

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 795**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61P 17/00** (2006.01)

**A61P 13/00** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.01.2008 PCT/FR2008/000055**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2008 WO08107544**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.01.2008 E 08761774 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 2125787**

54 Título: **Derivados de N-(heteroaril)-1-heteroaril-1H-indol-2-carboxamidas, su preparación y su aplicación en terapéutica**

30 Prioridad:

**19.01.2007 FR 0700357**

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

**17.07.2017**

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)  
54, rue La Boétie  
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**DUBOIS, LAURENT;  
EVANNO, YANNICK;  
MALANDA, ANDRÉ y  
MALOIZEL, CHRISTIAN**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 624 795 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Derivados de *N*-(heteroaril)-1-heteroaril-1*H*-indol-2-carboxamidas, su preparación y su aplicación en terapéutica

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

10 Se conoce por los documentos FR 2874015 y WO 2007/010144 unos derivados de *N*-(1*H*-indolil)-1*H*-indol-2-carboxamidas y de *N*-(heteroaril)-1-heteroarilalquil-1*H*-indol-2-carboxamidas que presentan una actividad antagonista *in vitro* e *in vivo* para los receptores de tipo TRPV1 (o VR1).

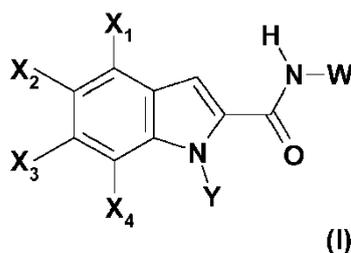
Las solicitudes de patente US 2005/0165049, WO 2004/072069 y WO 03/068749 enseñan también unos derivados carboxamidas útiles como antagonistas de los receptores vaniloides.

15 Un primer objeto de la invención se refiere a los compuestos que responden a la fórmula general (I) siguiente.

Otro objeto de la invención se refiere a unos procedimientos de preparación de los compuestos de la fórmula general (I).

20 Otro objeto de la invención se refiere a la utilización de los compuestos de la fórmula general (I), en particular en medicamentos o en composiciones farmacéuticas.

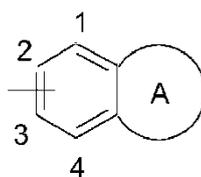
Los compuestos de la invención responden a la fórmula general (I):



25 en la que

30  $X_1, X_2, X_3, X_4$  representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o de halógeno;

$W$  representa un grupo bicíclico fusionado de fórmula:



35 enlazado al átomo de nitrógeno por las posiciones 1, 2, 3 o 4;

y  $W$  se selecciona entre los grupos bencimidazolilo y indolilo;

40 estando el o los átomos de carbono de  $A$  eventualmente sustituidos con uno o varios grupos alquilo de  $C_1-C_6$ ;

estando el o los átomos de nitrógeno de  $A$  eventualmente sustituidos con  $R_7$ , representando  $R_7$  un grupo alquilo de  $C_1-C_6$ ;

45  $Y$  representa un piridinilo eventualmente sustituido con uno o varios grupos alquilo de  $C_1-C_6$  en estado de base o de sal de adición a un ácido, así como en estado de hidrato o de solvato.

En los compuestos de fórmula general (I), el o los átomos de nitrógeno del heterociclo  $A$  o del heteroarilo  $Y$  pueden estar en forma oxidada (N-óxido).

50 Entre los compuestos de la fórmula general (I) objetos de la invención, un primer subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los cuales:

$W$  se selecciona entre los grupos bencimidazol-5-ilo y indol-5-ilo; y/o

estando el o los átomos de carbono de A eventualmente sustituidos con uno o varios grupos alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, más particularmente un metilo; y/o

5 estando el o los átomos de nitrógeno de A eventualmente sustituidos con R<sub>7</sub>, representando R<sub>7</sub> un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, más particularmente un metilo.

La presente solicitud describe también los compuestos de la fórmula general (I) para los cuales: X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub> representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-alquileo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalcoxilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, nitro, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, tioalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -S(O)-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, NR<sub>3</sub>COR<sub>4</sub>, NR<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>.

Entre los compuestos de la fórmula general (I) objetos de la invención, un segundo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los cuales:

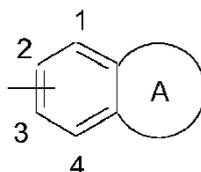
X<sub>1</sub>, X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> representan un átomo de hidrógeno.

Entre los compuestos de la fórmula general (I) objetos de la invención, un tercer subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los cuales:

X<sub>1</sub>, X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> representan un átomo de hidrógeno y X<sub>2</sub> representa un átomo de halógeno, más particularmente de flúor.

