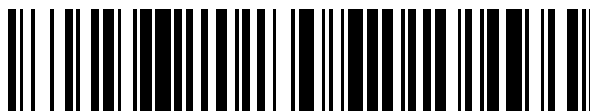


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 561 879**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/538 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.10.2011 E 11832767 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.12.2015 EP 2627652**

54 Título: **Derivados de piridilbenzoxazina, composición farmacéutica que comprende los mismos y uso de los mismos**

30 Prioridad:

13.10.2010 KR 20100099910

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

01.03.2016

73 Titular/es:

**DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD
(100.0%)
223-23 Sangdaewon-dong Jungwon-gu
Seongnam Si, Gyeonggi-Do 462-120, KR**

72 Inventor/es:

**KIM, JI DUCK;
YOON, HONG CHUL;
KIM, IN WOO;
CHO, MIN JAE;
LEE, IN YOUNG;
LEE, SANG HO;
PARK, EUN KYUNG;
LIM, KWON JO y
NAM, SANG HYUN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 561 879 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de piridilbenzoxazina, composición farmacéutica que comprende los mismos y uso de los mismos

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un nuevo derivado de piridilbenzoxazina como un antagonista frente a un receptor vanilloide 1 sin hipertermia, una composición farmacéutica que comprende el mismo como un principio activo y uso del mismo.

Técnica anterior

10 Se ha clonado en 1997 un receptor vanilloide, un receptor para capsaicina (trans-8-metil-N-vanilil-6-nonenamida), y se denomina receptor vanilloide subtipo 1 (en lo sucesivo denominado como "TRPV1") por Caterina y col. (Caterina y col., Nature, 389, 816(1997)). Localizado en pequeñas fibras nerviosas no mielinadas (fibras C) y también en grandes fibras nerviosas mielinadas (fibras A), TRPV1 es un canal de iones que juega un importante papel en la sensibilización de estímulos frente a dolor introduciendo una fuerte influencia de cationes tales como iones de calcio y sodio en las terminaciones nerviosas tras activación en respuesta a estímulos externos e internos. Se describe que estímulos externos capaces de activar TRPV1 incluyen calor y ácidos también como compuestos vanilloides (Tominaga y col., Neuron, 21, 531(1998)). Los estímulos internos para TRPV1, por otro lado, son metabolitos de leucotrieno tales como ácido 12-hidroperoxieicosatetraenoico (12-HPETE) (Hwang y col., PNAS, 97, 3655(2000)), y derivados de ácido araquidónico tales como anandamida (Premkumar y col., Nature, 408, 985(2000)).

20 En base a estas actividades fisiológicas, TRPV1 presenta atención intensiva atractiva como un controlador integral que juega un papel central en la transferencia de diversos estímulos externos en células nerviosas De acuerdo con un estudio, ratones noqueados con TRPV1 responden como ratones normales a estímulos generales, pero mostraron respuesta a dolor reducida en gran medida frente a calor o hiperalgesia térmica (Caterina y col., Science, 288, 306(2000)).

25 TRPV1 se expresa principalmente en neuronas sensoriales primarias (Caterina y col., Nature, 389, 816(1997)), que son responsables del control de las funciones de la piel, hueso y órganos internos tales como la vejiga, el tracto gastrointestinal, los pulmones y similares. Adicionalmente TRPV1 está también distribuido en otras neuronas en el sistema nervioso central, el riñón, el estómago y células T (Nozawa y col., Neuroscience Letter, 2001, 309, 33; Yiangou y col., Lancet (North America Edition), 357, 1338(2001); Birder y col., PNAS, 98, 13396(2001)) y en todo el cuerpo, y juega papeles importantes en la división celular y en el control de señal celular.

30 También, asociado con el mecanismo de control de la actividad de TRPV1 se encuentran dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor post-operativo, migrañas, artralgia, neuropatía, daños neuronales, neuropatía diabética, trastornos neurológicos, neurodermatitis, apoplejía, hipersensibilidad de la vejiga, síndrome de intestino irritable, trastornos respiratorios tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, irritación de la piel, ojo y membranas de mucosa, comazón, fiebre, esofagitis de reflujo, úlcera gastro-duodenal, enfermedades intestinales inflamatorias e incontinencia (publicación de patente coreana abierta a exposición pública n° 2004-0034804), obesidad (Pharmacol. Rev., 38, 179(1986)), y glaucoma (WO07/090134).

35 Como compuestos capaces de modular la actividad de TRPV1, se usan agonistas tales como un derivado de capsaicina (DA-5018) y resiniferatoxina como fármacos de alivio del dolor o se encuentran bajo estudio clínico (Szallasi, J. Med chem., 47, 2717(2004)), mientras que diversos antagonistas TRPV1 que incluyen capsazepina y yodoresiniferatoxina se encuentran bajo estudios preclínicos (documentos WO02/008221, WO03/062209, WO04/055003, WO04/055004, WO04/002983, WO02/016317, WO04/035549, WO04/014871, WO03/099284, WO03/022809, WO02/090326, WO02/072536, WO03/068749, WO04/033435, WO02/076946, WO03/055484, WO03/014064, WO03/080578, WO03/097586, WO03/070247, WO03/029199, WO05/002551, WO05/007648, WO05/016890, WO05/047279, WO06/006740, WO06/006741, WO06/063178, WO06/124753, WO06/063178, WO07/067619, WO07/067757, WO07/073303, WO08/006481, WO08/007211, y WO08/018827).

45 El documento WO09/128661 divulgan derivados de piridilbenzoxazina como antagonista del receptor vanilloide 1.

Descripción de la invenciónProblema técnico

50 Por tanto es un objeto de la presente invención proporcionar un derivado de piridilbenzoxazina nuevo que muestre actividad inhibitoria frente a un receptor vanilloide 1 (TRPV1) que no presente efectos secundarios en la modulación de la temperatura corporal.

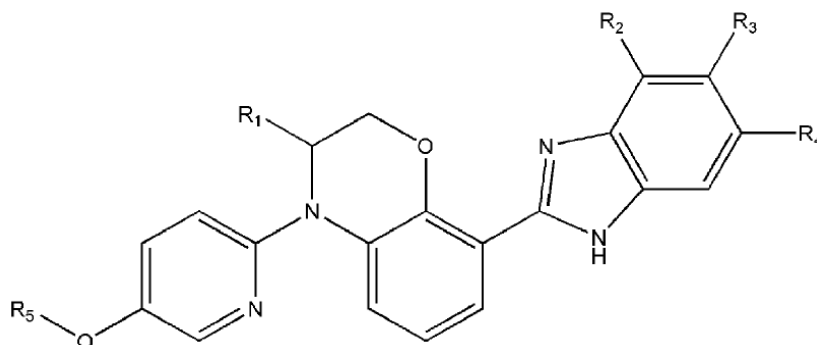
Es otro objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica que comprende el derivado de piridilbenzoxazina como un ingrediente activo.

Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar un procedimiento para el tratamiento de trastornos asociados con el mecanismo de control de la actividad de TRPV1 usando el derivado de piridilbenzoxazina.

Solución del problema

De acuerdo con un aspecto de la misma, la presente invención se refiere al compuesto representado por la siguiente fórmula química 1 o sus sales farmacéuticamente aceptables.

[Fórmula química 1]



5

en la que

R₁ es hidrógeno o hidroxialquilo C₁₋₃;

R₂ es hidrógeno o halógeno;

R₃ es hidrógeno o halógeno; y

10

R₄ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₃ o haloalcoxi C₁₋₃; y

R₅ es alquilo C₁₋₄.

Preferiblemente, R₁ es hidrógeno o hidroximetilo.

En una realización preferida, R₂ y R₃ son cada uno hidrógeno; R₄ es alquilo C₁₋₄ o haloalcoxi C₁₋₃.

En otra realización preferida, R₂ es hidrógeno; R₃ y R₄ son cada uno hidrógeno.

