

RTF



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04-122513

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO

DERIVADOS DE HIDROXI-TETRAHIDRO-NAFTALENILUREA

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

BAYER HEALTHCARE AG.

DOMICILIO

Leverkusen, República Federal de Alemania.

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén.

22. BOGOTA, D.C.,

A handwritten signature is written over a large, circular stamp that contains the number '55'.



PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 94122513 00333600

Folios: 183 ón

Fecha (AMD): 2004-12-06 16:37:53

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2928 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:		
☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.		
☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.		
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: BAYER HEALTHCARE AG sociedad constituida y existente bajo las leyes de la República Federal de Alemania Dirección: D-51368 Leverkusen, República Federal de Alemania Domicilio: Leverkusen, República Federal de Alemania	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax:: 217 92 11 E-mail: <u>clientes@camyo.com.</u> Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número: <u>438.019</u> T.P. <u>31.929</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Takeshi YURA 3-11-6-101, Kirigaoka, Handa-shi, Aichi-ken, 475-0928, Japón 3. Klaus URBHANS Martenstorget 8, 22351 Lund, Suecia 5. Tautomu MASUDA 180-5 Teramachi, Aichi-ken, 475-0844, Japón 7. Nagahiro YOSHIDA 5-18-15, Saganakadai, Kizu-cho, Soraku-gun, Kyoto 619-0223, Japón	
	2. Muneto MOGI 63-23-208, Noshikitsuji-cho, Nara-shi, Nara-ken, 630-8325, Japón 4. Hiroshi FUJISHIMA 3-23-25, Sakyo, Nara-shi, Nara 631-0801, Japón 6. Toshiya MORIWAKI 2-25-4, Kitayamato, Ikoma-shi, Nara 630-0121, Japón 8. Toshio KOKUBO 3-15-18B, Jimgu, Nara-shi, Nara 631-0804, Japón	

	9. Masahiro SHIROO 20 Lady Jerny Way, Teversham, Cambridge CB1 5BE Reino Unido	10. Masaomi TAJIMI 762 Kyokutondai, Chita-shi, Aichi-ken 478-04 Japón	11. Yasuhiro TSUKIMI 2-10-6, Shimosakaba, Amagasaki-shi, Hyogo-ken 661-0975, Japón	12. Noriyuki YAMAMOTO, 2-1-11-1001Nagatanaka, Higashiosaka-shi, Asaka-fu 577-0013 Japón
5	PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP03/04395</u> Fecha: <u>28 de abril de 2003</u> Publicación Internacional No. <u>WO 03/095420 A1</u> Fecha: <u>20 de noviembre de 2003</u>			
6	Título (54) DERIVADOS DE HIDROXI-TETRAHIDRO-NAFTALENILUREA			
7	Clasificación Internacional (51) <u>C07C 275/32, 275/42, 275/40, A61K 31/17, A61P 13/00, 29/00</u>			
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>GB</u> <u>GB</u>	(32) Fecha <u>08 de mayo de 2002</u> <u>21 de noviembre de 2002</u>	(31) Número de Solicitud <u>0210512.0</u> <u>0227282.3</u>
9	Comprobante de pago No.: <u>04-87.153</u> Fecha: <u>8 de noviembre de 2004</u>			
10	Anexos: ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 422.000.00. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. ☒ Poderes, si fuere el caso. ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. ☒ Declaraciones. De acuerdo con las Reglas 4.19 ítem ii y 51bis.1, párrafo a ítem ii, del PCT, sobre la autorización de la compañía solicitante para solicitar y recibir una patente, como empleador de los inventores de la misma y un acuerdo entre el solicitante original y el solicitante de la solicitud internacional del 24 de Octubre de 2002. ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso. ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas. ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.			

☐

Arte final 12x12

☐

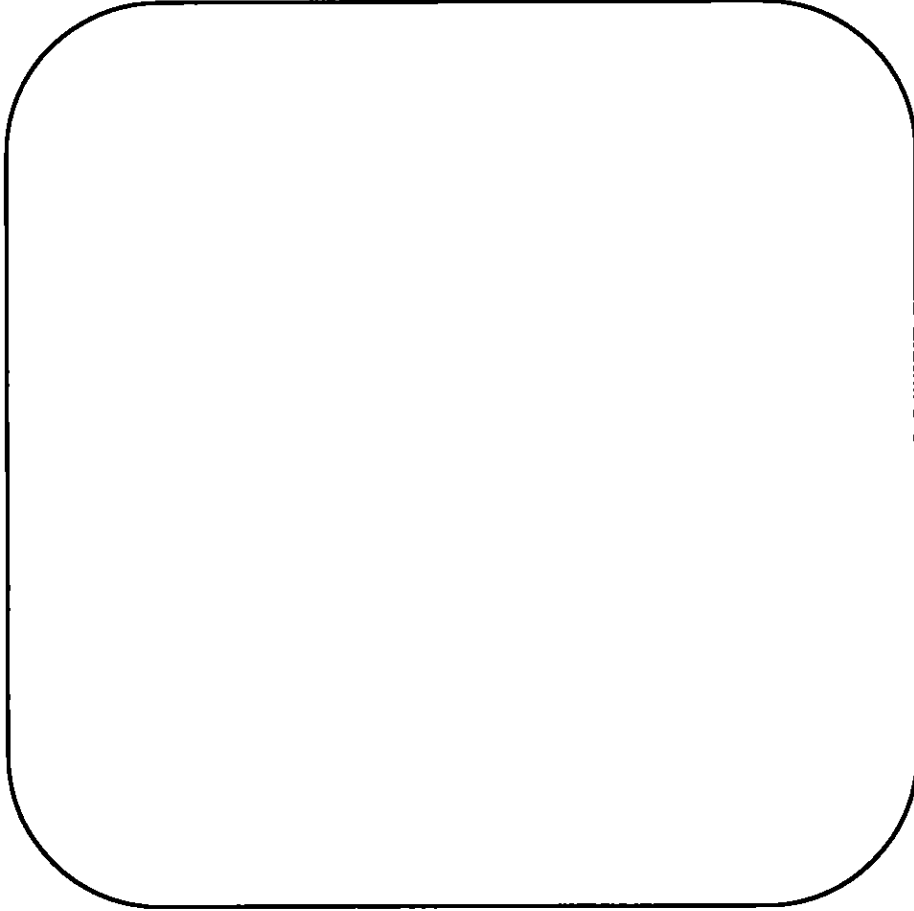
De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☒

Otros: Traducción de las declaraciones contenidas en la solicitud PCT, con relación a la autorización del solicitante a solicitar y obtener una patente como empleador de los inventores.
Forma PCT/IB/306 que notifica el cambio de solicitante de la compañía Bayer Aktiengesellschaft a Bayer HealthCare AG.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DLM



Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseññas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

14033
11348

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
Bayer HealthCare AG

domiciliado (s) en/of
51368 Leverkusen, Germany

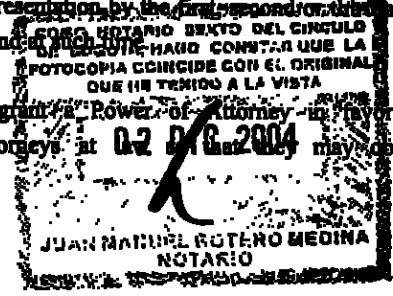
por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72 35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72 35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end.

In addition, we grant a Power-of- Attorney in favor of the above named attorneys at 02 DEC 2004 that they may obtain the

© CAVELIER ABOGADOS
WPP0801-179 (MINUTA 12.1.1.2.5)



...ncia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos
as para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o
as, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden
administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los
males de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes
asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y
diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas,
defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales,
enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de
origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio,
cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos;
b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor,
oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial,
nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la
protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles,
penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con
estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos
promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan
sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del
proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de
agentes oficiosos.

protection of my (our) industrial property and against the unfair
competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys
to represent me (us) before any authorities or persons, with or
without jurisdiction, specially those administrative, administrative
contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all
matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility
models and industrial designs; the registration of trademarks,
collective, defensive and service marks, slogans, commercial names,
trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations
of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile,
voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the
above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the
consumer, oppositions or observations, administrative or Court
cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action
for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general
the civil, penal, and administrative suits relating to those rights;
actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that
in all the above matters they may substitute this Power of Attorney,
compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel,
receive, resign, and ratify acts done by representatives without a
power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 11 February 2004

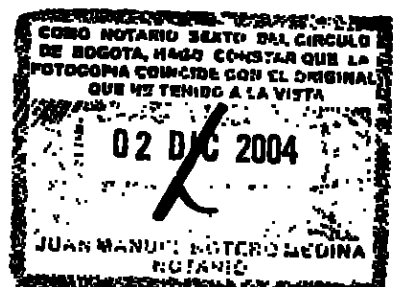
en/in Leverkusen

por/by _____

Firma

Signature

ppa, Dr. Wolfgang Ehrenstein



ATIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

ascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de

auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de de la compañía

sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de

que la dirección de dicha compañía es

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en

El

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of

is authentic, that the signatory currently acts in the position of

of the company

a company currently existing and organized under the laws of

that the address is

and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.

Given and signed in

On

El Notario Público - The Notary Public
(Firma-sello) (Signature-seal)

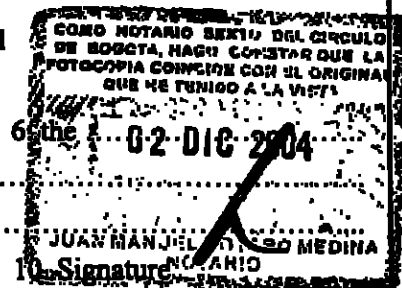
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- Country:
This public document
- has been signed by
- acting in the capacity of
- bears the seal/stamp of

Certified

- at
- by
- No.
- Seal/stamp



7

N . Secti n 259 of the d cument register f r 2004

I herewith verify the signature(s) of

Dr. Wolfgang Ehrenstein

of the following business address:

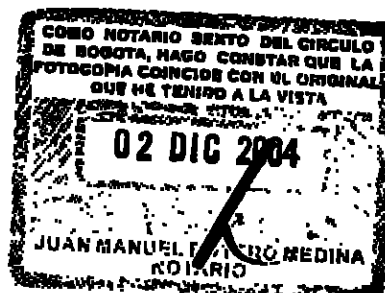
Bayer HealthCare AG
Law and Patents
Patents and Licensing
Building Q 18
51368 Leverkusen, Germany

who is/are (jointly) authorised representative(s)
of Bayer HealthCare AG and is/are known personally to me

which was/were subscribed today in my presence of the previous page beneath the typewritten company name, and confirm that, having today inspected the commercial register of the legal court in Köln , is recorded in Section B as (jointly) authorised representative(s).

I verify that Dr. Wolfgang Ehrenstein involved in this Certification is active and exists as legal entity.


Notary Public



8

URNr. 259/2004

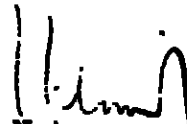
Ich beglaube die vor mir vollzogene Unterschrift von

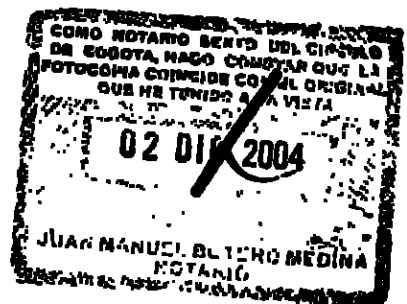
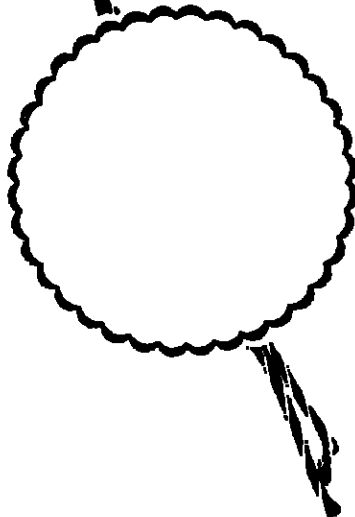
Herrn Dr. Wolfgang Ehrenstein, geschäftsansässig in D
51369 Leverkusen, Bayerwerk, Germany,

- persönlich bekannt -.

Ich bescheinige aufgrund Einsicht in das Handelsregister des
Amtsgerichtes Köln - HRB 49894 -, daß der Genannte berechtigt
ist, die Bayer HealthCare Aktiengesellschaft in Leverkusen als
Prokurist einzeln zu vertreten.

Leverkusen, den 11. Februar 2004

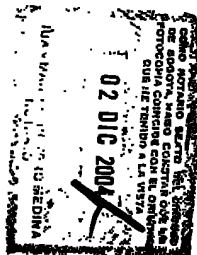

Notar



gez: Heiderhoff, Notar

geb 5 / 50 eur 13
35 28

Kostenberechnung
4. April 2004



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
- Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Dirk Heiderhoff
3. in seiner Eigenschaft als Notar
4. Sie ist versehen mit dem Siegel des Notars Dirk Heiderhoff in Leverkusen

Bestätigt

5. in Köln
6. am 04.03.2004
7. durch den Vizepräsidenten des Landgerichts Köln
8. unter Nr. 657/04
9. Stempel
10. Unterschrift

Caliebe
Caliebe



9

URNr. 300/2004

Ich beglaube die vor mir vollzogene Unterschrift von

Herrn Dr. Frank Burkert, geschäftsansässig in D
51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany,

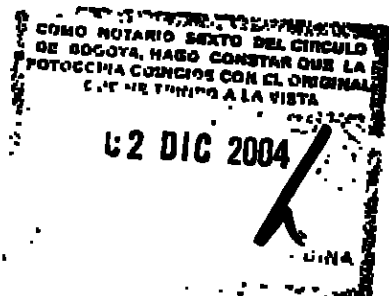
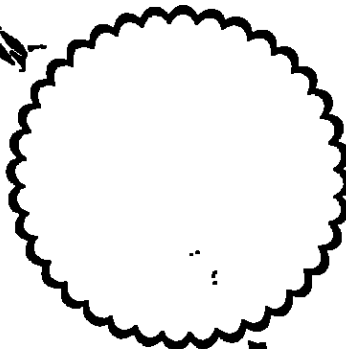
- ausgewiesen durch den Reisepass -.

Ich bescheinige aufgrund Einsicht vom heutigen Tage in das
Handelsregister des Amtsgerichts Köln - HRB 49894 -, daß der
Genannte berechtigt ist, die Bayer HealthCare Aktiengesell-
schaft in Leverkusen als Prokurist einzeln zu vertreten.

Leverkusen, den 18. Februar 2004



Notarvertreter
(Klaus Striewski)



10

N . Section 300 of the document register for 2004

I herewith verify the signature(s) of

Dr. Frank Burkert

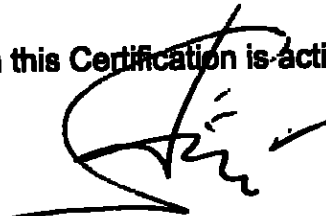
of the following business address:

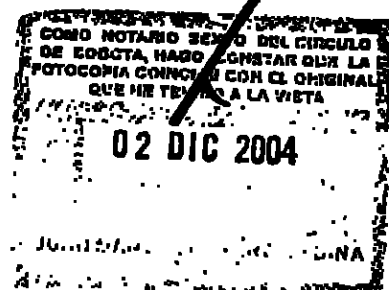
**Bayer HealthCare AG
Law and Patents
Patents and Licensing
Building Q 18
51368 Leverkusen, Germany**

**who is/are (jointly) authorised representative(s)
of Bayer HealthCare AG and is/are known personally to me**

**which was/were subscribed today in my presence of the previous page beneath the
typewritten company name, and confirm that, having today inspected the commercial
register of the legal court in Köln , is recorded in Section B as (jointly)
authorised representative(s).**

**I verify that Dr. Frank Burkert involved in this Certification is active and exists as
legal entity.**


Deputy Notary Public



TRADUCCIÓN OFICIAL 077/2004 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA Y MEDIANTE EL CUAL BAYER HEALTHCARE AG, EMPRESA DOMICILIADA EN 51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA, OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929, GONZALO PERDOMO, TPA 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ TPA 23555 Y A GERMÁN CAVELIER, TPA 832. DADO Y FIRMADO HOY 11 DE FEBRERO DE 2004 EN LEVERKUSEN. FIRMADO: DR. WOLFGANG EHRENSTEIN

SECCIÓN 259 DEL REGISTRO DE DOCUMENTOS PARA 2004

Por la presente certifico que las firmas del Dr. Wolfgang Ehrenstein con la siguiente dirección:

BAYER HEALTHCARE AG

LAW AND PATENTS

PATENTS AND LICENSING

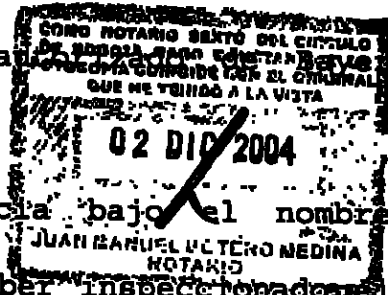
BUILDING Q 18

51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA

quien es conjuntamente el representante autorizado de Bayer HealthCare Ag es una persona conocida mía, firma que fue escrita hoy en mi presencia bajo el nombre mecanografiado de la compañía y confirmo haber inspeccionado el registro comercial del juzgado de Köln, y está registrado en la Sección B como representante autorizado conjunto.

Verifico que el Dr. Wolfgang Ehrenstein quien participa en esta certificación se encuentra activo y existe como persona jurídica.

Firmado: (ilegible)



SECCIÓN 300 DEL REGISTRO DE DOCUMENTOS PARA 2004

Por la presente certifico que las firmas del Dr. Frank Burkert con la siguiente dirección:

BAYER HEALTHCARE AG

LAW AND PATENTS

PATENTS AND LICENSING

BUILDING Q 18

51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA

quien es conjuntamente el representante autorizado de Bayer HealthCare Agy es una persona conocida mía,

firma que fue escrita hoy en mi presencia bajo el nombre mecanografiado de la compañía y confirmo haber inspeccionado el registro comercial del juzgado de Köln, y está registrado en la Sección B como representante autorizado conjunto.

Verifico que el Dr. Frank Burkert quien participa en esta certificación se encuentra activo y existe como persona jurídica.

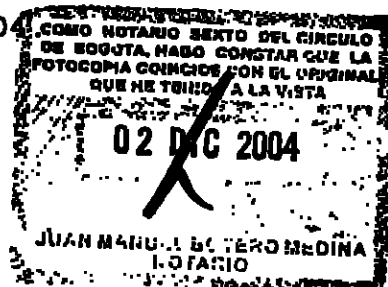
Firmado: (ilegible)

A continuación aparecen dos apostillas numeradas respectivamente como 658/04 y 657/04 y fechadas el 04.03.2004

COLO- 14033-841-001-6

ECN//ID-005458/WPCL002G

Bogotá, 19 de marzo de 2004.



Eduardo Calado

Eduardo Calado
TRADUCCION
FICLES - 03/12/04
Res. 541 de 1994

1:01
CIGIES

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTA
ROSA, HAGO CONSTAR QUE
Alfredo Calado
Paguer
CONCURRE CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL CIRCULO EN BOGOTÁ
24 MAR 2004

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
215544
Alfredo Calado
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE SANTA ROSA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL
QUE SE LEZIMO A LA VISTA
02 DIC 2004
RO MEDINA

11

13

TRADUCCION OFICIAL No. 10091

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

Traducción de los sellos y autenticaciones que aparecen en el documento de representación y poder, escrito en español e inglés, por medio del cual la firma Bayer HealthCare AG, domiciliada en 51368 Leverkusen, Alemania, otorga poder a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia. Dado y firmado el 11 de febrero 2004 en Leverkusen, Alemania, por los señores Dr. Wolfgang Ehrenstein y Dr. Frank Burkert. Hay dos firmas ilegibles de los mencionados señores.

Certificación en inglés de la firma del Dr. Ehrenstein por el notario de Leverkusen, Dirk Heiderhoff.

Fdo.: firma ilegible - Sello redondo en tinta:

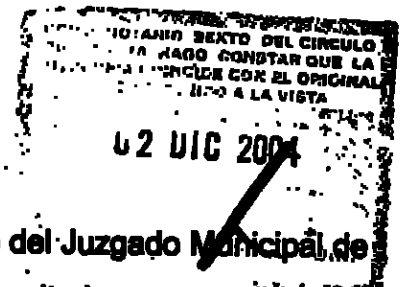
Dirk Heiderhoff, notario de Leverkusen

Protocolo notarial 259/2004

Certifico la autenticidad de la firma antecedentes puestas ante mí por el señor

1. Dr. Wolfgang Ehrenstein, con domicilio comercial en D-51368, Bayerwerk, Alemania,

- a quien conozco en persona -.



Certifico, por haber tenido la vista el registro de comercio del Juzgado Municipal de Colonia - HRB 49894 - que el mencionado señor está facultado, en su calidad de apoderado, para representar individualmente a la firma Bayer HealthCare Aktiengesellschaft, domiciliada en Leverkusen.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No. 5-94

Leverkusen, 11 de febrero 2004

Fdo.: firma ilegible, Notario

(Hilo y oblea notarial)

Costas

Art. 141, 154 KostO

Valor EUROS 3.000,-

Derechos Art. 32,45 EUROS 10,-

Derechos Art. 58 EUROS 10,-

Derechos Art. 150 EUROS 13,-

IVA EUROS 5,28

Total EUROS 38,28

Fdo.: Heiderhoff, notario

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por Dirk Heiderhoff

3. Actuando en calidad de notario

4. Lleva el sello del notario Dirk Heiderhoff, notario en Leverkusen

Certificado

5. en Colonia

6. El 04.03.2004

7 por el Vicepresidente del Tribunal Regional de Colonia

8. bajo el No 657/04 /

9. Sello

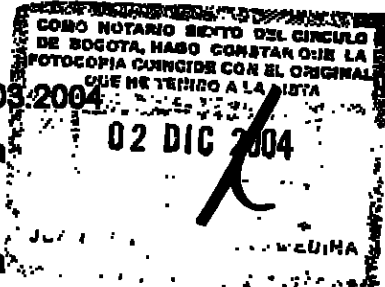
10. Firma

El Presidente del

Fdo.: firma ilegible

Tribunal Regional de Colonia

Caliebe



LIZ ABRIAGA DE HEYDORF
INDUCTOR E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No 590 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

215115
Luz Arango
CUBA
BOGOTÁ
INTERFOLIO

TEXTOS
1: 02
RES

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCUITO
DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

02 DIC 2004

JUAN

Protocolo notarial 300/2004

Certifico la autenticidad de la firma antecedentes puestas ante mí por el señor

2. Dr. Frank Burkert, con domicilio comercial en D-51368, Bayerwerk, Alemania,

- quien se identificó con su pasaporte -.

Certifico, por haber tenido la vista el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Colonia - HRB 49894 - que el mencionado señor está facultado, en su calidad de apoderado, para representar individualmente a la firma Bayer HealthCare Aktiengesellschaft, domiciliada en Leverkusen.

Leverkusen, 18 de febrero 2004

Fdo.: firma ilegible,
Notario suplente
(Klaus Striewski)

(Hilo y oblea notarial)

Costas

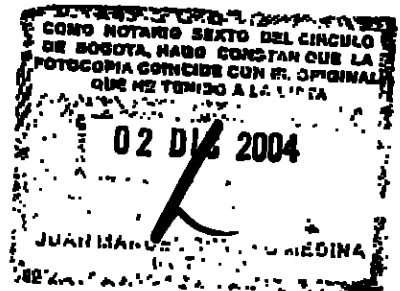
Art. 141, 154 KostO

Valor EUROS 3.000,-

Derechos Art. 32,45	EUROS 10,-
Derechos Art. 58	EUROS 10,-
Derechos Art. 150	EUROS 13,-
IVA	<u>EUROS 5,28</u>
Total	EUROS 38,28

Fdo.: firma ilegible

Striewski, notario suplente



LUZ ARRIAGA DE HE...
IN-DOCTORA EN INTERPRETE...
Resolución No. 000 M... 1-000

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario suplente Klaus Striewski

3. Actuando en calidad de notario suplente oficial del notario

4. Lleva el sello del notario Dirk Heiderhoff, notario en Leverkusen

Certificado

5. en Colonia

6. El 04.03.2004

7 por el Vicepresidente del Tribunal Regional de Colonia

8. bajo el No 658/04

9. Sello

10. Firma

El Presidente del

Fdo.: firma ilegible

Tribunal Regional de Colonia

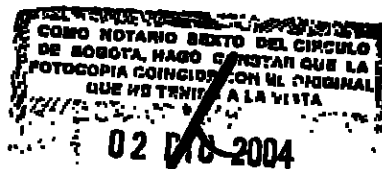
Caliebe

ES TRADUCCIÓN FIEL COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 17 de marzo 2003.

LUZ ANNIAGA DE HEISEN
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Firma manuscrita]
Resolución No.599 del 2003

C. 3445



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

21504
Cecilia Amigo
CUYABO
BOGOTÁ
LAS PLAZAS

1:02
[Signature]

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ
DEBO HACER CONSTAR QUE LA FIRMA
[Signature]
CONCURRE CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL SELLO EN ESTE NOTARIO
SANTAFÉ DE BOGOTÁ
26 MAR 2004

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONIERTA CON EL ORIGINAL
QUE ME TRUJERON A LA VISTA
02 DIC 2004
BOGOTÁ

[Signature]

Copy for the designated Office (DO/EP)
PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP03/04395

31

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER HEALTHCARE AG
Law and Patents
Patents and Licensing
51368 Leverkusen
Germany

Date of mailing (day/month/year) 25 November 2003 (25.11.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference RCK 22-WO	
International application No. PCT/EP03/04395	International filing date (day/month/year) 28 April 2003 (28.04.03)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address BAYER AKTIENGESELLSCHAFT 51368 Leverkusen Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No. 0214/30 71166	
	Facsimile No. 0214/30 53482	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address BAYER HEALTHCARE AG 51368 Leverkusen Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No. 0214/30 71166	
	Facsimile No. 0214/30 53482	
	Teleprinter No.	

EPO - DG 1
0-8.12.2003
104

3. Further observations, if necessary:

Please note that the change also applies to the common representative and note the new address for correspondence as indicated in the addressee box above

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338-7080	Authorized officer Evelyne DURAND Telephone No. (41-22) 338 8238
---	--

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
20 November 2003 (20.11.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/095420 A1 not. JS(51) International Patent Classification⁷: C07C 275/32,
275/42, 275/40, A61K 31/17, A61P 13/00, 29/00(74) Common Representative: BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(21) International Application Number: PCT/EP03/04395

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 28 April 2003 (28.04.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0210512.0 8 May 2002 (08.05.2002) GB
0227262.3 21 November 2002 (21.11.2002) GB(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(71) Applicant (*for all designated States except US*): BAYER
AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; 51368 Lev-
erkusen (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): YURA, Takeshi
[JP/JP]; 4-8-1, Suzaku, Nara-shi, Nara 631-0806 (JP).
MOGI, Muneto [JP/JP]; 5-10-57-102, Daienji, Nara-shi,
Nara 630-8133 (JP). URBHANS, Klaus [DE/JP];
6-3-1-301, Kusugoka-cho, Nada-ku, Kobe-shi, Hyogo
657-0024 (JP). FUJISHIMA, Hiroshi [JP/JP]; 3-23-25,
Sakyo, Nara-shi, Nara 631-0801 (JP). MASUDA, Tsuru-
tomo [JP/JP]; 3-15-6-6A, Jingu, Nara-shi, Nara 631-0804
(JP). MORIWAKI, Toshiya [JP/JP]; 2-25-4, Kitayamato,
Ikoma-shi, Nara 630-0121 (JP). YOSHIDA, Nagahiro
[JP/JP]; 5-18-15, Saganakadai, Kizu-cho, Soraku-gun, Ky-
oto 619-0223 (JP). KOKUBO, Toshio [JP/JP]; 3-15-18B,
Jingu, Nara-shi, Nara 631-0804 (JP). SHIROO, Masahiro
[JP/JP]; 1-3-17, Shikanodai-Minami, Ikoma-shi, Nara
630-0113 (JP). TAJIMI, Masao [JP/JP]; 1-8-7 Sakura-
gaoka, Seika-cho, Soraku-gun, Kyoto 619-0232 (JP).
TSUKIMI, Yasuhiro [JP/JP]; 2-10-1, Kukuchi, Am-
agasaki-shi, Hyogo 661-0977 (JP). YAMAMOTO,
Noriyuki [JP/JP]; 6-6-1-3-404, Jingu, Nara-shi, Nara
631-0804 (JP).