La solicitud describe también los compuestos de la fórmula general (I) para los cuales:

W representa un grupo bicíclico fusionado de fórmula:



30 enlazado al átomo de nitrógeno por las posiciones 1, 2, 3 o 4;

y W se selecciona entre los grupos indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzotiofenilo, dihidrobenzotiofenilo, benzoxazolilo, dihidrobenzoxazolilo, isobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, bencimidazolilo, dihidrobencimidazolilo, indazolilo, benzotiazolilo, isobenzotiazolilo, dihidroisobenzotiazolilo, benzotriazolilo, quinoleinilo, dihidroquinoleinilo, tetrahydroquinoleinilo, isoquinoleinilo, dihidroisoquinoleinilo, tetrahydroisoquinoleinilo, benzoxazinilo, dihidrobenzoxazinilo, benzotiazinilo, dihidrobenzotiazinilo, cinolinilo, quinazolinilo, dihidroquinazolinilo, tetrahydroquinazolinilo, quinoxalinilo, dihidroquinoxalinilo, tetrahydroquinoxalinilo, ftalazinilo, dihidroftalazinilo, tetrahydroftalazinilo, tetrahydrobenz[b]azepinilo, tetrahydrobenz[c]azepinilo, tetrahydrobenz[d]azepinilo, tetrahydrobenzo[1,4-b]diazepinilo, tetrahydrobenzo[1,4-e]diazepinilo, tetrahydrobenzo[1,4-b]oxazepinilo, tetrahydrobenzo[1,4-b]tiazepinilo;

estando el o los átomos de carbono y/o de nitrógeno de dicho grupo W eventualmente sustituidos como se define en la fórmula general (I).

45 Entre los compuestos de la fórmula general (I) objetos de la invención, un cuarto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los cuales:

W representa un grupo indolilo; estando el o los átomos de carbono y/o de nitrógeno de dicho grupo W eventualmente sustituidos como se define en la fórmula general (I).

Entre los compuestos de la fórmula general (I) objetos de la invención, un quinto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los cuales:

Y representa un piridinilo eventualmente sustituido por un metilo.

Los compuestos para los cuales al mismo tiempo X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, W y Y son tales como se han definido en los subgrupos de compuestos anteriores, forman un sexto subgrupo.

En el ámbito de la presente invención, se entiende por:

60

- C<sub>1</sub>-C<sub>z</sub> en el que t y z pueden tomar los valores de 1 a 7, una cadena carbonada que puede tener de t a z átomos de carbono, por ejemplo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> una cadena carbonada que puede tener de 1 a 3 átomos de carbono;

5 - un alquilo: un grupo alifático saturado lineal o ramificado. A título de ejemplos, se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terciobutilo, pentilo, etc.;

10 - un alquileo: un grupo alquilo divalente saturado, lineal o ramificado, por ejemplo un grupo alquileo de C<sub>1-3</sub> representa una cadena carbonada divalente de 1 a 3 átomos de carbono, lineal o ramificada, más particularmente un metileno, etileno, 1-metiletileno, propileno;

- un alquilenoxi: un alquileo que comprende un átomo de oxígeno;

15 - un cicloalquilo: un grupo carbonado cíclico. A título de ejemplos, se pueden citar los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.;

- un fluoroalquilo: un grupo alquilo del cual uno o varios átomos de hidrógeno se han sustituido con un átomo de flúor;

20 - un alcoxilo: un radical -O-alquilo en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente;

- un cicloalcoxilo: un radical -O-cicloalquilo en el que el grupo cicloalquilo es tal como se ha definido anteriormente;

25 - un fluoroalcoxilo: un grupo alcoxilo del cual uno o varios átomos de hidrógeno se han sustituido con un átomo de flúor;

- un tioalquilo: un radical -S-alquilo en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente;

30 - un tiofluoroalquilo: un grupo tioalquilo del cual uno o varios átomos de hidrógeno se han sustituido con un átomo de fluor;

- un arilo: un grupo aromático cíclico que comprende entre 6 y 10 átomos de carbono. A título de ejemplos de grupos arilo, se pueden citar los grupos fenilo o naftilo;

35 - un heterociclo: un grupo aromático, parcialmente insaturado o saturado de 5 a 12 miembros, que comprende de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre O, S o N.

40 A título de ejemplos de heterociclo, se pueden citar los grupos azetidino, pirrolidino, piperidino, azepino, morfolino, tiomorfolino, piperazino, homopiperazino, dihidro-oxazolilo, dihidrotiazolilo, dihidroimidazolilo, dihidropirrolilo o tetrahidropiridinilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, furanilo, tiofenilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazol, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo.

- un heteroarilo: un grupo heterocíclico mono-, bi- o tricíclico aromático de 5 a 14 miembros que contiene de 1 a 8 heteroátomos seleccionados entre O, S o N.

45 A título de ejemplos de heteroarilo monocíclico, se pueden citar los grupos imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, furanilo, tiofenilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazol, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo.

50 A título de ejemplos de heteroarilo bicíclico, se pueden citar los grupos indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotiazolilo, isobenzofuranilo, isobenzotiazolilo, isoquinoleinilo, pirrolo[2,3-c]piridinilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[3,2-b]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, quinoleinilo, isoquinoleinilo, cinolinilo, quinazolinilo o quinoxalinilo.