15

En una realización preferida adicional, R₂ es halógeno, R₃ es hidrógeno, y R₄ es halógeno, haloalquilo C₁₋₃ o haloalcoxi C₁₋₃.

También preferiblemente, R₂ es hidrógeno, Br o Cl.

Aún en una realización preferida, R₃ es hidrógeno, F o Cl.

Aún en otra realización preferida, R₄ es Br, Cl, C(CH₃)₃, CF₃ o OCF₃.

20

Aún en otra realización preferida, R₅ es metilo.

Ejemplos concretos de compuestos representativos de fórmula química 1 incluyen:

1)

8-(6-terc-butil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-metoxipiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina,

2)

25

(S)-(4-(5-metoxipiridin-2-il)-8-(6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)metanol,

3)

(S)-(8-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-metoxipiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)metanol,

30

4)

(S)-(4-(5-metoxipiridin-2-il)-8-(6-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)metanol,

5)

(S)-(8-(4-bromo-6-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-metoxipiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)metanol,

6)

5 (S)-(8-(6-cloro-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-metoxipiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)metanol,

7)

(S)-(8-(4-bromo-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-metoxipiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)metanol,

10

8)

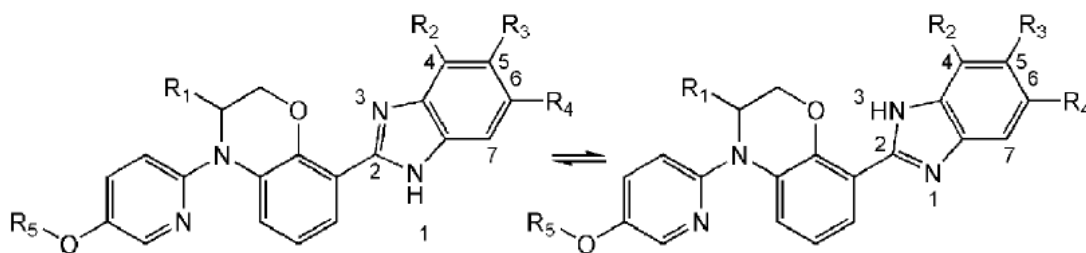
(S)-(8-(4-cloro-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-metoxipiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)metanol,

9)

15

(S)-(8-(4,6-dibromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-metoxipiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)metanol.

Adicionalmente puede ser posible la tautomerización de los compuestos de fórmula 1 mediante la migración de hidrógeno en la posición nº 1 y 3 de fórmula 1, como sigue.



20 Como se muestra anteriormente, los compuestos de fórmula 1 puede estar en la forma de sales, de forma particular sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas para uso en la presente invención son aquellas se usan de forma típica en la técnica, tales como sales de adición de ácido, e incluyen aquellas descritas en la bibliografía (J. Pharm. Sci., 66, 1(1977)). Ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas para uso en la presente invención incluyen sales de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido ortofosfórico, ácido sulfúrico, y similares; y sales de ácidos orgánicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido málico, ácido succínico, ácido salicílico, ácido maleico, ácido glicerofosfórico, ácido acetilsalicílico y similares. Además se pueden preparar sales de metal farmacéuticamente aceptables usando bases de acuerdo con un procedimiento convencional. Se pueden obtener, por ejemplo, sales de metal alcalino o sales de metal alcalinotérreo, por ejemplo, mediante disolución de compuestos de fórmula 1 en un exceso de una solución de un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo, filtración de sales de compuestos no disueltos y vaporización y secado del filtrado. A este respecto son sales de metal particularmente adecuadas sales de sodio, potasio o calcio. Adicionalmente, se pueden obtener sales de plata que se corresponden con las sales de metal mediante reacción de metal alcalino o metal alcalinotérreo con sales de plata adecuadas (p.e. nitrato).

35 Los compuestos de fórmula 1 de la presente invención incluyen una sal farmacéuticamente aceptable así como también un solvato e hidrato preparado a partir de los mismos y un estereoisómero. El solvato, hidrato y estereoisómero puede estar preparado a partir del compuesto de fórmula 1 de acuerdo con un procedimiento convencional.

40 Los compuestos de fórmula 1 se pueden preparar en formas cristalina o no cristalina. En el caso de forma cristalina, los compuestos pueden estar opcionalmente hidratados o solvatados. Compuestos con diversas cantidades de agua así como también hidratos estequiométricos de fórmula 1 se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Solvatos de fórmula 1 de acuerdo con la presente invención comprenden tanto solvatos estequiométricos como no estequiométricos.

45 La presente invención proporciona un procedimiento para la prevención o tratamiento de indicaciones para las que es de ayuda el antagonismo del receptor vanilloide 1 en la terapia de las mismas en un mamífero, que comprende la

administración del compuesto de fórmula 1, o la sal, hidrato, solvato o isómero del mismo farmacéuticamente aceptable, al mamífero.

5 Adicionalmente, la presente invención proporciona un procedimiento para la prevención o tratamiento de indicaciones para las que el antagonismo del receptor vanilloide 1, que comprende la administración a un sujeto en necesidad del mismo de una composición que comprende el compuesto de fórmula 1, o la sal, hidrato, solvato o isómero del mismo farmacéuticamente aceptable.

Adicionalmente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para uso en la prevención o tratamiento de indicaciones para las que el antagonismo del receptor vanilloide 1, que comprende el compuesto de fórmula 1, o la sal, hidrato, solvato o isómero del mismo farmacéuticamente aceptable.

10 Adicionalmente, la presente invención proporciona el uso de una composición farmacéuticamente aceptable que comprende el compuesto de fórmula 1, o la sal, hidrato, solvato o isómero del mismo farmacéuticamente aceptable, para la producción de un medicamento para la prevención o tratamiento de indicaciones para las que el antagonismo del receptor vanilloide 1.

15 Tal como se usa en la presente invención el término "una enfermedad asociada con actividad antagonista del receptor vanilloide 1" se refiere a enfermedad aguda o crónica que requiere el tratamiento para la inhibición de la actividad del receptor vanilloide 1 y enfermedades ejemplo incluyen dolor tal como dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor post-operatorio; migraña, artralgia; neuropatía; daños neuronales; neuropatía diabética; enfermedad neurológica; neurodermatitis; apoplejía; hipersensibilidad de la vejiga; obesidad; síndrome de intestino irritable; trastornos respiratorios tales como tos, asma, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica; glaucoma; quemaduras; psoriasis; comezón; vómitos; irritación de la piel, ojos y membranas de la mucosa; y enfermedades inflamatorias tales como esofagitis de reflujo, úlceras gastro-duodenales, y enfermedades intestinales inflamatorias.

25 La composición farmacéutica de la presente invención se formula por lo general para administración por vía oral o parenteral de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional. Y estas formulaciones pueden comprender los principios activos anteriores, en combinación con un aditivo tal como un vehículo, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable. Ejemplos ilustrativos, pero no limitativos, del vehículos incluyen solución salina fisiológica, polietilenglicol, etanol, aceite vegetal e isopropilmiristato. Ejemplos ilustrativos, pero no limitativos, del diluyente incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina. Por ejemplo, los compuestos de fórmula 1, o la sal, hidrato, solvato, o isómero del mismo farmacéuticamente aceptables, se puede disolver en aceites, propilenglicol, u otros disolventes, que se usan normalmente para la preparación de inyecciones. Para uso

30 tópico, los compuestos de la presente invención, o la sal, hidrato, solvato, o isómero del mismo farmacéuticamente aceptables se puede formular en ungüentos o cremas.

A continuación se dará una descripción de los procedimientos de formulación y excipientes, pero esta descripción no se pretende que limite la presente invención.

35 Aunque los compuestos de fórmula 1 de la presente invención o una sal, hidrato, solvato, o isómero del mismo farmacéuticamente aceptables son por sí mismos antagonistas de TRPV1, no se excluye la posibilidad de que formas modificadas de los mismos en un ambiente intracelular o metabolitos de los mismos actúen como principios efectivos responsables de la actividad médica.