Declaration under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW. ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: HYDROXY TETRAHYDRO-NAPHTHALENYLUREA DERIVATIVES

(57) Abstract: This invention relates to tetrahydro-naphthalene derivatives and salts thereof which is useful as an active ingredient of pharmaceutical preparations. The tetrahydro-naphthalene derivatives of the present invention have an excellent activity as VR1 antagonist and useful for the prophylaxis and treatment of diseases associated with VR1 activity, in particular for the treatment of urge urinary incontinence, overactive bladder, chronic pain, neuropathic pain, postoperative pain, rheumatoid arthritic pain, neuralgia, neuropathics, algisia, nerve injury, ischaemia, neurodegeneration, stroke, incontinence, inflammatory disorders such as asthma and COPD.



WO 03/095420 A1

RCL 22

HYDROXY TETRAHYDRO-NAPHTHALENYLUREA DERIVATIVES

DETAILED DESCRIPTION OF INVENTION

5

TECHNICAL FIELD

The present invention relates to hydroxy-tetrahydro-naphthalenylurea derivatives which are useful as an active ingredient of pharmaceutical preparations. The hydroxy-tetrahydro-naphthalenylurea derivatives of the present invention has vanilloid receptor (VR) antagonistic activity, and can be used for the prophylaxis and treatment of diseases associated with VR1 activity, in particular for the treatment of urge urinary incontinence, overactive bladder, chronic pain, neuropathic pain, postoperative pain, rheumatoid arthritic pain, neuralgia, neuropathies, algesia, nerve injury, ischaemia, neurodegeneration, stroke, incontinence and/or inflammatory disorders such as asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Urinary incontinence (UI) is the involuntary loss of urine. Urge urinary incontinence (UUI) is one of the most common types of UI together with stress urinary incontinence (SUI) which is usually caused by a defect in the urethral closure mechanism. UUI is often associated with neurological disorders or diseases causing neuronal damages such as dementia, Parkinson's disease, multiple sclerosis, stroke and diabetes, although it also occurs in individuals with no such disorders. One of the usual causes of UUI is overactive bladder (OAB) which is a medical condition referring to the symptoms of frequency and urgency derived from abnormal contractions and instability of the detrusor muscle.

There are several medications for urinary incontinence on the market today mainly to help treating UUI. Therapy for OAB is focused on drugs that affect peripheral neural control mechanisms or those that act directly on bladder detrusor smooth muscle contraction, with a major emphasis on development of anticholinergic agents. These

agents can inhibit the parasympathetic nerves which control bladder voiding or can exert a direct spasmolytic effect on the detrusor muscle of the bladder. This results in a decrease in intravesicular pressure, an increase in capacity and a reduction in the frequency of bladder contraction. Orally active anticholinergic drugs such as propantheline (ProBanthine), tolterodine tartrate (Detrol) and oxybutynin (Ditropan) are the most commonly prescribed drugs. However, their most serious drawbacks are unacceptable side effects such as dry mouth, abnormal visions, constipation, and central nervous system disturbances. These side effects lead to poor compliance. Dry mouth symptoms alone are responsible for a 70% non-compliance rate with oxybutynin. The inadequacies of present therapies highlight the need for novel, efficacious, safe, orally available drugs that have fewer side effects.

BACKGROUND ART

Vanilloid compounds are characterized by the presence of a vanillyl group or a functionally equivalent group. Examples of several vanilloid compounds or vanilloid receptor modulators are vanillin (4-hydroxy-3-methoxy-benzaldehyde), guaiacol (2-methoxy-phenol), zingerone (4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-butanone), eugenol (2-methoxy-4-(2-propenyl)-phenol), and capsaicin (8-methoxy-N-vanillyl-6-noneneamide).

Among others, capsaicin, the main pungent ingredient in "hot" chili peppers, is a specific neurotoxin that desensitizes C-fiber afferent neurons. Capsaicin interacts with vanilloid receptors (VR1), which are predominantly expressed in cell bodies of dorsal root ganglia (DRG) or nerve endings of afferent sensory fibers including C-fiber nerve endings [Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB, Rosen TA, Gilbert H, Skinner K, Raumann BE, Basbaum AI, Julius D: The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron*. 21: 531-543, 1998]. The VR1 receptor was recently cloned [Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D: *Nature* 389: 816-824, (1997)] and identified as a nonselective cation channel with six transmembrane domains that is structurally

related to the TRP (transient receptor potential) channel family. Binding of capsaicin to VR1 allows sodium, calcium and possibly potassium ions to flow down their concentration gradients, causing initial depolarization and release of neurotransmitters from the nerve terminals. VR1 can therefore be viewed as a molecular integrator of chemical and physical stimuli that elicit neuronal signals in a pathological conditions or diseases.

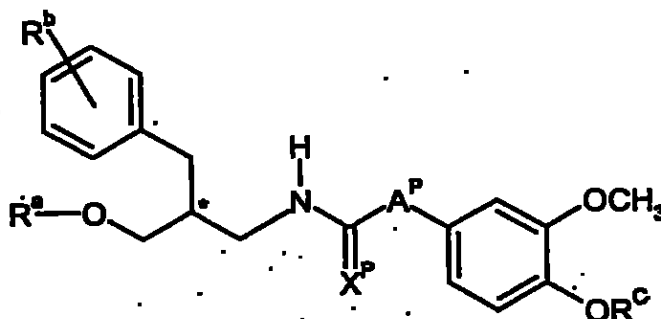
There are abundant of direct or indirect evidence that shows the relation between VR1 activity and diseases such as pain, ischaemia, and inflammatory (e.g., WO 99/00115 and 00/50387). Further, it has been demonstrated that VR1 transduce reflex signals that are involved in the overactive bladder of patients who have damaged or abnormal spinal reflex pathways [De Groat WC: A neurologic basis for the overactive bladder. Urology 50 (6A Suppl): 36-52, 1997]. Desensitisation of the afferent nerves by depleting neurotransmitters using VR1 agonists such as capsaicin has been shown to give promising results in the treatment of bladder dysfunction associated with spinal cord injury and multiple sclerosis [(Maggi CA: Therapeutic potential of capsaicin-like molecules - Studies in animals and humans. Life Sciences 51: 1777-1781, 1992) and (DeRidder D; Chandiramani V; Dasgupta P; VanPoppel H; Baert L; Fowler CJ: Intravesical capsaicin as a treatment for refractory detrusor hyperreflexia: A dual center study with long-term followup. J. Urol. 158: 2087-2092, 1997)].

It is anticipated that antagonism of the VR1 receptor would lead to the blockage of neurotransmitter release, resulting in prophylaxis and treatment of the condition and diseases associated with VR1 activity.

It is therefore expected that antagonists of the VR1 receptor can be used for the prophylaxis and treatment of the condition and diseases including chronic pain, neuropathic pain, postoperative pain, rheumatoid arthritic pain, neuralgia, neuropathies, algesia, nerve injury, ischaemia, neurodegeneration, stroke, incontinence,

inflammatory disorders such as asthma and COPD, urinary incontinence (UI) such as urge urinary incontinence (UUI), and/or overactive bladder.

WO 00/50387 discloses the compounds having a vanilloid agonist activity represented by the general formula:



wherein;

10 X^p is an oxygen or sulfur atom;

A^p is $-NHCH_2-$ or $-CH_2-$;

R^a is a substituted or unsubstituted C_{1-4} alkyl group, or $R^{a1}CO-$;

15

wherein

R^{a1} is an alkyl group having 1 to 18 carbon atoms, an alkenyl group having 2 to 18 carbon atoms, or substituted or unsubstituted aryl group having 6 to 10 carbon atoms;

20

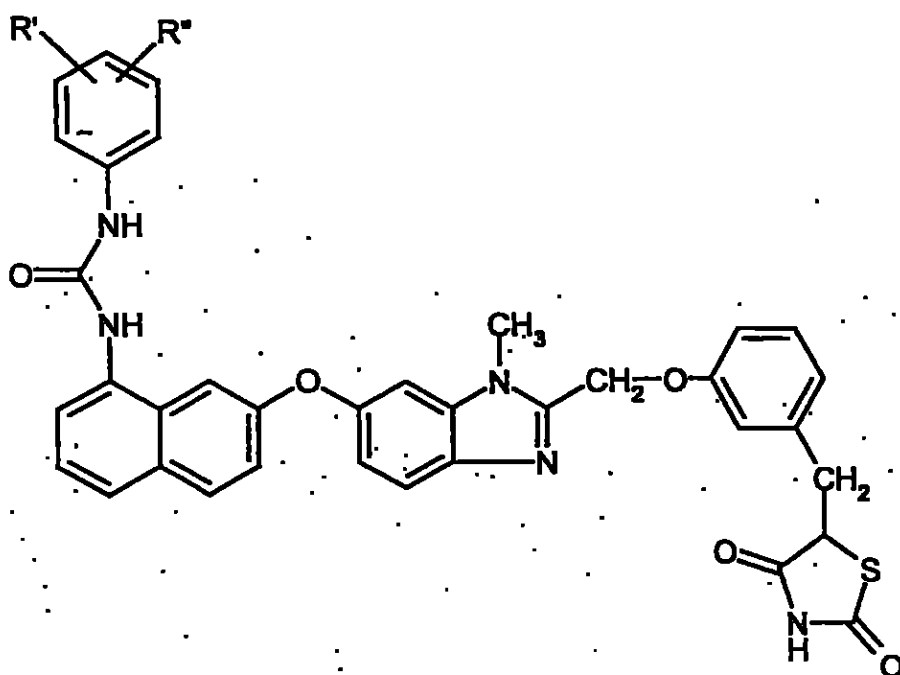
R^b is a hydrogen atom, an alkyl group having 1 to 6 carbon atoms, an alkoxy group having 1 to 6 carbon atoms, a haloalkyl group having 1 to 6 carbon atoms or a halogen atom;

25

R^C is a hydrogen atom, an alkyl group having 1 to 4 carbon atom, an aminoalkyl, a diacid monoester or α -alkyl acid; and

the asteric mark * indicates a chiral carbon atom, and their pharmaceutically acceptable salts.

WO 2000/61581 discloses amine derivatives represented by the general formula:

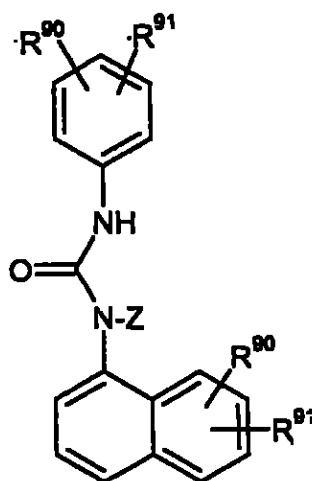


wherein

(R' , R'') represent (F, F), (CF_3 , H), or (iPr, iPr)

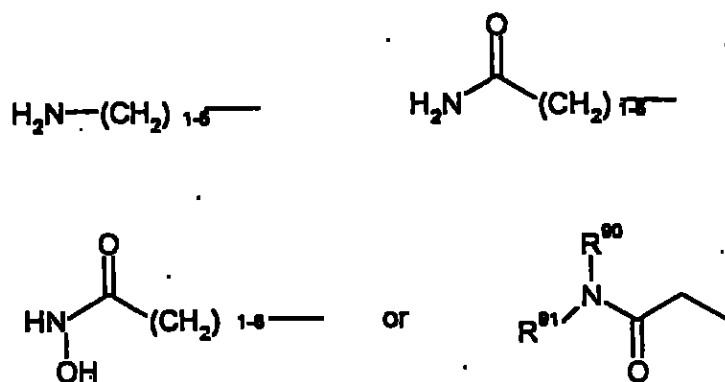
as useful agents for diabetes, hyperlipemia, arteriosclerosis and cancer.

WO 00/75106 discloses the compounds represented by the general formula:



wherein

Z represents



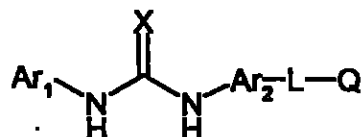
in which

R^{90} is hydrogen, C_{1-12} alkyl, C_{3-8} cycloalkyl, or the like, and R^{91} is amino- C_{1-6} alkyl, aminocarbonyl- C_{1-6} alkyl, or hydroxyaminocarbonyl C_{1-6} alkyl; and

R^{90} and R^{91} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkoxy, fluoro, chloro, bromo, iodo, and nitro;

as useful agents for treating MMP-mediated diseases in mammals.

WO 00/55152 discloses the compounds represented by the general formula:



5 wherein

Ar₁ is heterocycle;

Ar₂ is tetrahydronaphthyl; and

10

L and Q are defined in this specification;

as useful agents for treating inflammation, immune related disease, pain and diabetes.

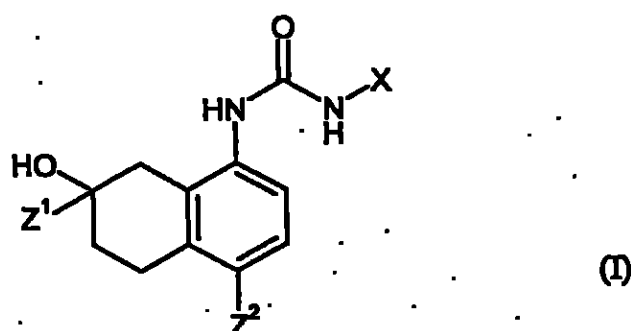
15 However, none of these reference discloses simple hydroxy-tetrahydro-naphthalenyl-urea derivatives having VR1 antagonistic activity.

The development of a compound which has effective VR1 antagonistic activity and can be used for the prophylaxis and treatment of diseases associated with VR1 activity, in particular for the treatment of urinary incontinence, urge urinary incontinence, overactive bladder as well as pain, and/or inflammatory diseases such as asthma and COPD has been desired.

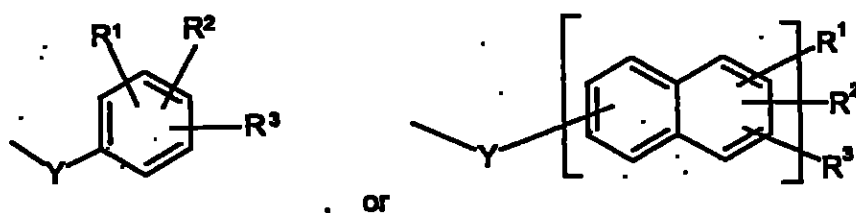
20

SUMMARY OF THE INVENTION

This invention is to provide a hydroxy-tetrahydro-naphthalenylurea derivative of the formula (I), their tautomeric and stereoisomeric form, and salts thereof:

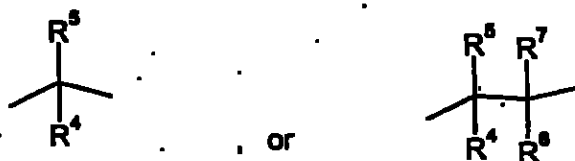


wherein



in which

Y represents a direct bond,



20

R¹, R² and R³ independently represent hydrogen, halogen, hydroxy, nitro, carboxy, amino, C₁₋₆ alkylamino, di(C₁₋₆ alkyl)amino, C₃₋₈ cycloalkylamino, C₁₋₆ alkoxy carbonyl, phenyl, benzyl, sulfonamide, C₁₋₆ alkanoyl, C₁₋₆ alkanoylamino, carbamoyl,

5 C₁₋₆ alkylcarbamoyl, cyano, C₁₋₆ alkyl optionally substituted by cyano, C₁₋₆ alkoxy carbonyl or mono-, di-, or tri-halogen, C₁₋₆ alkoxy optionally substituted by mono-, di-, or tri- halogen, phenoxy optionally substituted by halogen or C₁₋₆ alkyl, or C₁₋₆ alkylthio optionally substituted by mono-, di-, or tri- halogen;

10 R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ independently represent hydrogen, C₁₋₆ alkyl or phenyl;

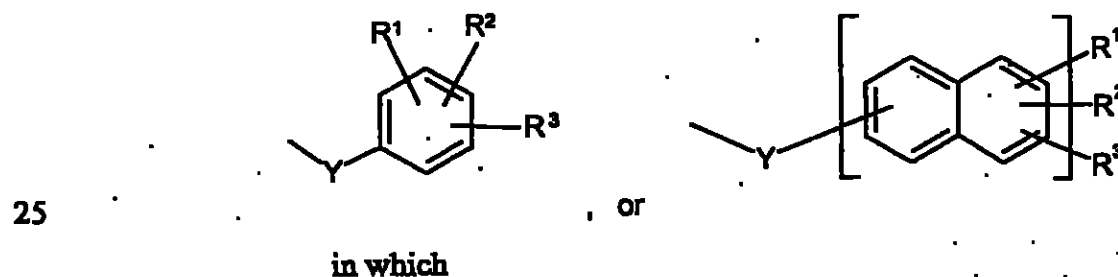
Z¹ represents hydrogen or C₁₋₆ alkyl; and

Z² represents hydrogen, halogen or C₁₋₆ alkyl.

15 The hydroxy-tetrahydro-naphthalenylurea derivatives of formula (I), their tautomeric and stereoisomeric form, and salts thereof surprisingly show excellent VR1 antagonistic activity. They are, therefore suitable especially for the prophylaxis and treatment of diseases associated with VR1 activity, in particular for the treatment of urge urinary incontinence and/or overactive bladder.

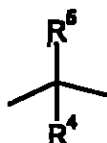
20 Preferably, the hydroxy-tetrahydro-naphthalenylurea derivatives of formula (I) are those wherein

X represents



Y represents a direct bond, or

- 10 -



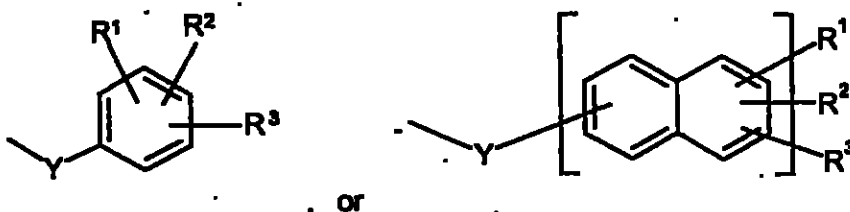
R^1 , R^2 and R^3 independently represent hydrogen, halogen, hydroxy,
 5 nitro, carboxyl, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino,
 C_{3-8} cycloalkylamino, C_{1-6} alkoxy carbonyl, phenyl, benzyl,
 sulfonamide, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoylamino, carbamoyl,
 C_{1-6} alkylcarbamoyl, cyano, C_{1-6} alkyl optionally substituted by
 10 cyano, C_{1-6} alkoxy carbonyl or mono-, di-, or tri-halogen, C_{1-6}
 alkoxy optionally substituted by mono-, di-, or tri-halogen,
 phenoxy optionally substituted by halogen or C_{1-6} alkyl, or C_{1-6}
 alkylthio optionally substituted by mono-, di-, or tri-halogen;

R^4 and R^5 independently represent hydrogen or C_{1-6} alkyl; and

Z^1 and Z^2 each represent hydrogen.

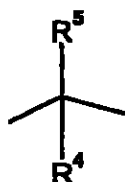
In another embodiment, the hydroxy-tetrahydro-naphthalenylurea derivatives of
 formula (I) can be those wherein

X represents



in which

Y represents a direct bond or



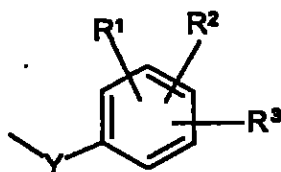
5 R¹, R² and R³ independently represent hydrogen, halogen, di(C₁₋₆ alkyl)amino, C₃₋₈ cycloalkylamino, C₁₋₆ alkoxy carbonyl, C₁₋₆ alkyl optionally substituted by cyano, C₁₋₆ alkoxy carbonyl or mono-, di-, or tri-halogen, C₁₋₆ alkoxy optionally substituted by mono-, di-, or tri-halogen, phenoxy optionally substituted by
10 halogen or C₁₋₆ alkyl, or C₁₋₆ alkylthio optionally substituted by mono-, di-, or tri-halogen;

R⁴ and R⁵ each represent hydrogen; and

15 Z¹ and Z² each represent hydrogen.

In another embodiment, the hydroxy-tetrahydro-naphthalenyhurea derivatives of formula (I) can be those wherein

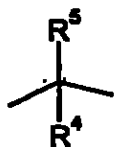
20 X represents



in which

25

Y represents a direct bond or



in which

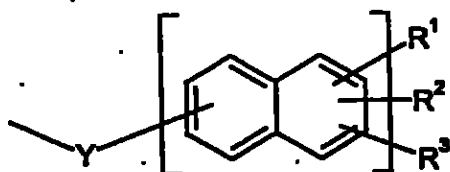
R^1 and R^2 independently represent hydrogen, chloro, bromo, fluoro, cyclopentylamino, trifluoromethyl, or trifluoromethoxy;

R^3 , R^4 and R^5 each represent hydrogen; and

Z^1 and Z^2 each represent hydrogen.

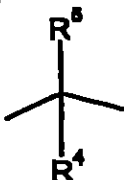
In another embodiment, the hydroxy-tetrahydro-naphthalenyurea derivatives of formula (I) can be those wherein

X represents



in which

Y represents direct bond or



in which

R^1 and R^2 independently represent hydrogen, chloro, bromo, fluoro,
cyclopentylamino, trifluoromethyl, or trifluoromethoxy;

R^3 , R^4 and R^5 each represent hydrogen; and

Z^1 and Z^2 each represent hydrogen.

More preferably, said hydroxy-tetrahydro-naphthalenylurea derivative of the formula
(I) is selected from the group consisting of:

N-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-N'-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)urea;

N-(3-chlorophenyl)-N'-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)urea;

N-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)-N'-[3-(trifluoromethyl)phenyl]urea;

N-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)-N'-[4-(trifluoromethyl)phenyl]urea;

Ethyl 3-([(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)amino]carbonyl)amino)benzoate;

N-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)-N'-(1-naphthyl)urea;

N-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)-N'-(2-naphthyl)urea;

N-(3,4-dichlorophenyl)-N'-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)urea;

N-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)-N'-(4-isopropylphenyl)urea;

N-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)-N'-(4-phenoxyphenyl)urea.

N-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-N'-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-

naphthalenyl)urea;

N-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-N'-[(7S)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl]urea;

N-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-N'-[(7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl]urea;

N-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)-N'-phenylurea;

N-(4-chlorophenyl)-N'-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)urea;

N-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)-N'-[2-(trifluoromethyl)phenyl]urea;
 N-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)-N'-[4-(trifluoromethyl)phenyl]urea;
 N-(3,4-dichlorophenyl)-N'-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)urea;
 N-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)-N'-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]urea;
 5 N-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)-N'-[4-(trifluoromethoxy)benzyl]urea;
 N-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)-N'-(2,4,6-trimethoxybenzyl)urea;
 N-(2,6-difluorobenzyl)-N'-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)urea;
 N-[(7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl]-N'-[4-(trifluoromethyl)benzyl]urea;
 N-[(7S)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl]-N'-[4-(trifluoromethyl)-
 10 benzyl]urea;
 N-[(7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl]-N'-[4-(trifluoromethoxy)-
 benzyl]urea;
 N-[(7S)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl]-N'-[4-(trifluoromethoxy)-
 benzyl]urea;
 15 N-[2-(4-chlorophenyl)ethyl]-N'-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)urea;
 and
 N-[3-fluoro-4-(trifluoromethyl)benzyl]-N'-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-
 naphthalenyl)urea.

20 In the context of the present invention, the substituents, if not stated otherwise, in
 general have the following meaning:

The Alkyl per se and "alk" and "alkyl" in alkoxy, alkanoyl, alkylamino, alkylamino-
 carbonyl, alkylaminosulphonyl, alkylsulphonylamino, alkoxycarbonyl, alkoxy-
 25 carbonylamino and alkanoylamino represent a linear or branched alkyl radical having
 generally 1 to 6, preferably 1 to 4 and particularly preferably 1 to 3 carbon atoms,
 representing illustratively and preferably methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, tert-
 butyl, n-pentyl and n-hexyl.

30 Alkoxy illustratively and preferably represents methoxy, ethoxy, n-propoxy, iso-
 propoxy, tert-butoxy, n-pentoxy and n-hexoxy.

Alkanoyl illustratively and preferably represents acetyl and propanoyl.

Alkylamino represents an alkylamino radical having one or two (independently selected) alkyl substituents, illustratively and preferably representing methylamino, ethylamino, n-propylamino, isopropylamino, tert-butylamino, n-pentylamino, n-hexyl-amino, N,N-dimethylamino, N,N-diethylamino, N-ethyl-N-methylamino, N-methyl-N-n-propylamino, N-isopropyl-N-n-propylamino, N-t-butyl-N-methylamino, N-ethyl-N-n-pentylamino and N-n-hexyl-N-methylamino.

Alkylaminocarbonyl or alkylcarbamoyl represents an alkylaminocarbonyl radical having one or two (independently selected) alkyl substituents, illustratively and preferably representing methylaminocarbonyl, ethylaminocarbonyl, n-propylaminocarbonyl, isopropylaminocarbonyl, tert-butylaminocarbonyl, n-pentylaminocarbonyl, n-hexylaminocarbonyl, N,N-dimethylaminocarbonyl, N,N-diethylaminocarbonyl, N-ethyl-N-methylaminocarbonyl, N-methyl-N-n-propylaminocarbonyl, N-isopropyl-N-n-propylaminocarbonyl, N-t-butyl-N-methylaminocarbonyl, N-ethyl-N-n-pentylaminocarbonyl and N-n-hexyl-N-methylaminocarbonyl.

Alkoxy carbonyl illustratively and preferably represents methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, n-propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, n-pentoxycarbonyl and n-hexoxycarbonyl. Alkoxy carbonylamino illustratively and preferably represents methoxycarbonylamino, ethoxycarbonylamino, n-propoxycarbonylamino, isopropoxycarbonylamino, tert-butoxycarbonylamino, n-pentoxycarbonylamino and n-hexoxycarbonylamino.

Alkanoylamino illustratively and preferably represents acetylamino and ethylcarbonylamino.

Cycloalkyl per se and in cycloalkylamino and in cycloalkylcarbonyl represents a cycloalkyl group having generally 3 to 8 and preferably 5 to 7 carbon atoms,

illustratively and preferably representing cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl.

Cycloalkylamino represents a cycloalkylamino radical having one or two (independently selected) cycloalkyl substituents, illustratively and preferably representing cyclopropylamino, cyclobutylamino, cyclopentylamino, cyclohexylamino and cycloheptylamino.

Halogen represents fluorine, chlorine, bromine and iodine.

