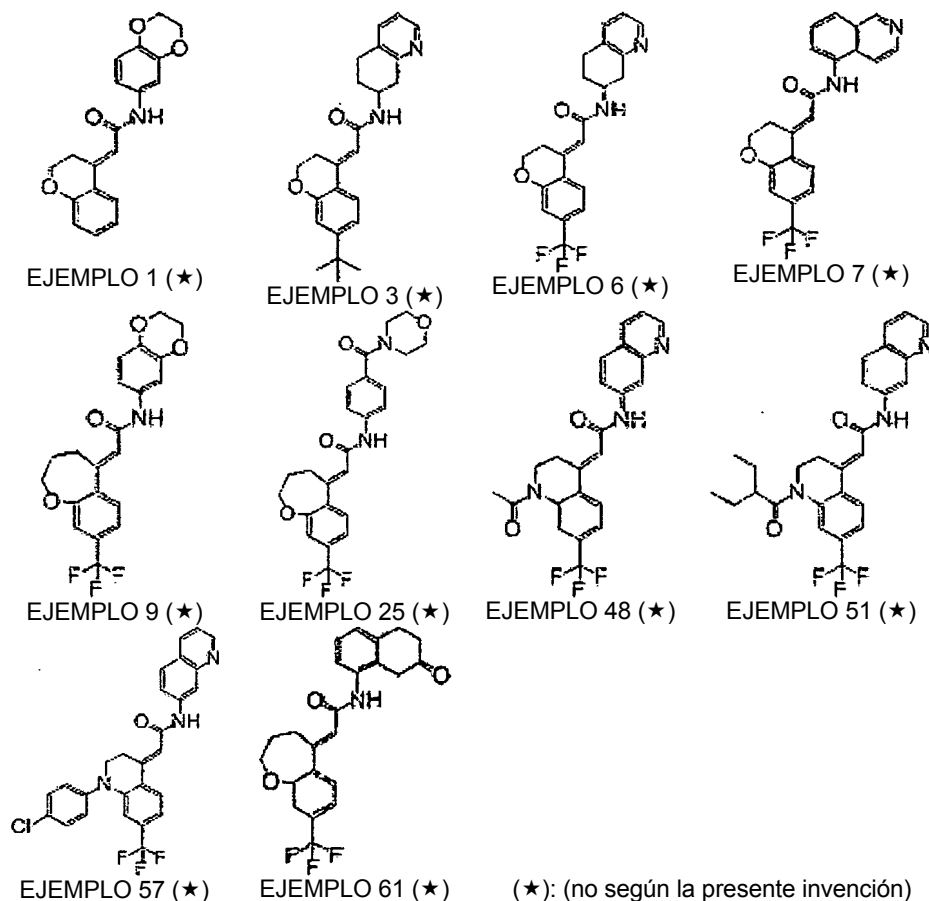
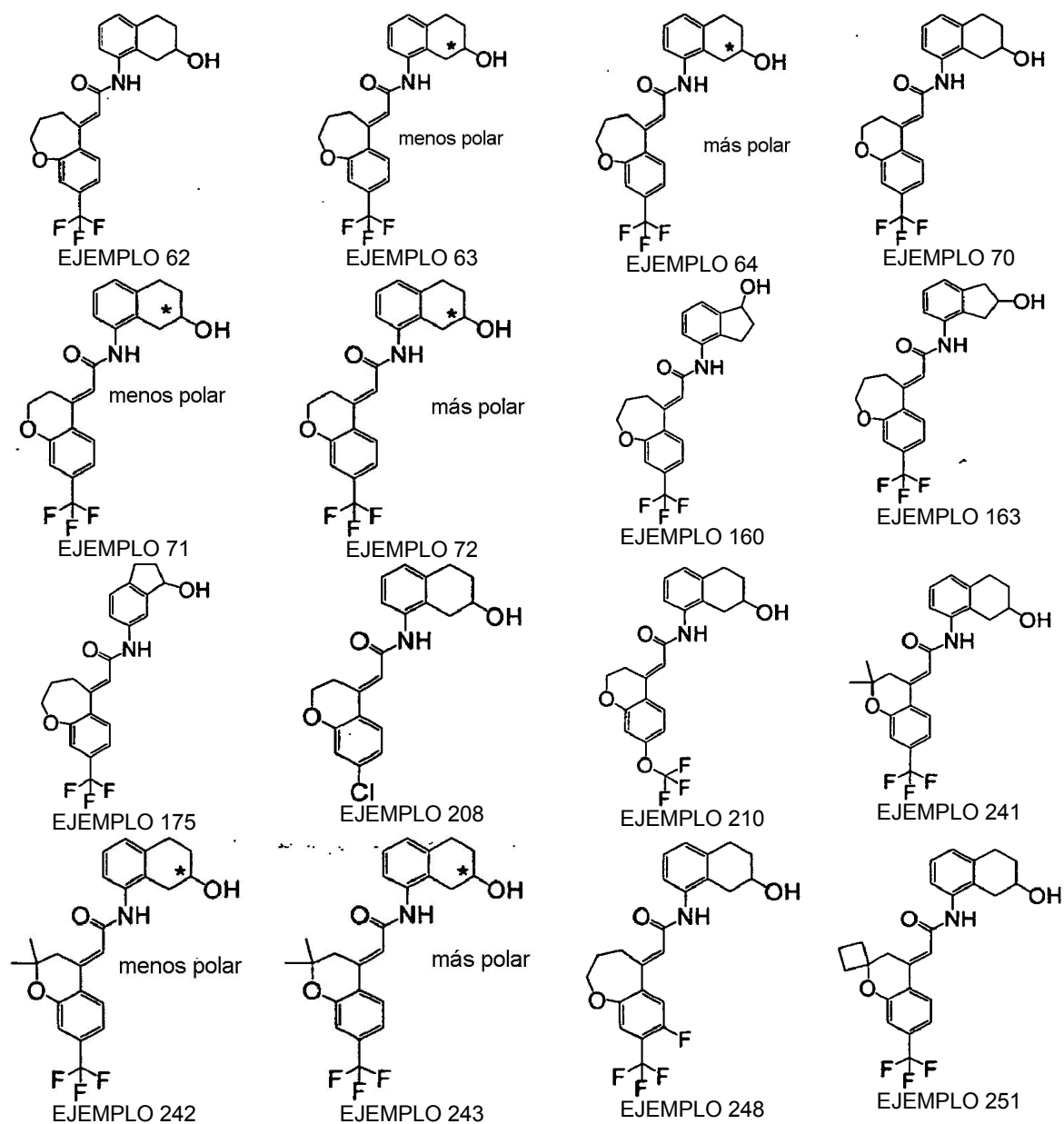