40 Formas de dosificación farmacéuticas de los compuestos de fórmula 1 de acuerdo con la presente invención incluyen sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención solos o en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos adecuadamente unidos o ensamblados a estos.

45 Para la preparación de inyecciones, los compuestos de fórmula 1 de acuerdo con la presente invención o una sal, hidrato, solvato o isómero del mismo farmacéuticamente aceptable se puede disolver, suspender o emulsionar en un disolvente acuoso tal como solución salina fisiológica, dextrosa al 5%, etc., o un disolvente no acuoso, tal como glicérido de ácido graso sintético, ésteres de ácido graso superior, propilenglicol, etc. La formulación de la presente invención puede comprender aditivos convencionales tales como agentes disolventes, agentes de isotonicidad, suspensiones, agentes emulsionantes, estabilizantes y conservantes.

50 En función del estado y peso del paciente, gravedad de la enfermedad, forma de dosificación, y ruta de administración y periodo, la dosis de administración de los compuestos de fórmula 1 de acuerdo con la presente invención o de la sal, hidrato, solvato o isómero del mismo farmacéuticamente aceptable, se puede seleccionar de forma adecuada por el especialista en la técnica. Para terapia efectiva los compuestos de fórmula 1 de acuerdo con la presente invención o la sal, hidrato, solvato o isómero del mismo farmacéuticamente aceptable se administran en una dosis de 0,001 a 100 mg/kg de peso al día y preferiblemente en una dosis de 0,001 a 100 mg/kg de peso al día. La administración se puede llevar a cabo por vía oral o parenteral una vez o varias veces de una forma repartida en un día.

55 De acuerdo con el procedimiento de administración la composición farmacéutica puede comprender el compuesto de fórmula 1 de acuerdo con la presente invención, o una sal, hidrato, solvato o isómero del mismo farmacéuticamente aceptable en una cantidad de 0,001 a 99% en peso, y preferiblemente en una cantidad de 0,01 a

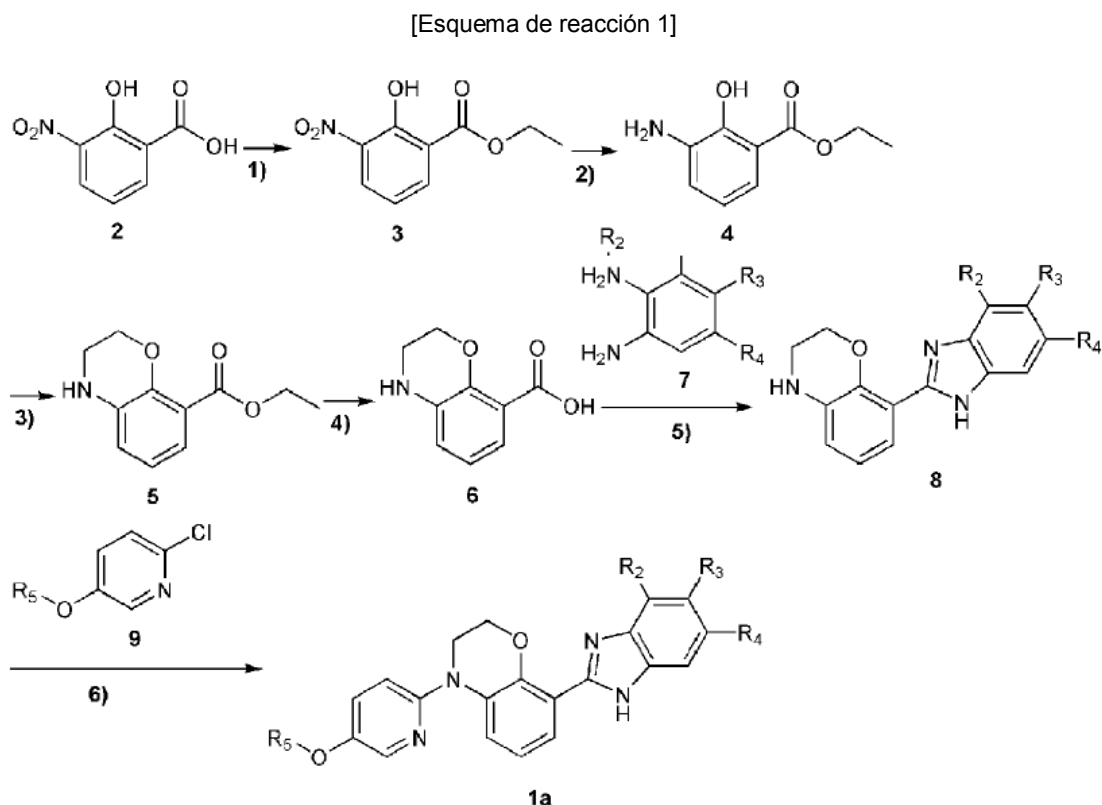
60% en peso.

La composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar mediante diversas rutas a mamíferos tales como ratones, ratas, ganado, humanos, etc. Se pueden esperar todos los tipos de administración, incluyendo, por ejemplo, una administración por vía oral, una administración por vía rectal o una inyección por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, intra-endometrial o intracerebroventricular.

De acuerdo con otro aspecto de la misma, la presente invención proporciona un procedimiento de preparación del compuesto de fórmula química 1, como se ilustra en el siguiente esquema de reacción 1 ó 2.

El siguiente esquema de reacción 1 se usa para sintetizar los compuestos representados por la fórmula química 1 en la que R₁ es hidrógeno (compuesto 1a).

10



en las que, R₂, R₃, R₄ y R₅ son respectivamente como se definieron anteriormente.

En la etapa 1), como se aprecia en el esquema de reacción 1, el compuesto 2 se deja reaccionar en un disolvente orgánico en presencia de HCl para dar el compuesto 3. En esta etapa, el disolvente orgánico puede ser metanol o etanol y la reacción se puede llevar a cabo durante 16 a 24 horas con calentamiento a reflujo.

En la etapa 2), el compuesto 3 se reduce a compuesto 4 en presencia de catalizador de Pd/C en un disolvente orgánico en un reactor de hidrógeno. Esta reacción de reducción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente durante 2 a 5 horas en metanol o etanol como el disolvente mientras que el catalizador se puede usar en una cantidad de 5 a 10% en peso en base al peso total del compuesto 3.

En la etapa 3), el compuesto 4 se hace reaccionar con dibromoetano en condiciones básicas dando el compuesto 5. Para esta reacción el dibromoetano se puede usar en una cantidad de 1,1 a 1,2 moles por mol del compuesto 4 en presencia de K₂CO₃ como una base. Esta reacción se puede llevar a cabo durante 2 ó 3 horas con calentamiento a reflujo.

En la etapa 4), el compuesto 5 se hidroliza en el compuesto 6 en presencia de hidróxido de litio monohidratado. A este respecto, esta hidrólisis se puede llevar a cabo a temperatura ambiente durante 6 a 8 horas con el uso de 2 ó 3 moles de hidróxido de litio monohidratado por mol de compuesto 5.