55 A título de ejemplos de heteroarilo tricíclico, se pueden citar los grupos pirido[1,2-a]bencimidazolilo, tiazolo[1,2-a]bencimidazolilo o imidazo[1,2-a]bencimidazolilo;

- un átomo de halógeno: un flúor, un cloro, un bromo o un yodo;

60 - "oxo" significa "=O";

- "tio" significa "=S".

65 Los compuestos de fórmula (I) pueden comprender uno o varios átomos de carbono asimétricos. Pueden por lo tanto existir en forma de enantiómeros o de diaestereoisómeros. Estos enantiómeros, diaestereoisómeros, así como sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, pertenecen a la invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en estado de bases o de sales de adición con ácidos. Tales sales de adición pertenecen a la invención.

5 Estas sales se preparan ventajosamente con unos ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo, para la purificación o el aislamiento de los compuestos de la fórmula (I) también pertenecen a la invención.

10 Los compuestos de la fórmula general (I) pueden encontrarse en forma de hidratos o de solvatos, a saber en forma de asociaciones o de combinaciones con una o varias moléculas de agua o con un disolvente. Tales hidratos y solvatos también pertenecen a la invención.

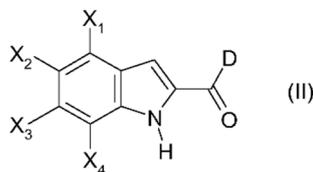
15 A continuación, se entiende por grupo saliente, un grupo que puede ser fácilmente escindido de una molécula por ruptura de un enlace heterolítico, con salida de un par electrónico. Este grupo puede así, por ejemplo, ser reemplazado fácilmente por otro grupo durante una reacción de sustitución. Tales grupos salientes son, por ejemplo, los halógenos o un grupo hidroxilo activado tal como un metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, triflato, acetato, etc. Unos ejemplos de grupos salientes así como unas referencias para su preparación se dan en "Advances in Organic Chemistry", J. March, 5ª edición, Wiley Interscience, 2001.

20 Conforme a la invención, se pueden preparar los compuestos de la fórmula general (I) según el procedimiento ilustrado por el esquema 1 siguiente.

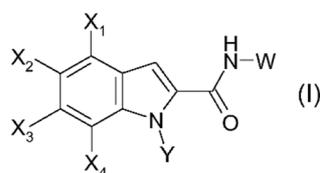
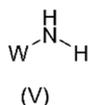
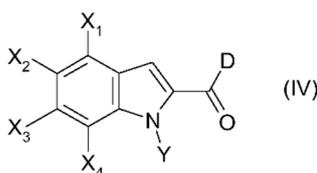
25 Según el esquema 1, los compuestos de la fórmula general (IV) se pueden obtener por reacción de un compuesto de la fórmula general (II) en la que  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$  son tales como se definen en la fórmula general (I) y D representa un grupo alcoxilo de  $C_1$ - $C_6$ , con un compuesto de fórmula general (III), en la que Y es tal como se ha definido en la fórmula general (I) y GP representa un grupo saliente o GP representa un grupo hidroxilo. La reacción se puede realizar en presencia de una base tal como el carbonato de potasio o trifosfato de potasio, preferentemente en presencia de una cantidad catalítica de una sal metálica tal como el yoduro de cobre y de un aditivo tal como el 1,2-dimetilaminociclohexano (Buchwald S.L., J. Org. Chem. 2004, 69, 5578 - 5587).

30 El compuesto de la fórmula general (I) se obtiene después por reacción de un compuesto de la fórmula general (IV), tal como se ha obtenido antes, con un amiduro del compuesto de la fórmula general (V), en la que W es tal como se define en la fórmula general (I), en reflujo de un disolvente tal como el tolueno. El amiduro del compuesto de la fórmula general (V) se prepara por acción previa del trimetilaluminio sobre las aminas de la fórmula general (V).

