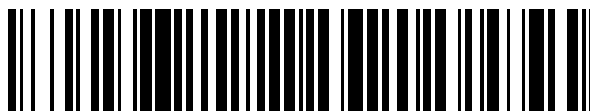


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 753 422**

51 Int. Cl.:

**C07D 243/10** (2006.01)  
**A61K 31/551** (2006.01)  
**A61P 25/04** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)  
**A61P 43/00** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.07.2014 PCT/JP2014/068540**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **15.01.2015 WO15005467**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.07.2014 E 14822945 (3)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2019 EP 3020707**

54 Título: **Antagonista de receptor P2X4**

30 Prioridad:

**12.07.2013 JP 2013146212**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**08.04.2020**

73 Titular/es:

**NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD. (50.0%)**  
**2-3, Iwamoto-cho 2-chome Chiyoda-ku**  
**Tokyo 101-0032, JP y**  
**KYUSHU UNIVERSITY (50.0%)**

72 Inventor/es:

**SAKUMA, SHOGO;**  
**KOBAYASHI, KUNIO;**  
**USHIODA, MASATOSHI;**  
**IMAI, TOSHIYASU y**  
**INOUE, KAZUHIDE**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 753 422 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

Antagonista de receptor P2X4

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un derivado de diazepam que tiene una actividad antagonista de receptor P2X4.

10 **Técnica anterior**

Los receptores de ATP se clasifican de manera aproximada en la familia P2X de los receptores de tipo canal iónico, y la familia P2Y de los receptores de tipo de acoplamiento a proteínas G, y hasta la fecha se han notificado siete clases (P2X<sub>1</sub> a P2X<sub>7</sub>) y ocho clases (P2Y<sub>1</sub>, P2Y<sub>2</sub>, P2Y<sub>4</sub>, P2Y<sub>6</sub>, y P2Y<sub>11</sub> a P2Y<sub>14</sub>) de subtipos para cada familia.

15 El receptor P2X4 (n.º de Genbank X87763), un subtipo de la familia P2X, se ha notificado que se expresa ampliamente en el sistema nervioso central, y similares (documentos no de patente 1 a 5).

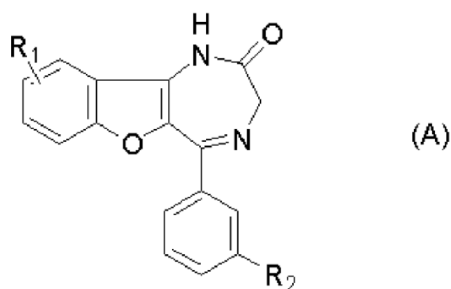
Los mecanismos de aparición de dolores crónicos o resistentes al tratamiento incluyendo dolor neuropático no se han dilucidado completamente, y si fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y morfina no son eficaces para un dolor de este tipo, no está disponible terapia para ese dolor. Por tanto, los pacientes y las personas a su alrededor soportan cargas mentales y físicas muy pesadas. El dolor neuropático está provocado a menudo por lesión de un nervio periférico o el nervio central, y está provocado por, por ejemplo, problemas posteriores a una operación, cáncer, lesión de la médula espinal, herpes zóster, neuritis diabética, neuralgia trigeminal, y similares.

25 Recientemente, Inoue *et al.* verificaron la implicación del receptor P2X en dolor neuropático usando un modelo animal con daño en nervios espinales en el que puede detectarse alodinia, y describieron que el dolor poco común de tipo daño en los nervios (especialmente alodinia) se induce a través del receptor P2X4 expresado en las células de la microglía de la médula espinal (documentos no de patente 6 y 7, y documento de patente 1).

30 Por tanto, se espera que una sustancia que inhiba la actividad del receptor P2X4 sea un agente profiláctico o terapéutico para dolores de dolor nociceptivo, dolor inflamatorio y dolor neuropático provocados por problemas posteriores a una operación, cánceres, lesión de la médula espinal, herpes zóster, neuritis diabética, neuralgia trigeminal, y similares.

35 El documento de patente 2 notificó que un derivado de benzofuro-1,4-diazepin-2-ona representado por la siguiente fórmula general (A):

[Fórmula 1]

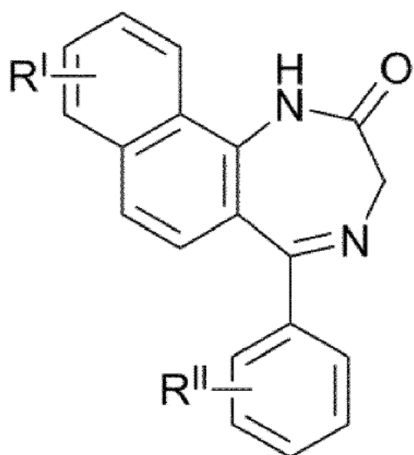


40 (en la fórmula, R<sub>1</sub> es un halógeno y R<sub>2</sub> es hidrógeno, un halógeno, nitro, ciano, C(O)-OR<sub>3</sub>, C(O)-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, SO<sub>2</sub>-OR<sub>3</sub> o SO<sub>2</sub>-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, o R<sub>1</sub> es hidrógeno y R<sub>2</sub> es un halógeno, nitro, ciano, C(O)-OR<sub>3</sub>, C(O)-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, SO<sub>2</sub>-OR<sub>3</sub> o SO<sub>2</sub>-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>) tiene una actividad antagonista de receptor P2X4.

45 Se notificó también que la paroxetina, que es un antidepresivo, tiene una actividad antagonista de receptor P2X4 (documento no de patente 8).

50 Los inventores de la presente invención también encontraron que un derivado de nafto[1,2-e][1,4]diazepin-2-ona representado por la siguiente fórmula (B):

[Fórmula 2]

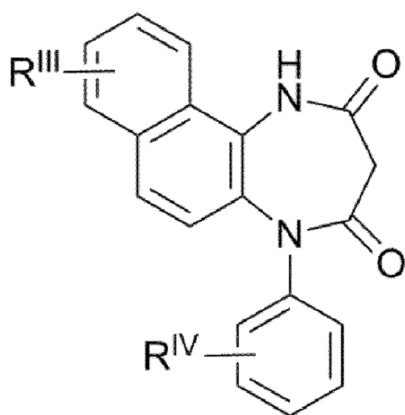
**(B)**

(en la fórmula, R<sup>I</sup> representa hidrógeno, un alquilo inferior, un alcoxilo inferior, y similares, y R<sup>II</sup> representa hidroxilo, un alquilo inferior, un alcoxilo inferior, grupo tetrazolilo, y similares),

5

un derivado de nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4-diona representado por la siguiente fórmula general (C):

[Fórmula 3]

**(C)**

10

(en la fórmula, R<sup>III</sup> representa hidrógeno, un alquilo inferior, un alcoxilo inferior, y similares, y R<sup>IV</sup> representa hidrógeno, un alquilo inferior, un alcoxilo inferior, grupo tetrazolilo, y similares), y compuestos relacionados de los mismos tienen una actividad antagonista de receptor P2X<sub>4</sub>, y presentaron solicitudes de patente para los mismos (documentos de patente 3 a 10).

15

#### Referencias de la técnica anterior

Documentos de patente

20

Documento de patente 1: Solicitud de patente estadounidense publicada n.º 20050074819

Documento de patente 2: WO2004/085440

25

Documento de patente 3: WO2008/023847

Documento de patente 4: WO2010/093061

Documento de patente 5: WO2010/090300

Documento de patente 6: WO2012/008478

5 Documento de patente 7: WO2012/11549

Documento de patente 8: WO2012/14910

10 Documento de patente 9: WO2012/17876

Documento de patente 10: WO2013/105608

Documentos no de patente

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

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

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

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

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

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

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

30 Documento no de patente 8: The 49th Convention of The Japanese Society for Neurochemistry (2006), Program Lecture Abstract P3-N-114

El documento CA2840336 A1 describe un antagonista de receptor P2X4 tal como paroxetina y se usa un derivado de diazepam representado por la fórmula general (IX) como agente profiláctico o terapéutico para dolor neuropático asociado con síndrome de Guillain-Barre.

35

### Sumario de la invención

Objeto que va a lograrse mediante la invención

40 Hasta la fecha, no se ha proporcionado ningún medicamento seguro en forma de una preparación para administración oral que pueda tomarse fácilmente y tenga una actividad antagonista de receptor P2X4 superior.

Un objeto de la presente invención es proporcionar un derivado de diazepam representado por la siguiente fórmula general (I) y que tiene una actividad antagonista de receptor P2X4.

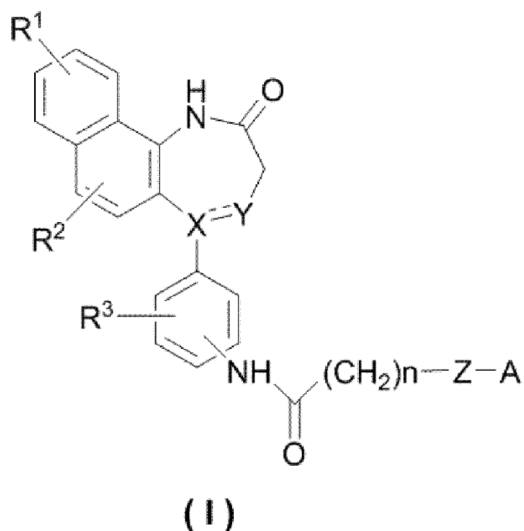
45

### Medios para lograr el objeto

La presente invención se refiere por tanto a un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I), un tautómero o un estereoisómero del compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato de cualquiera de los anteriores:

50

[Fórmula 4]



(en la que, en la fórmula, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> pueden ser iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, un grupo alquenilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo amino, un grupo alquilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono o un grupo dialquilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono,

X representa C o N,

Y representa N o C(=O),

siempre que cuando X es C, Y representa N, y

cuando X es N, Y representa C(=O),

la línea doble que consiste en la línea continua y la línea discontinua representa un enlace sencillo o doble enlace,

n representa un número entero de 0 a 6,

Z representa O, S o un enlace atómico, y

A representa anillo de piridina que tiene los mismos o diferentes de 1 a 5 sustituyentes seleccionados de N(R<sub>4</sub>)(R<sub>5</sub>) como sustituyente, en el que R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se unen para representar, junto con el átomo de nitrógeno al que R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se unen, un anillo de 5 a 7 miembros, que puede contener además un átomo de oxígeno o átomo de azufre como heteroátomo constituyente de anillo.

La presente invención también se refiere a un antagonista de receptor P2X<sub>4</sub> que contiene un compuesto representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente, un tautómero o un estereoisómero del compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato de cualquiera de los anteriores como principio activo.

La presente invención se refiere además a un agente profiláctico o terapéutico para dolor nociceptivo, dolor inflamatorio o dolor neuropático que contiene un compuesto representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente, un tautómero o un estereoisómero del compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato de cualquiera de los anteriores como principio activo.

#### Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra resultados de medición de la actividad analgésica del compuesto de la presente invención (ejemplo 28).

#### Modos para llevar a cabo la invención

A continuación en el presente documento, se explicará la presente invención en detalle.

En esta memoria descriptiva, los ejemplos del grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono incluyen grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupo i-butilo, grupo t-butilo, grupo pentilo, grupo hexilo, y similares.

- 5 Los ejemplos del grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono incluyen grupo ciclopropilo, grupo ciclohexilo, y similares.

Los ejemplos del grupo alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono incluyen grupo alilo, y similares.

- 10 Los ejemplos del grupo alcoxilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono incluyen grupo metoxilo, grupo etoxilo, grupo propoxilo, grupo isopropoxilo, grupo butoxilo, grupo i-butoxilo, grupo t-butoxilo, grupo pentiloxilo, grupo hexiloxilo, y similares.

- 15 Los ejemplos del grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno incluyen grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupo t-butilo, y similares, que están sustituidos con de 1 a 3 átomos de halógeno tales como átomo de flúor, átomo de cloro y átomo de bromo, y los ejemplos preferidos incluyen grupo trifluorometilo, grupo clorometilo, grupo 2-cloroetilo, grupo 2-bromoetilo, grupo 2-fluoroetilo, y similares.

- 20 Los ejemplos del grupo alcoxilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno incluyen grupo metoxilo, grupo etoxilo, grupo propoxilo, grupo isopropoxilo, grupo butoxilo, grupo t-butoxilo, y similares, que están sustituidos con de 1 a 3 átomos de halógeno tales como átomo de flúor, átomo de cloro y átomo de bromo, y los ejemplos preferidos incluyen grupo trifluorometoxilo, grupo clorometoxilo, grupo 2-cloroetoxilo, grupo 2-bromoetoxilo, grupo 2-fluoroetoxilo, y similares.