Preferably, the medicament of the present invention further comprise one or more pharmaceutically acceptable carriers and/or excipients.

The hydroxy-tetrahydro-naphthalenylurea derivatives of the formula (I), their tautomeric and stereoisomeric form, and salts thereof are effective for treating or preventing a disease selected from the group consisting of urge urinary incontinence, overactive bladder, chronic pain, neuropathic pain, postoperative pain, rheumatoid arthritic pain, neuralgia, neuropathies, algesia, nerve injury, ischaemia, neurodegeneration and/or stroke, as well as inflammatory diseases such as asthma and COPD since the diseases also relate to VR1 activity.

The compounds are additionally of use for the treatment and prophylaxis of Neuropathic pain, is a form of pain often associated with herpes zoster and post-herpetic neuralgia, painful diabetic neuropathy, neuropathic low back pain, posttraumatic and postoperative neuralgia, neuralgia due to nerve compression and other neuralgias, phantom pain, complex regional pain syndromes, infectious or parainfectious neuropathies like those associated with HIV infection, pain associated with central nervous system disorders like multiple sclerosis or Parkinson disease or spinal cord injury or traumatic brain injury, and post-stroke pain.

Furthermore, the compounds are useful for the treatment of musculoskeletal pain, a form of pain often associated with osteoarthritis or rheumatoid arthritis or other forms of arthritis, and back pain.

5 In addition, the compounds are useful for the treatment of pain associated with cancer, including visceral or neuropathic pain associated with cancer or cancer treatment.

The compounds are furthermore useful for the treatment of visceral pain, e.g. pain associated with obstruction of hollow viscus like gallstone colic, pain associated with
10 irritable bowel syndrome, pelvic pain, vulvodynia, orchialgia or prostatodynia.

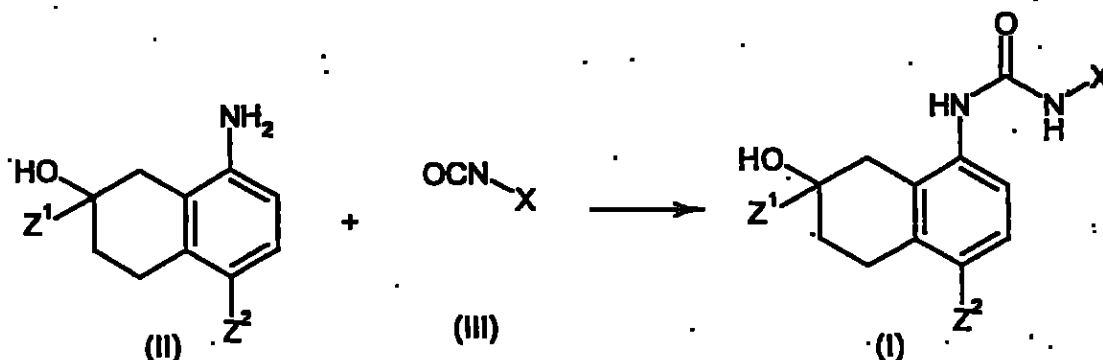
The compounds are also useful for the treatment of pain associated with inflammatory lesions of joints, skin, muscles or nerves.

15 The compounds are of use for the treatment of orofascial pain and headache, e.g. migraine or tension-type headache.

EMBODIMENT OF THE INVENTION

20 The compound of the formula (I) of the present invention can be, but not limited to be, prepared by the methods [A], [B], [C], [D], [E], [F], or [G] below. In some embodiments, one or more of the substituents, such as amino group, carboxyl group, and hydroxyl group of the compounds used as starting materials or intermediates are advantageously protected by a protecting group known to those skilled in the art.
25 Examples of the protecting groups are described in "Protective Groups in Organic Synthesis (3rd Edition)" by Greene and Wuts, John Wiley and Sons, New York 1999.

[Method A]



The compound of the formula (I) (wherein X , Z^1 and Z^2 are the same as defined above) can be prepared by the reaction of the compound of the formula (II) (wherein Z^1 and Z^2 are the same as defined above) and isocyanate (III) (wherein X is the same as defined above).

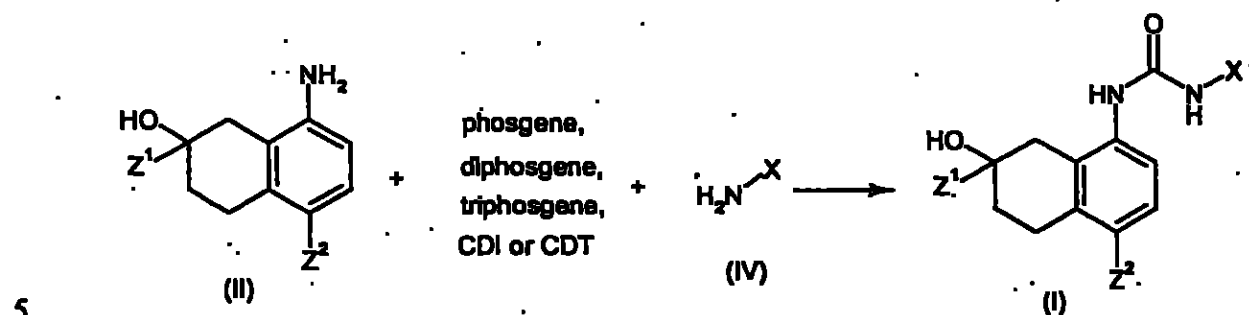
The reaction may be carried out in a solvent including, for instance, halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, chloroform and 1,2-dichloroethane; ethers such as diethyl ether, isopropyl ether, dioxane and tetrahydrofuran (THF) and 1,2-dimethoxyethane; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and xylene; nitriles such as acetonitrile; amides such as N, N-dimethylformamide (DMF), N, N-dimethylacetamide (DMAC) and N-methylpyrrolidone (NMP); urea such as 1,3-dimethyl-2-imidazolidinone (DMI); sulfoxides such as dimethylsulfoxide (DMSO); and others. Optionally, two or more of the solvents selected from the listed above can be mixed and used.

The reaction can be carried out in the presence of organic base such as pyridine or triethylamine.

The reaction temperature can be optionally set depending on the compounds to be reacted. The reaction temperature is usually, but not limited to, about room temperature to 100°C . The reaction may be conducted for, usually, 30 minutes to 48 hours and preferably 1 to 24 hours.

The compound of the formula (II) and isocyanate (III) are commercially available or can be prepared by the use of known techniques.

[Method B]



10 The compound of the formula (I) (wherein X, Z¹ and Z² are the same as defined above) can be prepared by reacting the compound of the formula (II) (wherein Z¹ and Z² are the same as defined above) with phosgene, diphosgene, triphosgene, 1,1-carbonyldiimidazole (CDI), or 1,1'-carbonyldi(1,2,4-triazole)(CDT), and then adding the compound of the formula (IV) (wherein X is the same as defined above) to the reaction mixture.

15 The reaction may be carried out in a solvent including, for instance, halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, chloroform and 1,2-dichloroethane; ethers such as diethyl ether, isopropyl ether, dioxane and tetrahydrofuran (THF) and 1,2-dimethoxyethane; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and xylene; nitriles such as acetonitrile; amides such as N, N-dimethylformamide (DMF), N, N-dimethylacetamide (DMAC) and N-methylpyrrolidone (NMP); urea such as 1,3-dimethyl-2-imidazolidinone (DMI); and others. Optionally, two or more of the solvents selected from the listed above can be mixed and used.

20

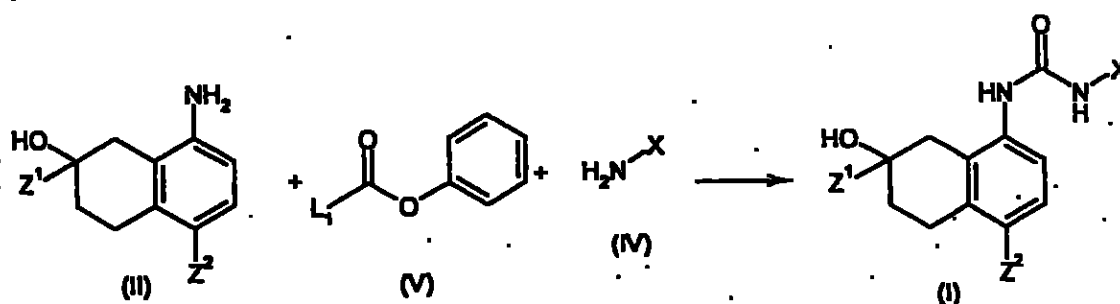
The reaction temperature can be optionally set depending on the compounds to be reacted. The reaction temperature is usually, but not limited to, about 20°C to 50°C.

25 The reaction may be conducted for, usually, 30 minutes to 10 hours and preferably 1 to 24 hours.

Phosgene, diphosgene, triphosgene, CDI, and CDT are commercially available and the compound of the formula (IV) is commercially available or can be prepared by the use of known techniques.

5

[Method C]



The compound of the formula (I) (wherein X, Z¹ and Z² are the same as defined above) can be prepared by reacting the compound of the formula (II) (wherein Z¹ and Z² are the same as defined above) and the compound of the formula (V) (wherein L₁ represents halogen atom such as chlorine, bromine, or iodine atom) and then adding the compound of the formula (IV) (wherein X is the same as defined above) to the reaction mixture.

15

The reaction may be carried out in a solvent including, for instance, halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, chloroform and 1,2-dichloroethane; ethers such as diethyl ether, isopropyl ether, dioxane and tetrahydrofuran (THF) and 1,2-dimethoxyethane; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and xylene; nitriles such as acetonitrile; amides such as N, N-dimethylformamide (DMF), N, N-dimethylacetamide (DMAC) and N-methylpyrrolidone (NMP); urea such as 1,3-dimethyl-2-imidazolidinone (DMI); and others. Optionally, two or more of the solvents selected from the listed above can be mixed and used.

20

25

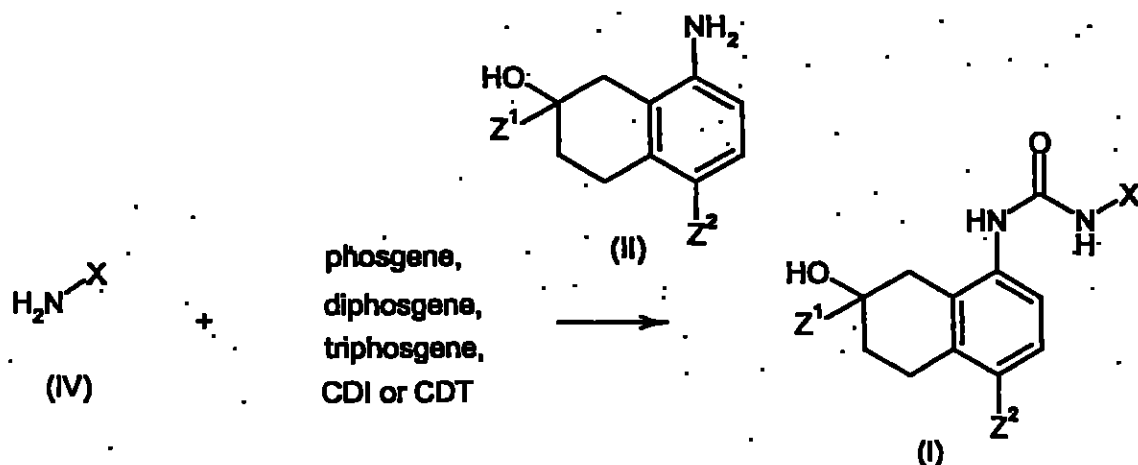
The reaction temperature can be optionally set depending on the compounds to be reacted. The reaction temperature is usually, but not limited to, about 30°C to 120°C.

The reaction may be conducted for, usually, 1 hour to 48 hours and preferably 2 to 24 hours.

The reaction can be advantageously carried out in the presence of a base including, for instance, organic amines such as pyridine, triethylamine and N,N-diisopropylethylamine, dimethylaniline, diethylaniline, 4-dimethylaminopyridine, and others.

The compound (V) is commercially available or can be prepared by the use of known techniques.

[Method D]



15. The compound of the formula (I) (wherein X, Z^1 and Z^2 are the same as defined above) can be prepared by reacting the compound of the formula (IV) (wherein X is the same as defined above) with phosgene, diphosgene, triphosgene, 1,1-carbonyldiimidazole (CDI), or 1,1'-carbonyldi(1,2,4-triazole)(CDT), and then adding the compound of the formula (II) (wherein Z^1 and Z^2 are the same as defined above) to the reaction mixture.

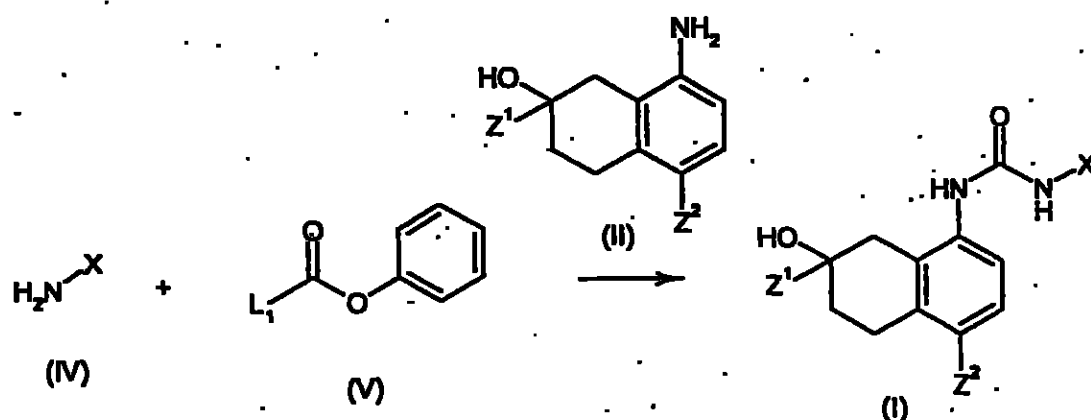
The reaction may be carried out in a solvent including, for instance, halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, chloroform and 1,2-dichloroethane; ethers such as diethyl ether, isopropyl ether, dioxane and tetrahydrofuran (THF) and 1,2-

dimethoxyethane; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and xylene; nitriles such as acetonitrile; amides such as N, N-dimethylformamide (DMF), N, N-dimethylacetamide (DMAC) and N-methylpyrrolidone (NMP); urea such as 1,3-dimethyl-2-imidazolidinone (DMI); sulfoxides such as dimethylsulfoxide (DMSO); and others. Optionally, two or more of the solvents selected from the listed above can be mixed and used.

The reaction temperature can be optionally set depending on the compounds to be reacted. The reaction temperature is usually, but not limited to, about 30°C to 100°C.

The reaction may be conducted for, usually, 30 minutes to 40 hours and preferably 1 to 24 hours.

[Method B]



The compound of the formula (I) (wherein X, Z¹ and Z² are the same as defined above) can be prepared by reacting the compound of the formula (IV) (wherein X is the same as defined above) and the compound of the formula (V) (wherein L₁ represents halogen atom such as chlorine, bromine, or iodine atom) and then adding the compound of the formula (II) (wherein Z¹ and Z² are the same as defined above) to the reaction mixture.

The reaction may be carried out in a solvent including, for instance, halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, chloroform and 1,2-dichloroethane; ethers

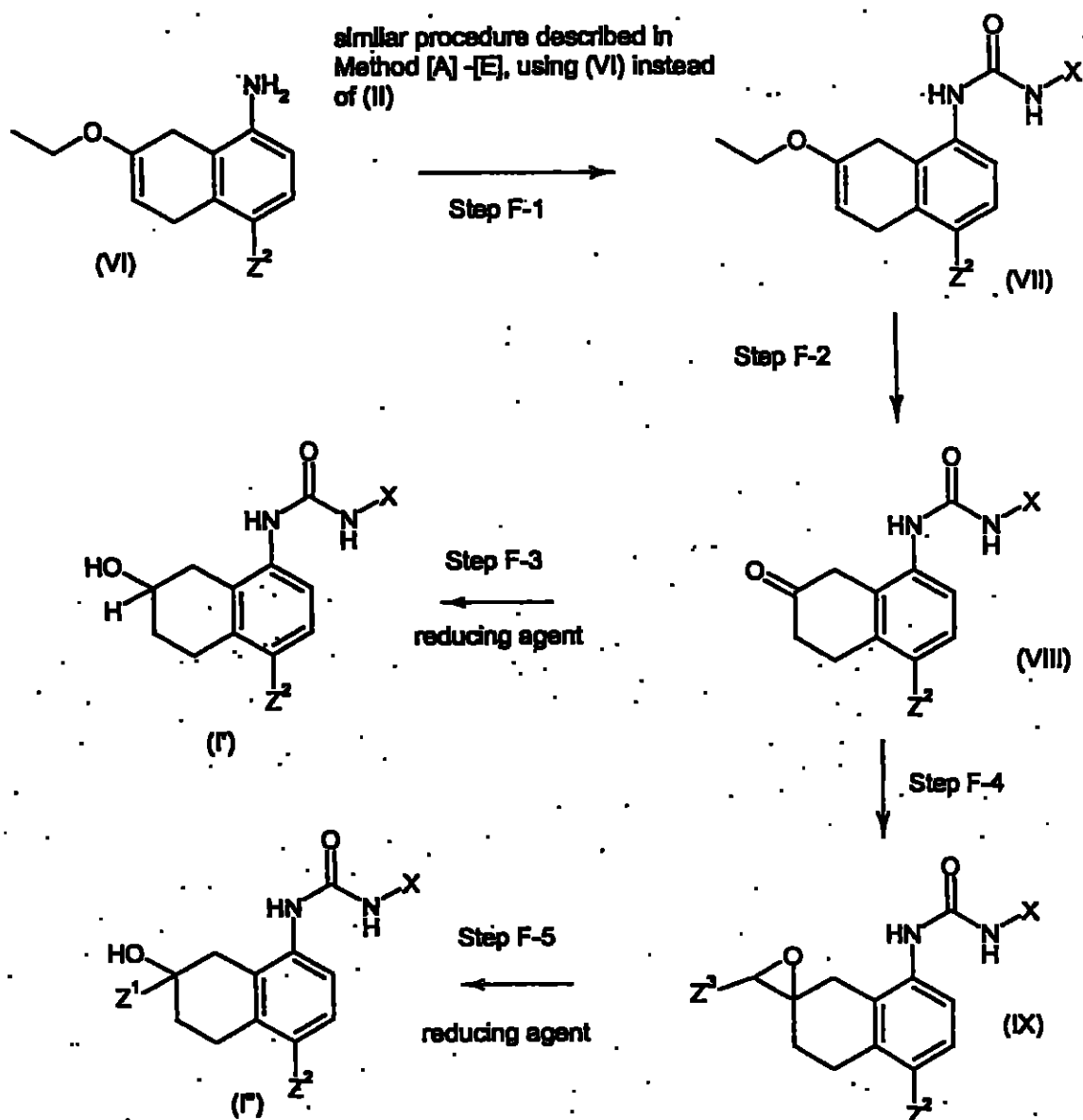
30
such as diethyl ether, isopropyl ether, dioxane and tetrahydrofuran (THF) and 1,2-dimethoxyethane; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and xylene; nitriles such as acetonitrile; amides such as N, N-dimethylformamide (DMF), N, N-dimethylacetamide (DMAC) and N-methylpyrrolidone (NMP); urea such as 1,3-dimethyl-2-imidazolidinone (DMI); and others. Optionally, two or more of the
5 solvents selected from the listed above can be mixed and used.

The reaction temperature can be optionally set depending on the compounds to be reacted. The reaction temperature is usually, but not limited to, about 30°C to 120°C.
10

The reaction may be conducted for, usually, 1 hour to 48 hours and preferably 2 to 24 hours.

The reaction can be advantageously carried out in the presence of a base including, for instance, organic amines such as pyridine, triethylamine and N,N-diisopropylethylamine, dimethylaniline, diethylaniline, 4-dimethylaminopyridine, and others.
15

[Method F]



The compound of the formula (I') (wherein X and Z^2 are the same as defined above)
5 can be prepared by the following procedures;

In the Step F-1, the compound of the formula (VII) (wherein X and Z^2 are the same
as defined above) can be prepared in the similar manner as described in Method [A],
[B], [C], [D], or [E] for the preparation of the compound of the formula (I) by using
10 a compound of the formula (VI) (wherein Z^2 is the same as defined above) instead of
the compound of the formula (II).

31
In the Step F-2, the compound of the formula (VIII) (wherein X and Z² are the same as defined above) can be prepared by reacting the compound of the formula (VII) (wherein X and Z² are the same as defined above) with an acid such as hydrochloric acid.

5

The reaction may be carried out in a solvent including, for instance, halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, chloroform and 1,2-dichloroethane; ethers such as diethyl ether, isopropyl ether, dioxane and tetrahydrofuran (THF) and 1,2-dimethoxyethane; alcohols such as methanol, ethanol; water and others. Optionally,
10 : two or more of the solvents selected from the listed above can be mixed and used.

15

The reaction temperature can be optionally set depending on the compounds to be reacted. The reaction temperature is usually, but not limited to, about 20°C to 100°C. The reaction may be conducted for, usually, 30 minutes to 10 hours and preferably 1
to 24 hours.

20

In the Step F-3, the compound of the formula (I') (wherein X and Z² are the same as defined above) can be prepared by reacting the compound of the formula (VIII) (wherein X and Z² are the same as defined above) with reducing agent such as sodium borohydride or lithium aluminum hydride.

25

The reaction may be carried out in a solvent including, for instance, ethers such as diethyl ether, isopropyl ether, dioxane and tetrahydrofuran (THF) and 1,2-dimethoxyethane; aliphatic hydrocarbons such as n-hexane, cyclohexane; aromatic
hydrocarbons such as benzene, toluene and xylene; alcohols such as methanol,
ethanol, isopropanol, and others. Optionally, two or more of the solvents selected
from the listed above can be mixed and used.

30

The reaction temperature can be optionally set depending on the compounds to be reacted. The reaction temperature is usually, but not limited to, about -20°C to 50°C.

The reaction may be conducted for, usually, 30 minutes to 10 hours and preferably 1 to 24 hours.

The compound of the formula (I') (wherein X and Z² are the same as defined above and Z¹ is C₁₋₆ alkyl) can be prepared by the following procedures in two steps.

In the Step F-4, the compound of the formula (IX) (wherein X and Z² are the same as defined above and Z³ is hydrogen or C₁₋₅ alkyl) can be prepared by reacting the compound of the formula (VIII) (wherein X and Z² are the same as defined above) with tri(C₁₋₆ alkyl)oxosulfonium salt such as trimethyloxosulfonium iodide.

The reaction may be carried out in a solvent including, for instance, ethers such as diethyl ether, isopropyl ether, dioxane and tetrahydrofuran (THF) and 1,2-dimethoxyethane; aliphatic hydrocarbons such as n-hexane, cyclohexane; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and xylene; and others. Optionally, two or more of the solvents selected from the listed above can be mixed and used.

The reaction temperature can be optionally set depending on the compounds to be reacted. The reaction temperature is usually, but not limited to, about -20°C to 50°C.

The reaction may be conducted for, usually, 30 minutes to 10 hours and preferably 1 to 24 hours.

In the Step F-5, the compound of the formula (I'') (wherein X, Z² are the same as defined above and Z¹ is C₁₋₆ alkyl) can be prepared by reacting the compound of the formula (IX) (wherein X and Z² are the same as defined above and Z³ is hydrogen or C₁₋₅ alkyl) with reducing agent such as sodium borohydride or lithium aluminum hydride.

The reaction may be carried out in a solvent including, for instance, ethers such as diethyl ether, isopropyl ether, dioxane and tetrahydrofuran (THF) and 1,2-dimethoxyethane; aliphatic hydrocarbons such as n-hexane, cyclohexane; aromatic

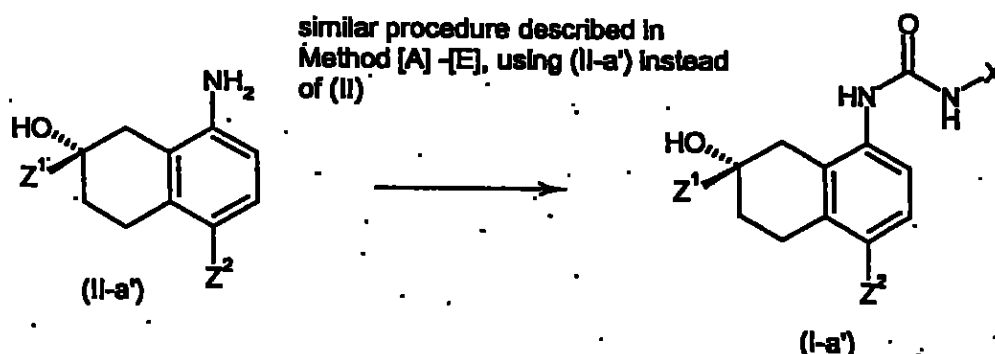
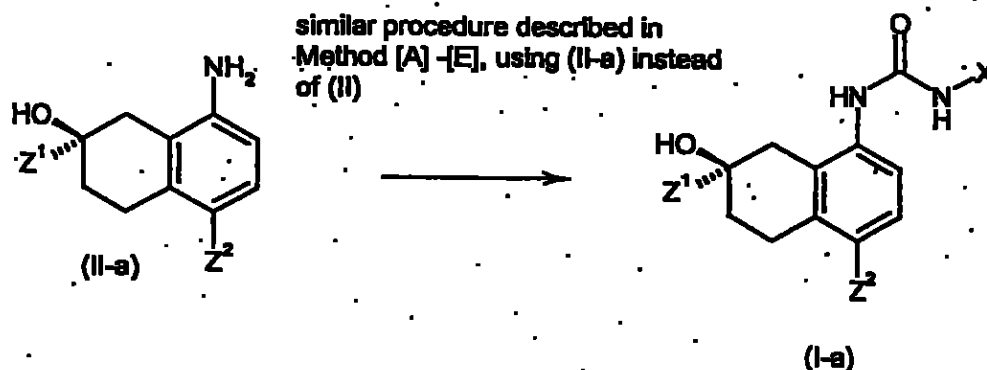
hydrocarbons such as benzene, toluene and xylene; and others. Optionally, two or more of the solvents selected from the listed above can be mixed and used.

The reaction temperature can be optionally set depending on the compounds to be reacted. The reaction temperature is usually, but not limited to, about 20°C to 50°C.

The reaction may be conducted for, usually, 30 minutes to 10 hours and preferably 1 to 24 hours.

The compound (VI) is commercially available or can be prepared by the use of known techniques.

[Method G]



The stereoisomeric form of the compound (I), R form (I-a) R form (I-a) (wherein X, Z¹ and Z² are the same as defined above) can be prepared in the similar manner as described in Method [A], [B], [C], [D], or [E] for the preparation of the compound of the formula (I) by using a compound of the formula (II-a) (wherein Z¹ and Z² are the same as defined above) instead of the compound of the formula (II).

The stereoisomeric form of the compound (I), S form (I-a') (wherein X, Z¹ and Z² are the same as defined above) can be prepared in the similar manner as described in Method [A], [B], [C],[D], or [E] for the preparation of the compound of the formula (I) by using a compound of the formula (II-a') (wherein Z¹ and Z² are the same as defined above) instead of the compound of the formula (II).

The compound (II-a) or (II-a') can be prepared by the use of known techniques.

10 When the compound shown by the formula (I) or a salt thereof has an asymmetric carbon in the structure, their optically active compounds and racemic mixtures are also included in the scope of the present invention.