Tabla 2-2



[Tabla 3]

| EJEMPLO             | MASA DE CL<br>(M <sup>+</sup> ) | TIEMPO DE<br>RETENCIÓN (MIN) | EJEMPLO         | MASA DE CL<br>(M <sup>+</sup> ) | TIEMPO DE<br>RETENCIÓN (MIN) |
|---------------------|---------------------------------|------------------------------|-----------------|---------------------------------|------------------------------|
| 1 <sup>A</sup> (★)  | 324                             | 7,52                         | 70 <sup>A</sup> | 404                             | 7,88                         |
| 3 <sup>A</sup> (★)  | 377                             | 5,42                         | 71              | 404                             | 4,73                         |
| 6 <sup>A</sup> (★)  | 389                             | 4,84                         | 72              | 404                             | 4,73                         |
| 7 <sup>A</sup> (★)  | 385                             | 7,21                         | 160             | 404                             | 8,17                         |
| 9 <sup>B</sup> (★)  | 406                             | 5,51                         | 163             | 404                             | 8,13                         |
| 25 <sup>A</sup> (★) | 461                             | 4,86                         | 175             | 404                             | 4,91                         |
| 48 <sup>A</sup> (★) | 426                             | 5,40                         | 208             | 370                             | 4,46                         |
| 51 <sup>A</sup> (★) | 482                             | 7,71                         | 210             | 420                             | 4,75                         |
| 57 <sup>A</sup> (★) | 494                             | 9,11                         | 241             | 432                             | 5,15                         |
| 61 <sup>B</sup> (★) | 416                             | 5,17                         | 242             | 432                             | 5,13                         |
| 62 <sup>B</sup>     | 418                             | 4,87                         | 243             | 432                             | 5,13                         |
| 63 <sup>B</sup>     | 418                             | 4,87                         | 248             | 436                             | 4,99                         |
| 64 <sup>B</sup>     | 418                             | 4,89                         | 251             | 444                             | 5,39                         |