- 25 Los ejemplos del átomo de halógeno incluyen átomo de yodo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, y similares.

- 30 Los ejemplos del grupo alquilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono incluyen grupo metilamino, grupo etilamino, y similares.

Los ejemplos del grupo dialquilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono incluyen grupo dimetilamino, grupo dietilamino, y similares.

- 35 Los ejemplos del anillo de 5 a 7 miembros formado por la unión de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> entre sí, junto con el átomo de nitrógeno al que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se unen, que puede contener además átomo de oxígeno o átomo de azufre como heteroátomo constituyente de anillo, incluyen morfolin-4-ilo, 1H-pirrol-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, y similares.

- 40 R<sup>1</sup> mencionado anteriormente puede tener los mismos o diferentes de 1 a 4 sustituyentes.

R<sup>2</sup> mencionado anteriormente puede tener los mismos o diferentes 1 o 2 sustituyentes.

R<sup>3</sup> mencionado anteriormente puede tener los mismos o diferentes de 1 a 4 sustituyentes.

- 45 Como compuestos de la presente invención representados por la fórmula general (I) mencionada anteriormente, se prefieren los compuestos mencionados a continuación.

- 50 El compuesto representado por la fórmula general (I), un tautómero o un estereoisómero del compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato de cualquiera de los anteriores, en la que A es un anillo de piridina que tiene un sustituyente seleccionado de morfolin-4-ilo, 1H-pirrol-1-ilo y pirrolidin-1-ilo, como un sustituyente.

- 55 El compuesto representado por la fórmula general (I), un tautómero o un estereoisómero del compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato de cualquiera de los anteriores, en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> pueden ser iguales o diferentes, y son átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno, o un átomo de halógeno.

- 60 El compuesto representado por la fórmula general (I), un tautómero o un estereoisómero del compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato de cualquiera de los anteriores, en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> pueden ser iguales o diferentes, y son átomo de hidrógeno, o un átomo de halógeno.

- 65 El compuesto representado por la fórmula general (I), un tautómero o un estereoisómero del compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato de cualquiera de los anteriores, en la que n es 0, 1 o 2.

El compuesto representado por la fórmula general (I), un tautómero o un estereoisómero del compuesto, o una sal

farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato de cualquiera de los anteriores, en la que:

5 R1, R2 y R3 pueden ser iguales o diferentes, y son átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno o grupo hidroxilo,

X es N,

10 Y es C(=O),

la línea doble que consiste en la línea continua y la línea discontinua es un enlace sencillo,

n es 0,

15 Z es un enlace atómico, y

A es un anillo de piridina, que puede tener los mismos o diferentes de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de N(R4)(R5), como un sustituyente, en el que R4 y R5 se unen para representar, junto con el átomo de nitrógeno al que R4 y R5 se unen, anillo de morfolina, anillo de pirrol o anillo de pirrolidina.

20 El compuesto representado por la fórmula general (I), un tautómero o un estereoisómero del compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato de cualquiera de los anteriores, en la que:

25 R1, R2 y R3 pueden ser iguales o diferentes, y son átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno o grupo hidroxilo,

30 X es C,

Y es N,

35 la línea doble que consiste en la línea continua y la línea discontinua es un doble enlace,

n es un número entero de 0 a 3,

Z es un enlace atómico, y

40 A es un anillo de piridina, que puede tener los mismos o diferentes de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de N(R4)(R5), como un sustituyente, en la que R4 y R5 se unen para representar, junto con el átomo de nitrógeno al que R4 y R5 se unen, anillo de morfolina, anillo de pirrol o anillo de pirrolidina.

45 El compuesto representado por la fórmula general (I), un tautómero o un estereoisómero del compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato de cualquiera de los anteriores, en la que X y NHC(=O) están mutuamente presentes en las posiciones para en el grupo fenilo.

50 El compuesto representado por la fórmula general (I), un tautómero o un estereoisómero del compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en los siguientes (1) a (4):

(1) clorhidrato de N-[4-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-nafto[1,2-b][1,4]-diazepin-5(2H)-il)fenil]-2-(morfolin-4-il)-nicotinamida;

55 (2) diclorhidrato de N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]-diazepin-5-il)fenil]-2-(1H-pirrol-1-il)nicotinamida;

(3) diclorhidrato de 2-(morfolin-4-il)-N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]-diazepin-5-il)fenil]nicotinamida;

(4) diclorhidrato de N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]-diazepin-5-il)fenil]-2-(pirrolidin-1-il)nicotinamida;

60 Un antagonista de receptor P2X4 que contiene el compuesto representado por la fórmula general (I), un tautómero o un estereoisómero del compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato de cualquiera de los anteriores como principio activo.

65 Un agente profiláctico o terapéutico para el dolor nociceptivo, dolor inflamatorio o dolor neuropático que contiene el compuesto representado por la fórmula general (I), un tautómero o un estereoisómero del compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato de cualquiera de los anteriores como principio activo.

Los ejemplos de las sales farmacológicamente aceptables de los compuestos representados por la fórmula general (I) mencionada anteriormente incluyen clorhidratos, mesilatos y sales de metales alcalinos tales como las de sodio, potasio y litio.

5 Además, puede haber estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, tales como isómeros cis y trans, sustancias ópticamente activas y racematos, y todas de estas sustancias se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

10 A continuación se muestran los esquemas de síntesis de los compuestos de la presente invención representados por la fórmula general (I) mencionada anteriormente.

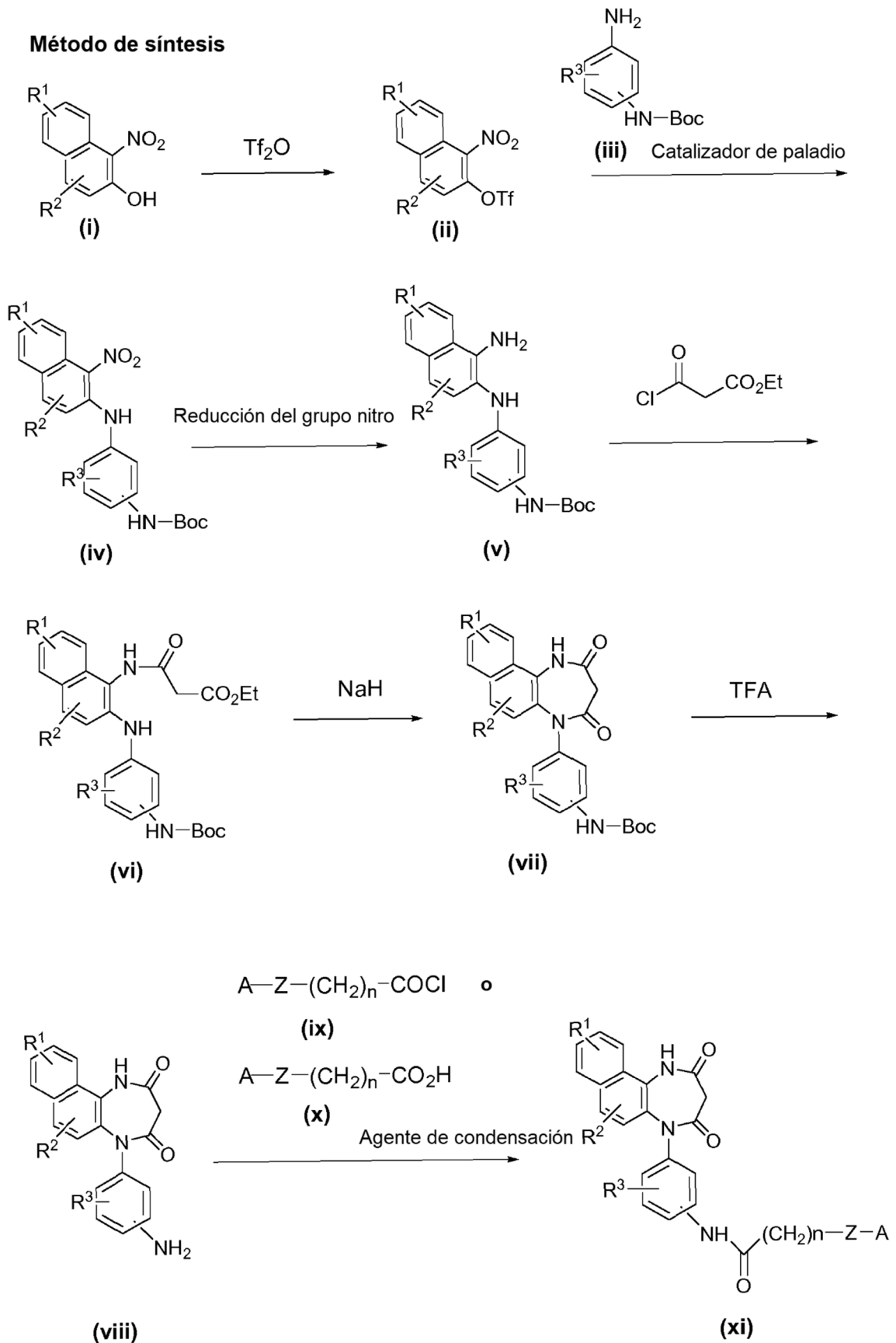
(I) Método de síntesis de derivados de nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4-diona

15 (1) Compuestos representados por la fórmula general (I) mencionada anteriormente en la que X es N, Y es C(=O), y la línea doble que consiste en la línea continua y la línea discontinua es un enlace sencillo

[Fórmula 5]



**Método de síntesis**



(En la fórmula, Boc representa grupo t-butoxicarbonilo, Tf representa grupo trifluorometanosulfonylo, Et representa grupo etilo, TFA representa ácido trifluoroacético y R<sup>1</sup> a R<sup>3</sup>, Z, A y n tienen los mismos significados que los definidos

anteriormente.)

(1) Método de preparación de compuestos representados por la fórmula general (viii)

5 Los compuestos de anilina representados por la fórmula general (viii) como material de partida pueden obtenerse, por ejemplo, obteniendo un compuesto de nitro representado por la fórmula general (ii) mencionada anteriormente a partir de un compuesto de naftol representado por la fórmula general (i) mencionada anteriormente, luego haciendo reaccionar el compuesto de nitro con un compuesto de anilina representado por la fórmula general (iii) mencionada anteriormente en presencia de un catalizador de paladio para obtener un compuesto de nitro representado por la  
10 fórmula general (iv) mencionada anteriormente, luego sometiendo el grupo nitro del compuesto de nitro a una reacción de reducción para obtener un compuesto de amino representado por la fórmula general (v), haciendo reaccionar este compuesto de amino con cloruro de etoxicarbonilacetilo para obtener un compuesto de amino representado por la fórmula general (vi), posteriormente llevando a cabo una reacción de ciclación del compuesto de amino para obtener un compuesto de diazepina representado por la fórmula general (vii) y llevando a cabo una reacción de desprotección del compuesto de diazepina con ácido trifluoroacético.