Esquema 1



D = alcoxilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-



- 5 Los compuestos de las fórmulas generales (I), (II) y (IV), en las que X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y/o X<sub>4</sub>, representan un grupo ciano o un arilo, se pueden obtener por una reacción de acoplamiento, catalizado por un metal tal como el paladio, realizada sobre los compuestos de las fórmulas generales (I), (II) y (IV) correspondientes, en las que X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y/o X<sub>4</sub>, representan un grupo saliente, por ejemplo un bromo, según unos métodos descritos en la bibliografía o que son conocidos por el experto en la materia.
- 10 Los compuestos de las fórmulas generales (I), (II) y (IV), en las que X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y/o X<sub>4</sub>, representan un grupo C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, se pueden obtener a partir de los compuestos de las fórmulas generales (I), (II) y (IV) correspondientes, en las que X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y/o X<sub>4</sub>, representan un grupo ciano, según unos métodos descritos en la bibliografía o conocidos por el experto en la materia.
- 15 Los compuestos de las fórmulas generales (I), (II) y (IV), en las que X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y/o X<sub>4</sub>, representan un grupo -S(O)-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -S(O)<sub>2</sub>-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, se pueden obtener por oxidación de los compuestos de las fórmulas generales (I), (II) y (IV) correspondientes, en las que X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y/o X<sub>4</sub>, representan un grupo tioalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, según unos métodos descritos en la bibliografía o conocidos por el experto en la materia. Los compuestos de las fórmulas generales (I), (II) y (IV), en las que X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y/o X<sub>4</sub>, representan un grupo NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, NR<sub>3</sub>COR<sub>4</sub> o NR<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, se pueden obtener a partir de los compuestos de las fórmulas generales (I), (II) y (IV) correspondientes, en las que
- 20 X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, y/o X<sub>4</sub>, representan un grupo nitro, por ejemplo por reducción, después acilación o sulfonilación, según unos métodos descritos en la bibliografía o conocidos por el experto en la materia.
- 25 Los compuestos de las fórmulas generales (I), (II) y (IV), en las que X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y/o X<sub>4</sub>, representan un grupo NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, NR<sub>3</sub>COR<sub>4</sub> o NR<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, se pueden obtener a partir de los compuestos de las fórmulas generales (I), (II) y (IV) correspondientes, en las que X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, y/o X<sub>4</sub>, representan, por ejemplo, un átomo de bromo por reacción de acoplamiento respectivamente con una amida, una amida o una sulfonamida en presencia de una base, de una fosfina y de un catalizador a base de paladio, según unos métodos descritos en la bibliografía o conocidos por el experto en la materia.
- 30 Los compuestos de las fórmulas generales (I), (II) y (IV), en las que X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y/o X<sub>4</sub>, representan un grupo SO<sub>2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> se pueden obtener por un método análogo al descrito en Pharmazie 1990, 45, 346, o según unos métodos descritos en la bibliografía o conocidos por el experto en la materia.

Los compuestos de la fórmula general (I), en la que R<sub>7</sub> representa un átomo de hidrógeno, se pueden obtener a partir de los compuestos de la fórmula general (I) en la que, por ejemplo, R<sub>7</sub> representa un grupo fenilmetilo, por hidrogenación catalizada, por el paladio por ejemplo, o por cualquier método descrito en la bibliografía o conocido por el experto en la materia.

5 En lo anterior:

10 - los compuestos de la fórmula general (II) están disponibles en el comercio o se preparan según numerosos procedimientos descritos en la bibliografía (D. Knittel Synthesis 1985, 2, 186; T.M. Williams J. Med. Chem. 1993, 36 (9), 1291; documento JP2001151771A2 por ejemplo);

- los compuestos de la fórmula (III) están disponibles en el comercio o son accesibles utilizando unos métodos conocidos por el experto en la materia;

15 - los compuestos (V) y los otros reactivos, cuando su modo de preparación no se describe, están disponibles en el comercio o descritos en la bibliografía (documentos WO03049702, WO03068749 por ejemplo).

20 El ejemplo siguiente describe la preparación de un compuesto conforme a la invención. Este ejemplo no es limitativo y sólo ilustra la presente invención. Los números de los compuestos ejemplificados se refieren a los dados en la tabla 1. Los microanálisis elementales, los análisis LC-MS (cromatografía líquida acoplada con espectrometría de masa) los espectros I.R. y/o R.M.N. confirman las estructuras de los compuestos obtenidos.

Ejemplo 1 (compuesto nº 10)

25 ***N*-(1,2-dimetil-1*H*-bencimidazol-5-il)-5-fluoro-1-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-1*H*-indol-2-carboxamida**

**1.1 5-fluoro-1-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo**

30 Se añaden, en un tubo a presión, 4,35 g (21 mmoles) de 5-fluoro-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo, 4,29 g (23,1 mmoles) de 2-bromo-4,6-dimetilpiridina, 9,36 g (44,1 mmoles) de trifosfato de potasio, 0,66 ml (4,2 mmoles) de 1,2-dimetilaminociclohexano, 0,2 g (1,05 mmol) de yoduro de cobre y 21 ml de tolueno seco. Se cierra el tubo y se agita la mezcla de reacción durante 5 días a 110°C. Después de este tiempo de mezcla, se vierte sobre una solución de 100 ml de agua y el pH del medio se ajusta a pH 5 por adición de ácido acético. Se añaden 100 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se separa, se lava sucesivamente con 50 ml de agua, 50 ml de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio, después se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía preparativa (eluyente: diclorometano - acetato de etilo). Se obtienen 5,56 g de producto esperado que se utiliza tal cual a continuación en la síntesis.