Typical salts of the compound shown by the formula (I) include salts prepared by
15 reaction of the compounds of the present invention with a mineral or organic acid, or an organic or inorganic base. Such salts are known as acid addition and base addition salts, respectively.

Acids to form acid addition salts include inorganic acids such as, without limitation,
20 sulfuric acid, phosphoric acid, hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydriodic acid and the like, and organic acids, such as, without limitation, p-toluenesulfonic acid, methanesulfonic acid, oxalic acid, p-bromophenylsulfonic acid, carbonic acid, succinic acid, citric acid, benzoic acid, acetic acid, and the like.

Base addition salts include those derived from inorganic bases, such as, without limitation, ammonium hydroxide, alkaline metal hydroxide, alkaline earth metal hydroxides, carbonates, bicarbonates, and the like, and organic bases, such as, without limitation, ethanolamine, triethylamine, tris(hydroxymethyl)aminomethane, and the like. Examples of inorganic bases include sodium hydroxide, potassium
25 hydroxide, potassium carbonate, sodium carbonate, sodium bicarbonate, potassium bicarbonate, calcium hydroxide, calcium carbonate, and the like.

33

The compound of the present invention or a salt thereof, depending on its substituents, may be modified to form lower alkylesters or known other esters; and/or hydrates or other solvates. Those esters, hydrates, and solvates are included in the scope of the present invention.

The compound of the present invention may be administered in oral forms, such as, without limitation normal and enteric coated tablets, capsules, pills, powders, granules, elixirs, tinctures, solution, suspensions, syrups, solid and liquid aerosols and emulsions. They may also be administered in parenteral forms, such as, without limitation, intravenous, intraperitoneal, subcutaneous, intramuscular, and the like forms, well-known to those of ordinary skill in the pharmaceutical arts. The compounds of the present invention can be administered in intranasal form via topical use of suitable intranasal vehicles, or via transdermal routes, using transdermal delivery systems well-known to those of ordinary skilled in the art.

The dosage regimen with the use of the compounds of the present invention is selected by one of ordinary skill in the arts, in view of a variety of factors, including, without limitation, age, weight, sex, and medical condition of the recipient, the severity of the condition to be treated, the route of administration, the level of metabolic and excretory function of the recipient, the dosage form employed, the particular compound and salt thereof employed.

The compounds of the present invention are preferably formulated prior to administration together with one or more pharmaceutically-acceptable excipients. Excipients are inert substances such as, without limitation carriers, diluents, flavoring agents, sweeteners, lubricants, solubilizers, suspending agents, binders, tablet disintegrating agents and encapsulating material.

Yet another embodiment of the present invention is pharmaceutical formulation comprising a compound of the invention and one or more pharmaceutically-

acceptable excipients that are compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof. Pharmaceutical formulations of the invention are prepared by combining a therapeutically effective amount of the compounds of the invention together with one or more pharmaceutically-acceptable excipients therefore. In making the compositions of the present invention, the active ingredient may be mixed with a diluent, or enclosed within a carrier, which may be in the form of a capsule, sachet, paper, or other container. The carrier may serve as a diluent, which may be solid, semi-solid, or liquid material which acts as a vehicle, or can be in the form of tablets, pills powders, lozenges, elixirs, suspensions, emulsions, solutions, syrups, aerosols, ointments; containing, for example, up to 10% by weight of the active compound, soft and hard gelatin capsules, suppositories, sterile injectable solutions and sterile packaged powders.

For oral administration, the active ingredient may be combined with an oral, and non-toxic, pharmaceutically-acceptable carrier, such as, without limitation, lactose, starch, sucrose, glucose, sodium carbonate, mannitol, sorbitol, calcium carbonate, calcium phosphate, calcium sulfate, methyl cellulose, and the like; together with, optionally, disintegrating agents, such as, without limitation, maize, starch, methyl cellulose, agar bentonite, xanthan gum, alginic acid, and the like; and optionally, binding agents, for example, without limitation, gelatin, natural sugars, beta-lactose, corn sweeteners, natural and synthetic gums, acacia, tragacanth, sodium alginate, carboxymethylcellulose, polyethylene glycol, waxes, and the like; and, optionally, lubricating agents, for example, without limitation, magnesium stearate, sodium stearate, stearic acid, sodium oleate, sodium benzoate, sodium acetate, sodium chloride, talc, and the like.

In powder forms, the carrier may be a finely divided solid which is in admixture with the finely divided active ingredient. The active ingredient may be mixed with a carrier having binding properties in suitable proportions and compacted in the shape and size desired to produce tablets. The powders and tablets preferably contain from about 1 to about 99 weight percent of the active ingredient which is the novel

composition of the present invention. Suitable solid carriers are magnesium carboxymethyl cellulose, low melting waxes, and cocoa butter.

5 Sterile liquid formulations include suspensions, emulsions, syrups and elixirs. The active ingredient can be dissolved or suspended in a pharmaceutically acceptable carriers, such as sterile water, sterile organic solvent, or a mixture of both sterile water and sterile organic solvent.

10 The active ingredient can also be dissolved in a suitable organic solvent, for example, aqueous propylene glycol. Other compositions can be made by dispersing the finely divided active ingredient in aqueous starch or sodium carboxymethyl cellulose solution or in a suitable oil.

15 The formulation may be in unit dosage form, which is a physically discrete unit containing a unit dose, suitable for administration in human or other mammals. A unit dosage form can be a capsule or tablets, or a number of capsules or tablets. A "unit dose" is a predetermined quantity of the active compound of the present invention, calculated to produce the desired therapeutic effect, in association with one or more excipients. The quantity of active ingredient in a unit dose may be
20 varied or adjusted from about 0.1 to about 1000 milligrams or more according to the particular treatment involved.

Typical oral dosages of the present invention, when used for the indicated effects, will range from about 0.01mg /kg/day to about 100 mg/kg/day, preferably from
25 0.1 mg/kg/day to 30 mg/kg/day, and most preferably from about 0.5 mg/kg/day to about 10 mg/kg/day. In the case of parenteral administration, it has generally proven advantageous to administer quantities of about 0.001 to 100mg /kg/day, preferably from 0.01 mg/kg/day to 1 mg/kg/day. The compounds of the present invention may be administered in a single daily dose, or the total daily dose may be administered in
30 divided doses, two, three, or more times per day. Where delivery is via transdermal forms, of course, administration is continuous.

EXAMPLES

The present invention will be described as a form of examples, but they should by no means be construed as defining the metes and bounds of the present invention.

5

In the examples below, all quantitative data, if not stated otherwise, relate to percentages by weight.

10

Mass spectra were obtained using electrospray (ES) ionization techniques (micromass Platform LC). Melting points are uncorrected. Liquid Chromatography - Mass spectroscopy (LC-MS) data were recorded on a Micromass Platform LC with Shimadzu Phenomenex ODS column (4.6 mm ϕ X 30 mm) flushing a mixture of acetonitrile-water (9:1 to 1:9) at 1 ml/min of the flow rate. TLC was performed on a precoated silica gel plate (Merck silica gel 60 F-254). Silica gel (WAKO-gel C-200 (75-150 μ m)) was used for all column chromatography separations. All chemicals were reagent grade and were purchased from Sigma-Aldrich, Wako pure chemical industries, Ltd., Tokyo kasei kogyo co. Ltd., Arch corporation.

15

20

All starting materials are commercially available or can be prepared using methods cited in the literature.

The effect of the present compounds were examined by the following assays and pharmacological tests.

25

[Measurement of capsaicin-induced Ca^{2+} influx in the human VR1-transfected CHO cell line] (Assay 1)

(1) Establishment of the human VR1-CHOuc9aeq cell line

30

Human vanilloid receptor (hVR1) cDNA was cloned from libraries of axotomized dorsal root ganglia (WO 00/29577). The cloned hVR1 cDNA was

constructed with pcDNA3 vector and transfected into a CHO_{luc9aeq} cell line. The cell line contains aequorin and CRE-luciferase reporter genes as read-out signals. The transfectants were cloned by limiting dilution in selection medium (DMEM/F12 medium (Gibco BRL) supplemented with 10% FCS, 1.4 mM Sodium pyruvate, 20 mM HEPES, 0.15% Sodium bicarbonate, 100 U/ml penicillin, 100 µg/ml streptomycin, 2 mM glutamine, non-essential amino acids and 2 mg/ml G418). Ca^{2+} influx was examined in the capsaicin-stimulated clones. A high responder clone was selected and used for further experiments in the project. The human VR1-CHO_{luc9aeq} cells were maintained in the selection medium and passaged every 3-4 days at $1-2.5 \times 10^5$ cells/flask (75 mm²).

(2) Measurement of Ca^{2+} influx using FDSS-3000

Human VR1-CHO_{luc9aeq} cells were suspended in a culture medium which is the same as the selection medium except for G418 and seeded at a density of 1,000 cells per well into 384-well plates (black walled clear-base / Nalge Nunc International). Following the culture for 48 hrs the medium was changed to 2 µM Fluo-3 AM (Molecular Probes) and 0.02% Pluronic F-127 in assay buffer (Hank's balanced salt solution (HBSS), 17 mM HEPES (pH7.4), 1 mM Probenecid, 0.1% BSA) and the cells were incubated for 60 min at 25°C. After washing twice with assay buffer the cells were incubated with a test compound or vehicle for 20 min at 25°C. Mobilization of cytoplasmic Ca^{2+} was measured by FDSS-3000 ($\lambda_{\text{ex}}=488\text{nm}$, $\lambda_{\text{em}}=540\text{nm}$ / Hamamatsu Photonics) for 60 sec after the stimulation with 10 nM capsaicin. Integral R was calculated and compared with controls.

[Measurement of the capsaicin-induced Ca^{2+} influx in primary cultured rat dorsal root ganglia neurons] (Assay 2)

(1) Preparation of rat dorsal root ganglia neurons

5

10

15

New born Wister rats (5-11 days) were sacrificed and dorsal root ganglia (DRG) was removed. DRG was incubated with 0.1% trypsin (Gibco BRL) in PBS(-) (Gibco BRL) for 30 min at 37°C, then a half volume of fetal calf serum (FCS) was added and the cells were spun down. The DRG neuron cells were resuspended in Ham F12/5% FCS/5% horse serum (Gibco BRL) and dispersed by repeated pipetting and passing through 70 μm mesh (Falcon). The culture plate was incubated for 3 hours at 37°C to remove contaminating Schwann cells. Non-adherent cells were recovered and further cultured in laminin-coated 384 well plates (Nunc) at 1×10^4 cells/50 μl /well for 2 days in the presence of 50 ng/ml recombinant rat NGF (Sigma) and 50 μM 5-fluorodeoxyuridine (Sigma).

(2) Ca^{2+} mobilization assay

20

25

DRG neuron cells were washed twice with HBSS supplemented with 17 mM HEPES (pH 7.4) and 0.1% BSA. After incubating with 2 μM fluo-3AM (Molecular Probe), 0.02% PF127 (Gibco BRL) and 1 mM probenecid (Sigma) for 40 min at 37°C, cells were washed 3 times. The cells were incubated with VR1 antagonists or vehicle (dimethylsulphoxide) and then with 1 μM capsaicin in FDSS-6000 ($\lambda_{\text{ex}}=480\text{nm}$, $\lambda_{\text{em}}=520\text{nm}$ / Hamamatsu Photonics). The fluorescence changes at 480nm were monitored for 2.5 min. Integral R was calculated and compared with controls.

[Organ bath assay to measure the capsaicin-induced bladder contraction] (Assay 3)

Male Wistar rats (10 week old) were anesthetized with ether and sacrificed by dislocating the necks. The whole urinary bladder was excised and placed in oxygenated Modified Krebs-Henseleit solution (pH 7.4) of the following composition (112 mM NaCl, 5.9 mM KCl, 1.2 mM MgCl₂, 1.2 mM NaH₂PO₄, 2 mM CaCl₂, 2.5 mM NaHCO₃, 12 mM glucose). Contractile responses of the urinary bladder were studied as described previously [Maggi CA et al: Br.J.Pharmacol. 108: 801-805, 1993]. Isometric tension was recorded under a load of 1 g using longitudinal strips of rat detrusor muscle. Bladder strips were equilibrated for 60 min before each stimulation. Contractile response to 80 mM KCl was determined at 15 min intervals until reproducible responses were obtained. The response to KCl was used as an internal standard to evaluate the maximal response to capsaicin. The effects of the compounds were investigated by incubating the strips with compounds for 30 min prior to the stimulation with 1 μ M capsaicin (vehicle: 80% saline, 10% EtOH, and 10% Tween 80). One of the preparations made from the same animal was served as a control while the others were used for evaluating compounds. Ratio of each capsaicin-induced contraction to the internal standard (i.e. KCl-induced contraction) was calculated and the effects of the test compounds on the capsaicin-induced contraction were evaluated.

[Measurement of Ca²⁺ influx in the human P2X1-transfected CHO cell line]

(1) Preparation of the human P2X1-transfected CHO_{luc9aeq} cell line

Human P2X1-transfected CHO_{luc9aeq} cell line was established and maintained in Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM/F12) supplemented with 7.5% FCS, 20 mM HEPES-KOH (pH 7.4), 1.4 mM sodium pyruvate, 100 U/ml penicillin, 100 μ g/ml streptomycin, 2 mM glutamine (Gibco BRL) and 0.5 Units/ml apyrase (grade I, Sigma). The suspended cells were seeded in each well of 384-well optical bottom black

plates (Nalge Nunc International) at 3×10^3 / 50 μ l / well. The cells were cultured for following 48 hrs to adhere to the plates.

(2) Measurement of the intracellular Ca^{2+} levels

P2X1 receptor agonist-mediated increases in cytosolic Ca^{2+} levels were measured using a fluorescent Ca^{2+} chelating dye, Fluo-3 AM (Molecular Probes). The plate-attached cells were washed twice with washing buffer (HBSS, 17 mM HEPES-KOH (pH 7.4), 0.1% BSA and 0.5 units/ml apyrase), and incubated in 40 μ l of loading buffer (1 μ M Fluo-3 AM, 1 mM probenecid, 1 μ M cyclosporin A, 0.01% pluronic (Molecular Probes) in washing buffer) for 1 hour in a dark place. The plates were washed twice with 40 μ l washing buffer and 35 μ l of washing buffer were added in each well with 5 μ l of test compounds or 2',3'-O-(2,4,6-trinitrophenyl) adenosine 5'-triphosphate (Molecular Probes) as a reference. After further incubation for 10 minutes in dark 200 nM α , β -methylene ATP agonist was added to initiate the Ca^{2+} mobilization. Fluorescence intensity was measured by FDSS-6000 (λ_{ex} =410nm, λ_{em} =510nm / Hamamatsu Photonics) at 250 msec intervals. Integral ratios were calculated from the data and compared with that of a control.

[Measurement of capsaicin-induced bladder contraction in anesthetized rats]
(Assay 4)

(1) Animals

Female Sprague-Dawley rats (200~250 g / Charles River Japan) were used.

(2) Catheter implantation

Rats were anesthetized by intraperitoneal administration of urethane (Sigma) at 1.2 g/kg. The abdomen was opened through a midline incision, and a polyethylene catheter (BECTON DICKINSON, PE50) was implanted into the bladder through the dome. In parallel, the inguinal region was incised, and a polyethylene catheter (Hibiki, size 5) filled with 2 IU / ml of heparin (Novo Heparin, Aventis Pharma) in saline (Otsuka) was inserted into a common iliac artery.

(3) Cystometric investigation

The bladder catheter was connected via T-tube to a pressure transducer (Viggo-Spectramed Pte Ltd, DT-XXAD) and a microinjection pump (TERUMO). Saline was infused at room temperature into the bladder at a rate of 2.4 ml/hr. Intravesical pressure was recorded continuously on a chart pen recorder (Yokogawa). At least three reproducible micturition cycles, corresponding to a 20-minute period, were recorded before a test compound administration and used as baseline values.

(4) Administration of test compounds and stimulation of bladder with capsaicin

The saline infusion was stopped before administering compounds. A testing compound dissolved in the mixture of ethanol, Tween 80 (ICN Biomedicals Inc.) and saline (1 : 1 : 8, v/v/v) was administered intraarterially at 10 mg/kg. 2min after the administration of the compound 10 µg of capsaicin (Nacalai Tesque) dissolved in ethanol was administered intraarterially.

(5) Analysis of cystometry parameters

Relative increases in the capsaicin-induced intravesical pressure were analyzed from the cystometry data. The capsaicin-induced bladder pressures were compared with the maximum bladder pressure during micturition without the capsaicin stimulation. The testing compounds-mediated inhibition of the increased bladder pressures was evaluated using Student's t-test. A probability level less than 5% was accepted as significant difference.

10 [Measurement of over active bladder in anesthetized cystitis rats] (Assay 5)

(1) Animals

Female Sprague-Dawley rats (180-250 g / Charles River Japan) were used. Cyclophosphamide (CYP) dissolved in saline was administered intraperitoneally at 150 mg/kg 48 hours before experiment.

(2) Catheter implantation

Rats were anesthetized by intraperitoneal administration of urethane (Sigma) at 1.25 g/kg. The abdomen was opened through a midline incision, and a polyethylene catheter (BECTON DICKINSON, PE50) was implanted into the bladder through the dome. In parallel, the inguinal region was incised, and a polyethylene catheter (BECTON DICKINSON, PE50) filled with saline (Otsuka) was inserted into a femoral vein. After the bladder was emptied, the rats were left for 1 hour for recovery from the operation.

(3) Cystometric investigation

The bladder catheter was connected via T-tube to a pressure transducer (Viggo-Spectramed Pte Ltd, DT-XXAD) and a microinjection pump

(TERUMO). Saline was infused at room temperature into the bladder at a rate of 3.6 ml/hr for 20 min. Intravesical pressure was recorded continuously on a chart pen recorder (Yokogawa). At least three reproducible micturition cycles, corresponding to a 20-minute period, were recorded before a test compound administration.

(4) Administration of test compounds

A testing compound dissolved in the mixture of ethanol, Tween 80 (ICN Biomedicals Inc.) and saline (1 : 1 : 8, v/v/v) was administered intravenously at 0.05 mg/kg, 0.5 mg/kg or 5 mg/kg. 3min after the administration of the compound, saline (Nacalai Tesque) was infused at room temperature into the bladder at a rate of 3.6 ml/hr.

(5) Analysis of cystometry parameters

The cystometry parameters were analyzed as described previously [Lecci A et al: Eur. J. Pharmacol. 259: 129-135, 1994]. The micturition frequency calculated from micturition interval and the bladder capacity calculated from a volume of infused saline until the first micturition were analyzed from the cystometry data. The testing compounds-mediated inhibition of the frequency and the testing compounds-mediated increase of bladder capacity were evaluated using unpaired Student's t-test. A probability levels less than 5% was accepted as significant difference. Data were analyzed as the mean $\pm$ SEM from 4 - 7 rats.

[Measurement of Acute Pain]

Acute pain is measured on a hot plate mainly in rats. Two variants of hot plate testing are used: In the classical variant animals are put on a hot surface (52 to 56°C) and the latency time is measured until the animals show nociceptive

behavior, such as stepping or foot licking. The other variant is an increasing temperature hot plate where the experimental animals are put on a surface of neutral temperature. Subsequently this surface is slowly but constantly heated until the animals begin to lick a hind paw. The temperature which is reached when hind paw licking begins is a measure for pain threshold.

Compounds are tested against a vehicle treated control group. Substance application is performed at different time points via different application routes (i.v., i.p., p.o., i.t., i.c.v., s.c., intradermal, transdermal) prior to pain testing.

[Measurement of Persistent Pain]

Persistent pain is measured with the formalin or capsaicin test, mainly in rats. A solution of 1 to 5% formalin or 10 to 100 µg capsaicin is injected into one hind paw of the experimental animal. After formalin or capsaicin application the animals show nociceptive reactions like flinching, licking and biting of the affected paw. The number of nociceptive reactions within a time frame of up to 90 minutes is a measure for intensity of pain.

Compounds are tested against a vehicle treated control group. Substance application is performed at different time points via different application routes (i.v., i.p., p.o., i.t., i.c.v., s.c., intradermal, transdermal) prior to formalin or capsaicin administration.

[Measurement of Neuropathic Pain]

Neuropathic pain is induced by different variants of unilateral sciatic nerve injury mainly in rats. The operation is performed under anesthesia. The first variant of sciatic nerve injury is produced by placing loosely constrictive ligatures around the common sciatic nerve (Bennett and Xie, Pain 33 (1988):

87-107). The second variant is the tight ligation of about the half of the diameter of the common sciatic nerve (Seltzer et al., Pain 43 (1990): 205-218). In the next variant, a group of models is used in which tight ligations or transections are made of either the L5 and L6 spinal nerves, or the L5 spinal nerve only (KIM SH; CHUNG JM, AN EXPERIMENTAL-MODEL FOR PERIPHERAL NEUROPATHY PRODUCED BY SEGMENTAL SPINAL NERVE LIGATION IN THE RA, PAIN 50 (3) (1992): 355-363). The fourth variant involves an axotomy of two of the three terminal branches of the sciatic nerve (tibial and common peroneal nerves) leaving the remaining sural nerve intact whereas the last variant comprises the axotomy of only the tibial branch leaving the sural and common nerves uninjured. Control animals are treated with a sham operation.

Postoperatively, the nerve injured animals develop a chronic mechanical allodynia, cold allodynia, as well as a thermal hyperalgesia. Mechanical allodynia is measured by means of a pressure transducer (electronic von Frey Anesthesiometer, IITC Inc.-Life Science Instruments; Woodland Hills, SA, USA; Electronic von Frey System, Somedic Sales AB, Hörby, Sweden). Thermal hyperalgesia is measured by means of a radiant heat source (Plantar Test, Ugo Basile, Comerio, Italy), or by means of a cold plate of 5 to 10 °C where the nocifensive reactions of the affected hind paw are counted as a measure of pain intensity. A further test for cold induced pain is the counting of nocifensive reactions, or duration of nocifensive responses after plantar administration of acetone to the affected hind limb. Chronic pain in general is assessed by registering the circadian rhythms in activity (Surjo and Arndt, Universität zu Köln, Cologne, Germany), and by scoring differences in gait (foot print patterns; FOOTPRINTS program, Klapdor et al., 1997. A low cost method to analyse footprint patterns. J. Neurosci. Methods 75, 49-54).

Compounds are tested against sham operated and vehicle treated control groups. Substance application is performed at different time points via

different application routes (i.v., i.p., p.o., i.t., i.c.v., s.c., intradermal, transdermal) prior to pain testing.

[Measurement of Inflammatory Pain]

5

10

15

Inflammatory pain is induced mainly in rats by injection of 0.75 mg carrageenan or complete Freund's adjuvant into one hind paw. The animals develop an edema with mechanical allodynia as well as thermal hyperalgesia. Mechanical allodynia is measured by means of a pressure transducer (electronic von Frey Anesthesiometer, IITC Inc.-Life Science Instruments, Woodland Hills, SA, USA). Thermal hyperalgesia is measured by means of a radiant heat source (Plantar Test, Ugo Basile, Comerio, Italy, Paw thermal stimulator, G. Ozaki, University of California, USA). For edema measurement two methods are being used. In the first method, the animals are sacrificed and the affected hindpaws sectioned and weighed. The second method comprises differences in paw volume by measuring water displacement in a plethysmometer (Ugo Basile, Comerio, Italy).

20

Compounds are tested against uninflamed as well as vehicle treated control groups. Substance application is performed at different time points via different application routes (i.v., i.p., p.o., i.t., i.c.v., s.c., intradermal, transdermal) prior to pain testing.

[Measurement of Diabetic Neuropathic Pain]

25

30

Rats treated with a single intraperitoneal injection of 50 to 80 mg/kg streptozotocin develop a profound hyperglycemia and mechanical allodynia within 1 to 3 weeks. Mechanical allodynia is measured by means of a pressure transducer (electronic von Frey Anesthesiometer, IITC Inc.-Life Science Instruments, Woodland Hills, SA, USA).

Compounds are tested against diabetic and non-diabetic vehicle treated control groups. Substance application is performed at different time points via different application routes (i.v., i.p., p.o., i.t., i.c.v., s.c., intradermal, transdermal) prior to pain testing.

5

Results of IC_{50} of capsaicin-induced Ca^{2+} influx in the human VR1-transfected CHO cell line are shown in Examples and tables of the Examples below. The data corresponds to the compounds as yielded by solid phase synthesis and thus to levels of purity of about 40 to 90%. For practical reasons, the compounds are grouped in

10

four classes of activity as follows:

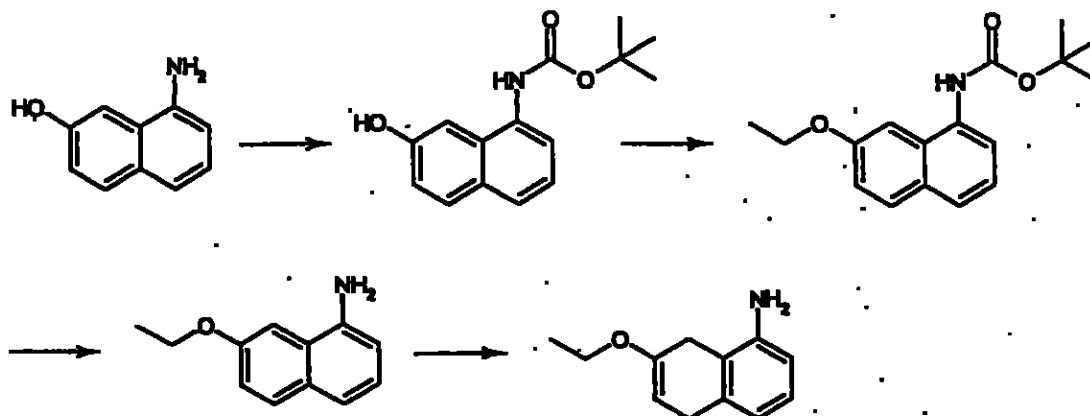
$$IC_{50} = A (< \text{ or } =) 0.1 \mu M < B (< \text{ or } =) 0.5 \mu M < C (< \text{ or } =) 1 \mu M < D$$

15

The compounds of the present invention also show excellent selectivity, and strong activity in other assays (2)-(5) described above.

Preparing method of starting compounds

[Starting compound A]



To a stirred solution of 8-amino-2-naphthol (50.0 g, 314 mmol) in tetrahydrofuran (1000 mL) was added di-*t*-butyldicarbonate (68.6 g, 314 mmol). The mixture was stirred at 70°C for 18 hours. After the mixture was cooled to room temperature, solvent was removed under reduced pressure. To the residue was added ethylacetate, and washed with saturated aqueous solution of sodium carbonate and then with water. The extracted organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. To the obtained residue was added diisopropyl ether, and the precipitate was filtered and dried to afford N-*t*-butoxycarbonyl-8-amino-2-naphthol (64.2 g, 79 % yield).

MS (ESI) m/z 259 [M]⁺

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.48 (s, 9H), 7.07 (dd, $J = 2.2$ Hz and 8.85 Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 7.25$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.92 (s, 1H).

Next, to a mixture of N-*t*-butoxycarbonyl-8-amino-2-naphthol (64.0 g, 247 mmol) and Cesium carbonate (161 g, 493 mmol) in 300 mL anhydrous DMF was added iodoethane (42.3 g, 272 mmol) at room temperature. The mixture was stirred at 60°C for 2 hours. Water was added to the mixture, and the product was extracted with

ethylacetate. The organic layer was washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. To the obtained residue was added diisopropyl ether and the precipitate was collected and dried to afford (7-ethoxy-naphthalen-1-yl)-carbamic acid t-butyl ester (47.9 g, 67.5 % yield).