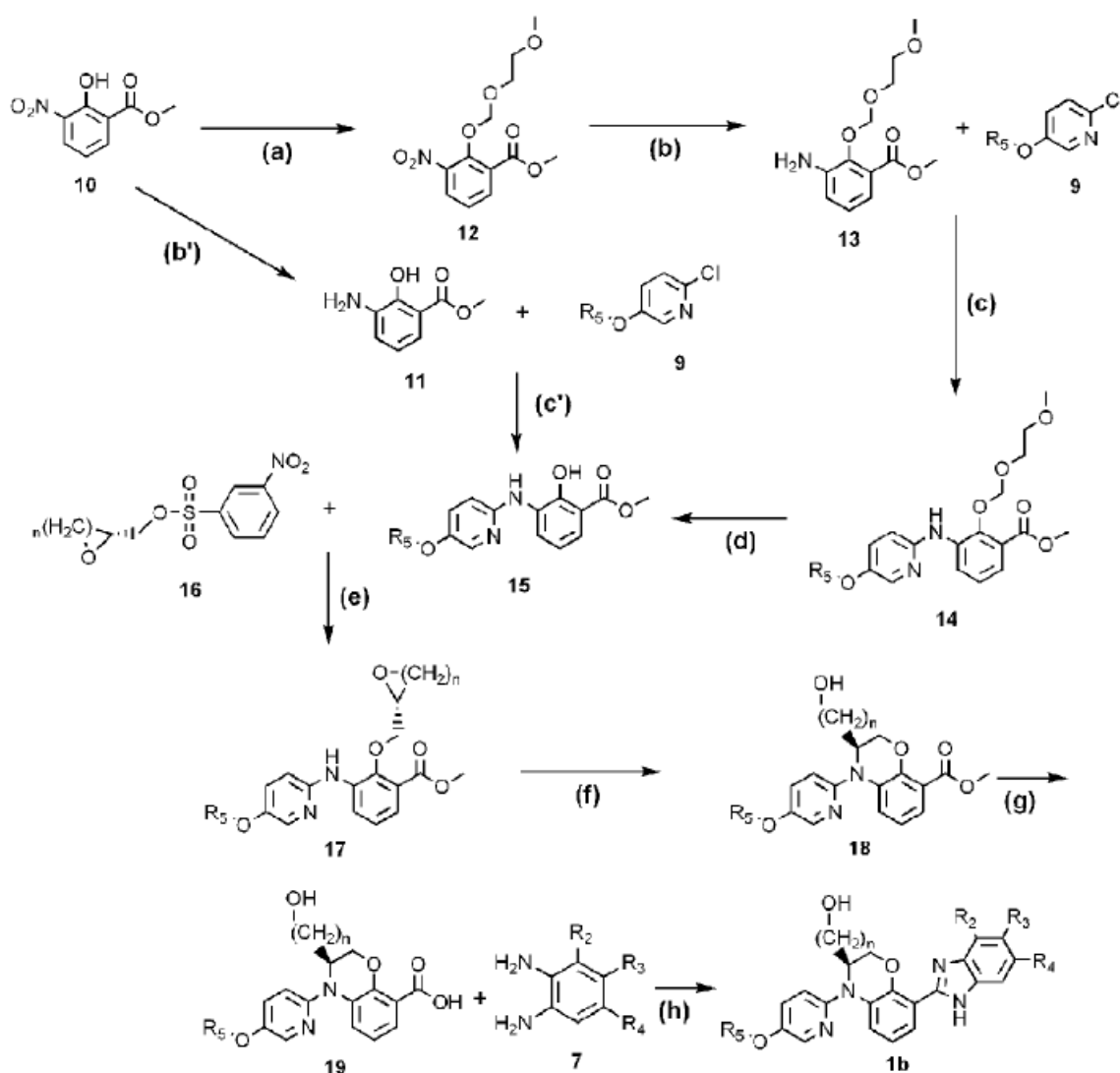
En la etapa 5), el compuesto 6 se condensa con el compuesto 7 y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio en un disolvente en condiciones básicas dando un compuesto amida, seguido de

ciclización en el compuesto 8 en presencia de ácido acético sin purificación. El compuesto 7 se puede sintetizar usando un procedimiento típico o una variante comercial. Se usa en una cantidad de 1 mol por mol de compuesto 6. La diisopropilamina es útil como una base mientras que la dimetilformamida puede servir como el disolvente. La condensación se puede llevar a cabo a temperatura ambiente durante 16 a 24 horas y la ciclización a 70-75° C durante 2 a 4 horas.

Volviendo a la etapa 6), el compuesto 8 se hace reaccionar con el compuesto 9 en presencia de un catalizador y un ligando en un disolvente orgánico en condiciones básicas para sintetizar el compuesto 1a. El compuesto 9 se puede obtener mediante síntesis química o se puede comprar. Se usa en una cantidad de 1 mol por mol de compuesto 8. Para uso en esta reacción, se puede sugerir de forma apropiada Pd(OAc)₂ como el catalizador, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo como el ligando, Cs₂CO₃ como la base y tolueno o 1,4-dioxano como el disolvente orgánico. Esta reacción se puede llevar a cabo de 90 a 110°C durante 12 a 18 horas (Mark M. Hooper y col., Journal of Organic Chemistry, 68, 2861(2003)).

El siguiente esquema de reacción 2 representa la síntesis de compuestos representados por la fórmula química 1 en la que R₁ es hidroxialquilo C₁₋₃ (compuesto 1b).

[Esquema de reacción 2]



en las que, R₂, R₃, R₄ y R₅ son respectivamente como se describieron anteriormente, n es un número entero de 1 a 3.

En la etapa (a), como se aprecia en el esquema de reacción 2, el compuesto 10 se deja reaccionar en un disolvente orgánico en presencia de clorometoxietoximetano en condiciones básicas dando el compuesto 12. De forma

detallada, la etapa se puede llevar a cabo a temperatura ambiente durante 2 horas en dimetilformamida como un disolvente con K_2CO_3 que sirve como una base.

En las etapas (b) y (b'), los compuestos 10 y 12 se reducen en compuestos 11 y 13, respectivamente, en un proceso similar al de la etapa 2) del esquema de reacción 1.

- 5 En las etapas (c) y (c'), los compuestos 11 y 13 se hacen reaccionar con el compuesto 9 en presencia de un catalizador y un ligando en un disolvente orgánico en condiciones básicas para sintetizar compuestos 14 y 15, respectivamente. Para uso en esta reacción, se puede sugerir de forma apropiada $Pd(OAc)_2$ como el catalizador, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo como el ligando, Cs_2CO_3 como la base y tolueno o 1,4-dioxano como el disolvente orgánico. Cada uno de los compuestos 11 y 13 se puede usar en una cantidad de 1 a 1,2 moles por mol de compuesto 9. Esta reacción se puede llevar a cabo de 90 a 110° C durante 12 a 18 horas.

En la etapa (d), el compuesto 14 se hidroliza en el compuesto 15 en presencia de HCl en un disolvente orgánico. Esta hidrólisis se puede llevar a cabo a temperatura ambiente durante 24 horas y se puede usar metanol como el disolvente.

- 15 Volviendo a la etapa (e), el compuesto 15 se hace reaccionar con el compuesto 16 en un disolvente orgánico en condiciones básicas dando el compuesto 17. El compuesto 16 se puede obtener mediante síntesis químicas o se puede usar una variante comercial. Se puede usar una cantidad de 1 a 1,2 moles por mol de compuesto 15. Esta reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente durante 12 a 16 horas en dimetilformamida como un disolvente mientras se usa K_2CO_3 como una base.

- 20 En la etapa (f), el compuesto 17 se deja someterse a una reacción intramolecular a 100° C durante 2 a 5 horas en un disolvente orgánico en condiciones básicas dando el compuesto 18. Para uso en esta reacción, K_2CO_3 se puede sugerir de forma apropiada como la base y dimetilformamida como el disolvente orgánico.

En la etapa (g), el compuesto 18 se hidroliza a 60° C durante 3 horas en el compuesto 19 en presencia de hidróxido de sodio en un disolvente orgánico. Metanol puede ser un disolvente adecuado.

- 25 Finalmente en la etapa (h), el compuesto 19 se condensa con el compuesto 7 de la misma forma que en la etapa 5) del esquema de reacción 1 dando un compuesto de amida que se cicla luego en el compuesto 1b.

Efectos ventajosos de la invención

Mostrando excelente actividad inhibitoria frente al receptor vaniloide 1 sin inducir un cambio en la temperatura corporal, los compuestos de fórmula química 1 de acuerdo con la presente invención pueden ser útiles para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con actividad antagonista del receptor vaniloide 1.