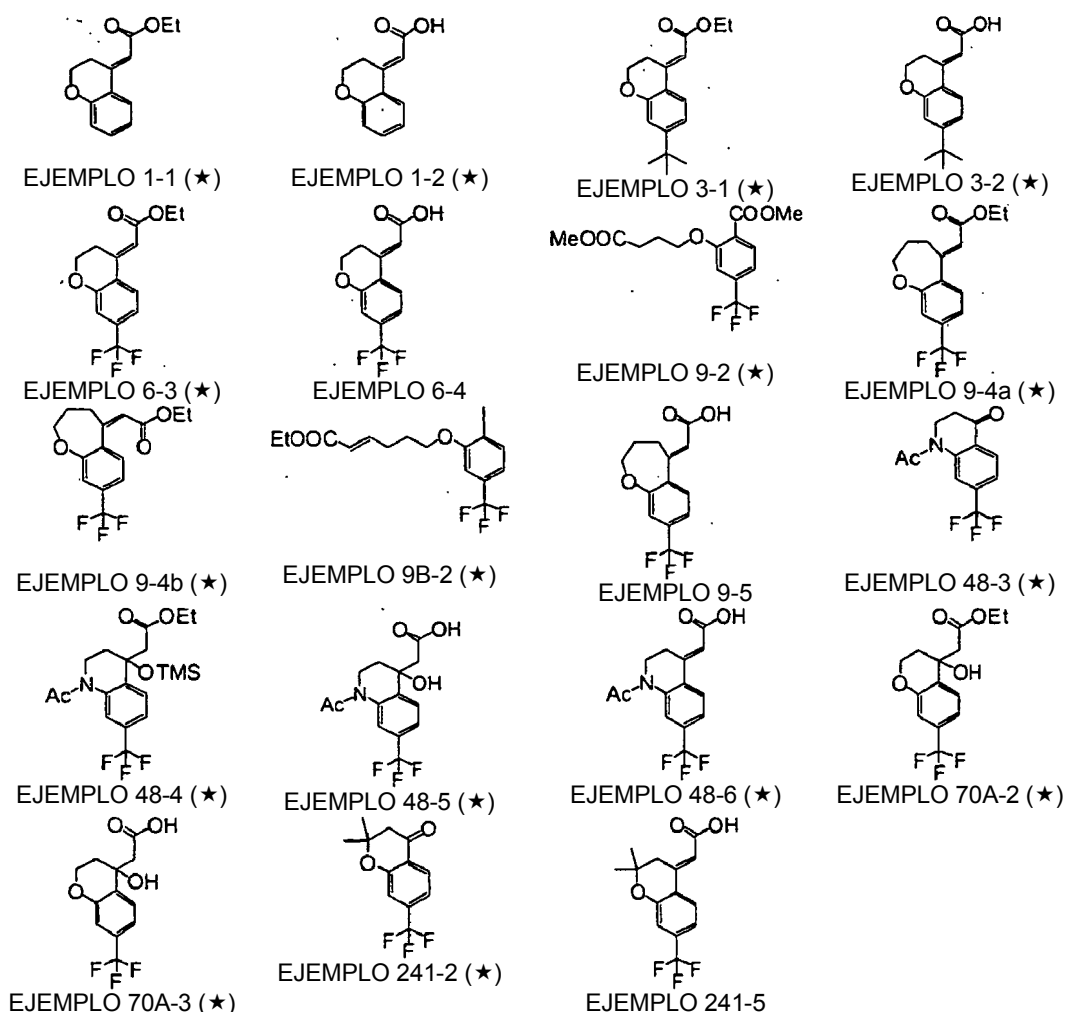
((★): no según la presente invención).