40 **1.2 *N*-(1,2-dimetil-1*H*-bencimidazol-5-il)-5-fluoro-1-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-1*H*-indol-2-carboxamida (compuesto nº 10)**

45 Se añade bajo argón, a una solución de 0,34 g (2,11 mmoles) de 5-amino-1,2-dimetil-1*H*-bencimidazol (WO2002059110) en 19,2 ml de tolueno seco, 1,54 ml de trimetilaluminio (2M en el tolueno). Después de 15 minutos de agitación a 50°C, se añade 0,6 g (1,92 mmol) de 5-fluoro-1-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo, obtenido en la etapa 1.1. Se lleva la mezcla de reacción a reflujo durante 4 h después se agita a temperatura ambiente toda la noche. Se vierte sobre 150 g de hilo y 70 ml de acetato de etilo. Se separa la fase acuosa que se extrae dos veces 30 ml de acetato de etilo. Se juntan las fases orgánicas, se lavan con sucesivamente 50 ml de sosa 1 N, dos veces con 50 ml de agua y después una vez con 50 ml de una solución saturada de cloruro de sodio. Las fases orgánicas finalmente se secan sobre sulfato de sodio, filtradas y después se concentran bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía preparativa (eluyente: diclorometano - metanol). Se obtienen 0,71 g de un sólido que se seca bajo presión reducida.

PF: 130 - 140°C

55 R.M.N. <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 2,4 (s, 3H); 2,57 (s, 3H); 2,58 (s, 3H); 3,71 (s, 3H); 7,15 (m, 7H); 7,6 (m, 2H); 8,7 (s, 1 H intercambiable).

Se han preparado los compuestos siguientes mediante un método similar al descrito en el ejemplo 1:

60 ***N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5-fluoro-1-(piridin-4-il)-1*H*-indol-2-carboxamida (compuesto nº1)**

R.M.N. <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 3,70 (s, 3H); 6,33 (d, 1 H); 6,99 (m, 2H); 7,18 (m, 4H); 7,32 (m, 3H); 7,78 (s, 1 H); 7,89 (s, 1 H); 8,70 (s, 2H).

65 - ***N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5-fluoro-1-(piridin-3-il)-1*H*-indol-2-carboxamida (compuesto nº2)**

R.M.N.  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3,79 (s, 3H); 6,41 (d, 1 H); 7,09 (m, 3H); 7,21 (m, 3H); 7,42 (m, 2H); 7,82 (m, 3H); 8,7 (s, 2H).

- *N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5-fluoro-1-(piridin-2-il)-1*H*-indol-2-carboxamida (**compuesto n°3**)

5 R.M.N.  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO } D_6$ ),  $\delta$  (ppm): 3,73 (s, 3H); 6,31 (d, 1H); 7,12 (txd, 1H); 7,29 (d, 1H); 7,48 (m, 7H); 7,89 (s, 1 H); 7,98 (txd, 1 H); 8,52 (m, 1 H); 10,41 (s, 1H).

- *N*-(1,2-dimetil-1*H*-bencimidazol-5-il)-5-fluoro-1-(piridin-4-il)-1*H*-indol-2-carboxamida (**compuesto n°4**)

10 R.M.N.  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO } D_6$ ),  $\delta$  (ppm): 2,50 (s, 3H); 3,72 (s, 3H); 7,19 (txd, 1H); 7,38 (m, 2H); 7,51 (m, 4H); 7,62 (d, 1 H); 7,88 (s, 1 H); 8,20 (d, 2H); 10,51 (s, 1 H).

- *N*-(1,2-dimetil-1*H*-bencimidazol-5-il)-5-fluoro-1-(piridin-2-il)-1*H*-indol-2-carboxamida (**compuesto n°5**)

15 R.M.N.  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO } D_6$ ),  $\delta$  (ppm): 2,50 (s, 3H); 3,70 (s, 3H); 7,11 (txd, 1 H); 7,45 (m, 7H); 7,84 (d, 1 H); 8,02 (txd, 1 H); 8,55 (d, 1 H); 10,49 (s, 1 H).

- *N*-(1,2-dimetil-1*H*-bencimidazol-5-il)-5-fluoro-1-(piridin-3-il)-1*H*-indol-2-carboxamida (**compuesto n°6**)

20 R.M.N.  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 2,55 (s, 3H); 3,72 (s, 3H); 7,05 (m, 2H); 7,21 (m, 2H); 7,41 (m, 2H); 7,60 (m, 2H); 7,80 (m, 1 H); 8,02 (s, 1 H); 8,72 (m, 2H).

- *N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5-fluoro-1-(4-metilpiridin-2-il)-1*H*-indol-2-carboxamida (**compuesto n°7**)

25 R.M.N.  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO } D_6$ ),  $\delta$  (ppm): 2,40 (s, 3H); 3,75 (s, 3H); 6,32 (d, 1 H); 7,11 (txd, 1 H); 7,34 (m, 7H); 7,53 (dxd, 1 H); 7,91 (s, 1 H); 8,39 (d, 1 H); 10,38 (s, 1 H).