5 MS (ESI) m/z 287 $[\text{M}]^+$

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.41 (t, $J = 6.95$ Hz, 3H), 1.50 (s, 9H), 4.16 (q, $J = 6.95$ Hz, 2H), 7.15 (dd, $J = 2.55$ and 8.8 Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 7.25$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.85$ Hz, 1H), 9.12 (s, 1H).

10

Next, to a (7-ethoxy-naphthalen-1-yl)-carbamic acid t-butyl ester (47.9 g, 167 mmol) in 100 mL anhydrous 1,4-dioxane was added 4N HCl in 1,4-dioxane (100 mL) at 0°C . The mixture was stirred at room temperature for 2 hours. Diisopropyl ether was added to the reaction mixture and the precipitate was filtered. To the obtained solid was added saturated sodium bicarbonate and the product was extracted with ethylacetate. The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure to afford 7-ethoxy-naphthalen-1-ylamine (27.0 g, 86.3 % yield).

15

MS (ESI) m/z 187 $[\text{M}]^+$

20

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.39 (t, $J = 11.3$ Hz, 3H), 4.15 (q, $J = 11.3$ Hz, 2H), 5.52 (s(br), 2H), 6.64 (dd, $J = 3.75$ and 10.05 Hz, 1H), 7.01-7.07 (m, 3H), 7.39 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 14.45$ Hz, 1H).

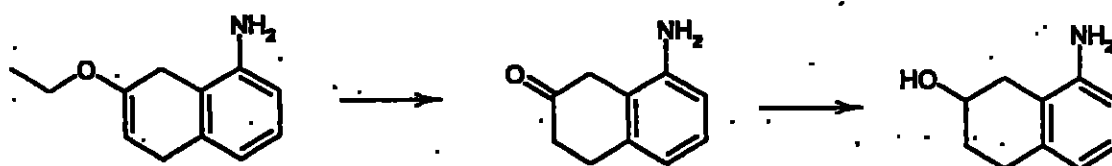
25

Next, to a flask containing a mixture of 7-ethoxy-naphthalen-1-ylamine (1.80 g, 9.61 mmol) and t-butanol (2.13 g, 28.8 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) was collected liquid ammonia (300 mL) at -78°C . To the mixture was added lithium (0.200 g, 28.8 mmol) over 30 minutes and stirred at -78°C for 1 hour. Methanol and water was added, and the mixture was stirred at room temperature for 16 hours to allow ammonia to evaporate. To the obtained residue was added ethylacetate. The organic layer was washed with water, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated

30

under reduced pressure to afford 7-ethoxy-5,8-dihydronaphthalen-1-ylamine (1.37 g, 76% yield).

[Starting compound B]



To a stirred solution of 7-ethoxy-5,8-dihydronaphthalen-1-ylamine (1.07 g, 5.65 mmol) in tetrahydrofuran (30 mL) was added solution of aqueous 2N HCl (10 mL), and stirred at 40°C for 1 hour. The mixture was neutralized with addition of sodium bicarbonate, and the product was extracted with ethylacetate. The organic layer was washed with water, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford 8-amino-3,4-dihydro-1H-naphthalen-2-one (0.71 g, 78 % yield).

15 MS (ESI) *m/z* 162 [M+H]⁺

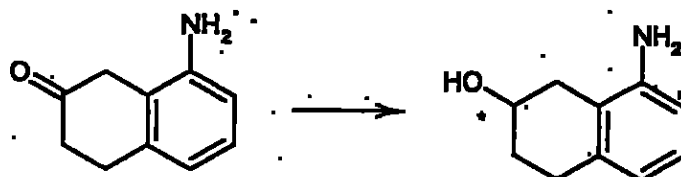
¹H NMR (CDCl₃) δ 2.62-2.65 (m, 2H), 3.07 (t, *J* = 7.25 Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 6.65 (d, *J* = 7.85, 1H), 6.70 (d, *J* = 7.25 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.55 Hz, 1H).

Next, to 8-amino-3,4-dihydro-1H-naphthalen-2-one (0.050 g, 0.318 mmol) in methanol (10 mL) was added sodium borohydride (0.030 g, 0.175 mmol) at 0°C, and the mixture was stirred for 1 hour. The mixture was poured into water, and the product was extracted with ethylacetate. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford 8-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-ol (0.037 g, 71 % yield).

25 MS (ESI) *m/z* 163 [M]⁺

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.53-1.57 (m, 1H), 1.81-1.85 (m, 1H), 2.16 (dd, *J* = 7.7 and 16.4 Hz, 1H), 2.61-2.74 (m, 3H), 3.89-3.90 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.72 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 7.45 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 7.45 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.76 (t, *J* = 7.55 Hz, 1H).

[Starting compound C]



5

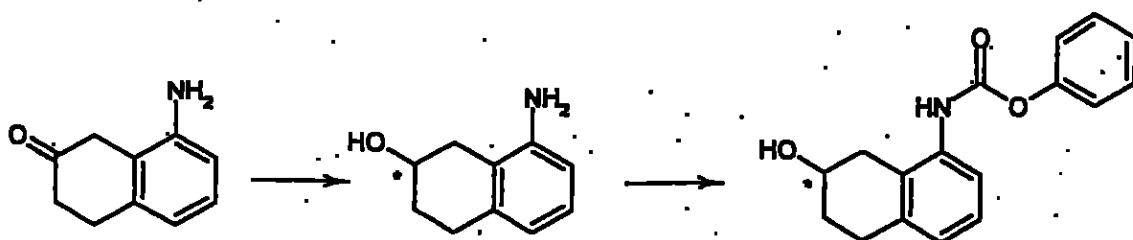
To a stirred solution benzeneruthenium(II) chloride dimer (3.10 mg, 0.006 mmol) and (1S, 2R)-(-)-cis-1-amino-2-indanol (3.7 mg, 0.025 mmol) in degaussed isopropanol was heated at 80°C for 20 minutes under argon. The mixture was added to the solution of 8-amino-3,4-dihydro-1H-naphthalen-2-one (50 mg, 0.310 mmol) in isopropanol (3 mL) at room temperature. A solution of potassium hydroxide (3.48 mg, 0.062 mmol) in isopropanol (1 mL) was added, and the mixture was stirred at 45°C for 1 hour. The mixture was passed through silica gel and washed with ethylacetate. The filtrate was concentrated under reduced pressure to afford the chiral 8-amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ol enantiomer (33.0 mg, 65 % yield).

15 MS (ESI) m/z 163 $[M]^+$

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.53-1.57 (m, 1H), 1.81-1.85 (m, 1H), 2.16 (dd, $J = 7.7$ and 16.4 Hz, 1H), 2.61-2.74 (m, 3H), 3.89-3.90 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.72 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J = 7.45$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J = 7.45$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.76 (t, $J = 7.55$ Hz, 1H).

20

[Starting compound D]



A stirred solution benzeneruthenium(II) chloride dimer (1.55 g) and (1S, 2R)-(-)-*cis*-1-amino-2-indanol (1.85 g) in degassed isopropanol (500 ml) was heated at 80°C for 20 minutes under argon, and then cooled to room temperature. The mixture was added to the solution of 8-amino-3,4-dihydro-1H-naphthalen-2-one (25.0 g) in isopropanol (700 ml) at room temperature followed by the prepared solution of potassium hydroxide (1.74 g) in 300 ml of isopropanol (pre-prepared at 45°C to dissolve and then cooled to room temperature). After stirred at 45°C for 30 minutes, the mixture was cooled to room temperature and was passed through silica gel pad and washed with ethylacetate. The filtrate was concentrated under reduced pressure, and the obtained solid was dissolved in dichloromethane and treated with activated charcoal for 10 minutes. After filtered through a silica gel pad, the mixture was concentrated under reduced pressure. The obtained product was recrystallized from dichloromethane to afford red crystal, of (R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ol (14g, 56 % yield).

MS (ESI) m/z 163 [M]⁺

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.53-1.57 (m, 1H), 1.81-1.85 (m, 1H), 2.16 (dd, $J = 7.7$ and 16.4 Hz, 1H), 2.61-2.74 (m, 3H), 3.89-3.90 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.72 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J = 7.45$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J = 7.45$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.76 (t, $J = 7.55$ Hz, 1H).

Use of (1R, 2S)-(+)-*cis*-1-amino-2-indanol resulted in of (S)-8-amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ol.

Next, a solution of (R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ol (36.2 g) and pyridine (18.8 ml) in THF (850 ml) cooled at 0 °C was added phenyl chloroformate (28.8 ml). The mixture was stirred for 3 hours at room temperature, and then poured into ethylacetate. The mixture was washed with aqueous NH₄Cl then with water, and the organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. To the obtained residue was added acetonitrile, and the precipitates were collected and washed with a mixture of acetonitrile and diisopropyl ether (2:3) to

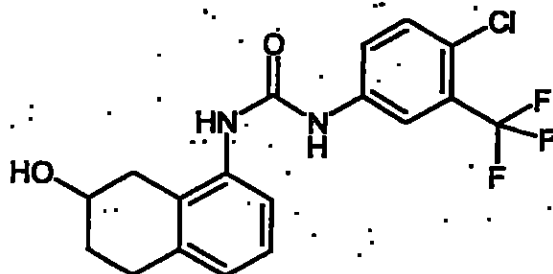
obtain {(R)-7-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl}-carbamic acid phenyl ester (33.0 g).

MS (ESI) m/z 284 $[M+H]^+$

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.59-1.64 (m, 1H), 1.83-1.89 (m, 1H), 2.68-2.99 (m, 4H), 3.90-3.92 (m, 1H), 4.84 (dd, $J = 3.8$ Hz and 29.9 Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.07-7.25 (m, 6H), 7.42 (t, $J = 7.85$ Hz, 1H), 9.29 (s, 1H).

Example 1-1

N-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-N'-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)urea



This example was performed according to the general method F:

To a stirred solution of 7-ethoxy-5,8-dihydronaphthalen-1-ylamine (0.16 g, 0.84 mmol) in tetrahydrofuran (15 mL) was added 4-chloro-3-trifluoromethyl-phenylisocyanate (0.22 g, 1.0 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 1.5 hours and was poured into water. The product was extracted with ethyl-acetate, and the organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure to afford N-(4-chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-N'-(7-ethoxy-5,8-dihydro-naphthalen-1-yl)urea (0.31 g, 89 % yield). Next, to a solution of N-(4-chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-N'-(7-ethoxy-5,8-dihydro-naphthalen-1-yl)-urea (0.21 g, 0.51 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) was added a solution of aqueous 1N hydrochloric acid (5 mL), and the mixture was stirred at 40°C for 45 minutes. The mixture was neutralized with addition of 10 % aqueous sodium bicarbonate

solution, and extracted with ethylacetate. The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure to afford N-(4-chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-N'-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl)urea (0.16 g, 85 % yield). Next, to N-(4-chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-N'-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl)urea (0.07 g, 0.18 mmol) in methanol (10 mL) was added sodium borohydride (0.04 g, 0.09 mmol) at 0°C, and the mixture was stirred for 30 minutes. The mixture was poured into water, and the product was extracted with ethylacetate. The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure, and the obtained product was recrystallized from a mixture of ethylacetate / hexane (1 / 2) solution to give N-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-N'-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)urea (41 mg, 59 % yield)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.57-1.58 (m, 1H), 1.87-1.90 (m, 1H), 2.36-2.42 (m, 1H), 2.63-2.76 (m, 1H), 2.83-2.87 (m, 2H), 3.91-3.96 (m, 1H), 4.87 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.61-7.62 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 9.47 (s, 1H).

Molecular weight: 384.8

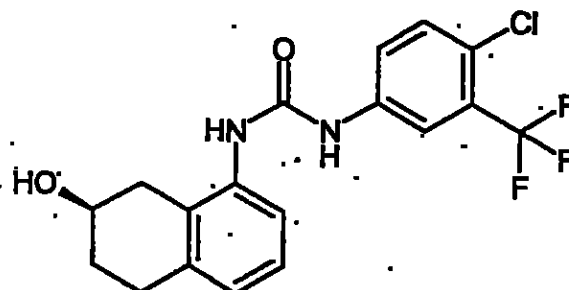
MS ($\text{M}+\text{H}$): 384

mp: 227-228°C

In vitro activity class: A

Example 1-2

N-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-N'-{(R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl}urea



A racemic mixture of N-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-N'-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)urea (30.0 mg) was separated by chiral HPLC (Daicel OD

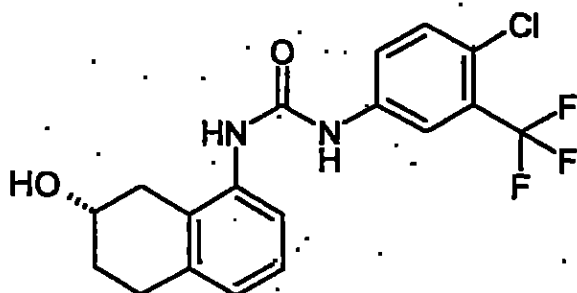
column, n-hexane : 2-propanol = 98 : 2) to the corresponding R-isomer (8.3 mg). Chiral HPLC (ChiralCel OD 0.49 cm x 25 cm column, n-hexane / ethanol = 97 / 3, flow rate 1.5 mL/min) R-isomer was detected at 20.1 minutes.

Molecular weight: 384.8

MS (M+H): 384

Example 1-3

N-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-N'-{(S)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl}urea



A racemic mixture of N-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-N'-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)urea (30.0 mg) was separated by chiral HPLC (Daicel OD column, n-hexane : 2-propanol = 98 : 2) to the corresponding S-isomer (2.2 mg).

Chiral HPLC (ChiralCel OD 0.49 cm x 25 cm column, n-hexane / ethanol = 97 / 3, flow rate 1.5 mL/min) S-isomer was detected at 17.6 minutes.

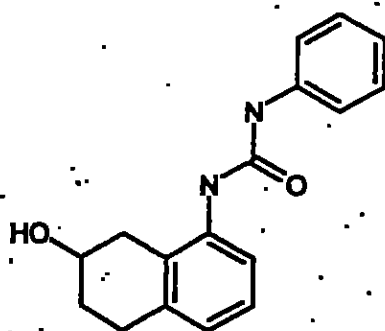
Molecular weight: 384.8

MS (M+H): 384

Example 2-1

5

N-phenyl-N'-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)urea



10 This example was performed according to the general method A.

To a solution of 8-amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ol (20.0 mg, 0.123 mmol) in 1,4-dioxane (1.0 mL) was added phenyl isocyanate (14.6 mg, 0.123 mmol) at room temperature. The mixture was stirred for 16 hours, and then added diisopropyl
15 ether and hexane. The precipitate was filtered and dried to give N-phenyl-N'-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)urea (17.8 mg, 51 % yield).

Molecular weight: 282.3

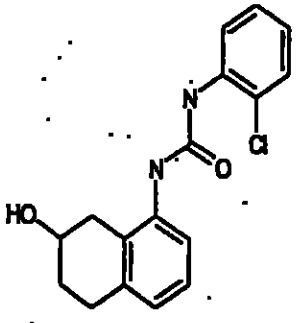
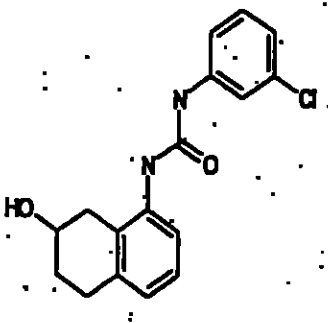
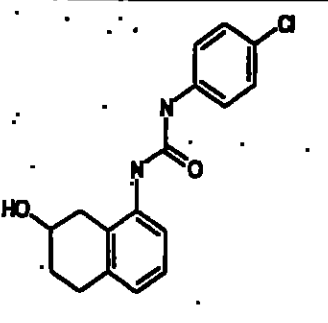
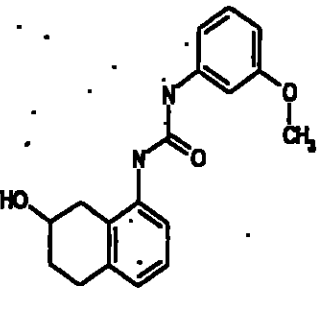
MS (M+H): 283

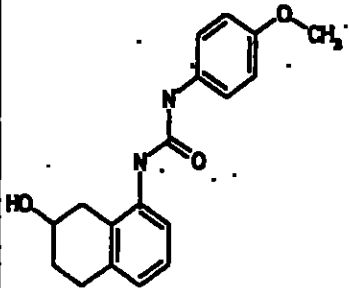
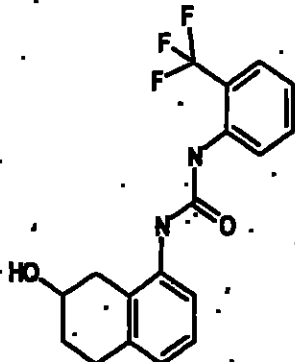
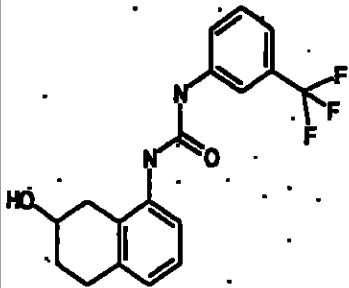
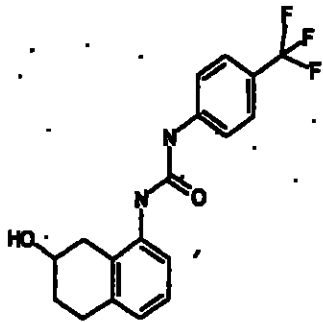
mp: 198-199 °C

20 Activity class: C

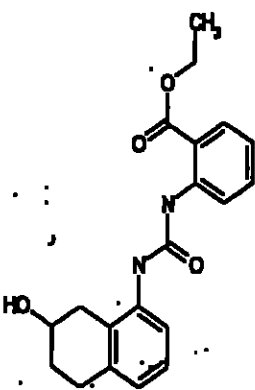
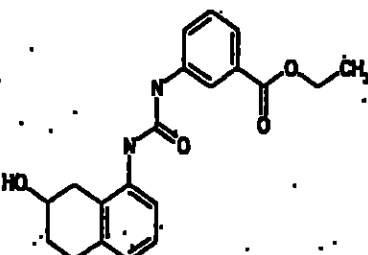
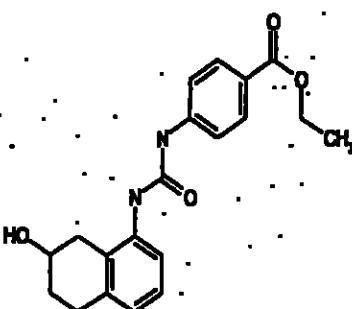
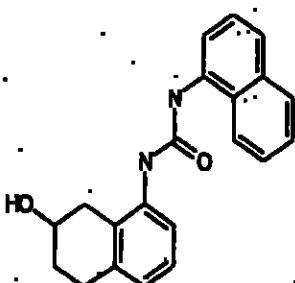
With the use of the starting material B and according to procedures similar to the examples 2-1 above, the compounds in Example 2-2 to 2-41 were synthesized and tested.

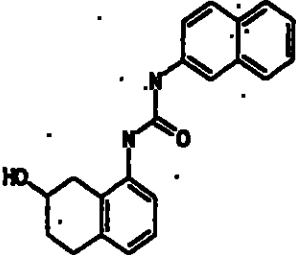
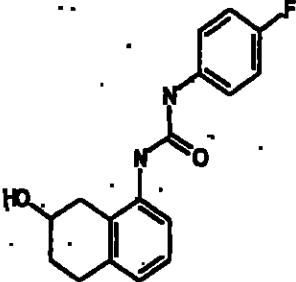
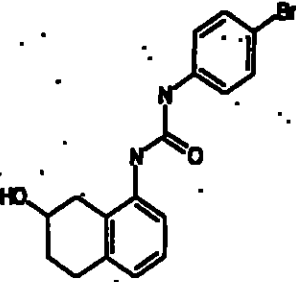
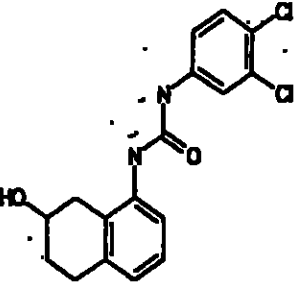
Table 1

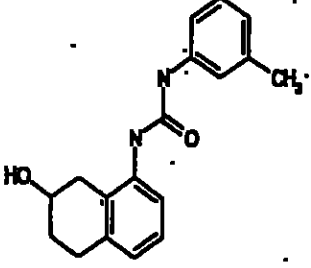
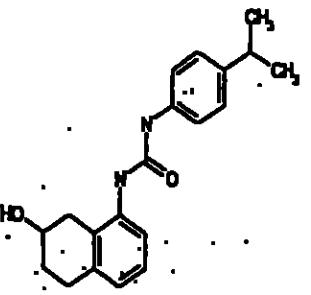
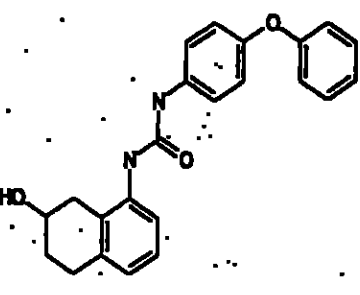
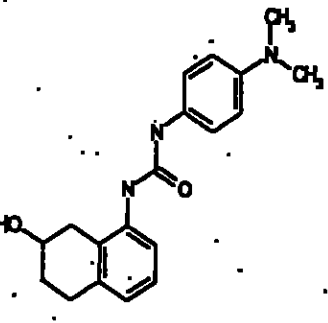
Ex no	MOLSTRUCTURE	MW	MS	MP	activity class
2-2		316,79024	317	197-199	B
2-3		316,79024	317	216-218	A
2-4		316,79024	317	229-231	A
2-5		312,3717	313	187-189	B

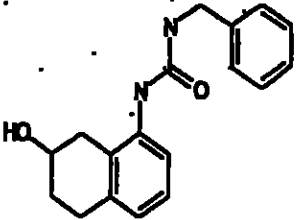
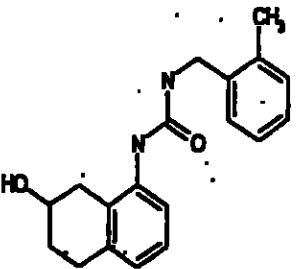
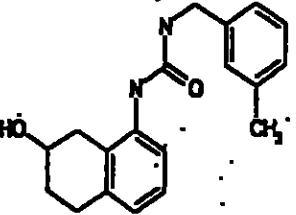
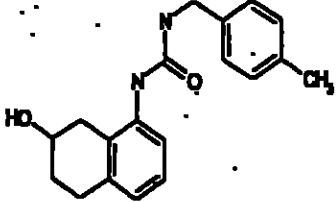
Ex no	MOLSTRUCTURE	MW	MS	MP	activity class
2-6		312,3717	313	213-215	D
2-7		350,34359	351	217-219	C
2-8		350,34359	351	227-228	A
2-9		350,34359	351	222-224	A

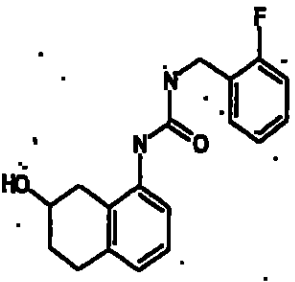
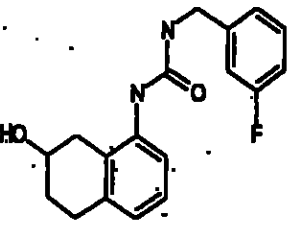
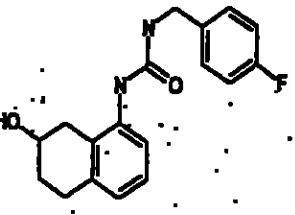
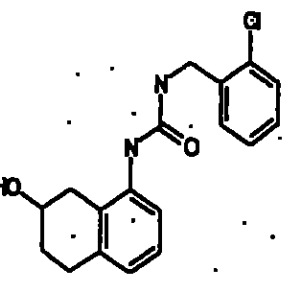
76

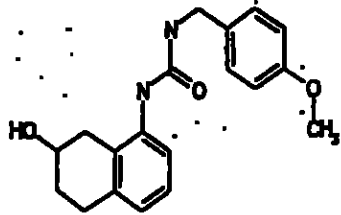
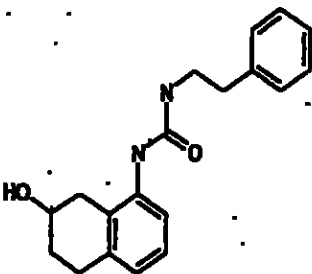
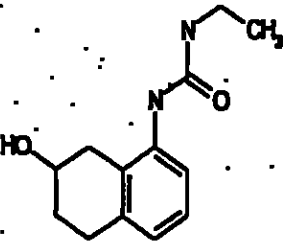
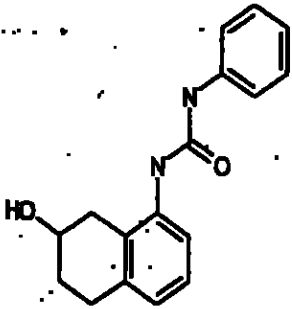
Ex no	MOLSTRUCTURE	MW	MS	MP	activity class
2-10		354,40934	355	178-180	D
2-11		354,40934	355	176-178	A
2-12		354,40934	355	204-206	A
2-13		332,40575	333	250-252	A

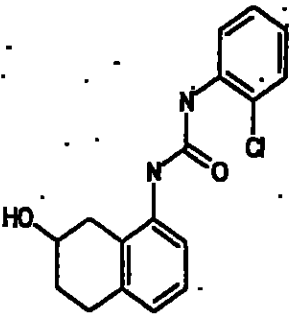
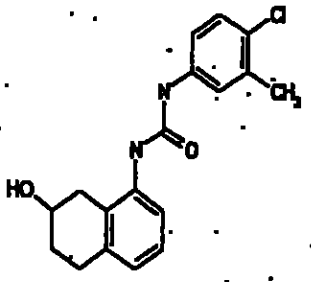
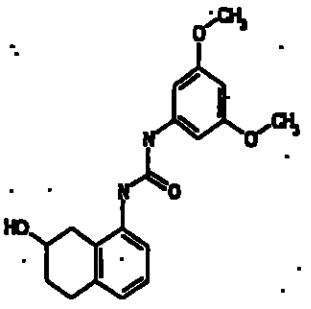
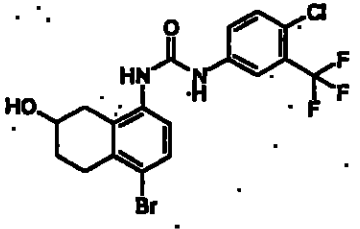
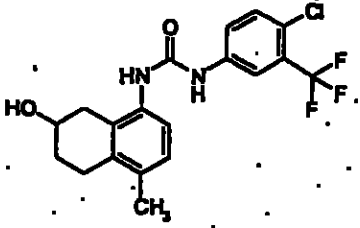
Ex no	MOLSTRUCTURE	MW	MS	MP	activity class
2-14	 <chem>O=C1C(=O)N1c2ccccc2c3ccccc3</chem>	332,40575	333	212-214	A
2-15	 <chem>O=C1C(=O)N1c2ccccc2c3ccccc3F</chem>	300,33564	301	214-216	B
2-16	 <chem>O=C1C(=O)N1c2ccccc2c3ccccc3Br</chem>	361,24124	362	237-239	A
2-17	 <chem>O=C1C(=O)N1c2ccccc2c3ccccc3ClCl</chem>	351,23527	352	234-235	A

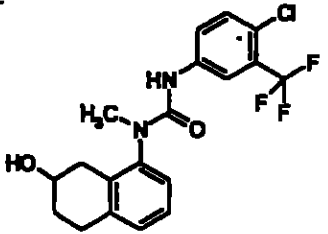
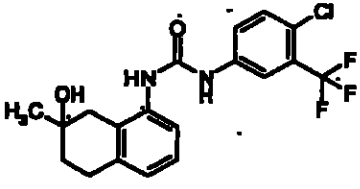
Ex no	MOLSTRUCTURE	MW	MS	MP	activity class
2-18		296,3723	297	198-200	B
2-19		324,42648	325	186-188	A
2-20		374,44339	375	188-190	A
2-21		325,41408	326	206-207	D

Ex no	MOLSTRUCTURE	MW	MS	MP	activity class
2-22		296,3723	297	198-200	B
2-23		310,39939	311	224-226	B
2-24		310,39939	311	194-196	B
2-26		310,39939	311	230-232	A

Ex no	MOLSTRUCTURE	MW	MS	MP	activity class
2-27		314,36273	315	184-187	B
2-28		314,36273	315	193-194	B
2-29		314,36273	315	218-221	A
2-30		330,81733	331	213-215	B

Ex no	MOLSTRUCTURE	MW	MS	MP	activity class
2-31		326,39879	327	209-211	B
2-32		310,39939	311	161-163	C
2-33		234,30061	235	216-217	D
2-34		282,34521	283	198-199	C

Ex no	MOLSTRUCTURE	MW	MS	MP	activity class
2-35		318,79024	317	197-199	B
2-36		330,81733	331	>1802	A
2-37		342,39819	343	>1502	A
2-38		463,68465	464	234-235	A
2-39		398,81	399	219-220	A

Ex no	MOLSTRUCTURE	MW	MS	MP	activity class
2-40		398,81571	399	136-137	B
2-41		398,81571	399	213	B

Example 3-1

N-(4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-N'-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)urea chiral enantiomer

This example was performed according to the general method G.