Tabla 4

| EJEMPLO | Datos de RMN ( $\delta$ : ppm) <*: 270 MHz>                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1*(★)   | (DMSO- $d_6$ ) 9,98 (1H, s), 7,63 (1H, d, J = 7Hz), 7,35-7,24 (2H, m), 7,05-6,94 (2H, m), 6,88 (1H, d, J = 8Hz), 6,79 (1H, d, J = 9Hz), 6,61 (1H, s), 4,28-4,13 (6H, m), 3,36 (2H, t, J = 6Hz)                                                                                                                                                    |
| 3*(★)   | (DMSO- $d_6$ ) 8,35-8,30 (1H, m), 8,14 (1H, d, J = 7Hz), 7,58-7,46 (2H, m), 7,15 (1H, dd, J = 5, 8Hz), 6,99 (1H, dd, J = 2, 9Hz), 6,82 (1H, d, J = 2Hz), 6,47 (1H, s), 4,22-4,08 (3H, m), 3,36-3,25 (2H, m), 3,10 (1H, dd, J = 5, 17Hz) 2,90-2,70 (3H, m), 2,05-1,93 (1H, m), 1,80-1,65 (1H, m), 1,25 (9H, s)                                     |
| 6*(★)   | (DMSO- $d_6$ ) 8,32 (1H, d, J=4Hz), 8,20 (1H, sa), 7,77 (1H, d, J = 9Hz), 7,50 (1H, d, J = 8Hz), 7,28 (1H, d, J = 8Hz), 7,19-7,11 (2H, m), 6,64 (1H, s), 4,25 (2H, t, J = 6Hz), 4,25-4,10 (1H, m), 3,37 (2H, t, J = 6Hz), 3,18-3,05 (1H, m), 2,90-2,70 (3H, m), 2,06-1,95 (1H, m), 1,82-1,66 (1H, m)                                              |
| 9*(★)   | (CDCl <sub>3</sub> ) 7,38 (1H, d, J=9Hz), 7,28-7,12 (3H, m), 7,00-6,93 (1H, m), 6,83 (1H, d, J=9Hz), 6,12 (1H, s), 4,28-4,19 (6H, m), 3,28 (2H, t, J = 7Hz), 2,30-2,18 (2H, m)                                                                                                                                                                    |
| 48*(★)  | (CDCl <sub>3</sub> ) 8,90 (1H, dd, J = 2, 4Hz), 8,15-8,00 (3H, m), 7,83 (1H, d, J = 9Hz), 7,83-7,76 (2H, m), 7,70-7,65 (1H, m), 7,45 (1H, d, J = 9Hz), 7,35 (1H, dd, J = 4, 8Hz), 6,53-6,49 (1H, m), 3,87 (2H, t, J = 7Hz), 3,57 (2H, dt, J = 2, 7Hz), 2,31 (3H, s)                                                                               |
| 61(★)   | (CDCl <sub>3</sub> ) 7,55-7,00 (6H, m), 6,20 (1H, s), 4,24 (2H, t, J = 6Hz), 3,54 (2H, s), 3,26 (2H, t, J = 7Hz), 3,12 (2H, t, J = 7Hz), 2,60 (2H, t, J = 7Hz), 2,23 (2H, m)                                                                                                                                                                      |
| 62      | (CDCl <sub>3</sub> ) 7,75-7,58 (1H, m), 7,48-7,35 (1H, m), 7,30-6,88 (4H, m), 6,20 (1H, s), 4,30-4,10 (3H, m), 3,27 (2H, t, J = 7Hz), 3,08-2,80 (3H, m), 2,68-2,50 (1H, m), 2,28-2,18 (2H, m), 1,90-1,65 (2H, m)                                                                                                                                  |
| 70      | (CDCl <sub>3</sub> ) 7,80-7,58 (1H, m), 7,24-6,92 (5H, m), 6,45 (1H, s), 4,29 (2H, t, J = 6Hz), 4,28-4,15 (1H, m), 3,51 (2H, t, J = 5Hz), 3,10-2,78 (3H, m), 2,69-2,53 (1H, m), 2,14-2,00 (1H, m), 1,90-1,67 (2H, m)                                                                                                                              |
| 160     | (CDCl <sub>3</sub> ) 8,04-7,94 (1H, m), 7,46-7,37 (1H, m), 7,35-7,19 (3H, m), 7,07 (1H, s), 6,19 (1H, s), 5,30 (1H, dt, J = 5, 12Hz), 4,25 (2H, t, J = 6Hz), 3,29 (2H, t, J = 6Hz), 3,08-2,95 (1H, m), 2,83-2,70 (1H, m), 2,62-2,49 (1H, m), 2,32-2,19 (2H, m), 2,10-1,96 (1H, m), 1,77 (1H, d, J = 7Hz)                                          |