30 Modo de la invención

Los siguientes ejemplos se indican para ilustrar y proporcionar un mejor entendimiento de la presente invención pero no se deben entender como limitantes de la presente invención.

Ejemplo 1 : Preparación de (6-terc-butil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-metoxipiridin-2-il)-3,4-dihidro- 2H-benzo[b][1,4]oxazina

35 **(Etapa 1) Preparación de éster etílico del ácido 2-hidroxi-3-nitrobenzoico**

- Se añadió por goteo a una solución de 10,0 g (55 mmol) de ácido 2-hidroxi-3-nitrobenzoico en 100 ml de etanol, 2 ml de HCl conc., seguido de agitación durante 24 horas a reflujo. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se concentró a vacío, y se diluyó con acetato de etilo. Se lavó esta dilución con una solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada y una solución de NaCl acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se purificó el concentrado usando cromatografía en columna (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/hexano=1/4) dando el compuesto del título 10,0 g (rendimiento de 86%).

(Etapa 2) Preparación de éster etílico del ácido 3-amino-2-hidroxibenzoico

- 45 Se añadió a una solución de 8,4 g (40 mmol) de éster etílico del ácido 2-hidroxi-3-nitrobenzoico de la etapa 1 en 100 ml de metanol, Pd/C al 5% 0,84 g, después de esto se relleno el reactor con gas hidrógeno, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió formato de amonio 0,5 g a la mezcla de reacción antes de rellenar con gas hidrógeno y se re-agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se eliminó el catalizador mediante filtración con Celite, seguido de concentración a vacío dando el compuesto del título 7,2 g (rendimiento de 99%).

(Etapa 3) Preparación de éster etílico del ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico

- 50 Se añadió a una solución de 3,6 g (20 mmol) de éster etílico de la etapa 2 en 30 ml de dimetilformamida, 5,5 g (40 mmol) de K_2CO_3 , seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió por goteo dibromoetano 1,9 ml (22 mmol) a la mezcla de reacción que se agitó luego durante 3 horas a reflujo. Se enfrió la

mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturada y una solución de NaCl saturada. Se secó el residuo resultante sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío dando 3,7 g del compuesto del título (rendimiento de 89%).

(Etapa 4) Preparación de ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico

- 5 Se añadió a una solución de 2,1 g (10 mmol) de éster etílico del ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico de la etapa 3 en una mezcla de 10 ml de tetrahidrofurano y 10 ml de agua destilada, 0,85 g (20 mmol) de hidróxido de litio monohidratado seguido de agitación a temperatura ambiente durante 8 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción a vacío se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con HCl 1 N y una solución de NaCl saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El residuo se concentró a vacío y se cristalizó en acetato de etilo/hexano obteniendo 1,6 g del compuesto del título (rendimiento de 89%).

(Etapa 5) Preparación de 4-(5-terc-butil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)bencenamina

- 15 Se añadieron a una solución de 3,6 g (20 mmol) de ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico de la etapa 4 en 50 ml dimetilformamida, 3,3 g (20 mmol) de 4-terc-butilbencen-1,2-diamina, 7 ml (40 mmol) de diisopropiltilamina y 11 g (30 mmol) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturada y una solución de NaCl saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio antes de ser concentrada a vacío. Se disolvió el residuo así obtenido en ácido acético/tolueno (45 ml/5 ml), se agitó a 70° C durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se disolvió el concentrado en acetato de etilo, se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturada y una solución de NaCl saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio antes de la concentración a vacío. Purificación por cromatografía en columna (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/hexano=1/1) dio 5,2 g del compuesto del título (rendimiento de 85%).

(Etapa 6) Preparación de 8-(6-terc-butil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-metoxipiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina

- 25 Se añadieron a una solución de 3,1 g (10 mmol) de 4-(5-terc-butil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)bencenamina en 10 ml de tolueno, 1,5 g (10 mmol) de 2-cloro-5-metoxipiridina, 0,1 g (0,5 mmol) de Pd(OAc)₂ y 0,5 g (0,8 mmol) de 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y 4,6 g (14 mmol) de Cs₂CO₃ seguido de agitación a 90° C durante 12 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, y se diluyó con acetato de etilo. Se lavó el producto así formado con una solución de bicarbonato de sodio saturada y una solución de NaCl saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/hexano=2/3) dando 3,5 g del compuesto del título (rendimiento de 85%).

- 35 RMN ¹H (MeOD-d₄) δ : 8,04(d,1H, J=3,0Hz), 7,79(dd, 2H, J=7,8, 1,5Hz), 7,67(d, 1H, J=1,7Hz), 7,56(d, 1H, J=8,6Hz), 7,38(m, 2H), 7,25(d, 1H, J=9,0Hz), 7,17(dd, 1H, J=8,1, 1,4Hz), 6,95(t, 1H, J=8,0Hz), 4,52(t, 2H, J=4,4Hz), 3,99(t, 2H, J=4,4Hz), 3,86(s, 3H), 1,41 (s, 9H)

Ejemplo 2: Preparación de (S)-(4-(5-metoxipiridin-2-il)-8-(6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)metanol

(Etapa 1) Preparación de éster metílico del ácido 2-((2-metoxietoxi)metoxi)-3-nitrobenzoico

- 40 Se añadieron a una solución de 9,9 g (50 mmol) de ácido 2-hidroxi-3-nitrobenzoico en 100 ml de dimetilformamida, 7,6 g (55 mmol) de K₂CO₃ y 6,3 ml (55 mmol) de clorometoxietoximetano seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró a vacío la mezcla de reacción resultante, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua destilada y una solución de NaCl saturada. Se secó el residuo sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida dando 14,0 g del compuesto del título (rendimiento de 98%).

(Etapa 2) Preparación de éster metílico del ácido 3-amino-2-((2-metoxietoxi)metoxi)benzoico

- 45 Se añadió a una solución de 5,0 g (17,5 mmol) de éster metílico de ácido 2-((2-metoxietoxi)metoxi)-3-nitrobenzoico de la etapa 1 en 50 ml de metanol, 0,5 g de Pd/C al 5%, y se llenó el reactor con gas hidrógeno, después de lo cual se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 horas. Se eliminó el catalizador mediante filtración con celite antes de concentrar la mezcla de reacción a vacío. Purificación por cromatografía en columna (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/hexano=1/1) dio 4,2 g del compuesto del título (rendimiento de 95%).

- 50 **(Etapa 3) Preparación de 2-((2-metoxietoxi)metoxi)-3-(5-metoxipiridin-2-ilamino)benzoato de metilo**

Se añadieron a una solución de 1,25 g (4,9 mmol) de éster metílico del ácido 3-amino-2-((2-metoxietoxi)metoxi)benzoico de la etapa 2 en 10 ml de 1,4-dioxano, 0,70 g (4,9 mmol) de 2-cloro-5-metoxipiridina, 0,11 g (0,49 mmol) de Pd(OAc)₂, 0,31 g (0,49 mmol) de 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y 3,85 g (9,8 mmol) de Cs₂CO₃, seguido de agitación a 90° C durante 12 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura

ambiente, se concentró a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturada y una solución de NaCl saturada. Después de secar sobre sulfato de magnesio y concentración a vacío, la purificación por cromatografía en columna (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/hexano=1/2) dio 1,2 g del compuesto del título (rendimiento de 68%).

5 **(Etapa 4) Preparación de 2-hidroxi-3-(5-metoxipiridin-2-ilamino)benzoato de metilo**

Se añadió a una solución de 1,0 g (2,8 mmol) de 2-[(2-metoxietoxi)metoxi]-3-(5-metoxipiridin-2-ilamino)benzoato de metilo de la etapa 3 en 20 ml de metanol 2 ml de HCl 6N HCl, seguido de agitación a 40° C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua destilada, y una solución de NaCl saturada. Después de secar sobre sulfato de magnesio y concentración a vacío, la purificación por cromatografía en columna (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/hexano=1/2) dio 0,70 g del compuesto del título (rendimiento de 90%).