To a solution of chiral 8-amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ol enantiomer (33.0 mg, 0.202 mmol) in 1,4-dioxane (3.0 mL) was added 4-chloro-3-trifluoromethyl-phenylisocyanate (44.8 mg, 0.202 mmol) at room temperature. The mixture was stirred for 16 hours, and then added diisopropyl ether and hexane. The precipitate was filtered and dried to give chiral N-(4-chloro-3-(trifluoro methyl)-phenyl)-N'-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)urea (54.0 mg, 69 % yield). Enantiomeric excess (% ee) was measured by using Chiral Cel OD column (15 % isopropanol in hexane as eluent with 1 mL per minutes).

Molecular weight: 384.8

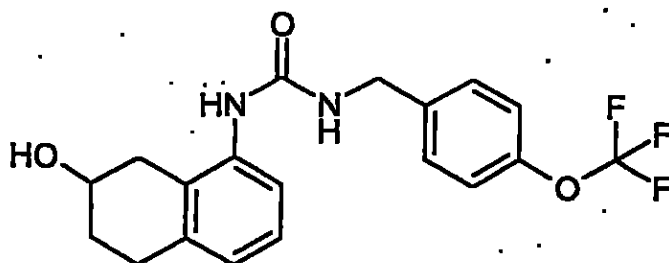
MS (M+H): 384

mp: 227-228°C

In vitro activity class: A

Example 4-1

N-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl)-N'-(4-trifluoromethoxy-benzyl)-urea



This example was performed according to the general method C.

A mixture of 7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl)-carbamic acid phenyl ester (30.0 mg, 0.11 mmol) and 4-trifluoromethoxy-benzylamine (21.3 mg, 0.11 mmol) in DMSO (1.0 ml) was stirred at 100°C for 17 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, and water was added. Precipitates were filtered and washed with water then with acetonitrile to obtain N-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl)-N'-(4-trifluoromethoxy-benzyl)-urea (6.70 mg, 17% yield).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.54-1.65 (m, 1H), 1.81-1.92 (m, 1H), 2.25-2.38 (m, 1H), 2.68-2.88 (m, 3H), 3.86-3.98 (m, 1H), 4.32 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.85 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.5 (s, 1H).

Molecular weight: 380.36

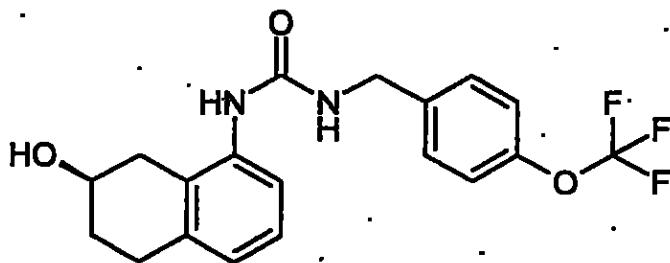
MS (M+H): 381

mp: 213 °C

In vitro activity class: A

Example 4-2

N-((R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl)-N'-(4-trifluoromethoxy-benzyl)-urea



This example was performed according to the general method C.

5 A mixture of (R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl)-carbamic acid phenyl ester (147.3 mg, 0.52 mmol) and 4-trifluoromethoxy-benzylamine (99.4 mg, 0.52 mmol) in DMSO (1.5 ml) was stirred at 150°C for 1.5 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, and ethylacetate and water were added. The extracted organic layer was washed with water then brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The obtained residue was triturated with dichloromethane and hexane to obtain N-((R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl)-N'-(4-trifluoromethoxy-benzyl)-urea (168.0 mg, 85 % yield).

10 ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.54-1.65 (m, 1H), 1.81-1.92 (m, 1H), 2.25-2.38 (m, 1H), 2.68-2.88 (m, 3H), 3.86-3.98 (m, 1H), 4.32 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.85 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.5 (s, 1H).

Molecular weight: 380.36

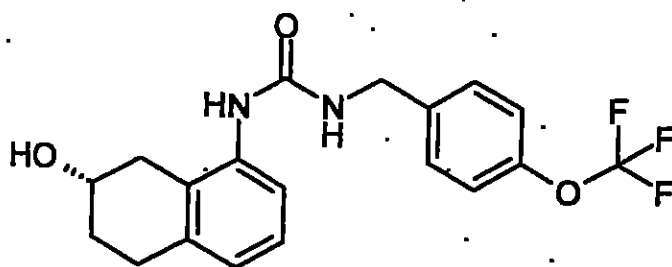
15 MS (M+H): 381

In vitro activity class: A

Chiral HPLC (ChiralCel AD 0.49 cm x 25 cm column, n-hexane / ethanol = 90 / 10, flow rate 1.5 mL/min) R-isomer was detected at 17.7 minutes.

20 Example 4-3

N-((S)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl)-N'-(4-trifluoromethoxy-benzyl)-urea



25 This example was performed according to the general method C.

A mixture of (S)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl)-carbamic acid phenyl ester (85.0 mg, 0.30 mmol) and 4-trifluoromethoxy-benzylamine (57.4 mg, 0.30 mmol) in DMSO (1.0 ml) was stirred at 150°C for 1.5 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, and ethylacetate and water were added. The extracted organic layer was washed with water then brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The obtained residue was triturated with dichloromethane and hexane to obtain N-((S)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl)-N'-(4-trifluoromethoxy-benzyl)-urea (95.0 mg, 83 % yield).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.54-1.65 (m, 1H), 1.81-1.92 (m, 1H), 2.25-2.38 (m, 1H), 2.68-2.88 (m, 3H), 3.86-3.98 (m, 1H), 4.32 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.85 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.5 (s, 1H).

Molecular weight: 380.36

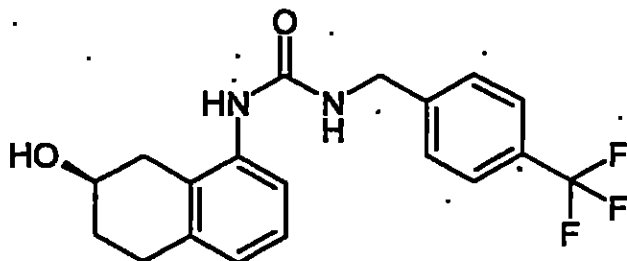
MS (M+H): 381

In vitro activity class: A

Chiral HPLC (ChiralCel AD 0.49 cm x 25 cm column, n-hexane / ethanol = 90 / 10, flow rate 1.5 mL/min) S-isomer was detected at 13.2 minutes.

Example 4-4

N-((R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl)-N'-(4-trifluoromethyl-benzyl)-urea



This example was performed according to the general method C.

5 A mixture of (R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl)-carbamic acid phenyl ester (150.0 mg, 0.53 mmol) and 4-trifluoromethyl-benzylamine (92.7 mg, 0.53 mmol) in DMSO (2.0 ml) was stirred at 109°C for 1.5 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, and ethylacetate and water were added. The extracted organic layer was washed with water then brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The obtained residue was triturated with dichloromethane and hexane to obtain N-((R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl)-N'-(4-trifluoromethyl-benzyl)-urea (156 mg, 81 % yield).

10 ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.58-1.59 (m, 1H), 1.85-1.86 (m, 1H), 2.33-2.85 (m, 4H), 3.91-3.92 (m, 1H), 4.39 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.84 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 7.25 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.51-7.71 (m, 6H).

Molecular weight: 364.37

MS (M+H): 366

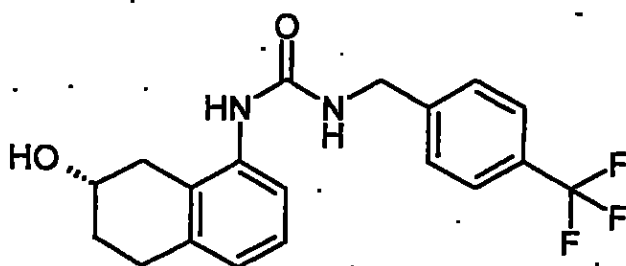
15 mp: 204.3°C

In vitro activity class: A

Chiral HPLC (ChiralCel AD 0.49 cm x 25 cm column, n-hexane / ethanol = 90 / 10, flow rate 1.5 mL/min) R-isomer was detected at 16.2 minutes.

20 Example 4-5

N-((S)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl)-N'-(4-trifluoromethyl-benzyl)-urea



25 This example was performed according to the general method C.

A mixture of (S)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl)-carbamic acid phenyl ester (100.0 mg, 0.35 mmol) and 4-trifluoromethyl-benzylamine (61.8 mg, 0.35 mmol) in DMSO (1.5 ml) was stirred at 100°C for 1.5 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, and ethylacetate and water were added. The extracted organic layer was washed with water then brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The obtained residue was triturated with dichloromethane and diisopropyl ether to obtain N-((S)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl)-N'-(4-trifluoromethyl-benzyl)-urea (109 mg, 85% yield).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.58-1.59 (m, 1H), 1.85-1.86 (m, 1H), 2.33-2.85 (m, 4H), 3.91-3.92 (m, 1H), 4.39 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.84 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 7.25 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.51-7.71 (m, 6H).

Molecular weight: 364.37

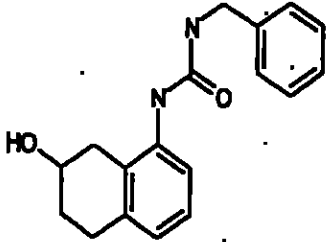
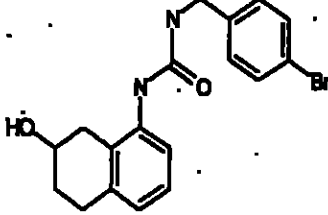
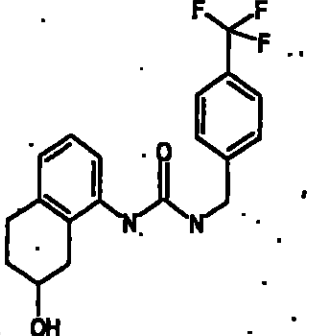
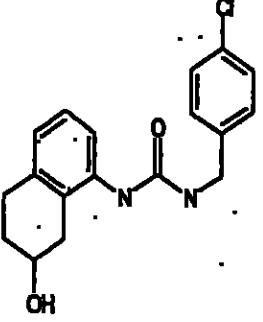
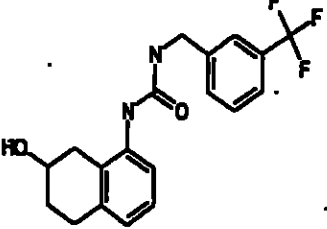
MS (M+H): 366

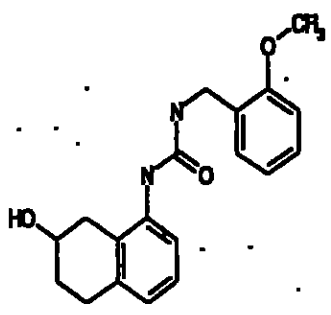
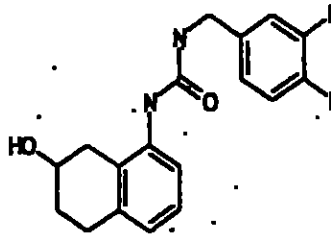
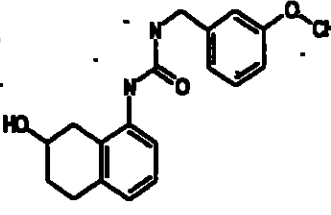
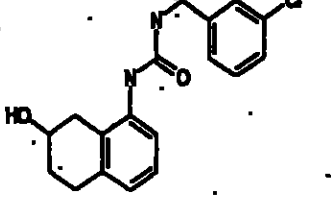
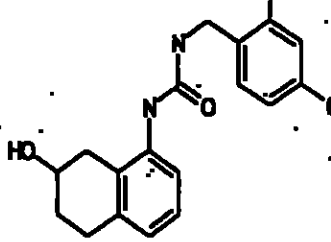
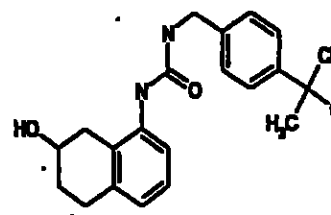
In vitro activity class: A

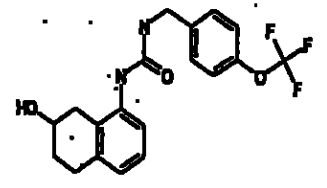
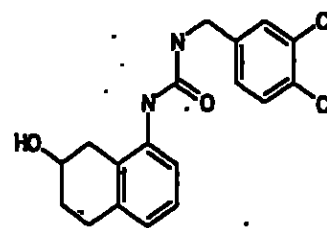
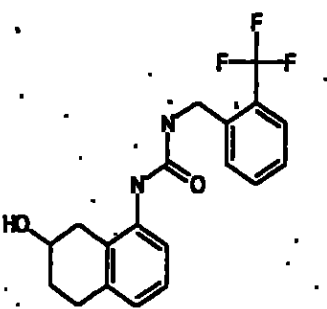
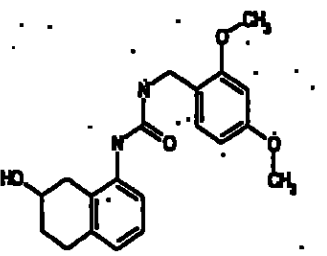
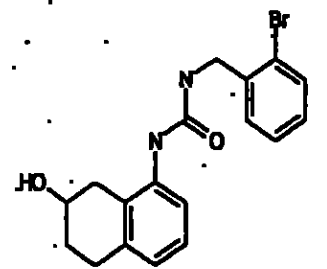
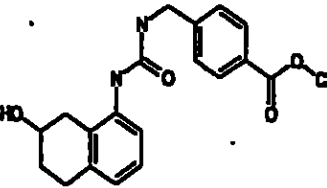
Chiral HPLC (ChiralCel AD 0.49 cm x 25 cm column, n-hexane / ethanol = 90 / 10, flow rate 1.5 mL/min) S-isomer was detected at 11.7 minutes.

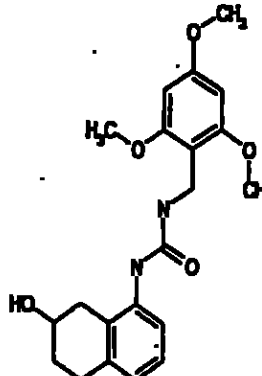
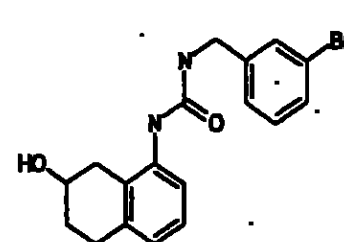
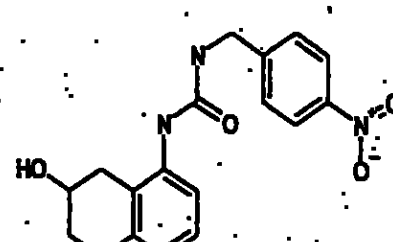
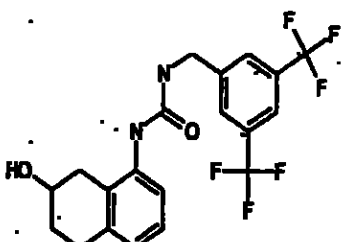
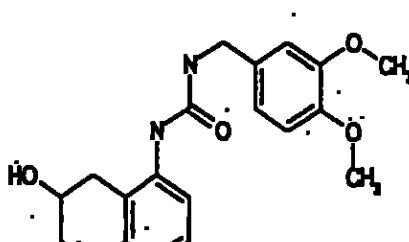
In a similar method according to the Example 4-1, 4-2, 4-3, 4-4 and 4-5 above, the compounds in Example 4-6 to 4-54 were synthesized.

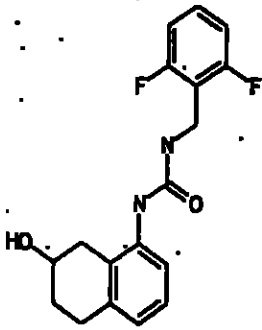
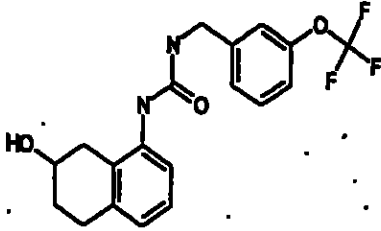
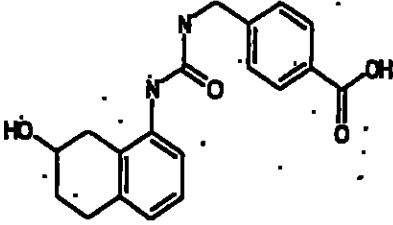
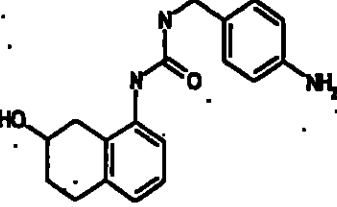
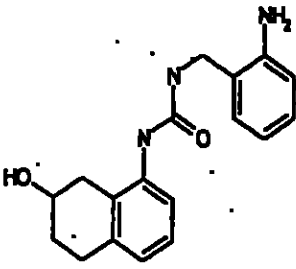
Table 2

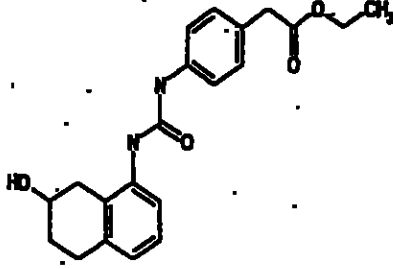
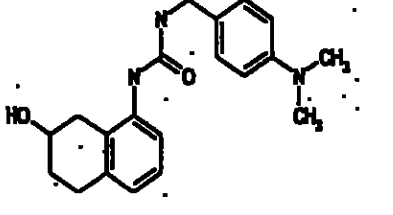
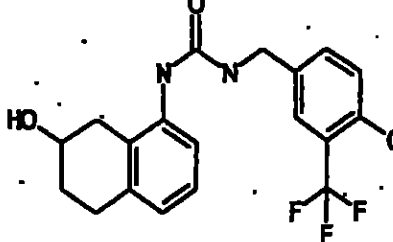
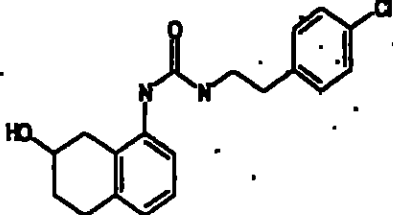
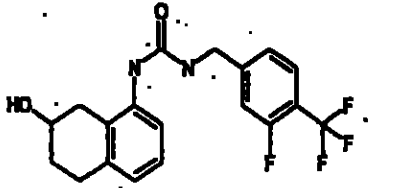
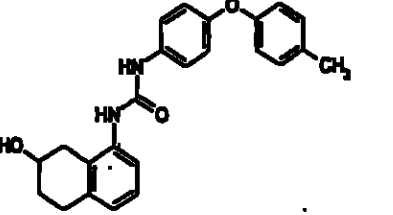
No.	MOLSTRUCTURE	MW	MS (M+H)	MP	activity class
4-6		296,3723	297	198-200	B
4-7		375,26833	376	220.5-222	A
4-8		364,37068	365	186-187	A
4-9		330,81733	331	235 Z	A
4-10		364,37068	365	169,9	A

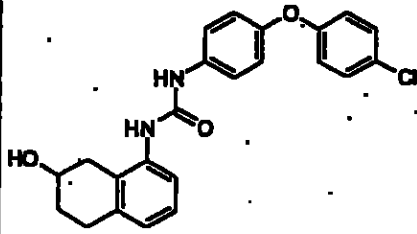
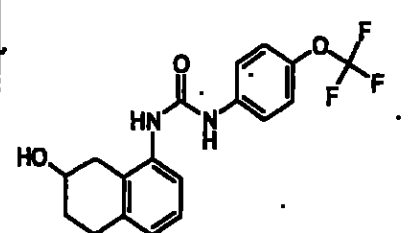
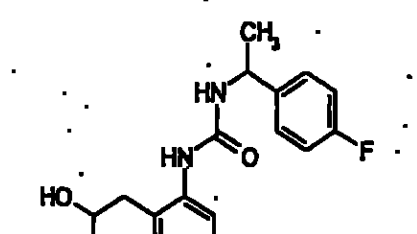
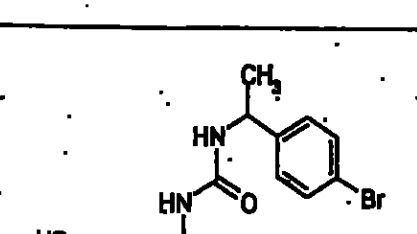
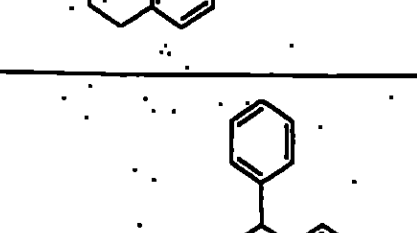
4-11		326,39879	327	196	B
4-12		332,35316	333	193,4	A
4-13		326,39879	327	171,3	B
4-14		330,81733	331	188,7	A
4-15		365,28236	366	212,7	A
4-16		352,48068	353	199,9	A

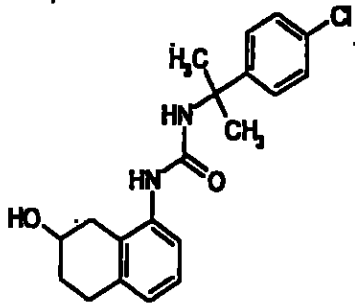
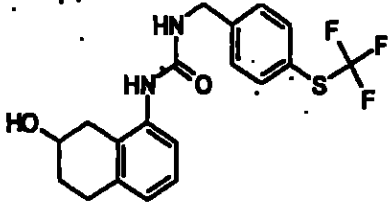
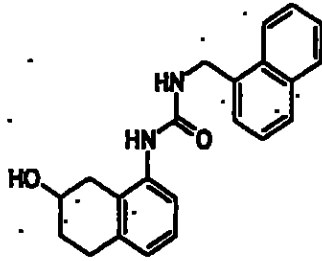
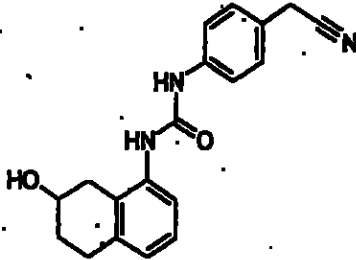
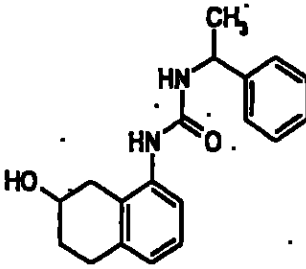
4-17		380,37008	381	213	A
4-18		365,26236	366	201,4	A
4-19		364,37068	365	218,6	A
4-20		356,42528	357	212	B
4-21		375,26833	376	206,4	A
4-22		354,40934	355	210,9	A

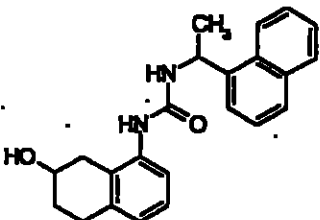
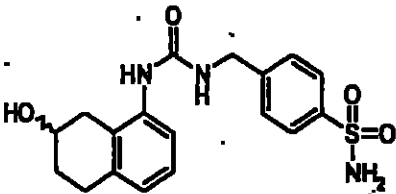
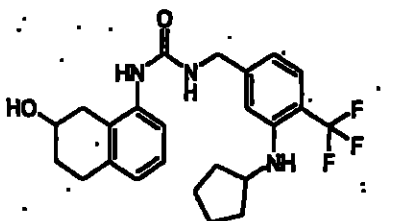
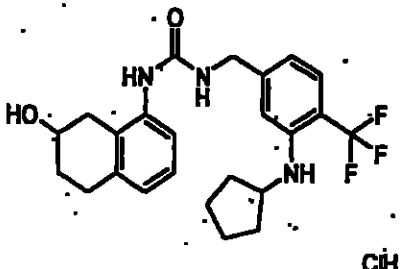
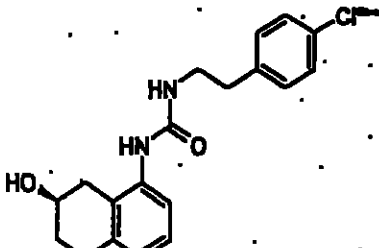
4-23		386,45177	387	175,4	C
4-24		375,26833	376	164,2	A
4-25		341,36983	342	216,3	A
4-26		432,36906	433	200,3	A
4-27		356,42528	357	219,7	C

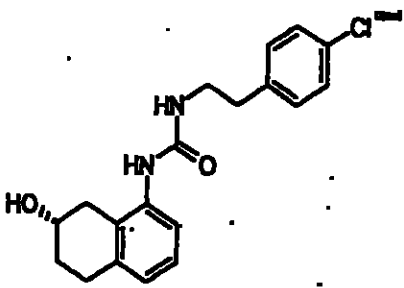
4-28		332,35316	333	140,2	C
4-29		380,37008	381	149	A
4-30		340,38225	341	278,5	C
4-31		311,38697	312	223	C
4-32		311,38697	312	132,5	C

4-33		368,43643	369	209,5	B
4-34		339,44115	340	197.7-199.5	A
4-35		398,81571	399	187,5	A
4-36		344,84442	345	>200	A
4-37		382,36111	383	174	A
4-38		388,47048	389	181-183	A

4-39		408,88842	409	199-201	A
4-40		366,34299	367	198-200	A
4-41		328,38982	329	163-164	B
4-42		389,29542	389-391	174	A
4-43		372,47108	373	205-206	C

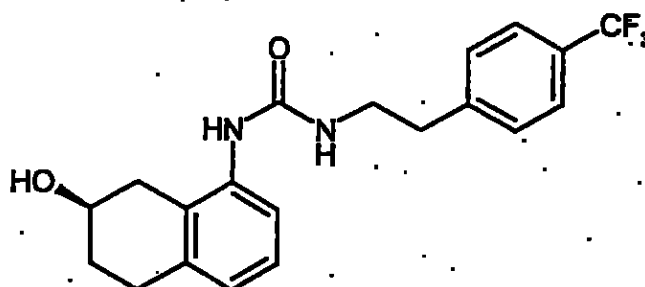
4-44		358,87151	359	140-141	B
4-45		396,43468	397	209,1	A
4-46		346,43284	347	221,1	A
4-47		321,38218	322	147 decomp.	B
4-48		310,39939	311	169,6	B

4-49		360,45993	361	137,4	A
4-50		375,44977	376	>200 decomp.	C
4-51		447,50486	448	159	A
4-52		483,96583	448	83	A
4-53		344,84442	345	173,9	A

4-54		344,84442	345	159,3	A
------	---	-----------	-----	-------	---

Example 4-48

N-[(7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl]-N'-(2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl)urea



This example was performed according to the general method C.