- *N*-(1,2-dimetil-1*H*-bencimidazol-5-il)-5-fluoro-1-(4-metilpiridin-2-il)-1*H*-indol-2-carboxamida (**compuesto n°8**)

30 R.M.N.  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO } D_6$ ),  $\delta$  (ppm): 2,40 (s, 3H); 2,49 (s, 3H); 3,68 (s, 3H); 7,10 (txd, 1H); 7,24 (d, 1 H); 7,40 (m, 6H); 7,82 (s, 1 H); 8,38 (d, 1 H); 10,45 (s, 1H).

- *N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5-fluoro-1-(2-metilpiridin-4-il)-1*H*-indol-2-carboxamida (**compuesto n°9**)

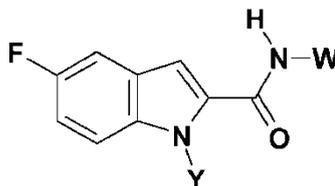
35 R.M.N.  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO } D_6$ ),  $\delta$  (ppm): 2,55 (s, 3H); 3,72 (s, 3H); 6,34 (d, 1H); 7,20 (m, 8H); 7,59 (dxd, 1 H); 7,89 (s, 1 H); 8,56 (d, 1 H); 10,34 (s, 1H).

- *N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5-fluoro-1-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-1*H*-indol-2-carboxamida (**compuesto n°11**)

40 R.M.N.  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 2,41 (s, 3H); 2,58 (s, 3H); 3,78 (s, 3H); 6,41 (d, 1H); 7,05 (m, 4H); 7,3 (m, 5H); 7,86 (s, 1 H); 8,58 (s, 1 H).

45 La tabla 1 siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos de la fórmula general (I) según la invención. En esta tabla, la columna "PF" informa de los puntos de fusión de los productos en grados Celsius ( $^{\circ}\text{C}$ ).

Tabla 1



(I)

N°	Y	W	PF ( $^{\circ}\text{C}$ )
1	piridin-4-ilo	1-metil-indol-5-ilo	189 - 194
2	piridin-3-ilo	1-metil-indol-5-ilo	203 - 205
3	piridin-2-ilo	1-metil-indol-5-ilo	210 - 211
4	piridin-4-ilo	1,2-dimetil-bencimidazol-5-ilo	226 - 229
5	piridin-2-ilo	1,2-dimetil-bencimidazol-5-ilo	260 - 261
6	piridin-3-ilo	1,2-dimetil-bencimidazol-5-ilo	139 - 141
7	4-metil-piridin-2-ilo	1-metil-indol-5-ilo	276 - 279

8	4-metil-piridin-2-ilo	1,2-dimetil-bencimidazol-5-ilo	270 - 278
9	2-metil-piridin-4-ilo	1-metil-indol-5-ilo	213 - 216
10	4,6-dimetil-piridin-2-ilo	1,2-dimetil-bencimidazol-5-ilo	130 - 140
11	4,6-dimetil-piridin-2-ilo	1-metil-indol-5-ilo	198 - 199

Los compuestos de la invención se han sometido a unos ensayos farmacológicos *in vitro* que han puesto en evidencia su interés como sustancias con actividades terapéuticas.

#### 5 Ensayo de inhibición de la corriente inducida por la capsaicina sobre los DRG de rata

- Cultivo primario de células de ganglios de raíz dorsal (DRG) de rata:

Las neuronas de DRG expresan naturalmente el receptor TRPV1.

Los cultivos primarios de DRG de ratas recién nacidas se preparan a partir de ratones de 1 día. Brevemente, después de la disección, los ganglios se tripsinan y las células se disocian mecánicamente por trituración controlada. Las células se vuelven a suspender en un medio de cultivo basal Eagle que contiene un 10% de suero fetal de ternera, 25 mM KCl, 2 mM de glutamina, 100 µg/ml de gentamicina y 50 ng/ml de NGF, después se depositan sobre portaobjetos de vidrio recubiertas de laminina ( $0,25 \times 10^6$  células por portaobjeto) que se colocan después en unas cajas de 12 pocillos Corning. Las células se incuban a 37°C en atmósfera humidificada que contiene un 5% de CO<sub>2</sub> y un 95% de aire. Se añade citosina β-D-arabinosida (1 µM) 48 h después de la puesta en cultivo, para prevenir el desarrollo de células no neuronales. Los portaobjetos se transfieren en las cámaras experimentales para los estudios de patch-clamp tras 7-10 días de cultivo.