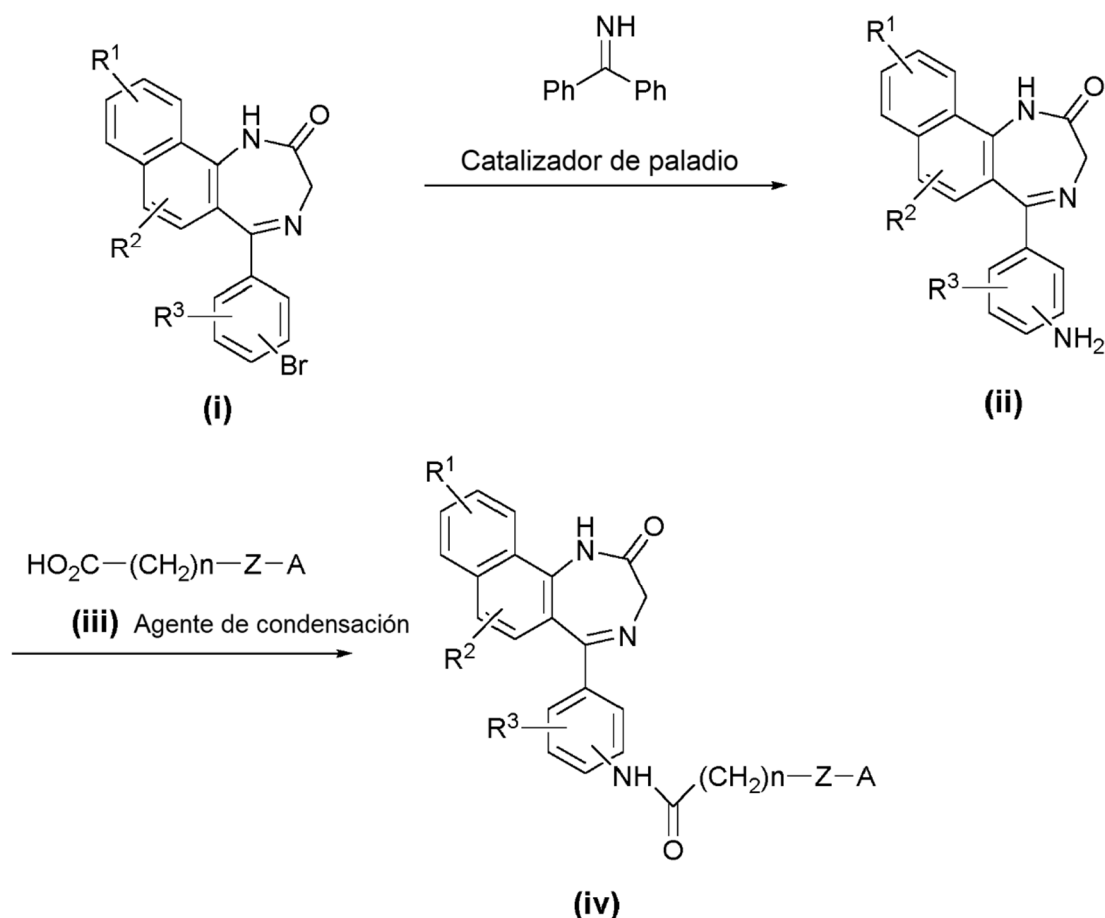
(2) Método de preparación de compuestos representados por la fórmula general (xi)

20 Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula general (xi) pueden obtenerse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de anilina representado por la fórmula general (xiii) mencionada anteriormente y un cloruro de ácido carboxílico representado por la fórmula general (ix), o un ácido carboxílico representado por la fórmula general (x) en presencia o ausencia de un agente de condensación en un disolvente que no participa en la reacción.

25 (II) Método de síntesis de derivados de nafto[1,2-e][1,4]diazepin-2-diona

(1) Compuestos representado por la fórmula general (i) mencionada anteriormente en la que X es C, Y es N y la línea doble que consiste en la línea continua y la línea discontinua es un doble enlace

30 [Fórmula 6]

**Método de síntesis**

(En la fórmula, Ph representa grupo fenilo, y  $R^1$  a  $R^3$ , Z, A y n tienen los mismos significados que los definidos anteriormente.)

5

(3) Compuestos de amina representados por la fórmula general (ii) mencionada anteriormente

Los compuestos de amina representados por la fórmula general (ii) mencionada anteriormente pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de bromo representado por la fórmula general (i) mencionada anteriormente con benzofenonaimina en presencia de un catalizador de paladio.

10

(4) Compuestos de diazepina representados por la fórmula general (iv) mencionada anteriormente

Los compuestos de diazepina representados por la fórmula general (iv) mencionada anteriormente pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de amina representado por la fórmula general (ii) mencionada anteriormente y un ácido carboxílico representado por la fórmula general (iii) en presencia o ausencia de un agente de condensación en un disolvente que no participa en la reacción.

15

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula general (i) mencionada anteriormente pueden prepararse haciendo referencia a los métodos de síntesis mencionados anteriormente y los ejemplos mencionados más adelante, así como los documentos de patente, referencias de la técnica anterior mencionados anteriormente, y similares.

20

A continuación se mencionan ejemplos de compuestos típicos de la presente divulgación obtenidos tal como se describió anteriormente.

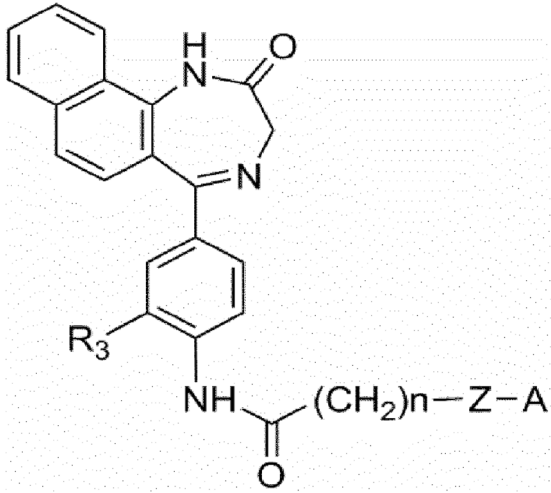
25

Solo los compuestos mencionados en la 3ª a 5ª, 9ª y 10ª entrada de la tabla 5, la 1ª y la 7ª a 9ª entrada de la tabla 6, la 2ª a 4ª entrada de la tabla 7 y 2ª, 3ª, 8ª a 10ª, 16ª y 17ª entrada de la tabla 8 forman parte de la invención. Los otros son ejemplos de referencia.

30

(Ejemplos de compuestos típicos 1)

[Fórmula 7]



5

(En la fórmula, R<sup>3</sup>, A, Z y n son tal como se mencionan en las tablas 1 y 2.)

[Tabla 1]

10

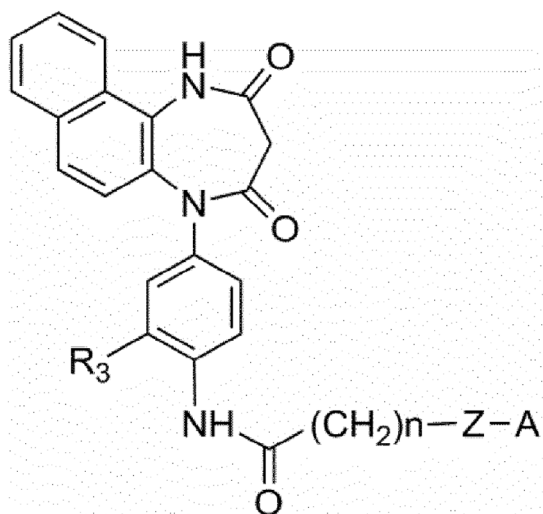
R <sup>3</sup>	n	Z	A
H	2	Enlace	Piridin-2-ilo
H	0	Enlace	(2-Et)Piridin-3-ilo
H	0	Enlace	(3-Et)Piridin-2-ilo
H	1	O	Piridin-2-ilo
H	2	Enlace	Piridin-3-ilo
H	1	Enlace	Piridin-2-ilo

[Tabla 2]

R <sup>3</sup>	n	Z	A
H	1	Enlace	Piridin-3-ilo
H	1	Enlace	Piridin-4-ilo
H	3	Enlace	Piridin-2-ilo
OH	1	O	Piridin-2-ilo
OMe	2	O	Piridin-2-ilo
CN	2	Enlace	Piridin-2-ilo
Me	2	Enlace	Piridin-2-ilo
CF <sub>3</sub>	1	Enlace	Piridin-2-ilo
F	2	Enlace	Piridin-2-ilo
H	0	Enlace	(2-NMe <sub>2</sub> )Piridin-3-ilo

15 (Ejemplos de compuestos 2 típicos)

[Fórmula 8]



(En la fórmula, R<sup>3</sup>, A, Z y n son tal como se mencionan en las tablas 3 y 4.)

5 [Tabla 3]

R <sup>3</sup>	n	Z	A
H	2	Enlace	Piridin-3-ilo
H	2	Enlace	Piridin-4-ilo
H	2	Enlace	Piridin-2-ilo
H	0	Enlace	(2-NMe <sub>2</sub> )Piridin-3-ilo
H	1	Enlace	Piridin-2-ilo
H	1	Enlace	Piridin-3-ilo

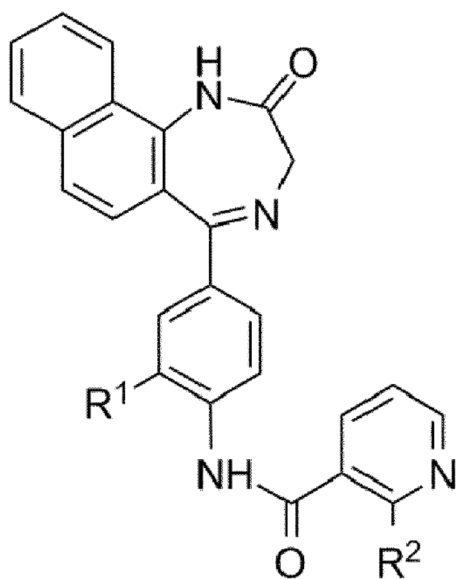
[Tabla 4]

R <sup>3</sup>	n	Z	A
H	1	Enlace	Piridin-4-ilo
H	3	Enlace	Piridin-2-ilo
OH	1	O	Piridin-2-ilo
OMe	2	O	Piridin-2-ilo
CN	2	Enlace	Piridin-2-ilo
Me	2	Enlace	Piridin-2-ilo
CF <sub>3</sub>	1	Enlace	Piridin-2-ilo
F	2	Enlace	Piridin-2-ilo

10

(Ejemplos de compuestos 3 típicos)

[Fórmula 9]



(En la fórmula, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y el tipo de sal son tal como se mencionan en las tablas 5 y 6)

5 [Tabla 5]

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Sal
H	NMe <sub>2</sub>	2HCl
H	NMe <sub>2</sub>	2MsOH
H	1H-Pirrol-1-ilo	2HCl
H	Morfolin-4-ilo	2HCl
H	Pirrolidin-1-ilo	2HCl
H	iPr	2HCl
H	iPrNH	2HCl
F	NMe <sub>2</sub>	
OH	NMe <sub>2</sub>	
F	1H-Pirrol-1-ilo	
OH	Morfolin-4-ilo	

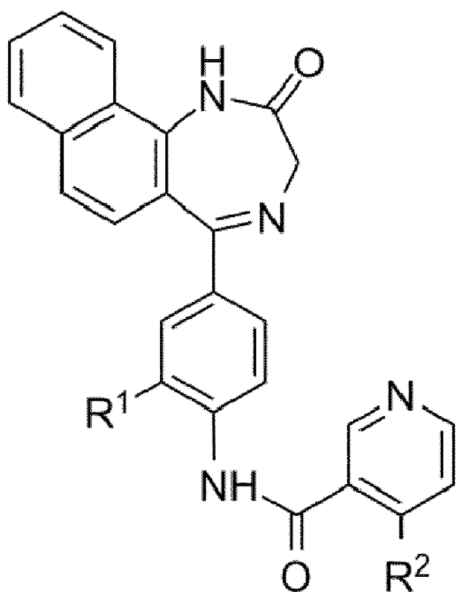
[Tabla 6]

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Sal
F	Pirrolidin-1-ilo	
OH	iPr	
F	iPrNH	
H	NEt <sub>2</sub>	
H	NHEt	
F	NHMe	
Me	1H-Pirrol-1-ilo	
Me	Morfolin-4-ilo	
Me	Pirrolidin-1-ilo	

10

(Ejemplos de compuestos 4 típicos)

[Fórmula 10]



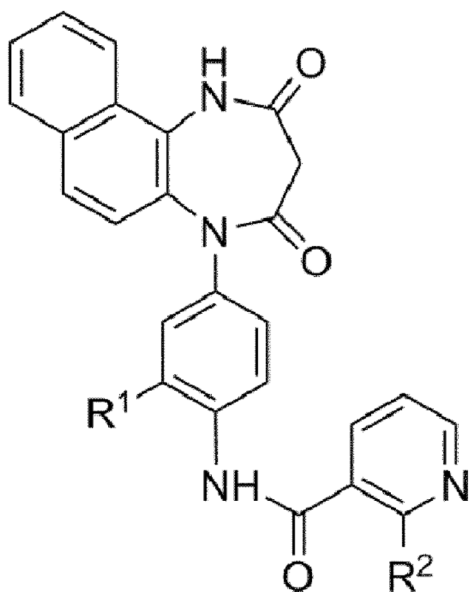
(En la fórmula, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y el tipo de sal son tal como se mencionan en la tabla 7.)

5 [Tabla 7]

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Sal
H	NMe <sub>2</sub>	2HCl
H	1H-Pirrol-1-ilo	
H	Morfolin-4-ilo	
H	Pirrolidin-1-ilo	
H	iPr	
H	iPrNH	
F	NMe <sub>2</sub>	

(Ejemplos de compuestos 5 típicos)

10 [Fórmula 11]



(En la fórmula, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y el tipo de sal son tal como se mencionan en la tabla 8.)