| 163     | (DMSO- $d_6$ ) 9,52 (1H, s), 7,66-7,57 (2H, m), 7,43 (1H, d, J = 9Hz), 7,27 (1H, s), 7,16-7,08 (1 H, m), 6,99 (1H, d, J = 7Hz), 6,63 (1H, s), 4,87 (1H, d, J = 4Hz), 4,56-4,47 (1H, m), 4,22 (2H, t, J = 6Hz), 3,22-2,98 (4H, m), 2,76 (2H, dd, J = 3, 16Hz), 2,18-2,05 (2H, m)                                                                   |
| 175     | (DMSO- $d_6$ ) 10,15 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,57 (1H, d, J = 8Hz), 7,47-7,38 (2H, m), 7,27 (1H, s), 7,15 (1H, d, J = 8Hz), 6,46 (1H, s), 5,27 (1H, d, J = 7Hz), 5,06-4,97 (1H, m), 4,22 (2H, t, J = 6Hz), 3,18 (2H, t, J = 6Hz), 2,91-2,79 (1H, m), 2,75-2,59 (1H, m), 2,41-2,25 (1H, m), 2,18-2,06 (2H, m), 1,74-1,69 (1H, m)                    |
| 208     | (DMSO- $d_6$ ) 9,26 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 9Hz), 7,38 (1H, d, J = 8Hz), 7,14-7,04 (2H, m), 7,00 (1H, s), 6,91 (1H, d, J = 8Hz), 6,86 (1H, s), 4,84 (1H, d, J = 4Hz), 4,22 (2H, t, J = 6Hz), 4,00-3,84 (1H, m), 3,48-3,29 (2H, m), 2,97-2,81 (2H, m), 2,81-2,65 (1H, m), 2,47-2,39 (1H, m), 1,95-1,82 (1H, m), 1,70-1,53 (1H, m)                |
| 210     | (CDCl <sub>3</sub> ) 7,72-7,54 (2H, m), 7,23-7,13 (1H, m), 7,10-6,94 (2H, m), 6,85-6,71 (2H, m), 6,35 (1H, s), 4,27 (2H, t, J = 6Hz), 4,25-4,13 (1H, m), 3,49 (2H, t, J = 6Hz), 3,09-2,80 (3H, m), 2,60 (1H, dd, J = 8, 16Hz), 2,13-2,01 (1H, m), 1,90-1,71 (2H, m)                                                                               |
| 241     | (DMSO- $d_6$ ) 9,38 (1H, s), 7,87 (1H, d, J = 8Hz), 7,39 (1H, d, J = 8Hz), 7,31 (1H, d, J = 8Hz), 7,17 (1H, s), 7,13-7,04 (1H, m), 7,03 (1H, s), 6,92 (1 H, d, J = 8Hz), 4,85 (1H, d, J = 4Hz), 3,98-3,87 (1H, m), 3,48-3,30 (2H, m), 2,97-2,81 (2H, m), 2,81-2,67 (1H, m), 2,48-2,41 (1H, m), 1,94-1,83 (1H, m), 1,69-1,53 (1H, m), 1,33 (6H, s) |
| 242     | (CDCl <sub>3</sub> ) 7,80-7,55 (2H, m), 7,32-6,92 (5H, m), 6,50 (1H, s), 4,30-4,13 (1H, m), 3,38 (2H, s), 3,10-2,80 (3H, m), 2,61 (1H, dd, J = 7, 16Hz), 2,14-2,01 (1H, m), 1,91-1,65 (2H, m), 1,38 (6H, s)                                                                                                                                       |
| 243     | (CDCl <sub>3</sub> ) 7,80-7,55 (2H, m), 7,32-6,92 (5H, m), 6,49 (1H, s), 4,30-4,13 (1H, m), 3,38 (2H, s), 3,10-2,80 (3H, m), 2,61 (1H, dd, J = 8, 16Hz), 2,14-2,01 (1H, m), 1,91-1,65 (2H, m), 1,38 (6H, s)                                                                                                                                       |
| 248     | (DMSO- $d_6$ ) 9,32 (1H, s), 7,51 (1H, d, J = 12Hz), 7,38 (1H, d, J = 8Hz), 7,32 (1H, d, J = 6Hz), 7,15-7,04 (1H, m), 6,92 (1H, d, J = 8Hz), 6,62 (1H, s), 4,85 (1H, d, J = 4Hz), 4,19 (2H, t, J = 6Hz), 3,98-3,86 (1H, m), 3,12 (2H, t, J = 6Hz), 2,99-2,67 (3H, m), 2,62-2,40 (1H, m), 2,15-2,00 (2H, m), 1,96-1,80 (1H, m), 1,73-1,52 (1H, m)  |
| 251     | (DMSO- $d_6$ ) 9,41 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 8Hz), 7,40 (1H, d, J = 8Hz), 7,37-7,31 (1H, m), 7,22 (1H, s), 7,13-7,06 (1H, m), 7,04 (1H, s), 6,93 (1H, d, J = 8Hz), 4,85 (1H, d, J = 4Hz), 3,98-3,86 (1H, m), 3,47 (2H, s), 2,97-2,67 (3H, m), 2,57-2,42 (1H, m), 2,28-1,97 (4H, m), 1,95-1,76 (2H, m), 1,74-1,54 (2H, m)                         |