15 **(Etapa 5) Preparación de 3-(5-metoxipiridin-2-ilamino)-2-(oxiran-2-ilmetoxi)benzoato de (R)-metilo**

Se añadieron a una solución de 0,91 g (3,3 mmol) de 2-hidroxi-3-(5-metoxipiridin-2-ilamino)benzoato de metilo de la etapa 4 en 10 ml de dimetilformamida, 1,0 g (4 mmol) de nosilato de (R)-glicidilo y 0,5 g (3,6 mmol) de K₂CO₃, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Se concentró la mezcla de reacción a vacío, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua destilada y una solución de NaCl saturada. Después de secar sobre sulfato de magnesio y concentración a vacío, la purificación por cromatografía en columna (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/hexano=1/2) dio 0,95 g del compuesto del título (rendimiento de 87%).

20 **(Etapa 6) Preparación de 3-(hidroximetil)-4-(5-metoxipiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxilato de (S)-metilo**

Se añadió a una solución de 0,53 g (1,6 mmol) de 3-(5-metoxipiridin-2-ilamino)-2-(oxiran-2-ilmetoxi)benzoato de (R)-metilo de la etapa 5 en 5 ml de dimetilformamida, 0,28 g (2,0 mmol) de K₂CO₃, seguido de agitación a 100° C durante 5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua destilada y una solución de NaCl saturada. Después de secar sobre sulfato de magnesio y concentración a vacío, la purificación por cromatografía en columna (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/hexano=1/1) dio 0,50 g del compuesto del título (rendimiento de 94%).

25 **(Etapa 7) Preparación de ácido (S)-3-(hidroximetil)-4-(5-metoxipiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico**

Se añadió por goteo a una solución de 3,6 g (11 mmol) de 3-(hidroximetil)-4-(5-metoxipiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxilato de (S)-metilo de la etapa 6 en 40 ml de metanol, 10 ml de NaCl 4N. Se sometió a reflujo la mezcla de reacción a 60° C durante 3 horas con agitación y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La neutralización con 40 ml de HCl 1 N dio el compuesto del título como un precipitado. Este se filtró, se lavó con agua destilada y se concentró a vacío. Producto: 2,6 g (rendimiento de 75%).

30 **(Etapa 8) Preparación de (S)-(4-(5-metoxipiridin-2-il)-8-(6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)metanol**

Se añadieron a una solución de 3,2 g (10 mmol) de ácido (S)-3-(hidroximetil)-4-(5-metoxipiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico de la etapa 7 en 50 ml de dimetilformamida, 1,9 g (11 mmol) de 4-(trifluorometil)bencen-1,2-diamina, 3,5 ml (20 mmol) de diisopropiltilamina y 5,7 g (15 mmol) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturada y una solución de NaCl saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se disolvió el concentrado en ácido acético/tolueno (90 ml/10 ml), se calentó a 75° C durante 4 horas con agitación, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se disolvió el concentrado en acetato de etilo, se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturada y una solución de NaCl saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. Purificación por cromatografía en columna (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/hexano=2/3) dio 4,1 g del compuesto del título (rendimiento de 82%).

RMN ¹H (MeOD-d₄) δ : 8,05(d, 1H, J=2,8Hz), 7,95(s, 1H), 7,79(dd, 2H, J=7,7, 1,5Hz), 7,54(d, 1H, J=8,4Hz), 7,40(dd, 1H, J=8,9, 3,0Hz), 7,34(d, 1H, J=8,9Hz), 7,17(dd, 1H, J=8,1, 1,4Hz), 6,97(t, 1H, J=8,0Hz), 4,85(d, 1H, J=10,9Hz), 4,31(m, 1H), 4,26(dd, 1H, J=10,9, 2,6Hz), 3,89-3,84(m, 4H), 3,68(dd, 1H, J=10,9, 8,0Hz)

45 **Ejemplo 3: Preparación de (S)-(8-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-metoxipiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)metanol**

Se repitió el mismo procedimiento que en la etapa 8 del ejemplo 2, con la excepción de usar 4,5-diclorobencen-1,2-diamina en lugar de 4-(trifluorometil)bencen-1,2-diamina, para preparar 4,0 g del compuesto del título (rendimiento de 87%).

RMN ¹H (MeOD-d4) δ : 8,05(d,1H, J=2,8Hz), 7,77(m, 3H), 7,41(dd, 1H, J=9,0, 2,9Hz), 7,34(d, 1H, J=8,9Hz), 7,16(dd, 1H, J=8,1, 1,3Hz), 6,96(t, 1H, J=7,9Hz), 4,84(d, 1H, J=10,9Hz), 4,31(m, 1H), 4,26(dd, 1H, J=10,8, 2,5Hz), 3,88-3,80(m, 4H), 3,67(dd, 1H, J=10,9, 8,0Hz)

5 **Ejemplo 4: Preparación de (S)-(4-(5-metoxipiridin-2-il)-8-(6-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)metanol**

Se repitió el mismo procedimiento que en la etapa 8 del ejemplo 2, con la excepción de usar 4-(trifluorometoxi)bencen-1,2-diamina en lugar de 4-(trifluorometil)bencen-1,2-diamina, para preparar 4,3 g del compuesto del título (rendimiento de 91%).

10 RMN ¹H (MeOD-d4) δ : 8,06(d,1H, J=2,9Hz), 7,77(dd, 1H, J=7,8, 1,5Hz), 7,69(d, 1H, J=8,8Hz), 7,55(s, 1H), 7,42(dd, 1H, J=9,0, 3,0Hz), 7,17(m, 2H), 6,97(t, 1H, J=8,0Hz), 4,84(dd, 1H, J=10,9, 1,4Hz), 4,31(m, 1H), 4,26(dd, 1H, J=10,9, 2,6Hz), 3,90-3,84(m, 4H), 3,68(dd, 1H, J=10,9, 8,1Hz)

15 **Ejemplo 5: Preparación de (S)-(8-(4-bromo-6-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-metoxipiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)metanol**

Se repitió el mismo procedimiento que en la etapa 8 del ejemplo 2, con la excepción de usar 3-bromo-5-(trifluorometoxi)bencen-1,2-diamina en lugar de 4-(trifluorometil)bencen-1,2-diamina, para preparar 5,2 g del compuesto del título (rendimiento de 94%).

15 RMN ¹H (MeOD-d4) δ : 8,05(d,1H, J=2,8Hz), 7,86(s a, 1H), 7,55(s, 1H), 7,42(dd, 2H, J=9,0, 2,9Hz), 7,34(d, 1H, J=8,9Hz), 7,18(dd, 1H, J=8,1, 1,4Hz), 6,97(t, 1H, J=8,0Hz), 4,82(d, 1H, J=10,7Hz), 4,34(m, 1H), 4,26(dd, 1H, J=10,9, 2,6Hz), 3,93-3,84(m, 4H), 3,68(dd, 1H, J=10,9, 8,0Hz)

20 **Ejemplo 6: Preparación de (S)-(8-(6-cloro-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-metoxipiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)metanol**

Se repitió el mismo procedimiento que en la etapa 8 del ejemplo 2, con la excepción de usar 4-cloro-5-fluorobencen-1,2-diamina en lugar de 4-(trifluorometil)bencen-1,2-diamina, para preparar 3,9 g del compuesto del título (rendimiento de 88%).