15

[Tabla 8]

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Sal
H	NMe <sub>2</sub>	HCl
H	Morfolin-4-ilo	HCl
H	Pirrolidin-1-ilo	
H	iPr	
H	iPrNH	
F	NMe <sub>2</sub>	
OH	NMe <sub>2</sub>	
F	1H-pirrol-1-ilo	
OH	Morfolin-4-ilo	
F	Pirrolidin-1-ilo	
OH	iPr	
F	iPrNH	
H	NEt <sub>2</sub>	
H	NHEt	
F	NHMe	
Me	1H-pirrol-1-ilo	
Me	Morfolin-4-ilo	

5 A continuación en el presente documento, se describirán las eficacias farmacológicas de los compuestos de la presente invención.

Las actividades antagonistas de receptor P2X4 de los compuestos de la presente invención se midieron tal como sigue.

10 Se introdujo el receptor de ATP (P2X4 humano) en las células 1321N1, y se usaron las células como sistema de expresión de receptor de ATP estable. Se sembraron las células 1321N1 que expresan P2X4 en una placa de 96 pocillos, se cultivaron bajo las condiciones de 37°C y el 5% de CO<sub>2</sub> durante 24 horas, y se usaron para la medición del calcio. Se disolvió Fura-2 AM, que es un indicador fluorescente de calcio, en un fluido extracelular para la obtención de imágenes de calcio, y se trataron las células sembradas con la disolución, y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 45 minutos de modo que se incorporó Fura-2 AM en las células. Para la medición, se usó un lector de microplacas, Fluostar Optima (BMG Labtech). La luz emitida desde una lámpara de xenón se hizo pasar a través de filtros de 340 nm y 380 nm, respectivamente, y se irradió sobre las células, se midieron fluorescencias de 510 nm, F<sub>340</sub> y F<sub>380</sub>, emitidas desde las células, y se usó el cambio de la razón F<sub>340</sub>/F<sub>380</sub> como índice del cambio de nivel de calcio intracelular. Se realizó la medición añadiendo ATP a cada pocillo a una concentración final de 1 μM, y observando la respuesta de Ca<sup>2+</sup> inducida por ATP a lo largo del tiempo. En la medición, se realizó un tratamiento con una sustancia de prueba 15 minutos antes de la adición de ATP, y se calculó la actividad inhibitoria de la sustancia de prueba mediante comparación del resultado con el resultado obtenido en ausencia de la sustancia de prueba.

25 Tal como se observa claramente a partir de los resultados para los compuestos de los ejemplos 25 y 26, los compuestos de la presente invención mostraron actividad antagonista de receptor P2X4 superior (tablas 9 y 10).

30 Se midió la selectividad por la familia de receptores P2X del compuesto de la presente invención (compuesto descrito en el ejemplo 15). Como resultado, el compuesto de la presente invención mostró alta selectividad por el receptor P2X4 tal como se muestra en la tabla 11 (ejemplo 27).

Además, se midió la actividad analgésica del compuesto de la presente invención (compuesto descrito en el ejemplo 15) usando un modelo de dolor neuropático de rata (modelo de Chung modificado). Como resultado, quedó claro que el compuesto de la presente invención tiene actividad analgésica superior (ejemplo 28, figura 1).

35 Por tanto, los compuestos representados por la fórmula general (i) mencionada anteriormente, tautómeros o estereoisómeros de los compuestos, o sales farmacológicamente aceptables de los mismos, o solvatos de cualquiera de los anteriores tienen una actividad antagonista de receptor P2X4, y por consiguiente, se considera que son útiles como agentes profilácticos o terapéuticos para dolores de dolor nociceptivo, dolor inflamatorio y dolor neuropático. Más específicamente, son útiles como agentes profilácticos y terapéuticos para dolores que acompañan a diversos cánceres, dolores que acompañan a daño nervioso diabético, dolores que acompañan a enfermedades virales tales como herpes, artrosis deformante, y similares. El agente profiláctico o terapéutico de la presente invención puede usarse junto con otros medicamentos si es necesario, y puede usarse junto con, por ejemplo, analgésicos opioides (morfina, fentanilo), bloqueantes de canales de sodio (novocaína, lidocaína), AINE (aspirina, ibuprofeno), y similares. Además, cuando se usa para dolor canceroso, puede usarse junto con, por ejemplo, agentes anticancerígenos tales como agentes quimioterápicos anticancerígenos.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a un ser humano mediante un método de



administración apropiado, tal como administración oral o administración parenteral.

Para fabricar preparaciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la presente invención, pueden prepararse formas de dosificación tales como comprimidos, gránulos, polvos, cápsulas, suspensiones, inyecciones y supositorios mediante los métodos usados habitualmente en el campo de fabricación farmacéutica.

Para fabricar tales preparaciones, en el caso de comprimidos, por ejemplo, se usan excipientes, agentes disgregantes, aglutinantes, lubricantes, colorantes habituales, y similares. Los ejemplos de excipiente incluyen lactosa, D-manitol, celulosa cristalina, glucosa, y similares, los ejemplos de agente disgregante incluyen almidón, carboximetilcelulosa de calcio (CMC-Ca), y similares, los ejemplos de lubricante incluyen estearato de magnesio, talco, y similares, y los ejemplos de aglutinante incluyen hidroxipropilcelulosa (HPC), gelatina, polivinilpirrolidona (PVP), y similares. Para fabricar una inyección, se usan disolventes, estabilizadores, adyuvantes de disolución, agentes de suspensión, emulsionantes, agentes calmantes, agentes tamponantes, conservantes, y similares.

En cuanto a la dosis de administración, los compuestos de la presente invención como principio activo pueden administrarse habitualmente a un adulto a una dosis diaria de aproximadamente 0,01 a 100 mg en el caso de inyección, o una dosis diaria de 1 a 2000 mg en el caso de administración oral, pero la dosis puede aumentarse o disminuirse dependiendo de la edad, los síntomas, y similares.

Los compuestos de la presente invención incluyen compuestos altamente seguros tales como los que no muestran la actividad inhibidora de canales iónicos de potasio hERG, y son también antagonistas de receptor P2X4 superiores que pueden prepararse para dar preparaciones que se toman fácilmente para administración oral. Por tanto, son útiles como agentes profilácticos y terapéuticos para dolor nociceptivo, dolor inflamatorio y dolor neuropático.

A continuación en el presente documento, la presente invención se explicará en más detalle con referencia a ejemplos. Sin embargo, la presente invención no se limita a estos ejemplos.

Ejemplo 1 (ejemplo de referencia)

N-[4-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]-diazepin-5-il)fenil]-3-(piridin-2-il)propionamida

(1) 5-(4-Aminofenil)-1H-nafto[1,2-e][1,4]diazepin-2(3H)-ona

Se disolvieron 5-(4-bromofenil)-1H-nafto[1,2-e][1,4]diazepin-2(3H)-ona (380 mg, 1,04 mmol) sintetizado con referencia al documento WO2008/023847A1, benzofenonaimina (349 mg, 2,08 mmol), terc-butóxido de sodio (200 mg, 2,08 mmol), acetato de paladio(II) (23 mg, 0,104 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (60 mg, 0,208 mmol) en dioxano anhidro (5 ml), y se agitó la disolución a 110°C durante 16 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción, y luego se vertió en agua, y se extrajo la mezcla resultante con cloroformo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 100/1) para obtener el compuesto del título (154 mg, rendimiento del 49%).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 3,67 (1H, d, J=10Hz), 4,42 (1H, d, J=10Hz), 5,57 (2H, s), 6,54 (2H, d, J=8Hz), 7,24 (2H, d, J=8Hz), 7,33 (1H, d, J=9Hz), 7,6-7,8 (3H, m), 7,9-8,1 (1H, m), 8,3-8,4 (1H, m), 10,67 (1H, s. a.)

(2) Diclorhidrato de N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]-diazepin-5-il)fenil]-3-(piridin-2-il)propionamida

Se agitaron 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-e][1,4]diazepin-2(3H)-ona (100 mg, 0,330 mmol) obtenida anteriormente y cloruro de 3-(piridin-2-il)propionilo (60,0 mg, 0,360 mmol) a 80°C durante 12 horas en un disolvente de piridina. Se evaporó el disolvente, luego se añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado al residuo y se extrajo la mezcla resultante con un disolvente orgánico. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice, y luego se convirtió en el clorhidrato de una manera convencional para obtener el compuesto del título (42 mg, rendimiento del 29%) como un polvo amarillo.

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub> OD, 400 MHz) δ: 3,10 (2H, t, J=7Hz), 3,42 (2H, t, J=7Hz), 4,2-4,6 (2H, m), 7,37 (1H, d, J=8Hz), 7,68 (2H, d, J=8Hz), 7,8-7,9 (6H, m), 8,02 (1H, d, J=8Hz), 8,09 (1H, d, J=8Hz), 8,48 (2H, d, J=3Hz), 8,73 (1H, d, J=8Hz)

(2-b) Diclorhidrato de N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]-diazepin-5-il)fenil]-3-(piridin-2-il)propionamida

Se agitaron 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-e][1,4]diazepin-2(3H)-ona (100 mg, 0,330 mmol) obtenida anteriormente y cloruro de 3-(piridin-2-il)propionilo (60,0 mg, 0,360 mmol) a 80°C durante 12 horas en un disolvente de piridina. Se evaporó el disolvente, luego se añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado al residuo y se extrajo la mezcla resultante con un disolvente orgánico. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (metanol/cloroformo = 1/20) para obtener N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]-diazepin-5-il)fenil]-3-(piridin-2-

il)propionamida (58 mg) como cristales amarillos. Se disolvieron los cristales en cloroformo (30 ml) y metanol (30 ml), se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en acetato de etilo (0,13 ml) a la disolución y se evaporó el disolvente a presión reducida para obtener cristales amarillos (58 mg). Se sometieron a reflujo los cristales en etanol (6 ml) calentando durante 6 horas, luego se recogieron mediante filtración, se concentraron dos veces a partir de agua a presión reducida y se secaron a presión reducida para obtener el compuesto del título (40 mg, rendimiento del 24%) como un polvo amarillo.

Los datos de RMN son los mismos que los indicados en (2) mencionado anteriormente.

10 Ejemplo 2 (ejemplo de referencia)

2-Etil-3-hidroxi-N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]-diazepin-5-il)fenil]benzamida

15 (1) 2-Etil-3-metoxi-N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]-diazepin-5-il)fenil]benzamida

Usando 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-e][1,4]diazepin-2(3H)-ona (150 mg, 0,497 mmol) obtenida en el ejemplo 1, (1) y cloruro de 2-etil-3-metoxibenzoilo (0,360 mmol), se obtuvo el compuesto del título (90 mg, rendimiento del 39%) de la misma manera que la del ejemplo 1, (2).

20 (2) 2-Etil-3-hidroxi-N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]-diazepin-5-il)fenil]benzamida

Se disolvió 2-etil-3-metoxi-N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]-diazepin-5-il)fenil]benzamida (90 mg, 0,194 mmol) en diclorometano seco (10 ml), se añadió una disolución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano (1 ml, 1,0 mmol) a la disolución y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se realizaron tratamientos posteriores de una manera convencional para obtener el compuesto del título (46 mg, rendimiento del 52%) como un polvo amarillo.

30 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 1,11 (3H, t, J=7Hz), 2,65 (2H, q, J=7Hz), 3,79 (1H, d, J=10Hz), 4,57 (1H, d, J=10Hz), 6,8-6,9 (2H, m), 7,10 (1H, t, J=8Hz), 7,32 (1H, d, J=8Hz), 7,53 (2H, d, J=9Hz), 7,6-7,8 (5H, m), 8,0-8,1 (1H, m), 8,3-8,4 (1H, m), 9,58 (1H, s), 10,51 (1H, s), 10,85 (1H, s)

Ejemplo 3 (ejemplo de referencia)

35 Diclorhidrato de 2-etil-N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]-diazepin-5-il)fenil]nicotinamida

(1) 2-Etil-N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]-diazepin-5-il)fenil]nicotinamida

Usando 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-e][1,4]diazepin-2(3H)-ona (100 mg, 0,331 mmol) obtenida en el ejemplo 1, (1) y cloruro de ácido 2-etilnicotínico, se obtuvo el compuesto del título (31 mg, rendimiento del 21%) de la misma manera que la del ejemplo 1, (2).