((★): no según la presente invención).

Tabla 5



((★): no reivindicado)

Tabla 6

| EJEMPLO  | Datos de RMN ( $\delta$ : ppm) <*: 270 MHz>                                                                                                                                                                                      |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-1*(★)  | ( $\text{CDCl}_3$ ) 7,61 (1H, dd, J = 1, 8Hz) 7,32-7,23 (1H, m), 6,98-6,84 (2H, m), 6,34 (1H, t, J = 2Hz), 4,24 (2H, t, J = 6Hz), 4,21 (2H, q, J = 7Hz), 3,39 (2H, dt, J = 2, 6Hz), 1,32 (3H, t, J = 7Hz)                        |
| 1-2*(★)  | ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 7,76 (1H, dd, J = 2,8Hz), 7,35-7,26 (1H, m), 6,98-6,89 (1H, m), 6,87 (1H, dd, J = 1,8Hz), 6,38 (1H, s), 4,19 (2H, t, J = 6Hz), 3,26 (2H, t, J = 6Hz)                                                       |
| 3-1*(★)  | ( $\text{CDCl}_3$ ) 7,55 (1H, d, J = 9Hz), 6,96 (1H, dd, J = 2,9Hz), 6,89 (1H, d, J = 2 Hz), 6,31 (1H, t, J = 2Hz), 4,23 (2H, t, J = 6Hz), 4,20 (2H, q, J = 7Hz), 3,38 (2H, dt, J = 2, 6Hz), 1,32 (3H, t, J = 7Hz), 1,30 (9H, s) |
| 3-2*(★)  | ( $\text{CDCl}_3$ ) 7,57 (1H, d, J = 9Hz), 6,99 (1H, dd, J = 2,9Hz), 6,90 (1H, d, J = 2 Hz), 6,35 (1H, s), 4,24 (2H, t, J = 6Hz), 3,43-3,34 (2H, m), 1,30 (9H, s)                                                                |
| 6-3*(★)  | ( $\text{CDCl}_3$ ) 7,69 (1H, d, J = 9Hz), 7,18-7,08 (2H, m), 6,40 (1H, s), 4,28 (2H, t, J = 6Hz), 4,22 (2H, q, J = 7Hz), 3,41 (2H, t, J = 6Hz), 1,33 (3H, t, J = 7Hz)                                                           |
| 6-4*     | ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 8,01 (1H, d, J = 8Hz), 7,27-7,20 (2H, m), 6,52 (1H, s), 4,27 (2H, t, J = 6Hz), 3,28 (2H, d, J = 6Hz)                                                                                                       |
| 9-2(★)   | ( $\text{CDCl}_3$ ) 7,86 (1H, d, J = 8Hz), 7,23 (1H, d, J = 8Hz), 7,17 (1H, s), 4,14 (2H, t, J = 6Hz), 3,92 (3H, s), 3,70 (3H, s), 2,61 (3H, t, J = 7Hz), 2,17 (2H, tt, J = 6, 7Hz)                                              |
| 9-4a*(★) | ( $\text{CDCl}_3$ ) 7,39 (1H, d, J = 8Hz), 7,24-7,20 (2H, m), 6,15 (1H, s), 4,23 (2H, q, J = 7Hz), 4,22 (2H, t, J = 6Hz), 3,19 (2H, t, J = 7Hz), 2,26-2,15 (2H, m), 1,33 (3H, t, J = 7Hz)                                        |
| 9-4b(★)  | ( $\text{CDCl}_3$ ) 7,38-7,14 (3H, m), 5,98 (1H, s), 4,21(2H, t, J = 6Hz), 4,05 (2H, q, J = 7Hz), 2,58 (2H, t, J = 6Hz), 2,18-2,06 (2H, m), 1,26 (3H, t, J = 7Hz)                                                                |
| 9B-2(★)  | ( $\text{CDCl}_3$ ) 7,89 (1H, d, J = 8Hz), 7,13-6,84 (3H, m), 5,91 (1H, dt, J = 2, 16Hz), 4,19 (2H, q, J = 7Hz), 4,08 (2H, t, J = 6Hz), 2,60-2,44 (2H, m), 2,12-1,97 (2H, m), 1,29 (3H, t, J = 7Hz)                              |
| 9-5*     | ( $\text{CDCl}_3$ ) 7,42 (1H, d, J = 8Hz), 7,28-7,18 (2H, m), 6,19 (1H, s), 4,23 (2H, t, J = 6Hz), 3,22 (2H, t, J = 6Hz), 2,30-2,16 (2H, m)                                                                                      |