- Electrofisiología:

Las cámaras de medición (volumen 800 µl) que contienen la preparación celular se colocan sobre la platina de un microscopio inverso (Olympus IMT2) equipado de ópticas Hoffman (Modulation Contrast, Nueva York) y se observan con aumento de 400x. Las cámaras se perfunden continuamente por gravedad (2,5 ml/min) con la ayuda de un distribuidor de soluciones que acepta 8 entradas y cuya única salida, constituida por un tubo de polietileno (abertura de 500 µm) está situada a menos de 3 mm de la célula estudiada. Se ha utilizado la configuración "célula entera" de la técnica de patch-clamp. Las pipetas de vidrio borosilicatado (resistencia 5-10 MOhms) se acercan a la célula gracias a un micromanipulador piezoeléctrico 3D (Burleigh, PC1000). Las corrientes globales (potencial de membrana fijado a -60 mV) se registraron con un amplificador Axopatch 1D (Axon Instruments, Foster city, California), conectado a un PC controlado por los programas de Pclamp8 (Axon Instrument). Las señales de corriente se registran sobre papel y se digitalizan simultáneamente (frecuencia de muestreo 15 a 25 Hz) y adquiridas sobre el disco duro del PC.

La aplicación de una solución micromolar de capsaicina, provoca sobre las células de DRG (voltaje fijado a -70 mV) una corriente catiónica entrante. A fin de minimizar la desensibilización de los receptores, se respeta el intervalo de un minuto mínimo entre dos aplicaciones de capsaicina. Después de un periodo de control (estabilización de la respuesta capsaicina sola), los compuestos a ensayar se aplican solos a una concentración dada (concentración de 10 nM o de 0,1 nM) durante un tiempo de 4 a 5 minutos, durante los cuales se realizan varios ensayos capsaicina + compuestos (obtención de la inhibición máxima). Los resultados se expresan en % de inhibición de la respuesta capsaicina control.

Los porcentajes de inhibición de la respuesta capsaicina (1 µM) están comprendidos entre un 20% y un 100% para los compuestos más activos de la invención, ensayados a la concentración de 10 nM a 0,1 nM (véase el ejemplo de la tabla 2).

Los compuestos de la invención son por lo tanto unos antagonistas eficaces *in vitro* de los receptores de tipo TRPV1.

Tabla 2

Nº compuesto	% inhibición en parche DRG
10	70% (10 nM)

Los resultados de estos ensayos muestran que los compuestos más activos de la invención bloquean la estimulación de los receptores TRPV1.

Los compuestos de la invención pueden por lo tanto ser utilizados para la preparación de medicamentos, en particular para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o tratar las patologías en las que los receptores de tipo TRPV1 están implicados.

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

5 Estos medicamentos encuentran su uso en terapéutica, en particular en la prevención y/o el tratamiento del dolor y de la inflamación, del dolor crónico, neuropático (traumático, diabético, metabólico, infeccioso, tóxico, inducido por un tratamiento anticanceroso o iatrógeno), (osteo-)artrítico, reumático, fibromialgias, dolor de espalda, dolor relacionado con el cáncer, neuralgia facial, cefaleas, migraña, dolor dental, quemadura, quemadura de sol, mordedura o picadura, neuralgia post-herpética, dolor muscular, compresión nerviosa (central y/o periférica), traumatismos de la médula y/o del cerebro, isquemia (de la médula y/o del cerebro), neurodegeneración, accidentes vasculares hemorrágicos (de la médula y/o del cerebro), dolor post-apoplejía.

Los compuestos de la invención también se pueden utilizar para prevenir y/o tratar los desórdenes metabólicos tales como la diabetes.

15 Los compuestos de la invención se pueden utilizar para la preparación de un medicamento destinado a prevenir y/o tratar los desórdenes urológicos tales como la hiperactividad de la vejiga, la hiperreflexia vesical, la inestabilidad vesical, la incontinencia, la micción urgente, la incontinencia urinaria, la cistitis, el cólico nefrítico, la hipersensibilidad pélvica y el dolor pélvico.

20 Los compuestos de la invención se pueden utilizar para la preparación de un medicamento destinado a prevenir y/o tratar los desórdenes ginecológicos como la vulvodinia, los dolores relacionados con la salpingitis, o con las dismenorreas.

25 Se pueden utilizar también estos productos para la preparación de un medicamento destinado a prevenir y/o tratar los desórdenes gastrointestinales tales como el desorden del reflejo gastroesofágico, la úlcera del estómago, la úlcera del duodeno, la dispepsia funcional, la colitis, la IBS, la enfermedad de Crohn, la pancreatitis, la esofagitis, el cólico hepático.

30 Asimismo, los productos de la presente invención pueden ser útiles en la prevención y/o el tratamiento de los desórdenes respiratorios tales como el asma, la tos, la neumopatía obstructiva crónica o COPD (Chronic obstructive pulmonary disease), la broncoconstricción y los desórdenes inflamatorios. Estos productos pueden también ser utilizados para prevenir y/o tratar la psoriasis, el prurito, las irritaciones dérmicas, de los ojos o de las mucosas, el herpes, el herpes zóster.

35 Los compuestos de la invención se pueden utilizar también para tratar la depresión.

Los compuestos de la invención también se pueden utilizar para tratar las enfermedades del sistema nervioso central, tales como la esclerosis múltiple.