40 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 1,24 (3H, t, J=8Hz), 2,89 (2H, q, J=8Hz), 3,80 (1H, d, J=10Hz), 4,57 (1H, d, J=10Hz), 7,3-7,4 (2H, m), 7,56 (2H, d, J=8Hz), 7,7-7,9 (6H, m), 8,04 (1H, d, J=9Hz), 8,38 (1H, d, J=9Hz), 8,62 (1H, d, J=4Hz), 10,72 (1H, s. a.), 10,86 (1H, s. a.)

45 (2) Clorhidrato de 2-etil-N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]-diazepin-5-il)fenil]nicotinamida

Convirtiendo 2-etil-N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]-diazepin-5-il)fenil]nicotinamida obtenida anteriormente en clorhidrato de una manera convencional, se obtuvo el compuesto del título como un polvo amarillo.

50 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 1,26 (3H, t, J=7Hz), 2,96 (2H, q, J=7Hz), 4,10 (1H, s. a.), 4,52 (1H, s. a.), 7,32 (1H, d, J=9Hz), 7,5-7,6 (1H, m), 7,69 (2H, d, J=8Hz), 7,7-7,9 (3H, m), 7,92 (2H, d, J=9Hz), 8,08 (1H, d, J=7Hz), 8,1-8,2 (1H, m), 8,46 (1H, d, J=8Hz), 8,71 (1H, d, J=4Hz), 11,06 (1H, s), 11,37 (1H, s. a.)

55 Ejemplo 4 (ejemplo de referencia)

2-Etil-6-hidroxi-N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]-diazepin-5-il)fenil]benzamida

60 (1) 2-Etil-6-metoxi-N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]-diazepin-5-il)fenil]benzamida

Usando 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-e][1,4]diazepin-2(3H)-ona (200 mg, 0,663 mmol) obtenida en el ejemplo 1, (1) y cloruro de ácido 2-etil-6-metoxibenzoico (0,995 mmol), se obtuvo el compuesto del título (200 mg, rendimiento del 65%) de la misma manera que la del ejemplo 1, (2).

65 (2) 2-Etil-6-hidroxi-N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]-diazepin-5-il)fenil]benzamida

Usando 2-etil-6-metoxi-N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]-diazepin-5-il)fenil]benzamida mencionada anteriormente, se obtuvo el compuesto del título como cristales amarillos (rendimiento del 66%) de la misma manera que la del ejemplo 2, (2).

5 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 1,16 (3H, t, J=7Hz), 2,56 (2H, q, J=7Hz), 3,79 (1H, d, J=10Hz), 4,56 (1H, d, J=10Hz), 6,75 (2H, t, J=8Hz), 7,16 (1H, t, J=8Hz), 7,33 (1H, d, J=8Hz), 7,52 (2H, d, J=8Hz), 7,6-7,8 (5H, m), 8,0-8,1 (1H, m), 8,3-8,4 (1H, m), 9,70 (1H, s. a.), 10,49 (1H, s. a.), 10,85 (1H, s. a.)

Ejemplo 5 (ejemplo de referencia)

10

Clorhidrato de 3-etil-N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]-diazepin-5-il)fenil]picolinamida

(1) 3-Etil-N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]-diazepin-5-il)fenil]picolinamida

15 Usando 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-e][1,4]diazepin-2(3H)-ona (100 mg, 0,331 mmol) obtenida en el ejemplo 1, (1) y cloruro de ácido 3-etilpicolínico (0,663 mmol), se obtuvo el compuesto del título (24 mg, rendimiento del 16%) de la misma manera que la del ejemplo 1, (2).

20 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 1,22 (3H, t, J=7Hz), 2,96 (2H, q, J=7Hz), 3,80 (1H, d, J=10Hz), 4,57 (1H, d, J=10Hz), 7,33 (1H, d, J=8Hz), 7,56 (2H, d, J=9Hz), 7,6-7,7 (3H, m), 7,8-7,9 (3H, m), 8,04 (1H, d, J=6Hz), 8,38 (1H, d, J=5Hz), 8,56 (1H, d, J=4Hz), 10,77 (1H, s. a.), 10,85 (1H, s. a.)

(2) Clorhidrato de 3-etil-N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]-diazepin-5-il)fenil]picolinamida

25 Convirtiendo 3-etil-N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]-diazepin-5-il)fenil]picolinamida obtenida anteriormente en clorhidrato de una manera convencional, se obtuvo el compuesto del título como un polvo amarillo.

30 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 1,21 (3H, t, J=7Hz), 2,96 (2H, q, J=7Hz), 4,10 (1H, s. a.), 4,51 (1H, s. a.), 7,34 (1H, d, J=9Hz), 7,57 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 7,66 (2H, d, J=9Hz), 7,7-7,9 (4H, m), 8,03 (2H, d, J=9Hz), 8,08 (1H, d, J=8Hz), 8,45 (1H, d, J=8Hz), 8,56 (1H, dd, J=1Hz, 4Hz), 10,96 (1H, s), 11,35 (1H, s. a.)

Ejemplo 6 (ejemplo de referencia)

35 Clorhidrato de N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]-diazepin-5-il)fenil]-2-(piridin-2-iloxi)acetamida

(1) N-[4-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]-diazepin-5-il)fenil]-2-(piridin-2-iloxi)acetamida

40 Se mezclaron 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-e][1,4]diazepin-2(3H)-ona (82 mg, 0,531 mmol) obtenida en el ejemplo 1, (1), ácido 2-(piridil-2-iloxi)acético (47 mg, 0,314 mmol), HATU (302 mg, 0,795 mmol), diisopropiletilamina (138 mg, 1,06 mmol) y dimetilformamida (10 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción, se le añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo. Se realizó la purificación de una manera convencional para obtener el compuesto del título (25 mg, rendimiento del 21%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 3,76 (1H, d, J=10Hz), 4,55 (1H, d, J=10Hz), 4,95 (2H, s), 6,9-7,0 (2H, m), 7,29 (1H, d, J=9Hz), 7,51 (2H, d, J=8Hz), 7,6-7,7 (6H, m), 8,01 (1H, s. a.), 8,14 (1H, d, J=4Hz), 8,39 (1H, s. a.), 10,34 (1H, s. a.), 10,83 (1H, s. a.)

45 (2) Clorhidrato de N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]-diazepin-5-il)fenil]-2-(piridin-2-iloxi)acetamida

50 Convirtiendo N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]-diazepin-5-il)fenil]-2-(piridin-2-iloxi)acetamida obtenida anteriormente en clorhidrato de una manera convencional, se obtuvo el compuesto del título como un polvo amarillo. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 4,96 (2H, s), 6,95 (1H, d, J=9Hz), 7,00 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 7,30 (1H, d, J=9Hz), 7,5-7,9 (8H, m), 8,0-8,2 (2H, m), 8,4-8,5 (1H, m), 10,54 (1H, s. a.), 11,28 (1H, s. a.)

Ejemplo 7 (ejemplo de referencia)

55

2-(2-Metoxifenil)-N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]diazepin-5-il)fenil]acetamida

60 Se mezclaron 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-e][1,4]diazepin-2(3H)-ona (151 mg, 0,5 mmol) obtenida en el ejemplo 1, (1), ácido 2-metoxifenilacético (100 mg, 0,6 mmol), HATU (228 mg, 0,6 mmol), diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,6 mmol) y dimetilformamida seca (5 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. A esta mezcla de reacción, se le añadió agua, se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo y luego se lavó la fase orgánica con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y luego con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se lavó el residuo con cloroformo y luego con hexano para obtener el compuesto del título (116 mg) como cristales de color amarillo pálido. Se concentró la disolución de lavado a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol =

65

50/1) para obtener el compuesto del título (63 mg) como cristales blancos (total 179 mg, rendimiento del 80%).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 3,66 (2H, s), 3,7-3,8 (4H, m), 4,54 (1H, d, J=10Hz), 6,90 (1H, t, J=7Hz), 6,98 (1H, d, J=8Hz), 7,2-7,3 (3H, m), 7,49 (2H, d, J=8Hz), 7,6-7,8 (5H, m), 8,01 (1H, d, J=6Hz), 8,36 (1H, d, J=7Hz), 10,26 (1H, s), 10,81 (1H, s)

Ejemplo 8 (ejemplo de referencia)

Diclorhidrato de N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]diazepin-5-il)-fenil]-3-(piridin-3-il)propionamida

Usando 5-(4-aminofenil)-1,3-dihidro-nafto[1,2-e][1,4]diazepin-2-ona (100 mg, 0,331 mol) obtenida en el ejemplo 1, (1) y ácido 3-(piridin-3-il)propiónico (55 mg, 0,365 mmol), se obtuvo el compuesto del título como cristales amarillos de la misma manera que la del ejemplo 6.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 2,81 (2H, t, J=7Hz), 3,08 (2H, t, J=7Hz), 3,92 (1H, s), 4,51 (1H, s), 7,28 (1H, d, J=9Hz), 7,55 (2H, d, J=9Hz), 7,6-7,7 (6H, m), 8,05 (1H, d, J=8Hz), 8,29 (1H, s), 8,40 (1H, d, J=8Hz), 8,68 (1H, d, J=5Hz), 8,77 (1H, s), 10,35 (1H, s), 11,07 (1H, s)

Ejemplo 9 (ejemplo de referencia)

N-[4-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]diazepin-5-il)fenil]-3-fenilpropanamida

Usando 5-(4-aminofenil)-1,3-dihidro-nafto[1,2-e][1,4]diazepin-2-ona (100 mg, 0,331 mol) obtenida en el ejemplo 1, (1) y ácido 3-fenilpropiónico (55 mg, 0,365 mmol), se obtuvo el compuesto del título (rendimiento del 76%) como cristales amarillos de la misma manera que la del ejemplo 6.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 2,65 (2H, t, J=8Hz), 2,91 (2H, t, J=8Hz), 3,76 (1H, d, J=10Hz), 4,53 (1H, d, J=10Hz), 7,1-7,3 (6H, m), 7,48 (2H, d, J=9Hz), 7,6-7,8 (5H, m), 7,9-8,1 (1H, m), 8,35 (1H, d, J=9Hz), 10,11 (1H, s. a.), 10,80 (1H, s. a.)

Ejemplo 10 (ejemplo de referencia)

Clorhidrato de N-[4-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-5(2H)-il)-fenil]-3-(piridin-3-il)propionamida

(1) 4-(1-Nitro-2-naftilamino)fenilcarbamato de terc-butilo

Se mezclaron trifluorometanosulfonato de 1-fitro-2-naftilo (20,26 g, 63,07 mmol), 4-aminofenilcarbamato de terc-butilo (13,13 g, 63,07 mmol), trifenilfosfina (1,65 g, 6,31 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (3,64 g, 3,15 mmol), carbonato de potasio (8,72 g, 63,07 mmol) y tolueno seco desgasificado (600 ml), y se sometió a reflujo la mezcla calentando durante 6 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y luego se separó la materia insoluble mediante filtración, y se lavó con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1), y luego se recristalizó en acetato de etilo y hexano para obtener el compuesto del título (18,67 g, rendimiento del 78%) como cristales amarillos.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 1,54 (9H, s), 6,53 (1H, s), 7,21 (2H, d, J=9Hz), 7,21 (1H, d, J=9Hz), 7,37 (1H, t, J=7Hz), 7,44 (2H, d, J=9Hz), 7,62 (1H, dt, J=1Hz, 9Hz), 7,68 (1H, d, J=7Hz), 7,70 (1H, d, J=9Hz), 8,61 (1H, d, J=9Hz), 9,67 (1H, s)

(2) 4-(1-Amino-2-naftilamino)fenilcarbamato de terc-butilo

Se disolvió 4-(1-nitro-2-naftilamino)fenilcarbamato de terc-butilo (18,67 g, 49,21 mmol) en tetrahidrofurano (180 ml) y metanol (180 ml), se añadió óxido de platino (360 mg) a la disolución y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Se separó el catalizador mediante filtración, luego se evaporó el disolvente a presión reducida y se lavó el residuo con metanol para obtener el compuesto del título (15,67 g, rendimiento del 91%) como cristales blancos grisáceos.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 1,45 (9H, s), 5,25 (2H, s. a.), 6,62 (2H, d, J=9Hz), 7,0-7,3 (5H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 7,72 (1H, d, J=8Hz), 8,06 (1H, d, J=8Hz), 8,90 (1H, s. a.)