|           |                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 48-3(★)   | (CDC <sub>3</sub> ) 8,14 (1H, d, J = 8Hz), 7,89 (1H, s), 7,51 (1H, d, J = 8Hz), 4,25 (2H, t, J = 6Hz), 2,86 (2H, t, J = 6Hz), 2,39 (3H, s)                                                                                                |
| 48-4(★)   | (CDC <sub>3</sub> ) 7,65 (1H, d, J = 8Hz), 7,62 (1H, sa), 7,43 (1H, d, J = 8Hz), 4,12-3,98 (3H, m), 3,75-3,60 (1H, m), 2,71 (2H, s), 2,60 (1H, ddd, J = 5, 6, 13Hz), 2,27 (3H, s), 2,15-2,01 (1H, m), 1,19 (3H, t, J = 7Hz), 0,09 (9H, s) |
| 48-5*(★)  | (CDC <sub>3</sub> ) 7,73 (1H, d, J = 8Hz), 7,66 (1H, sa), 7,48 (1H, d, J = 8Hz), 4,15-3,98 (1H, m), 3,66-3,49 (1H, m), 2,85 (1H, d, J = 16Hz), 2,71 (1H, d, J = 16 Hz), 2,42-2,24 (1H, m), 2,28 (3H, s), 2,15-2,01 (1H, m)                |
| 48-6(★)   | (CDC <sub>3</sub> ) 7,81 (1H, d, J = 8Hz), 7,74 (1H, sa), 7,47 (1H, d, J = 8Hz), 6,46 (1H, t, J = 2Hz), 3,87 (2H, t, J = 6Hz), 3,41 (2H, dt, J = 2, 6Hz), 2,30 (3H, s)                                                                    |
| 70A-2*(★) | (CDC <sub>3</sub> ) 7,81 (1H, d, J = 8Hz), 7,21-7,05 (2H, m), 4,41-4,14 (4H, m), 3,03 (1H, d, J = 16Hz), 2,72 (1H, d, J = 16Hz), 2,29-2,21 (2H, m), 1,29 (3H, t, J = 7Hz)                                                                 |
| 70A-3*(★) | (CDC <sub>3</sub> ) 7,56 (1H, d, J = 8Hz), 7,22-7,14 (1H, m), 7,10 (1H, d, J = 1Hz), 4,40-4,18 (2H, m), 3,13 (1H, d, J = 16Hz), 2,81 (1H, d, J = 16Hz), 2,27 (2H, t, J = 6Hz)                                                             |
| 241-2(★)  | (CDC <sub>3</sub> ) 7,96 (1H, d, J = 8Hz), 7,28-7,12 (2H, m), 2,77 (2H, s), 1,48 (6H, s)                                                                                                                                                  |
| 241-5*    | (CDC <sub>3</sub> ) 7,68 (1H, d, J = 9Hz), 7,19-7,07 (2H, m), 6,47 (1H, s), 3,28 (2H, s), 1,39 (6H, s)                                                                                                                                    |

((★): no reivindicado)