25 RMN ¹H (MeOD-d4) δ : 8,06(d,1H, J=2,9Hz), 7,75(dd, 1H, J=7,8, 1,4Hz), 7,70(d, 1H, J=6,7Hz), 7,47(d,1H, J=9,4Hz), 7,42(dd, 1H, J=9,0, 3,0Hz), 7,35(d,1H, J=8,9Hz), 7,16(dd, 1H, J=8,1, 1,5Hz), 6,96(t, 1H, J=8,0Hz), 4,84(dd, 1H, J=10,9, 1,4Hz), 4,31(m, 1H), 4,26(dd, 1H, J=10,9, 2,6Hz), 3,90-3,84(m, 4H), 3,68(dd, 1H, J=10,9, 8,1Hz)

30 **Ejemplo 7: Preparación de (S)-(8-(4-bromo-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-metoxipiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)metanol**

Se repitió el mismo procedimiento que en la etapa 8 del ejemplo 2, con la excepción de usar 3-bromo-5-(trifluorometil)bencen-1,2-diamina en lugar de 4-(trifluorometil)bencen-1,2-diamina, para preparar 4,0 g del compuesto del título (rendimiento de 75%).

35 RMN ¹H (MeOD-d4) δ : 8,05(d,1H, J=2,8Hz), 7,93(s, 1H), 7,71(s, 1H), 7,42(dd, 2H, J=9,0, 2,9Hz), 7,34(d, 1H, J=8,9Hz), 7,18(dd, 1H, J=8,1, 1,4Hz), 6,97(t, 1H, J=8,0Hz), 4,82(d, 1H, J=10,7Hz), 4,34(m, 1H), 4,26(dd, 1H, J=10,9, 2,6Hz), 3,93-3,84(m, 4H), 3,68(dd, 1H, J=10,9, 8,0Hz)

40 **Ejemplo 8: Preparación de (S)-(8-(4-cloro-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-metoxipiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)metanol**

Se repitió el mismo procedimiento que en la etapa 8 del ejemplo 2, con la excepción de usar 3-cloro-5-(trifluorometil)bencen-1,2-diamina en lugar de 4-(trifluorometil)bencen-1,2-diamina, para preparar 4,3 g del compuesto del título (rendimiento de 88%).

40 RMN ¹H (MeOD-d4) δ : 8,05(d,1H, J=2,8Hz), 7,90(s, 2H), 7,67(m, 1H), 7,42(dd, 1H, J=9,0, 2,9Hz), 7,34(d, 1H, J=8,9Hz), 7,18(dd, 1H, J=8,1, 1,4Hz), 6,97(t, 1H, J=8,0Hz), 4,82(d, 1H, J=10,7Hz), 4,34(m, 1H), 4,26(dd, 1H, J=10,9, 2,6Hz), 3,93-3,84(m, 4H), 3,68(dd, 1H, J=10,9, 8,0Hz)

45 **Ejemplo 9: Preparación de (S)-(8-(4,6-dibromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-metoxipiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)metanol**

Se repitió el mismo procedimiento que en la etapa 8 del ejemplo 2, con la excepción de usar 3,5-dibromobencen-1,2-diamina en lugar de 4-(trifluorometil)bencen-1,2-diamina, para preparar 4,6 g del compuesto del título (rendimiento de 84%).

RMN ¹H (MeOD-d4) δ : 8,05(d,1H, J=2,8Hz), 7,80(m, 2H), 7,58(m, 1H), 7,42(dd, 1H, J=9,0, 2,9Hz), 7,34(d, 1H,

J=8,9Hz), 7,18(dd, 1H, J=8,1, 1,4Hz), 6,97(t, 1H, J=8,0Hz), 4,82(d, 1H, J=10,7Hz), 4,34(m, 1H), 4,26(dd, 1H, J=10,9, 2,6Hz), 3,93-3,84(m, 4H), 3,68(dd, 1H, J=10,9, 8,0Hz)

Ejemplo experimental 1: Efecto inhibitorio en influjo de calcio mediante un receptor vanilloide

5 Con el fin de confirmar las actividades antagonistas de los compuestos de la invención, se estudiaron los efectos inhibitorios de los compuestos en el influjo de calcio como sigue.

1) Cultivo celular

La línea celular hVR-1-HEK293 es una cepa 239 Tet-on de células del riñón embrionarias humanas (HEK) transformada con un gen vanilloide-1 humano (pTRE2hyg-hVR-1 7.8kb). La línea celular puede modular la expresión de TRPV1, en función de si está presente o no doxiciclina, un derivado de tetraciclina.

10 Con el fin de elucidar el efecto inhibitorio en el influjo de calcio, se indujo la expresión de TRPV1 mediante cultivo de la línea celular hVR-1-HEK293 en un medio que contiene doxiciclina durante 2 días.

15 De forma específica, se cultivaron células hVR-1-HEK293 en un matraz T75 hasta aproximadamente 80% de confluencia, se retiraron del matraz mediante tratamiento con solución de tripsina, y luego se recogieron por centrifugación. Se suspendieron las células en un medio que contiene 1 µg/ml de doxiciclina, y se diluyó la suspensión resultante hasta una concentración de 2~4×10⁵ células/ml. Se dispuso 100 µl de la suspensión de células en cada pocillo de una placa negra de 96 pocillos. Se cultivaron las células en incubador con CO₂ al 5% a 37° C durante 2 días, y se usaron para el siguiente procedimiento.

2) Preparación de muestras de compuesto

20 Los compuestos, preparados en los ejemplos 1 a 9 de la presente invención, se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) para obtener muestras de compuesto.

3) Medida de influjo de calcio

25 Se cultivaron las células preparadas en 1) anteriormente a 37° C durante 90 minutos en una solución que contiene Fluo-3/AM, un tinte fluorescente, como un indicador de calcio de modo que el tinte fluorescente se permeó en las células. Se lavaron luego las células tres veces con D-PBS (solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco) que contienen HEPES 10 mM (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico) para eliminar el tinte fluorescente residual. Se añadió 193 ml de D-PBS a cada pocillo, seguido de adición de diversas concentraciones (0,015 ~ 2000 nM) de los compuestos. Con el fin de estimular el influjo de calcio mediante un receptor vanilloide se trataron las células con capsaicina 1 µM. Se midió el efecto inhibitorio de diversas concentraciones (0,015 ~ 2000 nM) de compuestos en el influjo intracelular de calcio mediante uso de un fluorímetro. Se usó cantidades equivalentes de (R)-1-(2-bromofenil)-3-(1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)urea (también denominado SB-705498) como un grupo de control. Se introdujeron los datos obtenidos en la ecuación de Hill representada con la siguiente fórmula I y se analizaron los valores:

[Fórmula 1]

35
$$\text{Influjo de calcio intracelular} = \frac{\text{intensidad fluorescente del grupo experimental} - \text{intensidad fluorescente de fondo}}{\text{intensidad fluorescente de control positivo} - \text{intensidad fluorescente de fondo}} \times 100$$

Se evaluaron las actividades inhibitorias a partir de valores de influjo de calcio intracelular obtenidos de acuerdo con los siguientes criterios. Se muestran los resultados en la tabla 1 siguiente.

- : CI₅₀ > 1000nM; + : CI₅₀ = 501 ~ 1000nM; ++ : CI₅₀ = 101 ~ 500nM; +++ : CI₅₀ = 20 ~ 100nM; ++++ : CI₅₀ < 20nM
Table 1

40 [Tabla 1]

Ejemplo	A.I.*	Ejemplo	A.I.
1	++	2	+++
3	+++	4	+++
5	++++	6	+++
7	++	8	+++
9	++		
*A.I.: actividad inhibitoria			

Como se muestra en la tabla 1, los compuestos de la presente invención mostraron CI₅₀ que varía de 10 nM a 100

nM. Por el contrario, el grupo de control administrado con SB-705498 mostró CI_{50} que varía de 100 nM a 150 nM. Estos resultados demuestran que los compuestos de la presente invención presentan excelentes actividades inhibitorias sobre el influjo de calcio.

Ejemplo experimental 2: Efecto sobre el dolor

5 Con el fin de evaluar el efecto sobre el dolor de los compuestos preparados en los ejemplos 1 a 9, se verificaron comportamientos tales como torsión o retorcimiento del cuerpo resultante del dolor mediante experimento de retorcimiento inducido por fenil-p-quinona (PBQ) usando ratones.