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

Se suspendieron 4-(1-amino-2-naftilamino)fenilcarbamato de terc-butilo (3,00 g, 8,58 mmol) e hidrogenocarbonato de sodio (2,16 g, 25,7 mmol) en cloroformo (60 ml), se añadió cloruro de etilmalonilo (1,22 ml, 9,5 mmol) gota a gota a la

suspensión a lo largo de 1 minuto con agitación bajo enfriamiento con hielo. Se agitó esta mezcla de reacción durante 1 hora bajo enfriamiento con hielo, luego se añadió agua a la mezcla, se agitó la mezcla resultante durante 10 minutos y se secó la fase de cloroformo sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida para obtener un producto en bruto de 3-[[2-[[4-[(terc-butoxicarbonil)amino]fenil]amino]-1-naftil]amino]-3-oxopropionato de etilo (4 g) como cristales marrones.

Se disolvió este producto en bruto (4 g) en tetrahidrofurano seco (172 ml), se añadió hidruro de sodio al 60% (1,72 g, 42,9 mmol) a la disolución a lo largo de 1 minuto con agitación bajo enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla bajo enfriamiento con hielo durante 30 minutos, y luego a temperatura ambiente durante 3 horas. A esta mezcla de reacción, se le añadió cloruro de amonio acuoso saturado con agitación bajo enfriamiento con hielo, y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida para obtener un producto en bruto de 5-(4-terc-butoxicarbonilaminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (4 g) como cristales de color marrón pálido.

Se suspendió este producto en bruto (4 g) en diclorometano (176 ml), se añadió ácido trifluoroacético (13,1 ml, 176 ml) gota a gota a la suspensión a lo largo de 10 minutos con agitación bajo enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla bajo enfriamiento con hielo durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante 16 horas. Se evaporó el disolvente a temperatura ambiente, se añadieron hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo al residuo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se recogieron los cristales depositados mediante filtración y se lavaron con agua y luego con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (1,23 g, rendimiento del 45%) como cristales marrones.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 3,10 (1H, d, J=12Hz), 3,61 (1H, d, J=12Hz), 5,26 (2H, s), 6,58 (2H, d, J=9Hz), 6,84 (2H, d, J=8Hz), 7,04 (1H, d, J=9Hz), 7,57 (1H, t, J=7Hz), 7,6-7,7 (2H, m), 7,90 (1H, d, J=8Hz), 8,22 (1H, d, J=8Hz), 10,80 (1H, s)

#### (4) Clorhidrato de N-[4-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-5(2H)-il)-fenil]-3-(piridin-3-il)propionamida

Usando 5-(4-aminofenil)-1,5-dihidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4-diona (50 mg, 0,157 mol) obtenida anteriormente y ácido 3-(piridin-3-il)propiónico (26 mg, 0,173 mmol), se obtuvo el compuesto del título como una sustancia amorfa ligeramente marrón de la misma manera que la del ejemplo 6.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 2,80 (2H, t, J=7Hz), 3,11 (2H, t, J=7Hz), 3,16 (1H, d, J=12Hz), 3,69 (1H, d, J=12Hz), 6,97 (1H, d, J=9Hz), 7,15 (2H, d, J=9Hz), 7,6-7,7 (5H, m), 7,9-8,0 (2H, m), 8,25 (1H, d, J=8Hz), 8,43 (1H, d, J=8Hz), 8,73 (1H, d, J=5Hz), 8,84 (1H, s), 10,24 (1H, s), 10,89 (1H, s)

Ejemplo 11 (ejemplo de referencia)

#### Clorhidrato de N-[4-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-5(2H)-il)-fenil]-3-(piridin-4-il)propionamida

Usando 5-(4-aminofenil)-1,5-dihidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4-diona (30 mg, 0,0945 mol) obtenida en el ejemplo 10, (3) y ácido 3-(piridin-4-il)propiónico (16 mg, 0,103 mmol), se obtuvo el compuesto del título como una sustancia amorfa de color amarillo pálido de la misma manera que la del ejemplo 6.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 2,83 (2H, t, J=7Hz), 3,15 (2H, t, J=7Hz), 3,3-3,4 (1H, m), 3,70 (1H, d, J=12Hz), 6,98 (1H, dd, J=3, 9Hz), 7,16 (2H, dd, J=3, 9Hz), 7,6-7,7 (5H, m), 7,83 (2H, s), 7,91 (1H, s), 8,25 (1H, d, J=5Hz), 8,74 (2H, d, J=5Hz), 10,19 (1H, s), 10,89 (1H, s)

Ejemplo 12 (ejemplo de referencia)

#### 2-terc-Butil-N-[4-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-nafto[2,1-b][1,4]diazepin-5(2H)-il)2-fluorofenil]benzamida

Se mezclaron 5-(4-amino-3-fluorofenil)-1H-nafto[2,1-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (35 mg, 0,104 mmol) sintetizada usando trifluorometanosulfonato de 1-nitro-2-naftilo y 4-amino-2-fluorofenilcarbamato de terc-butilo de la misma manera que la del ejemplo 10, (1), (2) y (3), piridina seca (3 ml) y cloruro de 2-terc-butilbenzoílo (62,9 mg, 0,320 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4,5 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, se extrajo la mezcla resultante con cloroformo y se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (26 mg, rendimiento del 49%) como cristales blancos.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 1,46 (9H, s), 3,61 (2H, s), 7,0-7,1 (2H, m), 7,18 (1H, dd, J=2, 12Hz), 7,35 (1H, d, J=6Hz), 7,41 (1H, t, J=8Hz), 7,55 (1H, d, J=7Hz), 7,6-7,7 (3H, m), 7,71 (1H, t, J=7Hz), 7,88 (1H, d, J=8Hz), 8,32 (1H, s. a.), 8,54 (1H, t, J=9Hz)

Ejemplo 13 (ejemplo de referencia)

Clorhidrato de N-[4-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-5(2H)-il)-fenil]-3-(piridin-2-il)propionamida

Usando 5-(4-aminofenil)-1,5-dihidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4-diona (100 mg, 0,315 mol) obtenida en el ejemplo 10, (3) y cloruro de ácido 3-(piridin-2-il)propiónico (0,472 mmol), se obtuvo el compuesto del título como un sólido ligeramente marrón de la misma manera que la del ejemplo 3.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 3,02 (2H, t, J=7Hz), 3,14 (1H, d, J=12Hz), 3,36 (2H, t, J=7Hz), 3,69 (1H, d, J=12Hz), 6,97 (1H, d, J=9Hz), 7,15 (2H, d, J=8Hz), 7,5-7,7 (5H, m), 7,8-7,9 (2H, m), 8,01 (1H, d, J=8Hz), 8,25 (1H, d, J=9Hz), 8,49 (1H, d, J=8Hz), 8,80 (1H, d, J=6Hz), 10,55 (1H, s. a.), 10,92 (1H, s. a.)

Ejemplo 14 (ejemplo de referencia)

Clorhidrato de 2-(dimetilamino)-N-[4-(2,4-dioxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-5(2H)-il)fenil]nicotinamida

Usando 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (63 mg, 0,2 mmol) obtenida en el ejemplo 10, (3) y ácido 2-(dimetilamino)nicotínico (49 mg, 0,24 mmol), se obtuvo el compuesto del título (55 mg, rendimiento del 55%) como cristales ligeramente amarillos de la misma manera que la del ejemplo 6.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 3,02 (6H, s), 3,16 (1H, d, J=12Hz), 3,71 (1H, d, J=12Hz), 6,82 (1H, dd, J=5Hz, 7Hz), 7,02 (1H, d, J=9Hz), 7,22 (2H, d, J=9Hz), 7,60 (1H, t, J=7Hz), 7,6-7,9 (5H, m), 7,92 (1H, d, J=8Hz), 8,20 (1H, dd, J=1Hz, 5Hz), 8,26 (1H, d, J=8Hz), 10,61 (1H, s), 10,90 (1H, s)

Ejemplo 15 (ejemplo de referencia)

Diclorhidrato de 2-(dimetilamino)-N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]diazepin-5-il)fenil]nicotinamida

Usando 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-e][1,4]diazepin-2(3H)-ona (60 mg, 0,2 mmol) obtenida en el ejemplo 1, (1) y ácido 2-(dimetilamino)nicotínico (61 mg, 0,3 mmol), se obtuvo el compuesto del título (23 mg, rendimiento del 22%) como cristales amarillos de la misma manera que la del ejemplo 6.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 3,04 (6H, s), 4,0-4,2 (1H, m), 4,4-4,6 (1H, m), 6,86 (1H, t, J=6Hz), 7,33 (1H, d, J=9Hz), 7,67 (2H, d, J=9Hz), 7,7-7,9 (6H, m), 8,08 (1H, d, J=7Hz), 8,22 (1H, d, J=5Hz), 8,46 (1H, d, J=8Hz), 10,92 (1H, s), 11,33 (1H, s. a.)

Ejemplo 16 (ejemplo de referencia)

Diclorhidrato de 2-(dimetilamino)-N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]diazepin-5-il)fenil]nicotinamida(1) 2-cloro-N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]diazepin-5-il)fenil]nicotinamida

Se suspendió 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-e][1,4]diazepin-2(3H)-ona (45,2 g, 150 mmol) obtenida en el ejemplo 1, (1) en tetrahidrofurano seco (1500 ml), y se añadió trietilamina (41,9 ml, 300 mmol) a la suspensión. A esta mezcla, se le añadió cloruro de ácido 2-cloronicotínico (29,0 g, 165 mmol) gota a gota a lo largo de 5 minutos, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se sometió a reflujo calentando durante 8 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, luego se añadieron agua (500 ml) y acetato de etilo (500 ml) a la mezcla y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se lavó la fase orgánica con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y luego con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se concentró el residuo a partir de acetato de etilo, y luego se lavó con acetato de etilo y luego con hexano para obtener el compuesto del título (54,7 g) como cristales de color amarillo pálido. Se concentró la disolución de lavado a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 20/1), y se lavó con acetato de etilo y luego con hexano para obtener el compuesto del título (3,7 g) como cristales ligeramente marrones (total 58,4 g, rendimiento del 88%).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 3,80 (1H, d, J=10Hz), 4,57 (1H, d, J=10Hz), 7,31 (1H, d, J=9Hz), 7,5-7,6 (3H, m), 7,6-7,8 (5H, m), 8,0-8,1 (1H, m), 8,11 (1H, dd, J=2Hz, 8Hz), 8,3-8,4 (1H, m), 8,55 (1H, dd, J=2Hz, 5Hz), 10,83 (1H, s), 10,86 (1H, s)

(2) 2-(Dimetilamino)-N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]diazepin-5-il)fenil]nicotinamida

Se mezclaron 2-cloro-N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]diazepin-5-il)fenil]nicotinamida (0,41 g, 0,93 mmol), etanol (14 ml) y una disolución 2 M de dimetilamina en etanol (14 ml), y se sometió a reflujo la mezcla calentando durante 18 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y luego se recogieron los cristales mediante filtración, y se lavaron con etanol para obtener el compuesto del título (0,35 g, rendimiento del 71%) como cristales ligeramente amarillos.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 3,79 (1H, d, J=10Hz), 4,56 (1H, d, J=10Hz), 6,76 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 7,32 (1H, d, J=9Hz), 7,54 (2H, d, J=9Hz), 7,6-7,8 (6H, m), 8,0-8,1 (1H, m), 8,21 (1H, dd, J=2Hz, 5Hz), 8,3-8,4 (1H, m), 10,58 (1H, s), 10,82 (1H, s)

5 (3) Clorhidrato de 2-(dimetilamino)-N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]diazepin-5-il)fenil]nicotinamida

Se suspendió 2-(dimetilamino)-N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]diazepin-5-il)fenil]nicotinamida (32,8 g, 73 mmol) en etanol (660 ml), se añadió ácido clorhídrico 2 M (80 ml) a la suspensión y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 65 horas. Se recogieron los cristales mediante filtración, se lavaron con etanol, se secaron al aire durante la noche y luego se secaron a 80°C durante 3 días a presión reducida para obtener el compuesto del título (30,2 g, rendimiento del 79%) como cristales amarillos.

Los datos de RMN fueron los mismos que los mencionados en el ejemplo 15.

15 Ejemplo 17 (ejemplo de referencia)

Dimetanosulfonato de 2-(dimetilamino)-N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]diazepin-5-il)fenil]nicotinamida

Se disolvieron 2-(dimetilamino)-N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]diazepin-5-il)fenil]nicotinamida (376 mg, 0,84 mmol) obtenida en el ejemplo 16, (2) y ácido metanosulfónico (161 mg, 1,68 mmol) en agua (0,8 ml) y etanol (0,8 ml), se añadió etanol (8 ml) a la disolución y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se recogieron los cristales depositados mediante filtración y se lavaron con etanol para obtener el compuesto del título (445 mg, rendimiento del 82%) como cristales amarillos.