## REIVINDICACIONES

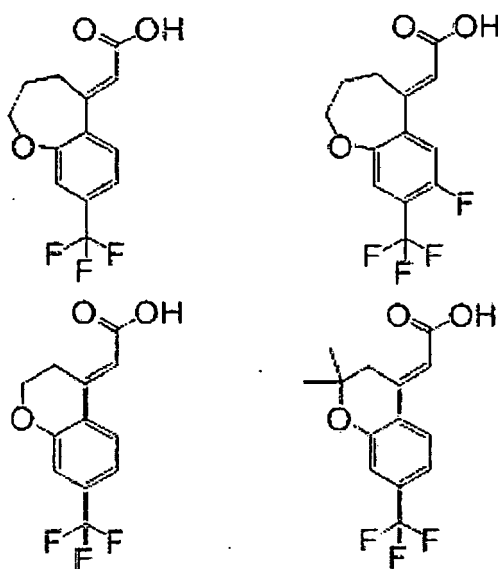
1. Compuesto que se selecciona del grupo que consiste en
  - (i) (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida;
  - (ii) (E)-2-(7-trifluorometil-croman-4-iliden)-N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida;
  - (iii) (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(indan-1-ol-4-il)acetamida;
  - (iv) (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(indan-2-ol-4-il)acetamida;
  - (v) (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(indan-1-ol-6-il)acetamida;
  - (vi) (E)-2-(7-cloro-croman-4-iliden)-N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida;
  - (vii) (E)-2-(7-trifluorometoxi-croman-4-iliden)-N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida;
  - (viii) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-iliden)-N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida;
  - (ix) (E)-2-(7-fluoro-8-trifluorometil-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida;
  - (x) (E)-2-(7-trifluorometil)espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-iliden)-N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida,

o un isómero óptico de los mismos o una sal de los mismos.
2. Composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos como principio activo, y un portador farmacéuticamente aceptable.
3. Composición farmacéutica según la reivindicación 2, que comprende además al menos otro fármaco.
4. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, en la que el al menos otro fármaco se selecciona del grupo que consiste en un agonista opioide, gabapentina, pregabalina, un fármaco antidepresivo, un fármaco antiepiléptico, un fármaco antiaritmico, un AINE, un fármaco antiinflamatorio y un inhibidor de COX-2.
5. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que el agonista opioide es morfina, el fármaco antidepresivo es duloxetina o amitriptilina, el fármaco antiepiléptico es carbamazepina o fenitoína, el fármaco antiaritmico es mexiletina, el AINE es diclofenaco, indometacina, ibuprofeno o naproxeno y el inhibidor de COX-2 es Celebrex.
6. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, en la que el otro fármaco es un fármaco usado en un campo que se selecciona del grupo de artritis reumática crónica, EPOC, enfermedades alérgicas, vejiga hiperactiva e incontinencia urinaria.
7. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que los fármacos usados en el campo de la artritis reumática crónica son AINE, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, anticuerpos anti-TNF- $\alpha$ , receptores de TNF- $\alpha$  solubles, esteroides o inmunosupresores, los fármacos usados en el campo de la EPOC o enfermedades alérgicas son agonistas de receptores  $\beta_2$  o esteroides, y el fármaco usado en el campo de la vejiga hiperactiva e incontinencia urinaria es un fármaco anticolinérgico.
8. Antagonista de receptor, receptor de potencial transitorio vanilloide de tipo I (TRPV1) que comprende al menos uno de los compuestos según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos como principio activo y un portador farmacéuticamente aceptable.
9. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 2-7 para prevenir o tratar enfermedades y estados seleccionados del grupo que consiste en dolor agudo; dolor crónico; dolor neuropático; neuralgia posherpética; neuralgia del trigémino; lumbalgia; dolor tras lesión de la médula espinal; dolor de piernas; causalgia; neuralgia diabética; dolor provocado por edema, quemaduras, esguinces, fracturas óseas, y similares; dolor tras operaciones quirúrgicas; periartitis escapulohumeral; osteoartritis; artritis; dolor por artritis reumática; dolor inflamatorio; dolor por cáncer; migraña; cefalea; dolor de muelas; neuralgia; dolor muscular; hiperalgesia; dolor provocado por angina de pecho, menstruación, y similares; neuropatía; daño nervioso; neurodegeneración; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); asma; hipersensibilidad

de las vías respiratorias; estridor; tos; rinitis; inflamación de mucosas tales como ojos; dermatitis nerviosa; dolencia cutánea inflamatoria tal como psoriasis y eccema; edema; enfermedades alérgicas; úlcera gastroduodenal; colitis ulcerosa; síndrome del colon irritable; enfermedad de Crohn; incontinencia urinaria; incontinencia urinaria imperiosa; vejiga hiperactiva; cistitis; nefritis; pancreatitis; uveítis; esplenopatía; isquemia; apoplejía; distonía; obesidad; septicemia; y prurito.

5

10. Compuesto que se selecciona de cualquiera de:



10

o una sal de los mismos.