10. A mixture of 7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl)-carbamic acid phenyl ester (100.0 mg, 0.35 mmol) and 2-(4-trifluoromethyl-phenyl)ethylamine (66.7 mg, 0.35 mmol) in DMSO (1.0 ml) was stirred at 60°C for 3 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, and the mixture was partitioned between water and ethyl acetate. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and evaporated to dryness.
15. The raw material was stirred with diethyl ether, and the precipitate was filtered and dried *in vacuo* to give N-[(7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl]-N'-(2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl)urea (125 mg, 94 % yield).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.45-1.68 (m, 1H), 1.78-1.93 (m, 1H), 2.29 (dd, 1H), 2.65-2.93 (m, 5H), 3.39 (dt, 2H), 3.80-4.00 (m, 1H), 4.88 (d, 1H), 6.57 (t, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.98 (t, 1H), 7.42-7.75 (m, 6 H).

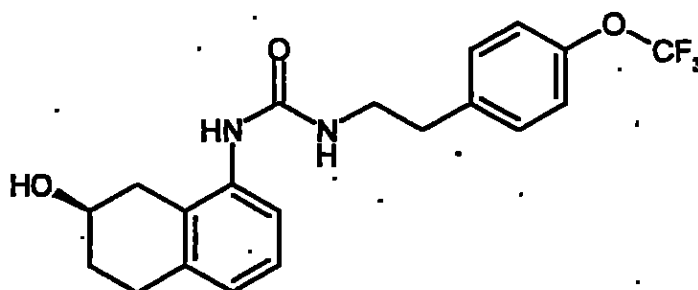
Molecular weight: 378.39

MS (M+H): 379

Example 4-49

N-[(7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl]-N'-{2-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]ethyl}urea

5



This example was performed according to the general method C.

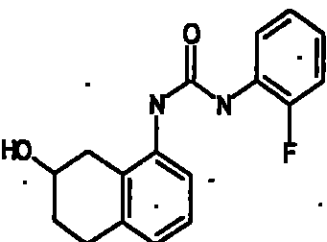
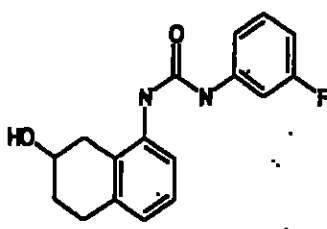
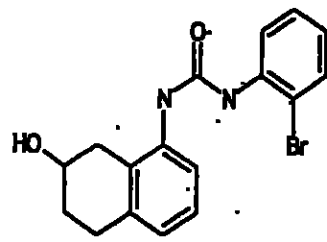
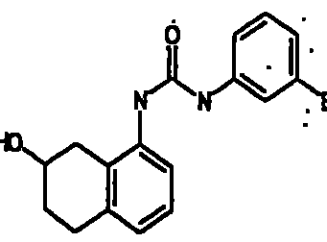
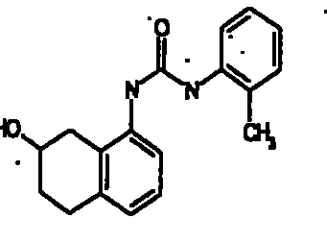
- 10 A mixture of 7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl)-carbamic acid phenyl ester (100 mg, 0.35 mmol) and 2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)ethylamine (72.4 mg, 0.35 mmol) in DMSO (1.0 ml) was stirred at 60°C for 2.5 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, and the mixture was partitioned between water and ethyl acetate. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and evaporated to dryness. The raw material was stirred with diethyl ether, and the precipitate was
15 filtered and dried *in vacuo* to give N-[(7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl]-N'-{2-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]ethyl}urea (109 mg, 79 % yield).

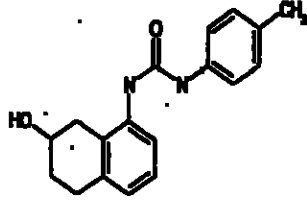
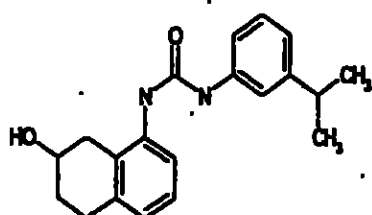
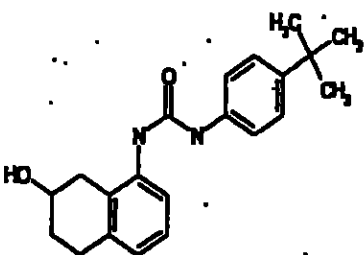
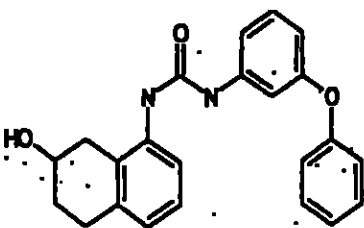
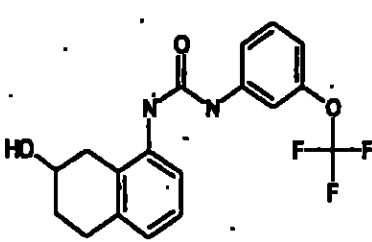
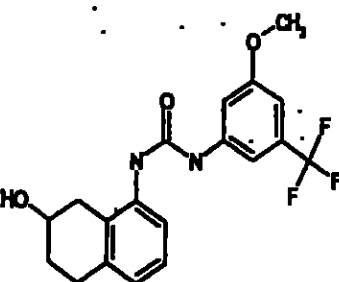
- ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.50-1.65 (m, 1H), 1.80-1.91 (m, 1H), 2.30 (dd, 1H), 2.60-2.88 (m, 5H), 3.34 (dt, 2H), 3.85-3.97 (m, 1H), 4.81 (d, 1H), 6.55 (t, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.98 (t, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.59 (d, 1H).

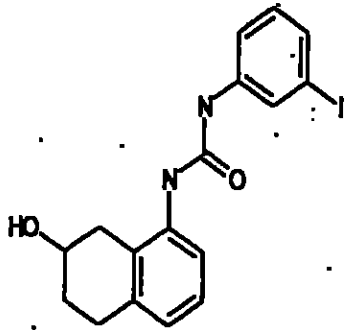
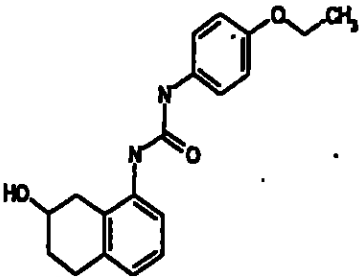
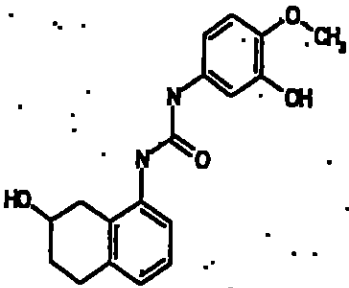
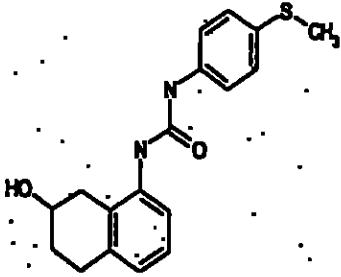
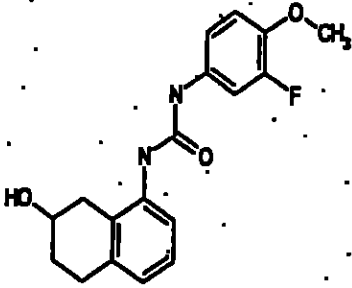
Molecular weight: 394.39

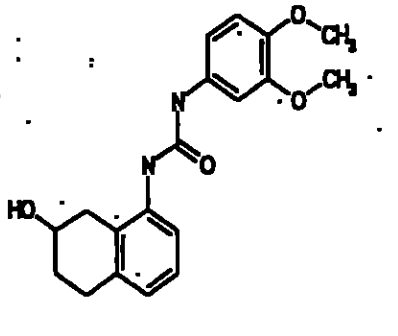
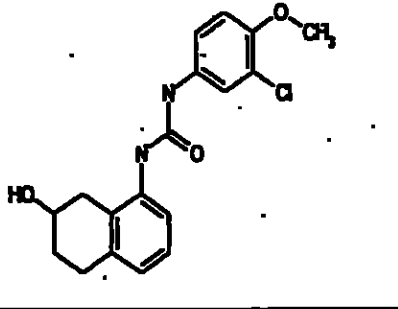
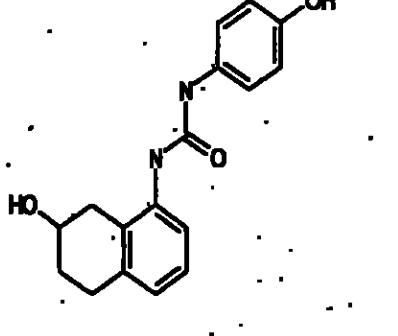
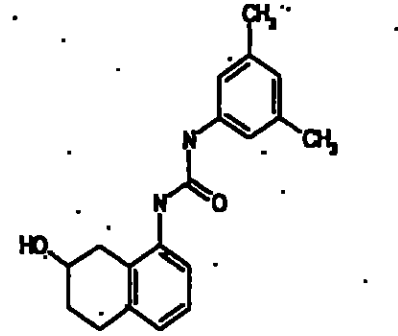
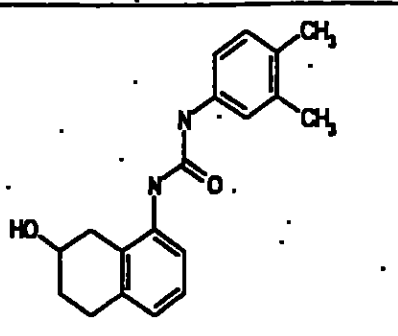
MS (M+H): 395

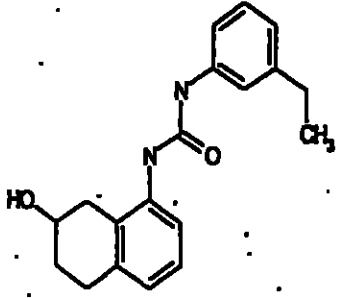
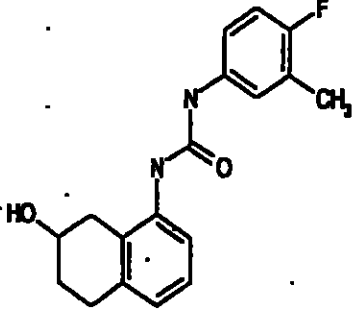
Table 3

No.	MOLSTRUCTURE	MW	MS (M+H)	MP	activity class
5-2		300,336	301		C
5-3		300,336	301	204-205	B
5-4		361,241	362	196-197	B
5-5		361,241	362		A
5-6		296,372	297	223	C

5-7		296,372	297		B
5-8		324,426	325		A
5-9		338,454	339		A
5-10		374,443	375	194-195	A
5-11		366,343	367	203-204	A
5-12		380,37	381		A

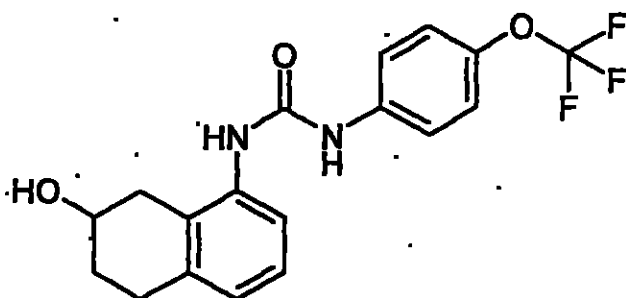
5-13		408,242	409	226-228	A
5-14		326,399	327	>192Z	A
5-15		328,371	329	>82Z	C
5-16		328,436	329	>186Z	B
5-17		330,362	331	>185Z	A

5-18		342,398	343	203-212	B
5-19		346,817	347	>200Z	A
5-20		298,345	299	>202Z	C
5-21		310,399	311	>223Z	A
5-22		310,399	311	>197Z	A

5-23		310,399	311	>142Z	A
5-24		314,363	315	>197Z	A

Example 5-1

N-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl)-N'-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-urea



5

This example was performed according to the general method E.

A mixture of 8-amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ol (32.6 mg, 0.20 mmol) and (4-trifluoromethoxy-phenyl)-carbamic acid phenyl ester (59.5 mg, 0.20 mmol) in
10 DMSO (1.0 ml) was stirred at 100 °C for 1.5 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure, and then purified by preparatory HPLC to obtain N-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl)-N'-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-urea (15.5 mg, 21 % yield).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.61 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 3.96
15 (m, 1H), 4.88 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 9.24 (s, 1H).

Molecular weight: 366.34

MS (M+H): 367

20 mp: 198-200 °C

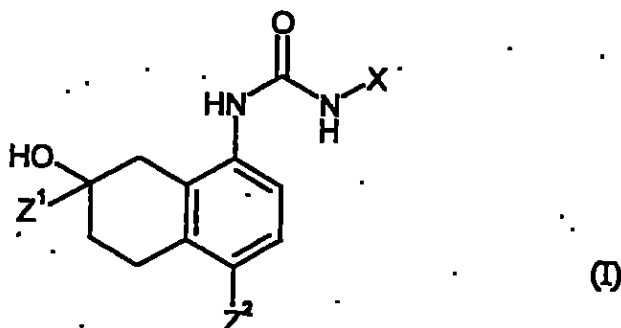
In vitro activity class: A.

In a similar method according to the Example 5-1 above, the compounds in Example 5-2 to 5-24 were synthesized.

25

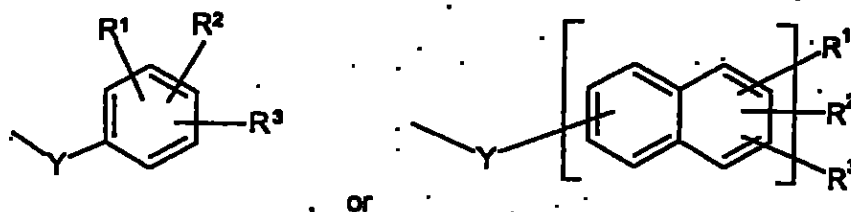
Claims

1. A hydroxy-tetrahydro-naphthalenylurea derivative of the formula (I), its tautomeric or stereoisomeric form, or a salt thereof:



wherein

X represents C₁₋₆ alkyl,



in which

Y represents a direct bond,



R¹, R² and R³ independently represent hydrogen, halogen, hydroxy, nitro, carboxy, amino, C₁₋₆ alkylamino, di(C₁₋₆ alkyl)amino,

C₃₋₈ cycloalkylamino, C₁₋₆ alkoxy carbonyl, phenyl, benzyl, sulfonamide, C₁₋₆ alkanoyl, C₁₋₆ alkanoylamino, carbamoyl, C₁₋₆ alkylcarbamoyl, cyano, C₁₋₆ alkyl optionally substituted by cyano, C₁₋₆ alkoxy carbonyl or mono-, di-, or tri-halogen, C₁₋₆ alkoxy optionally substituted by mono-, di-, or tri- halogen, phenoxy optionally substituted by halogen or C₁₋₆ alkyl, or C₁₋₆ alkylthio optionally substituted by mono-, di-, or tri- halogen;

R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ independently represent hydrogen, C₁₋₆ alkyl or phenyl;

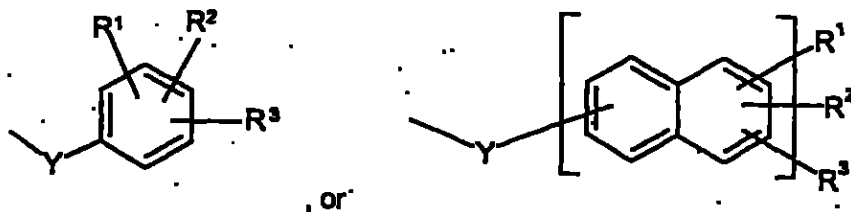
Z¹ represents hydrogen or C₁₋₆ alkyl; and

Z² represents hydrogen, halogen or C₁₋₆ alkyl.

2. The hydroxy-tetrahydro-naphthalenyurea derivative of the formula (I), its tautomeric or stereoisomeric form, or a salt thereof as claimed in claim 1,

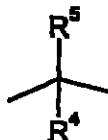
wherein

X represents



in which

Y represents a direct bond, or



R^1 , R^2 and R^3 independently represent hydrogen, halogen, hydroxy,
 nitro, carboxyl, amino, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino,
 C_{3-8} cycloalkylamino, C_{1-6} alkoxy carbonyl, phenyl, benzyl,
 sulfonamide, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoylamino, carbamoyl,
 C_{1-6} alkylcarbamoyl, cyano, C_{1-6} alkyl optionally substituted by
 cyano, C_{1-6} alkoxy carbonyl or mono-, di-, or tri-halogen, C_{1-6}
 alkoxy optionally substituted by mono-, di-, or tri- halogen,
 phenoxy optionally substituted by halogen or C_{1-6} alkyl, or C_{1-6}
 alkylthio optionally substituted by mono-, di-, or tri- halogen;

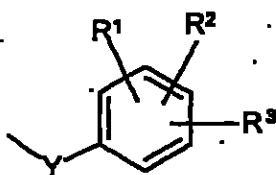
R^4 and R^5 independently represent hydrogen or C_{1-6} alkyl; and

Z^1 and Z^2 each represent hydrogen.

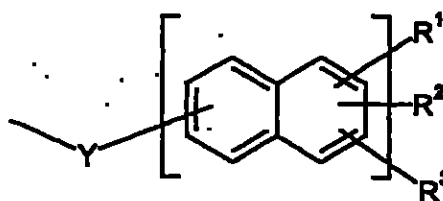
3. The hydroxy-tetrahydro-naphthalenylurea derivative of the formula (I), its
 tautomeric or stereoisomeric form, or a salt thereof as claimed in claim 1,

wherein

X represents



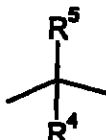
, or



- 90 -

in which

Y represents a direct bond or



5

10

R^1 , R^2 and R^3 independently represent hydrogen, halogen, di(C_{1-6} alkyl)amino, C_{3-8} cycloalkylamino, C_{1-6} alkoxy carbonyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted by cyano, C_{1-6} alkoxy carbonyl or mono-, di-, or tri-halogen, C_{1-6} alkoxy optionally substituted by mono-, di-, or tri-halogen, phenoxy optionally substituted by halogen or C_{1-6} alkyl, or C_{1-6} alkylthio optionally substituted by mono-, di-, or tri-halogen;

15

R^4 and R^5 each represent hydrogen; and

Z^1 and Z^2 each represent hydrogen.

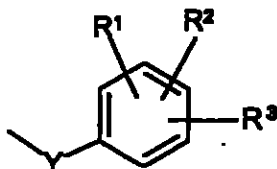
20

4. The hydroxy-tetrahydro-naphthalenyurea derivative of the formula (I), its tautomeric or stereoisomeric form, or a salt thereof as claimed in claim 1,

wherein

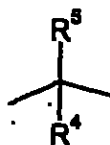
X represents

25



in which

Y represents a direct bond or



in which

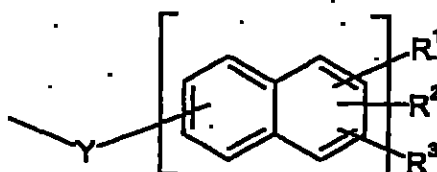
R^1 and R^2 independently represent hydrogen, chloro, bromo, fluoro, cyclopentylamino, trifluoromethyl, or trifluoromethoxy;

R^3 , R^4 and R^5 each represent hydrogen; and

Z^1 and Z^2 each represent hydrogen.

5. The hydroxy-tetrahydro-naphthalenylurea derivative of the formula (I), its tautomeric or stereoisomeric form, or a salt thereof as claimed in claims 1, wherein

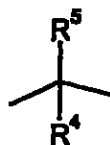
X represents



in which

Y represents a direct bond or

- 92 -



in which

5 R^1 and R^2 independently represent hydrogen, chloro, bromo, fluoro, cyclopentylamino, trifluoromethyl, or trifluoromethoxy;

R^3 , R^4 and R^5 each represent hydrogen; and

10 Z^1 and Z^2 each represent hydrogen.

6. A hydroxy-tetrahydro-naphthalenylurea derivative of the formula (I), its tautomeric or stereoisomeric form, or a salt thereof as claimed in claim 1, wherein said hydroxy-tetrahydro-naphthalenylurea derivative of the formula
15 (I) is selected from the group consisting of:

N-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-N'-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)urea;

N-(3-chlorophenyl)-N'-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)urea;

20 N-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)-N'-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]urea;

N-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)-N'-[4-(trifluoromethyl)-phenyl]urea;

Ethyl 3-([(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)amino]carbonyl)-amino)benzoate;

25 N-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)-N'-(1-naphthyl)urea;

N-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)-N'-(2-naphthyl)urea;

N-(3,4-dichlorophenyl)-N'-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)-urea;

- N-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)-N'-(4-isopropylphenyl)urea;
N-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)-N'-(4-phenoxyphenyl)urea;
N-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-N'-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)urea;
5 N-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)-N'-phenylurea;
N-(4-chlorophenyl)-N'-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)urea;
N-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)-N'-[2-(trifluoromethyl)-phenyl]urea;
N-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)-N'-[4-(trifluoromethyl)-phenyl]urea;
10 N-(3,4-dichlorophenyl)-N'-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)-urea;
N-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)-N'-[4-(trifluoromethoxy)-phenyl]urea;
15 N-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)-N'-[4-(trifluoromethoxy)-benzyl]urea;
N-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)-N'-(2,4,6-trimethoxy-benzyl)urea;
N-(2,6-difluorobenzyl)-N'-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)-urea;
20 N-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)-N'-[4-(trifluoromethyl)-benzyl]urea;
N-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)-N'-[4-(trifluoromethoxy)-benzyl]urea;
25 N-[2-(4-chlorophenyl)ethyl]-N'-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)urea; and
N-[3-fluoro-4-(trifluoromethyl)benzyl]-N'-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)urea.
30

7. A hydroxy-tetrahydro-naphthalenylurea derivative of the formula (I), wherein said hydroxy-tetrahydro-naphthalenylurea derivative of the formula (I) is selected from the group consisting of:

N-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-N'-[(7S)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl]urea;

N-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-N'-[(7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl]urea;

N-[(7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl]-N'-[4-(trifluoromethyl)benzyl]urea;

N-[(7S)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl]-N'-[4-(trifluoromethyl)benzyl]urea;

N-[(7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl]-N'-[4-(trifluoromethoxy)benzyl]urea; and

N-[(7S)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl]-N'-[4-(trifluoromethoxy)benzyl]urea.

8. A medicament comprising hydroxy-tetrahydro-naphthalenylurea derivative of the formula (I), its tautomeric or stereoisomeric form, or a physiologically acceptable salt thereof as claimed in claim 1 as an active ingredient.

9. The medicament as claimed in claim 8, further comprising one or more pharmaceutically acceptable excipients.

10. The medicament as claimed in claim 8, wherein said hydroxy-tetrahydro-naphthalenylurea derivative of the formula (I), its tautomeric or stereoisomeric form, or a physiologically acceptable salt thereof is a VR1 antagonist.

- 66
11. The medicament as claimed in claim 8 for the treatment and/or prevention of an urological disorder or disease.
 - 5 12. The medicament as claimed in claim 11, wherein said urological disorder or disease is urge urinary incontinence or overactive bladder.
 13. The medicament as claimed in claim 8 for the treatment and/or prevention of pain.
 - 10 14. The medicament as claimed in claim 13, wherein said pain is chronic pain, neuropathic pain, postoperative pain, or rheumatoid arthritic pain.
 - 15 15. The medicament as claimed in claim 8 for the treatment and/or prevention of a disorder or disease related to pain.
 16. The medicament as claimed in claim 15, wherein said disorder or disease related to pain is neuralgia, neuropathies, algesia, nerve injury, ischaemia, neurodegeneration, or stroke.
 - 20 17. The medicament as claimed in claim 8 for the treatment and/or prevention of an inflammatory disorder or disease.
 18. The medicament as claimed in claim 17, wherein said inflammatory disorder or disease is asthma or COPD.
 - 25 19. Use of compounds according to claim 1 for manufacturing a medicament for the treatment and/or prevention of an urological disorder or disease.
 - 30 20. Use of compounds according to claim 1 for manufacturing a medicament for the treatment and/or prevention of pain.

21. Use of compounds according to claim 1 for manufacturing a medicament for the treatment and/or prevention of an inflammatory disorder or disease.
22. Process for controlling an urological disorder or disease in humans and animals by administration of a VR1-antagonistically effective amount of at least one compound according to claim 1.
23. Process for controlling pain in humans and animals by administration of a VR1-antagonistically effective amount of at least one compound according to claim 1.
24. Process for controlling an inflammatory disorder or disease in humans and animals by administration of a VR1-antagonistically effective amount of at least one compound according to claim 1.

67

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/04395

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C275/32 C07C275/42 C07C275/40 A61K31/17 A61P13/00
A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevance to claim No.
A	WO 00 50387 A (KIM HEE DOO ;OH UHTAEK (KR); PARK YOUNG HO (KR); SUH YOUNG GER (KR) 31 August 2000 (2000-08-31) cited in the application the whole document	1,8, 19-24

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 August 2003

Date of mailing of the international search report

04/09/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fitz, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. application No.
PCT/EP 03/04395

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 22-24 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependant claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No
PCT/EP 03/04395

68

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0050387	A	31-08-2000	
		AU 763824 B2	31-07-2003
		AU 2697600 A	14-09-2000
		CA 2363531 A1	31-08-2000
		CN 1342138 T	27-03-2002
		EP 1154989 A1	21-11-2001
		JP 2002537373 A	05-11-2002
		WO 0050387 A1	31-08-2000
		KR 2001014495 A	26-02-2001
		US 6476076 B1	05-11-2002

DERIVADOS DE HIDROXI-TETRAHIDRO-NAFTALENILUREA

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a derivados de hidrox-tetrahidro-
 5 naftalenilurea que son útiles como ingrediente activo de preparaciones
 farmacéuticas. Los derivados de hidrox-tetrahidro-naftalenilurea de la presente
 invención tienen actividad antagonista del receptor vanilloide (VR) y pueden
 usarse para la profilaxis y tratamiento de enfermedades asociadas con la
 actividad de VR1, en particular para el tratamiento de incontinencia urinaria de
 10 urgencia, vejiga hiperactiva, dolor crónico, dolor neuropático, dolor
 postoperatorio, dolor por artritis reumatoide, neuralgia, neuropatías, algesia,
 lesión nerviosa, isquemia, neurodegeneración, apoplejía, incontinencia y/o
 trastornos inflamatorios tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva
 crónica (COPD).