25 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 2,32 (6H, s), 3,04 (6H, s), 4,0-4,2 (1H, m), 4,4-4,6 (1H, m), 6,87 (1H, dd, J=5Hz, 7Hz), 7,33 (1H, d, J=9Hz), 7,66 (2H, d, J=9Hz), 7,7-7,9 (4H, m), 7,89 (2H, d, J=9Hz), 8,09 (1H, d, J=8Hz), 8,22 (1H, dd, J=2Hz, 5Hz), 8,46 (1H, d, J=8Hz), 10,89 (1H, s), 11,35 (1H, s. a.)

Ejemplo 18

30 Clorhidrato de N-[4-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-5(2H)-il)fenil]-2-(morfolin-4-il)-nicotinamida

A una disolución de ácido 2-(morfolin-4-il)nicotínico (63,5 mg, 0,315 mmol) en dimetilformamida anhidra (5 ml), se añadieron HATU (144 mg, 0,378 mmol) y diisopropiletilamina (48,0 mg, 0,378 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno, luego se añadió a la mezcla 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (100 mg, 0,315 mmol) obtenida en el ejemplo 10, (3) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se trató la mezcla de reacción de la misma manera que la del ejemplo 7 para purificar el producto y se convirtió el producto en clorhidrato de una manera convencional para obtener el compuesto del título como un polvo amarillo (rendimiento del 42%).

40 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ: 3,34 (1H, d, J=12Hz), 3,53 (4H, t, J=5Hz), 3,70 (1H, d, J=12Hz), 3,80 (4H, t, J=5Hz), 7,06 (1H, d, J=9Hz), 7,21 (1H, dd, J=9Hz, J=7Hz), 7,2-7,3 (2H, m), 7,5-7,6 (1H, m), 7,6-7,7 (2H, m), 7,7-7,8 (2H, m), 7,88 (1H, d, J=8Hz), 8,1-8,3 (2H, m), 8,26 (1H, dd, J=7Hz, J=2Hz)

45 Ejemplo 19

Diclorhidrato de N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]diazepin-5-il)fenil]-2-(1H-pirrol-1-il)nicotinamida

50 A una disolución de clorhidrato de ácido 2-(1H-pirrol-1-il)nicotínico (337 mg, 1,50 mmol) en dimetilformamida anhidra (10 ml), se añadieron HATU (860 mg, 2,25 mmol) y diisopropiletilamina (585 mg, 4,50 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno, luego se añadió a la mezcla 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-e][1,4]diazepin-2(3H)-ona (150 mg, 0,50 mmol) obtenida en el ejemplo 1, (1) y se agitó la mezcla resultante durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se trató la mezcla de reacción de la misma manera que la del ejemplo 7 para purificar el producto y se convirtió el producto en clorhidrato de una manera convencional para obtener el compuesto del título como un polvo amarillo (rendimiento del 26%).

55 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 4,1-4,3 (1H, m), 4,4-4,6 (1H, m), 6,24 (2H, t, J=2Hz), 7,28 (2H, t, J=2Hz), 7,33 (1H, d, J=9Hz), 7,49 (1H, dd, J=8Hz, J=5Hz), 7,6-7,9 (7H, m), 8,0-8,2 (2H, m), 8,48 (1H, d, J=8Hz), 8,63 (1H, dd, J=5Hz, J=2Hz), 11,18 (1H, s. a.), 11,57 (1H, s. a.)

60 Ejemplo 20

Diclorhidrato de 2-(morfolin-4-il)-N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]diazepin-5-il)fenil]nicotinamida

65 A una disolución de ácido 2-(morfolin-4-il)nicotínico (208 mg, 1,00 mmol) en dimetilformamida anhidra (3 ml), se le añadieron HATU (573 mg, 1,50 mmol) y diisopropiletilamina (387 mg, 3,00 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura

ambiente durante 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno, luego se añadió a la mezcla 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-e][1,4]diazepin-2(3H)-ona (100 mg, 0,33 mmol) obtenida en el ejemplo 1, (1) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se trató la mezcla de reacción de la misma manera que la del ejemplo 7 para purificar el producto y se convirtió el producto en clorhidrato de una manera convencional para obtener el compuesto del título como un polvo amarillo (rendimiento del 32%).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 3,30 (4H, t, J=5Hz), 3,6-3,7 (4H, m), 4,1-4,3 (1H, m), 4,4-4,7 (2H, m), 7,03 (1H, dd, J=8Hz, J=5Hz), 7,34 (1H, d, J=9Hz), 7,71 (2H, d, J=8Hz), 7,7-8,0 (4H, m), 7,96 (2H, d, J=8Hz), 8,10 (1H, d, J=7Hz), 8,35 (1H, dd, J=5Hz, J=2Hz), 8,48 (1H, d, J=8Hz), 10,97 (1H, s. a.), 11,49 (1H, s. a.)

Ejemplo 21

Diclorhidrato de N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]diazepin-5-il)fenil]-2-(pirrolidin-1-il)nicotinamida

A una disolución de sal de sodio de ácido 2-(pirrolidin-1-il)nicotínico (214 mg, 1,00 mmol) en dimetilformamida anhidra (10 ml), se le añadieron HATU (420 mg, 1,10 mmol) y diisopropiletilamina (193 mg, 1,50 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno, luego se añadió a la mezcla 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-e][1,4]diazepin-2(3H)-ona (200 mg, 0,67 mmol) obtenida en el ejemplo 1, (1) y se agitó la mezcla resultante a 80°C durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se trató la mezcla de reacción de la misma manera que la del ejemplo 7 para purificar el producto y se convirtió el producto en clorhidrato de una manera convencional para obtener el compuesto del título como un polvo amarillo (rendimiento del 12%).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 1,9-2,1 (4H, m), 3,6-3,8 (4H, m), 4,1-4,3 (1H, m), 4,4-4,6 (1H, m), 6,99 (1H, t, J=7Hz), 7,33 (1H, d, J=9Hz), 7,7-7,9 (5H, m), 7,95 (2H, d, J=9Hz), 8,11 (1H, d, J=8Hz), 8,1-8,3 (2H, m), 8,49 (1H, d, J=8Hz), 11,4 (1H, s. a.), 11,5 (1H, s. a.)

Ejemplo 22 (ejemplo de referencia)

Diclorhidrato de 4-(dimetilamino)-N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]diazepin-5(2H)-il)fenil]nicotinamida

A una disolución de sal de potasio de ácido 4-(dimetilamino)nicotínico (100 mg, 0,49 mmol) en dimetilformamida anhidra (10 ml), se le añadieron HATU (281 mg, 0,735 mmol) y diisopropiletilamina (190 mg, 1,47 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno, luego se añadió la mezcla 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-e][1,4]diazepin-2(3H)-ona (40 mg, 0,133 mmol) obtenida en el ejemplo 1, (1) y se agitó la mezcla resultante a 35°C durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se trató la mezcla de reacción de la misma manera que la del ejemplo 7 para purificar el producto y se convirtió el producto en clorhidrato de la misma manera que la del ejemplo 16, (3) para obtener el compuesto del título como un polvo amarillo (rendimiento del 14%).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 3,19 (6H, s), 4,1-4,3 (1H, m), 4,4-4,6 (1H, m), 7,19 (1H, d, J=8Hz), 7,31 (1H, d, J=9Hz), 7,7-7,9 (5H, m), 7,99 (2H, d, J=9Hz), 8,10 (1H, d, J=8Hz), 8,30 (1H, d, J=8Hz), 8,49 (1H, d, J=8Hz), 8,61 (1H, s), 11,6 (1H, s. a.), 11,7 (1H, s. a.)

Ejemplo 23 (ejemplo de referencia)

Diclorhidrato de 2-isopropil-N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]diazepin-5(2H)-il)fenil]nicotinamida

A una disolución de clorhidrato de ácido 2-isopropilnicotínico (350 mg, 1,70 mmol) en dimetilformamida anhidra (20 ml), se le añadieron HATU (990 mg, 2,60 mmol) y diisopropiletilamina (700 mg, 5,40 mmol). Se agitó la mezcla durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno, luego se añadió a la mezcla 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-e][1,4]diazepin-2(3H)-ona (170 mg, 0,570 mmol) obtenida en el ejemplo 1, (1) y se agitó la mezcla resultante a 80°C durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se trató la mezcla de reacción de la misma manera que la del ejemplo 7 para purificar el producto y se convirtió el producto en clorhidrato de la misma manera que la del ejemplo 16, (3) para obtener el compuesto del título (rendimiento del 10%) como un polvo amarillo.

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ: 1,54 (6H, d, J=7Hz), 3,76 (1H, q, J=7Hz), 4,56 (2H, s. a.), 7,44 (1H, d, J=9Hz), 7,7-8,0 (5H, m), 8,0-8,2 (4H, m), 8,53 (1H, d, J=8Hz), 8,80 (1H, dd, J=8Hz, J=1Hz), 8,91 (1H, dd, J=6Hz, J=1Hz)

Ejemplo 24 (ejemplo de referencia)

Diclorhidrato de 2-(isopropilamino)-N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]diazepin-5(2H)-il)fenil]nicotinamida

A una disolución de ácido 2-(isopropilamino)nicotínico (400 mg, 2,22 mmol) en dimetilformamida anhidra (10 ml), se le añadieron HATU (1,00 g, 2,62 mmol) y diisopropiletilamina (860 mg, 6,66 mmol). Se agitó la mezcla durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno, luego se añadió a la mezcla 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-e][1,4]diazepin-2(3H)-ona (150 mg, 0,50 mmol) obtenida en el ejemplo 1, (1) y, bajo una atmósfera de nitrógeno, se agitó la mezcla resultante a



30°C durante 10 horas y luego se agitó adicionalmente a 90°C durante 3 horas. Se trató la mezcla de reacción de la misma manera que la del ejemplo 7 para purificar el producto y se convirtió el producto en clorhidrato de la misma manera que la del ejemplo 16, (3) para obtener el compuesto del título (rendimiento del 21%) como un polvo amarillo.

- 5 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ: 1,41 (6H, d, J=6Hz), 4,0-4,1 (1H, m), 4,1-4,7 (2H, m), 7,0-7,1 (1H, m), 7,41 (1H, d, J=8Hz), 7,7-7,9 (5H, m), 8,10 (4H, dd, J=7Hz), 8,50 (1H, d, J=7Hz), 8,68 (1H, d, J=6Hz)

Ejemplo 25

- 10 (Actividad antagonista de receptor P2X4)

(Método de prueba)

- 15 Se midieron las actividades antagonistas de receptores P2X4 de los compuestos de la presente invención tal como sigue.

- 20 Se sembraron las células 1321N1 que expresan de manera estable receptor P2X4 humano en una placa de 96 pocillos, se cultivaron bajo las condiciones de 37°C y el 5% de CO<sub>2</sub> durante 24 horas y luego se usaron para la medición de calcio intracelular. Fura-2 AM, que es un indicador fluorescente de calcio, se usó para la medición de calcio intracelular. Se añadió Fura-2 AM disuelto en un tampón de ensayo a las células, las células se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 45 minutos de modo que se incorporó Fura-2 AM en las células, y luego se usó la placa para la medición de la fluorescencia. Se realizó el tratamiento de las células con cada sustancia de prueba 15 minutos antes de la adición de ATP, y se midió el flujo de entrada de calcio en las células como respuesta inducida por la adición de ATP a lo largo del tiempo usando un lector de microplacas. La razón de valores de fluorescencia obtenidos con luces de excitación de 340 nm y 380 nm se usó como índice del cambio de nivel de calcio intracelular, y se calculó la actividad inhibidora de la sustancia de prueba basándose en la comparación con el valor obtenido en ausencia de la sustancia de prueba (control).

- 25 (Resultados de prueba)

- 30 [Tabla 9]

Compuesto de prueba	Actividad inhibidora CI <sub>50</sub> (μM)
Ejemplo 3	1,6
Ejemplo 14	0,59
Paroxetina	4,0

- 35 Los ejemplos 2, 4, 7 y 12 en la tabla se eliminaron.

Tal como se observa claramente a partir de los resultados mostrados en la tabla 9, se encontró que los compuestos de la presente divulgación tienen actividad antagonista de receptor P2X4 superior.

- 40 Ejemplo 26

(Actividad antagonista de receptor P2X4)

(Método de prueba)

- 45 De la misma manera que la del ejemplo 25, se midieron las actividades antagonistas de receptores P2X4. Los resultados se muestran en la tabla 10.