40 La presente invención tiene como objetivo un compuesto de la fórmula (I) para su utilización para prevenir o tratar las patologías en las que están implicados los receptores de tipo TRPV1, seleccionadas entre el dolor, la inflamación, los desórdenes metabólicos, los desórdenes urológicos, los desórdenes ginecológicos, los desórdenes gastro-intestinales, los desórdenes respiratorios, la psoriasis, el prurito, las irritaciones dérmicas, de los ojos o de las mucosas, el herpes, el herpes zóster, la esclerosis múltiple y la depresión.

45 Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o solvato de dicho compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

50 Dichos excipientes se seleccionan según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales conocidos por el experto en la materia.

55 En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de fórmula (I) anterior, o su sal, solvato o hidrato eventual, se puede administrar en forma unitaria de administración, en mezcla con unos excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos de las enfermedades citadas anteriormente.

60 Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral tales como los comprimidos, las cápsulas blandas o duras, los polvos, los gránulos y las soluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de administración rectal y los implantes. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, geles pomadas o lociones.

65

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

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

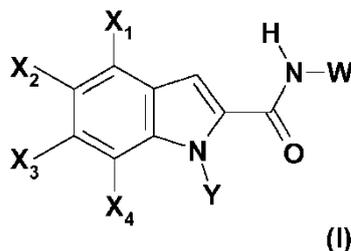
5 Dichas formas unitarias se dosifican para permitir una administración diaria de 0,001 a 30 mg de principio activo por kg de peso corporal, según la forma galénica.

10 Puede haber casos particulares en los que sean apropiadas dosis más altas o más bajas; tales dosificaciones no salen del ámbito de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente se determina por el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

15 La presente invención, según otro de sus aspectos, describe también un método de tratamiento de las patologías indicadas anteriormente que comprende la administración, a un paciente, de una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o hidratos o solvatos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que responde a la fórmula general (I)



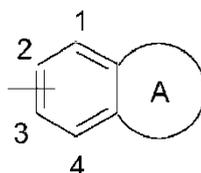
5

en la que

$X_1, X_2, X_3, X_4$  representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o de halógeno;

10

W representa un grupo bicíclico fusionado de fórmula:



15

enlazado al átomo de nitrógeno por las posiciones 1, 2, 3 o 4;

y W se selecciona entre los grupos bencimidazolilo y indolilo;

estando el o los átomos de carbono de A eventualmente sustituidos con uno o varios grupos alquilo de  $C_1-C_6$ ;

20

estando el o los átomos de nitrógeno de A eventualmente sustituidos con  $R_7$ , representando  $R_7$  un grupo alquilo de  $C_1-C_6$ ;

Y representa un piridinilo eventualmente sustituido con uno o varios grupos alquilo de  $C_1-C_6$ ;

25

en estado de base o de sal de adición a un ácido, así como en estado de hidrato o de solvato.

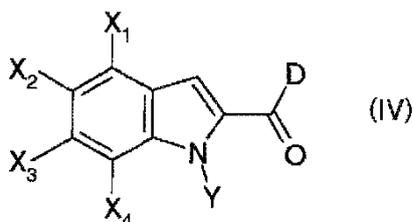
2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado por que W se selecciona entre los grupos bencimidazol-5-ilo e indol-5-ilo; estando el o los átomos de carbono de A eventualmente sustituidos con uno o varios grupos alquilo de  $C_1-C_6$ ; estando el o los átomos de nitrógeno de A eventualmente sustituidos con  $R_7$ , representando  $R_7$  un grupo alquilo de  $C_1-C_6$ ;

30

en estado de base o de sal de adición a un ácido, así como en estado de hidrato o de solvato.

3. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por que se hace reaccionar un compuesto de fórmula general (IV):

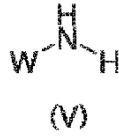
35



40

en la que  $X_1, X_2, X_3, X_4$  e Y son tales como se definen en la fórmula general (I) según la reivindicación 1 y D representa un grupo alcoxilo de  $C_1-C_6$ ,

con una amidura del compuesto de fórmula general (V):



5 en la que W es tal como se define en la fórmula general (I) según la reivindicación 1, a reflujo de un disolvente, preparándose el amiduro del compuesto de fórmula general (V) por acción previa del trimetilaluminio sobre las aminas de fórmula general (V).

10 4. Medicamento, caracterizado por que comprende un compuesto de fórmula (I), según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable, o también un hidrato o un solvato del compuesto de fórmula (I).

5 5. Composición farmacéutica, caracterizada por que comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato de este compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 6. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, para su utilización para prevenir o tratar las patologías en las que están implicados los receptores de tipo TRPV1, seleccionadas entre el dolor, la inflamación, los desórdenes metabólicos, los desórdenes urológicos, los desórdenes ginecológicos, los desórdenes gastro-intestinales, los desórdenes respiratorios, la psoriasis, el prurito, las irritaciones dérmicas, de los ojos y de las mucosas, el herpes, el herpes zóster, la esclerosis múltiple y la depresión.

20