Se usaron ratones macho ICR de 5 semanas de edad como animales experimentales y PBQ (0,02%) como un estimulador químico. Se usaron las suspensiones de 20 mg de los compuestos de la presente invención y un excipiente tal como Na-CMC (carboximetilcelulosa sódica) en 10 ml de solución salina como compuestos de ensayo. Los compuestos de ensayo se administraron por vía oral a ratones y después de 1 hora se administró por vía intraperitoneal PBQ en una cantidad de 10 ml por kg de peso corporal. Se midió el número de retorcimientos de cada ratón durante 10 minutos partiendo de 5 minutos tras la administración, y se verificó el efecto analgésico mediante recuento del número reducido en comparación con el grupo de control administrado con solo excipiente y se calcula la tasa inhibitoria en % de acuerdo con la siguiente fórmula 2. También se administraron cantidades equivalentes de SB-705498 como un compuesto de referencia para la comparación del efecto en el dolor entre SB-705498 y los compuestos de la presente invención.

[Fórmula 2]

20
$$\% \text{ de tasa de inhibición} = \frac{\text{n}^\circ \text{ retorcimientos del grupo de control} - \text{n}^\circ \text{ de retorcimientos del grupo de ensayo}}{\text{n}^\circ \text{ de retorcimientos del grupo de control}} \times 100$$

Se evaluó la actividad inhibitoria a partir de la tasa de inhibición en %, de acuerdo con los siguientes parámetros.

+ : <20%; ++ : 20~50%; +++ : 51-80%; ++++ : >80% Tabla 2

[Tabla 2]

Ejemplo	A.I.*	Ejemplo	A.I.
1	++	2	++
3	++	4	++
5	+++	6	+++
7	++	8	+++
9	++		
*A.I.: actividad inhibitoria			

25 Como se puede apreciar de la tabla 2, la mayor parte de los compuestos de la presente invención mostraron tasas de inhibición que varían de 30% a 80%. Por el contrario, el grupo de compuesto de referencia mostró <20%(+). Estos resultados demuestran que los compuestos de la presente invención presentan excelentes actividades analgésicas.

Ejemplo experimental 3: Ensayo para cambio de temperatura corporal

30 Con el conocimiento de que algunos antagonistas de TRPV1 muestra los efectos secundarios de aumentar la temperatura corporal (Gavva y col., 2008, Pain, 136, 202-210), se midieron los cambios en la temperatura corporal asociados con los compuestos preparados en los ejemplos de la presente invención.

Se usaron para esta evaluación ratas SD de 7 semanas de edad (ratas Sprague-Dawley). Cada uno de los compuestos de los ejemplos se administró por vía oral a una dosis de 10 ml/kg por compulsión. Antes de la administración se suspendieron los compuestos junto con el excipiente Na-CMC (carboximetilcelulosa sódica), en 10 ml de solución salina. Se midieron las temperaturas del recto de las ratas durante 1 hora e inmediatamente (0 horas) antes de la administración, y a los 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas y 8 horas tras administración usando un termómetro (Shibaura Electronic Corporation, TD-300). Se expresaron los datos como valores medios \pm 6S.E.M. Se analizaron los datos estadísticos mediante ANOVA de una vía, y se analizó la significancia estadística en comparación con el control tratado con excipiente usando ensayo t de Dunnett. Los resultados se resumen en la tabla 3, a continuación. Entre tanto, se usó N-(4-(6-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (en adelante designado como "AMG-517") a una dosis de 3 mg/kg, como un control positivo.

Tabla 3

[Tabla 3]

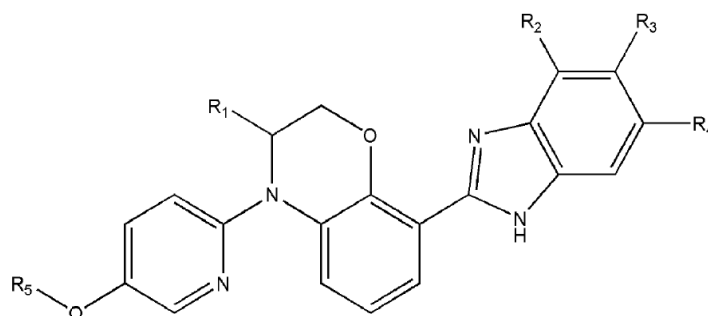
Ejemplo	Cambio en temp corporal	Ejemplo	Cambio en temp corporal
1	+/-	2	+
3	+/-	4	+/-
5	+	6	+/-
7	+	8	+/-
9	+		
Se llevó a cabo la evaluación de acuerdo con los siguientes parámetros: +/- :6<0,5°C+:0,5~1,0°C++:1,1~1,5°C+++>1,5°C			

- 5 Cuando se administran en cantidades farmacéuticamente efectivas, como es evidente a partir de los datos de la tabla 3, los compuestos de acuerdo con la presente invención no provocan un cambio en la temperatura del cuerpo. Por el contrario, el control positivo al que se administró AMG-517 a una dosis de 3 mg/kg que fue incluso inferior a la de los compuestos de la presente invención, se encontró que aumenta la temperatura corporal en 1,06° C. Estos datos demuestran que los compuestos de acuerdo con la presente invención son seguros para el cuerpo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, representado por la siguiente fórmula química 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula química 1]



5

en la que

R₁ es hidrógeno o hidroxialquilo C₁₋₃;

R₂ es hidrógeno o halógeno;

R₃ es hidrógeno o halógeno;

10 R₄ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₃ o haloalcoxi C₁₋₃; y

R₅ es alquilo C₁₋₄.

2. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₁ es hidrógeno o hidroximetilo.

3. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

15 R₂ y R₃ son cada uno hidrógeno; y

R₄ es alquilo C₁₋₄ o haloalcoxi C₁₋₃.

4. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

R₂ es hidrógeno; y

R₃ y R₄ son cada uno halógeno.

- 20 5. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

R₂ es halógeno,

R₃ es hidrógeno, y

R₄ es halógeno, haloalquilo C₁₋₃ o haloalcoxi C₁₋₃.

- 25 6. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₂ es hidrógeno, Br o Cl.

7. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₃ es hidrógeno, F o Cl.

8. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₄ es Br, Cl, C(CH₃)₃, CF₃ o OCF₃.

- 30 9. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₅ es metilo.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona del grupo que consiste en:

1)8-(6-terc-butil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-metoxipiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina,

2)(S)-(4-(5-metoxipiridin-2-il)-8-(6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)metanol,

3)(S)-(8-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-metoxipiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)metanol,

5 4)(S)-(4-(5-metoxipiridin-2-il)-8-(6-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)metanol,

5)(S)-(8-(4-bromo-6-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-metoxipiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)metanol,

10 6)(S)-(8-(6-cloro-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-metoxipiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)metanol,

7)(S)-(8-(4-bromo-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-metoxipiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)metanol,

8)(S)-(8-(4-cloro-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-metoxipiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)metanol, y

15 9)(S)-(8-(4,6-dibromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-metoxipiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)metanol.

11. Una composición farmacéutica para uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con actividad antagonista del receptor vanilloide 1, que comprende como un principio activo el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la enfermedad asociada con actividad antagonista del receptor vanilloide 1 se selecciona de un grupo que consiste en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor post-operatorio, migrañas, artralgia, neuropatía, lesión de nervio; neuropatía diabética, enfermedad neurológica, neurodermatitis, apoplejías, hipersensibilidad de la vejiga, obesidad, síndrome de intestino irritable, tos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glaucoma, quemaduras, psoriasis, comezón, vómitos, irritación de la piel, ojos o membranas de la mucosa, esofagitis de reflujo, úlceras gastro-duodenales, y enfermedades inflamatorias, y combinaciones de las mismas.

12. Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.