(Resultados de prueba)

- 50 [Tabla 10]

Compuesto de prueba	Actividad inhibidora CI <sub>50</sub> (μM)
Ejemplo 15	0,88
Ejemplo 18	1,3
Ejemplo 19	2,4
Ejemplo 20	2,5
Ejemplo 21	1,3

Ejemplo 22	1,5
Ejemplo 23	2,3
Ejemplo 24	8,6
Paroxetina	4,0

Tal como se observa claramente a partir de los resultados mostrados en la tabla 10, se encontró que los compuestos de la presente divulgación descritos en los ejemplos y los compuestos de la presente invención descritos en ejemplos 18-21 tienen actividad antagonista de receptor P2X4 superior.

5

Ejemplo 27

(Selectividad por la familia de receptores P2X del compuesto descrito en el ejemplo 15)

10

(Método de prueba)

Se evaluaron las actividades inhibitoras del compuesto descrito en el ejemplo 15 contra el receptor P2X3 y receptor P2X7, entre los miembros de la familia de receptores P2X, mediante el método de obtención de imágenes de calcio usando células que expresan cada receptor, y se compararon con la actividad inhibitora contra el receptor P2X4 humano. También se confirmaron las actividades inhibitoras del compuesto contra los receptores P2X4 de ratón y rata.

15

[Tabla 11]

Receptor	Inhibición de flujo de entrada de $Ca^{2+}$ inducido por agonista ( $CI_{50}$ , $\mu M$ )
P2X4 humano	0,88
P2X4 de ratón	0,52
P2X4 de rata	1,3
P2X3 de rata	6,8
P2X7 de rata	>30
P2X7 humano	>30

20

Tal como se muestra en la tabla 11, el compuesto descrito en el ejemplo 15 mostró alta selectividad por el receptor P2X4. No se observó diferencia específica de especie de la actividad inhibitora de receptor P2X4 entre ser humano, ratón y rata.

25

Ejemplo 28

(Actividad analgésica)

Se midió la actividad analgésica del compuesto de la presente invención mediante el siguiente método.

30

Preparación del modelo de dolor neuropático de rata (modelo de Chung modificado)

Se preparó el modelo de dolor neuropático de rata (modelo de Chung modificado) según el método de Kim, S.H., Chung, J.M. *et al.* (An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat, *Pain*, 50, 355-363 (1992)). Más específicamente, bajo anestesia con isoflurano, se afeitó extensamente el pelo negro de las ratas, se limpiaron las partes afeitadas frotando con alcohol, se fijaron las ratas en decúbito prono sobre una almohadilla calefactora y se cortó la piel y se abrió a lo largo de la línea media dorsal en los lados superiores e inferiores del hueso sacroiliaco. Se separó el músculo paravertebral lateral izquierdo en la región sacra y luego se separó el ligamento. Se cortaron el borde sacroiliaco y la parte superior del mismo a lo largo de la pirámide, se libó el nervio espinal L5 y se cortó el nervio en el lado periférico. Luego, se suturó la herida operatoria.

40

Medición del umbral de dolor y método de cálculo del umbral del 50%

Se midió el umbral de dolor (umbral de retirada de la pata (g)) estimulando las plantas de las ratas con cada uno de siete filamentos de von Frey (Stoelting Co., TOUCH-TEST SENSORY EVALUATOR) que proporcionaban diferentes fuerzas de estimulación, y determinando la presencia o ausencia de respuesta de retirada. Se calculó el umbral del 50% según el método de arriba-abajo con referencia al método de Chaplan *et al.* (Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, Chung JM, Yaksh TL: Quantitative assessment of tactile alodinia in the rat paw, *J. Neurosci. Method*, 53:55-63 (1994)).

45

50

Método de evaluación y resultados

Para la evaluación de la eficacia, se administró por vía oral repetidamente el compuesto descrito en el ejemplo 15 a las ratas con una sonda para administración oral en ratas durante 14 días a partir del día 9 tras la operación de Chung modificada, y se observó el efecto del mismo sobre el umbral de dolor medido en la prueba de filamento de von Frey.

Como resultado, el umbral de dolor de la extremidad afectada aumentó mediante la administración oral repetida de 14 días de 30 mg/kg de los compuestos descritos en el ejemplo 15 dos veces al día (60 mg/kg/día), y se encontró diferencia estadística significativa entre el grupo de vehículo y el grupo de administración de compuesto (figura 1). Se midió el umbral de dolor 3 horas tras la administración.

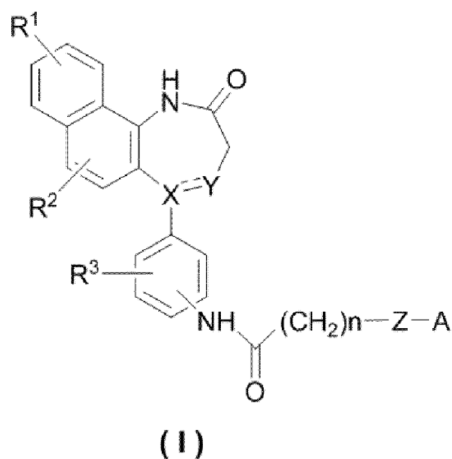
- 5 En la figura 1:
- Media  $\pm$  E.E.M. (n = X - Y), \*\*\*, P < 0,001 (60 mg/kg/día), \*, P < 0,05 (60 mg/kg/día) frente al grupo de vehículo.
- 10 Pruebas a posteriori de Bonferroni de ANOVA dos vías
- Explicación de los símbolos
- 15 En la figura 1, los círculos blancos (○) indican los resultados obtenidos con la administración del vehículo (n = 7 a 10), y los círculos continuos negros (●) indican los resultados obtenidos con la administración de 60 mg/kg/día del compuesto descrito en el ejemplo 15 (n = 5 a 10).

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto representado por la siguiente fórmula general (I), un tautómero o un estereoisómero del compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato de cualquiera de los anteriores:

5

[Fórmula 1]



(I)

- 10 en la que, en la fórmula, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> pueden ser iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, un grupo alquenoilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo amino, un grupo alquilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono o un grupo dialquilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono,

15

X representa C o N,

20

Y representa N o C(=O),

siempre que cuando X es C, Y representa N, y

cuando X es N, Y representa C(=O),

25

la línea doble que consiste en la línea continua y la línea discontinua representa un enlace sencillo o doble enlace,

n representa un número entero de 0 a 6,

30

Z representa O, S o un enlace atómico, y

A representa un anillo de piridina que tiene los mismos o diferentes de 1 a 5 sustituyentes seleccionados de N(R<sup>4</sup>)(R<sup>5</sup>) como sustituyente, en el que R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se unen para representar, junto con el átomo de nitrógeno al que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se unen, un anillo de 5 a 7 miembros, que puede contener además átomo de oxígeno o átomo de azufre como heteroátomo constituyente de anillo.

35

2. Compuesto según la reivindicación 1, un tautómero o un estereoisómero del compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato de cualquiera de los anteriores, en el que A es un anillo de piridina que tiene un sustituyente seleccionado de morfolin-4-ilo, 1H-pirrol-1-ilo y pirrolidin-1-ilo, como sustituyente.

40

3. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, un tautómero o un estereoisómero del compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato de cualquiera de los anteriores, en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> pueden ser iguales o diferentes, y son átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno, o un átomo de halógeno.

45

4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, un tautómero o un estereoisómero del

50

compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato de cualquiera de los anteriores, en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> pueden ser iguales o diferentes, y son átomo de hidrógeno, o un átomo de halógeno.

5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, un tautómero o un estereoisómero del compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato de cualquiera de los anteriores, en el que n es 0, 1 o 2.

6. Compuesto según la reivindicación 1, un tautómero o un estereoisómero del compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato de cualquiera de los anteriores, en el que:

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> pueden ser iguales o diferentes, y son átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno o grupo hidroxilo,

X es N,

Y es C(=O),

la línea doble que consiste en la línea continua y la línea discontinua es un enlace sencillo,

n es 0,

Z es un enlace atómico, y

A es un anillo de piridina que tiene los mismos o diferentes de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de N(R<sup>4</sup>)(R<sup>5</sup>), como sustituyente, en el que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se unen para representar, junto con el átomo de nitrógeno al que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se unen, anillo de morfolina, anillo de pirrol o anillo de pirrolidina.

7. Compuesto según la reivindicación 1, un tautómero o un estereoisómero del compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato de cualquiera de los anteriores, en el que:

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> pueden ser iguales o diferentes, y son átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno o grupo hidroxilo,

X es C,

Y es N,

la línea doble que consiste en la línea continua y la línea discontinua es un doble enlace,

n es un número entero de 0 a 3,

Z es un enlace atómico, y

A es un anillo de piridina que tiene los mismos o diferentes de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de N(R<sup>4</sup>)(R<sup>5</sup>), como sustituyente, en el que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se unen para representar, junto con el átomo de nitrógeno al que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se unen, anillo de morfolina, anillo de pirrol o anillo de pirrolidina.

8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, un tautómero o un estereoisómero del compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato de cualquiera de los anteriores, en el que X y NHC(=O) están mutuamente presentes en las posiciones para en el anillo de fenilo.

9. Compuesto según la reivindicación 1, tautómero o estereoisómero del compuesto, o sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en los siguientes (1) a (4):

(1) clorhidrato de N-[4-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-nafto[1,2-b][1,4]-diazepin-5(2H)-il)fenil]-2-(morfolin-4-il)-nicotinamida;

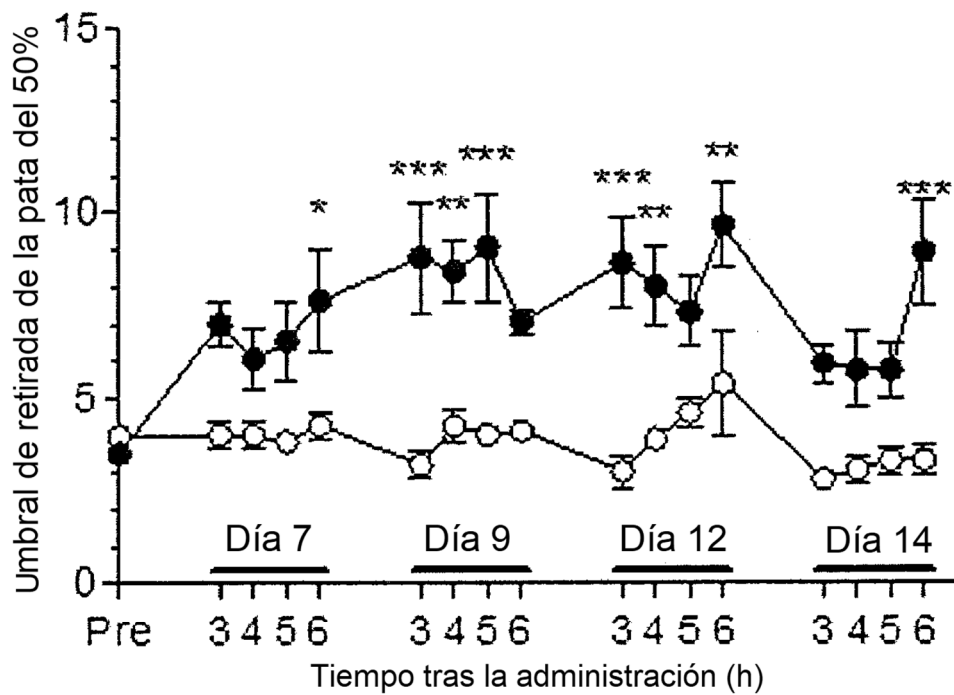
(2) diclorhidrato de N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]-diazepin-5-il)fenil]-2-(1H-pirrol-1-il)nicotinamida;

(3) diclorhidrato de 2-(morfolin-4-il)-N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]-diazepin-5-il)fenil]nicotinamida;

(4) diclorhidrato de N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]-diazepin-5-il)fenil]-2-(pirrolidin-1-il)nicotinamida;

- 5 10. Antagonista de receptor P2X4 que contiene el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, un tautómero o un estereoisómero del compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato de cualquiera de los anteriores como principio activo.
- 10 11. Agente profiláctico o terapéutico que contiene el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, un tautómero o un estereoisómero del compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato de cualquiera de los anteriores como principio activo para su uso en la prevención o el tratamiento de dolor nociceptivo, dolor inflamatorio o dolor neuropático.

Fig. 1



Media  $\pm$  E.E.M (n=5-10) \*\*\* ; P < 0,001 (60 mg/kg/día)  
 \* ; P < 0,05 (60 mg/kg/día) frente al grupo de vehículo.  
 Pruebas a posterior de Bonferroni de ANOVA de dos vías