15 La incontinencia urinaria (UI) es la pérdida involuntaria de orina. La
 incontinencia urinaria de urgencia (UUI) es uno de los tipos más comunes de UI
 junto con la incontinencia urinaria por estrés (SUI) que normalmente se provoca
 por un defecto en el mecanismo de clausura uretral. UUI se suele asociar con
 trastornos o enfermedades neurológicas que provocan lesiones neuronales
 20 tales como demencia, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, apoplejía
 y diabetes, aunque también aparece en individuos que no padecen tales
 trastornos. Una de las causas habituales de UUI es la vejiga hiperactiva (OAB)
 que es una afección médica que se refiere a los síntomas de frecuencia y
 urgencia derivados de contracciones anormales e inestabilidad del músculo
 25 detrusor.

Actualmente en el mercado hay varias medicaciones para la incontinencia urinaria para ayudar en el tratamiento de UUI. La terapia para OAB se centra en fármacos que afectan a los mecanismos de control neural periférico o a los que actúan directamente en la contracción del músculo liso detrusor de la vejiga, con un mayor énfasis en el desarrollo de agentes anticolinérgicos. Estos agentes pueden inhibir los nervios parasimpáticos que controlan el vaciado de la vejiga o que pueden ejercer un efecto espasmolítico directo en el músculo detrusor de la vejiga. Esto da lugar a una disminución de la presión intravesicular, un aumento de la capacidad y una reducción de la frecuencia de contracción de la vejiga. Los fármacos anticolinérgicos activos de vía oral tales como propantelina (ProBantina), tartrato de tolterodina (Detrol) y oxibutinina (Ditropan) son los fármacos más comúnmente prescritos. Sin embargo, los inconvenientes más graves son efectos secundarios inaceptables tales como sequedad bucal, visiones anormales, estreñimiento y trastornos del sistema nervioso central. Estos efectos secundarios conducen a una conformidad pobre. Los síntomas de sequedad bucal solos son responsables de un 70% de no conformidad con relación a la oxibutinina. Las deficiencias de las presentes terapias destacan la necesidad de nuevos fármacos disponibles por vía oral seguros y eficaces que tengan menos efectos secundarios.

20 TÉCNICA ANTECEDENTE

Los compuestos vaniloides se caracterizan por la presencia de un grupo vanillilo o un grupo funcionalmente equivalente. Son ejemplos de varios compuestos vaniloides o moduladores del receptor vanilloide vanillina (4-hidroxi-3-metoxi-benzaldehído), guaiacol (2-metoxi-fenol), zingerona (4-hidroxi-3-metoxifenil-2-butanon), eugenol (2-metoxi-4-propenil-fenol) y

capsaicina (8-metil-*N*-vanillil-6-noneno-amida).

Entre otros, la capsaicina, el ingrediente acre principal en la guindilla "picante", es una neurotoxina específica que desensibiliza las neuronas aferentes de fibra C. La capsaicina interactúa con receptores vanilloides (VR1),
5 que se expresan predominantemente en los cuerpos celulares de los ganglios de la raíz dorsal (DRG) o en las terminaciones nerviosas de figuras sensoriales aferentes incluyendo terminaciones nerviosas de fibra C [Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB, Rosen TA, Gilbert H, Skinner K, Raumann BE, Basbaum AI, Julius D: The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing
10 stimuli. *Neuron*. 21: 531-543, 1998]. El receptor VR1 se ha clonado recientemente [Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D: *Nature* 389: 816-824, (1997)] y se ha identificado como un canal de cationes no selectivo con seis dominios transmembrana que se relaciona estructuralmente con la familia de canales TRP (potencial del receptor
15 transitorio). La unión de capsaicina a VR1 permite a los iones de sodio, calcio y posiblemente potasio reducir sus gradientes de concentración, provocando despolarización inicial y liberación de neurotransmisores desde las terminaciones nerviosas. Por lo tanto, VR1 puede verse como un integrador molecular de estímulos químicos y físicos que provocan señales neuronales en
20 afecciones o enfermedades patológicas.

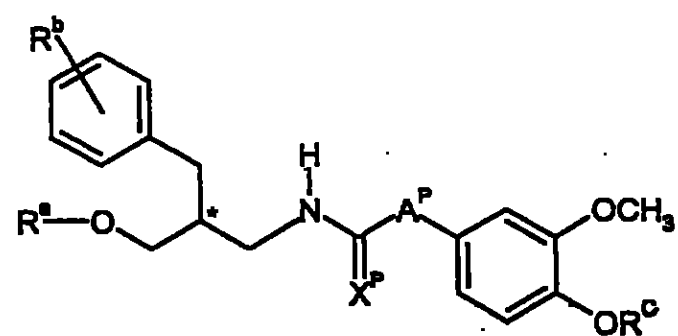
Hay una gran cantidad de pruebas directas o indirectas que demuestran la relación entre la actividad de VR1 y enfermedades tales como dolor, isquemia e inflamación (por ejemplo, documentos WO 99/00115 y 00/50387). Además, se ha demostrado que VR1 transduce las señales reflejas que están
25 implicadas en la vejiga hiperactiva de pacientes que tienen rutas de reflejo

medular lesionadas o anormales [De Groat WC: A neurologic basis for the overactive bladder. Urology 50 (6A Suppl): 36-52, 1997]. Se ha demostrado que la desensibilización de los nervios aferentes reduciendo los neurotransmisores que usan agonistas de VR1 tales como capsaicina da resultados prometedores en el tratamiento de la disfunción de vejiga asociada con una lesión de la médula espinal y esclerosis múltiple [(Maggi CA: Therapeutic potential of capsaicin-like molecules - Studies in animals and humans. Life Sciences 51: 1777-1781, 1992) y (DeRidder D; Chandiramani V; Dasgupta P; VanPoppel H; Baert L; Fowler CJ: Intravesical capsaicin as a treatment for refractory detrusor hyperreflexia: A dual center study with long-term followup. J. Urol. 158: 2087-2092, 1997)].

Se espera que el antagonismo del receptor VR1 conduzca al bloqueo de la liberación de neurotransmisores, dando lugar a la profilaxis y tratamiento de la afección y de las enfermedades asociadas con la actividad de VR1.

Por lo tanto, se espera que los antagonistas del receptor VR1 puedan usarse para la profilaxis y tratamiento de la afección y de las enfermedades que incluyen dolor crónico, dolor neuropático, dolor postoperatorio, dolor por artritis reumatoide, neuralgia, neuropatías, algesia, lesión nerviosa, isquemia, neurodegeneración, apoplejía, incontinencia, trastornos inflamatorios tales como asma y COPD, incontinencia urinaria (UI) tal como incontinencia urinaria de urgencia (UUI) y/o vejiga hiperactiva.

El documento WO 00/50387 describe los compuestos que tienen una actividad agonista vanilloide representada por la fórmula general:



en la que;

X^p es un átomo de oxígeno o azufre;

A^p es $-NHCH_2-$ o $-CH_2-$;

5 R^a es un grupo alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, o $R^{a1}CO-$;

donde

10 R^{a1} es un grupo alquilo que tiene de 1 a 18 átomos de carbono, un grupo alquenilo que tiene de 2 a 18 átomos de carbono o un grupo arilo sustituido o no sustituido que tiene de 6 a 10 átomos de carbono;

R^b es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo haloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un átomo de halógeno;

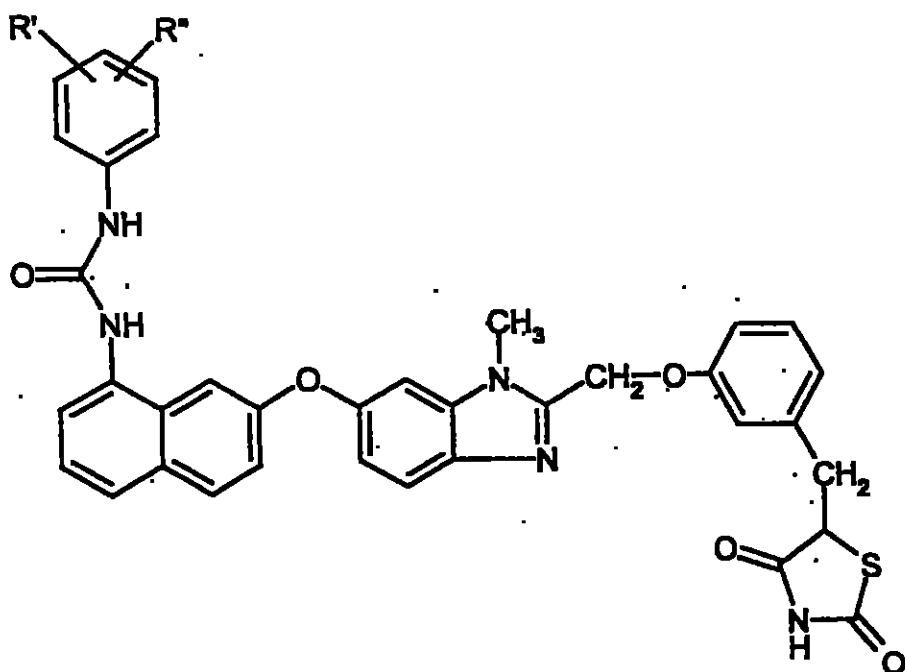
15 R^c es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un aminoalquilo, un monoéster de diácido o ácido de α -alquilo; y

el asterisco * indica un átomo de carbono quiral, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 El documento WO 2000/61581 describe derivados de amina

74

representados por la fórmula general:

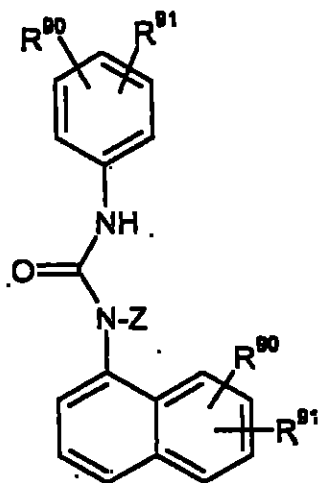


en la que

(R', R'') representa (F, F), (CF₃, H), o (iPr, iPr)

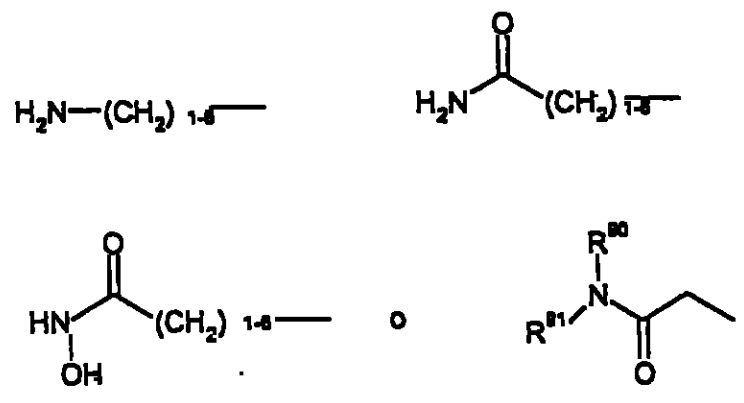
5 como agentes útiles para la diabetes, hiperlipidemia, arteriosclerosis y cáncer.

El documento WO 00/75106 describe los compuestos representados por la fórmula general:



en la que

Z representa



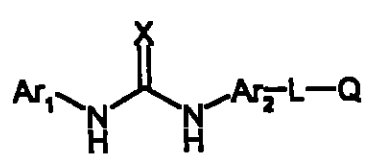
donde

5 R^{80} es hidrógeno, alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-8} o similar, y R^{81} es amino-alquilo C_{1-8} , aminocarbonil-alquilo C_{1-8} o hidroxiaminocarbonil-alquilo C_{1-8} ; y

R^{80} y R^{81} se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por H, alquilo C_{1-8} , alquiltio C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} , fluoro, 10 cloro, bromo, yodo y nitro;

como agentes útiles para tratar enfermedades mediadas por MMP en mamíferos.

El documento WO 00/55152 describe los compuestos representados por la fórmula general:



15

en la que

Ar_1 es heterociclo;

76

Ar_2 es tetrahidronaftilo; y

L y Q son como se han definido en esta especificación;

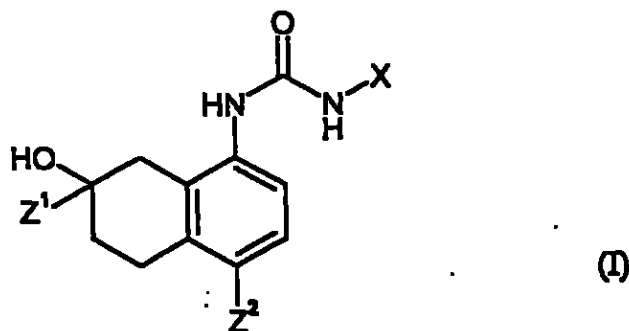
como agentes útiles para tratar la inflamación, enfermedad relacionada inmune, dolor y diabetes.

5 Sin embargo, ninguna de estas referencias describen derivados de hidroxitetrahidronaftalenilurea simples que tengan actividad antagonista de VR1.

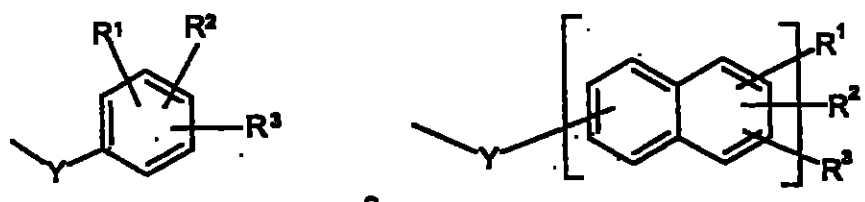
Se desea el desarrollo de un compuesto que tenga actividad antagonista de VR1 eficaz y pueda usarse para la profilaxis y tratamiento de enfermedades
10 asociadas con la actividad de VR1, en particular para el tratamiento de incontinencia urinaria, incontinencia urinaria de urgencia, vejiga hiperactiva así como dolor y/o enfermedades inflamatorias tales como asma y COPD.

SUMARIO DE LA INVENCION

Esta invención proporciona un derivado de hidroxitetrahidronaftalenilurea de fórmula (I), sus formas tautoméricas y estereoisomérica, y
15 sales del mismo:



donde



en la que

Y representa un enlace directo,



5 R¹, R² y R³ representan independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxí, nitro, carboxi, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)-amino, cicloalquil C₃₋₆-amino, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, fenilo, bencilo, sulfonamida, alcanolilo C₁₋₆, alcanoil C₁₋₆-amino, carbamilo, alquil C₁₋₆-carbamilo, ciano, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano, alcoxi C₁₋₆-carbonilo o mono-, di- o tri-halógeno, alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno, fenoxi opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C₁₋₆, o alquil C₁₋₆-tio opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;

15 R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o fenilo;

Z¹ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

Z² representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆.

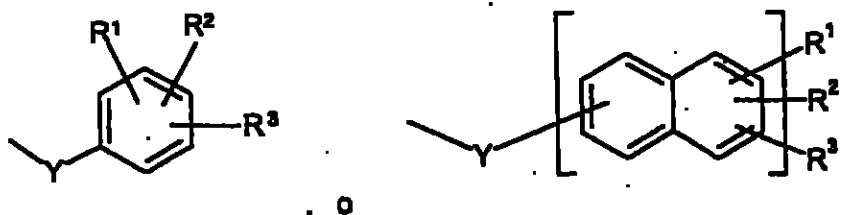
20 Los derivados de hidroxí-tetrahidro-naftalenilurea de fórmula (I), sus

formas tautoméricas y estereoisoméricas, y sales de los mismos sorprendentemente muestran una excelente actividad antagonista de VR1. Son, por lo tanto, especialmente adecuados para la profilaxis y tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de VR1, en particular para el

5 tratamiento de incontinencia urinaria de urgencia y/o vejiga hiperactiva.

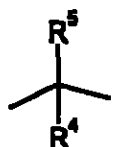
Preferiblemente, los derivados de hidroxí-tetrahidro-naftalenilurea de fórmula (I) son aquellos en los que

X representa



10 donde

Y representa un enlace directo, o



15 R¹, R² y R³ representan independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxí, nitro, carboxilo, amino, alquil C₁₋₈-amino, di(alquil C₁₋₈)-amino, cicloalquil C₃₋₈-amino, alcoxi C₁₋₈-carbonilo, fenilo, bencilo, sulfonamida, alcanollo C₁₋₈, alcanoil C₁₋₈-amino, carbamollo, alquil C₁₋₈-carbamollo, ciano, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con ciano, alcoxi C₁₋₈-carbonilo o mono-, di- o tri-halógeno, alcoxi C₁₋₈ opcionalmente

sustituido con mono-, di- o tri-halógeno, fenoxi
opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C₁₋₆, o
alquil C₁₋₆-tio opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-
halógeno;

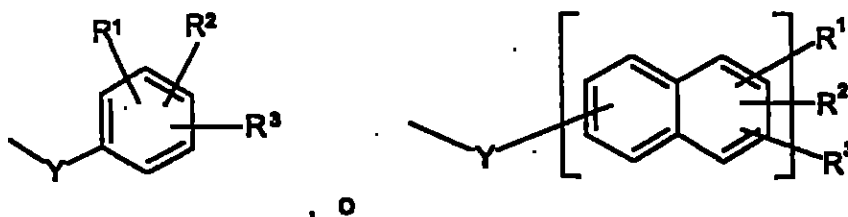
5 R^4 y R^5 representan independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

y

cada uno de Z^1 y Z^2 representa hidrógeno.

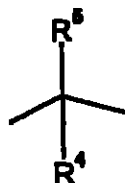
En otra realización, los derivados de hidroxí-tetrahidro-naftalenilurea de
fórmula (I) pueden ser aquellos en los que

10 X representa



donde

Y representa un enlace directo o



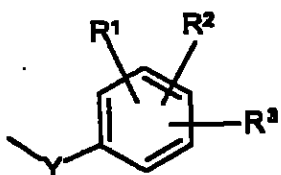
15 R^1 , R^2 y R^3 representan independientemente hidrógeno, halógeno,
di(alquil C₁₋₆)-amino, cicloalquil C₃₋₆-amino, alcoxi C₁₋₆-
carbonilo, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano,
alcoxi C₁₋₆-carbonilo o mono-, di- o tri-halógeno, alcoxi C₁₋₆

opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno,
fenoxi opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C₁₋₆,
o alquil C₁₋₆-tio opcionalmente sustituido con mono-, di- o
tri-halógeno;

5 cada uno de R⁴ y R⁵ representa hidrógeno; y
cada uno de Z¹ y Z² representa hidrógeno.

En otra realización, los derivados de hidroxí-tetrahidro-naftalenilurea de
fórmula (I) pueden ser aquellos en los que

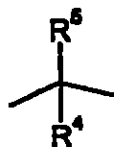
X representa



10

donde

Y representa un enlace directo o



donde

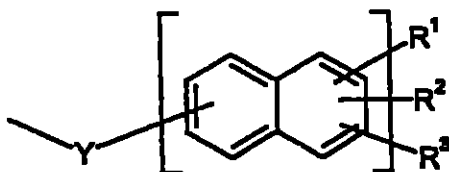
15 R¹ y R² representan independientemente hidrógeno, cloro, bromo,
fluoro, ciclopentilamino, trifluorometilo o trifluorometoxi;

cada uno de R³, R⁴ y R⁵ representa hidrógeno; y

cada uno de Z¹ y Z² representa hidrógeno.

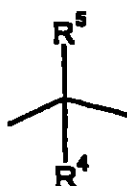
En otra realización, los derivados de hidroxí-tetrahidro-naftalenilurea de
20 fórmula (I) pueden ser aquellos en los que

X representa



donde

Y representa un enlace directo o



5

donde

R^1 y R^2 representan independientemente hidrógeno, cloro, bromo, fluoro, ciclopentilamino, trifluorometilo o trifluorometoxi; cada uno de R^3 , R^4 y R^5 representa hidrógeno; y

10 cada uno de Z^1 y Z^2 representa hidrógeno.

Más preferiblemente, dicho derivado de hidroxitetrahidro-naftalenilurea de fórmula (I) se selecciona entre el grupo compuesto por:

N-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-*N'*-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)urea;

N-(3-clorofenil)-*N'*-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)urea;

15 *N*-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)-*N'*-[3-(trifluorometil)fenil]urea;

N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)-*N'*-[4-(trifluorometil)fenil]urea;

3-([(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)amino]carbonil)amino)benzoato de etilo;

N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)-*N'*-(1-naftil)urea;

20 *N*-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)-*N'*-(2-naftil)urea;

- N*-(3,4-diclorofenil)-*N'*-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)urea;
N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)-*N'*-(4-isopropilfenil)urea;
N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)-*N'*-(4-fenoxifenil)urea;
N-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-*N'*-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)urea;
5 *N*-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-*N'*-[(7*S*)-7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil]urea;
N-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-*N'*-[(7*R*)-7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil]urea;
N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)-*N'*-fenilurea;
10 *N*-(4-clorofenil)-*N'*-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)urea;
N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)-*N'*-[2-(trifluorometil)fenil]urea;
N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)-*N'*-[4-(trifluorometil)fenil]urea;
N-(3,4-diclorofenil)-*N'*-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)urea;
N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)-*N'*-[4-(trifluorometoxi)fenil]urea;
15 *N*-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)-*N'*-[4-(trifluorometoxi)bencil]urea;
N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)-*N'*-(2,4,6-trimetoxibencil)urea;
N-(2,6-difluorobencil)-*N'*-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)urea;
N-[(7*R*)-7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil]-*N'*-[4-(trifluorometil)bencil]urea;
N-[(7*S*)-7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil]-*N'*-[4-(trifluorometil)bencil]urea;
20 *N*-[(7*R*)-7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil]-*N'*-[4-(trifluorometoxi)bencil]urea;
N-[(7*S*)-7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil]-*N'*-[4-(trifluorometoxi)bencil]urea;
N-[2-(4-clorofenil)etil]-*N'*-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)urea; y
25 *N*-[3-fluoro-4-(trifluorometil)bencil]-*N'*-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-

naftalenil)urea.

En el contexto de la presente invención, los sustituyentes, si no se indica otra cosa, en general tienen el siguiente significado:

El Alquilo per se y "alc" y "alquil" en alcoxi, alcanóilo, alquilamino, alquilaminocarbonilo, alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, alcoxicarbonilo, alcoxycarbonilamino y alcanoilamino representan un radical lineal o ramificado que tiene generalmente de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4 y particularmente preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono, representando de forma ilustrativa y preferiblemente metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo y *n*-hexilo.

Alcoxi ilustrativa y preferiblemente representa metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *terc*-butoxi, *n*-pentoxi y *n*-hexoxi.

Alcanoilo ilustrativa y preferiblemente representa acetilo y propanóilo.

Alquilamino representa un radical alquilamino que tiene uno o dos (seleccionados independientemente) sustituyentes alquilo, representando ilustrativa y preferiblemente metilamino, etilamino, *n*-propilamino, isopropilamino, *terc*-butilamino, *n*-pentilamino, *n*-hexil-amino, *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N-n*-propilamino, *N*-isopropil-*N-n*-propilamino, *N*-*t*butil-*N*-metilamino, *N*-etil-*N-n*-pentilamino y *N-n*-hexil-*N*-metilamino.

Alquilaminocarbonilo o alquilcarbamolillo representa un radical alquilaminocarbonilo que tiene uno o dos (seleccionados independientemente) sustituyentes alquilo, representando ilustrativa y preferiblemente metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, *n*-propilaminocarbonilo, isopropilamino-carbonilo, *terc*-butilaminocarbonilo, *n*-pentilaminocarbonilo, *n*-

hexilaminocarbonilo, *N,N*-dimetilaminocarbonilo, *N,N*-dietilaminocarbonilo, *N*-etil-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-metil-*N-n*-propilaminocarbonilo, *N*-isopropil-*N-n*-propilaminocarbonilo, *N-t*-butil-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-etil-*N-n*-pentilaminocarbonilo y *N-n*-hexil-*N*-metilaminocarbonilo.

- 5 Alcoxycarbonilo ilustrativa y preferiblemente representa metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *n*-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, *terc*-butoxycarbonilo, *n*-pentoxi-carbonilo y *n*-hexoxycarbonilo. Alcoxycarbonilamino ilustrativa y preferiblemente representa metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino, *n*-propoxycarbonilamino, isopropoxycarbonilamino, *terc*-butoxycarbonilamino, *n*-
10 pentoxycarbonilamino y *n*-hexoxycarbonilamino.

Alcanoilamino ilustrativa y preferiblemente representa acetilamino y etilcarbonilamino.

- Cicloalquilo per se y en cicloalquilamino y en cicloalquilcarbonilo representa un grupo cicloalquilo que tiene generalmente de 3 a 8 y
15 preferiblemente de 5 a 7 átomos de carbono, representando ilustrativa y preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

- Cicloalquilamino representa un radical cicloalquilamino que tiene uno o dos (seleccionados independientemente) sustituyentes cicloalquilo, representando ilustrativa y preferiblemente ciclopropilamino, ciclobutilamino,
20 ciclopentilamino, ciclohexilamino y cicloheptilamino.

Halógeno representa flúor, cloro, bromo y yodo.

Preferiblemente, el medicamento de la presente invención comprende además uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

- Los derivados de hidroxí-tetrahidro-naftalenilurea de fórmula (I), sus
25 formas tautoméricas y estereoisoméricas y sales de los mismos son eficaces

para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada entre el grupo compuesto por incontinencia urinaria de urgencia, vejiga hiperactiva, dolor crónico, dolor neuropático, dolor postoperatorio, dolor por artritis reumatoide, neuralgia, neuropatías, algesia, lesión nerviosa, isquemia, neurodegeneración y/o apoplejía, así como enfermedades inflamatorias tales como asma y COPD ya que estas enfermedades también están relacionadas con la actividad de VR1.

Los compuestos también son de uso para el tratamiento y profilaxis de dolor neuropático, que es una forma de dolor asociada normalmente con el herpes zóster y con la neuralgia post-herpética, neuropatía diabética dolorosa, dolor neuropático en la parte inferior de la espalda, neuralgia post-traumática y postoperatoria, neuralgia debida a compresión nerviosa y otras neuralgias, dolor fantasma, síndromes de dolor regional complejo, neuropatías infecciosas o parainfecciosas como las asociadas con infección por VIH, dolor asociado con trastornos del sistema nervioso central como la esclerosis múltiple o enfermedad de Parkinson o lesión de la médula espinal o lesión cerebral traumática, y dolor post-apoplejía.

Además, los compuestos son útiles para el tratamiento de dolor músculo-esquelético, una forma de dolor asociado normalmente con la osteoartritis o la artritis reumatoide u otras formas de artritis, y dolor de espalda.

Además, los compuestos son útiles para el tratamiento del dolor asociado con el cáncer, incluyendo dolor visceral o neuropático asociado con cáncer o con el tratamiento del cáncer.

Por lo tanto, los compuestos son útiles para el tratamiento de dolor visceral, por ejemplo dolor asociado con obstrucción de vísceras huecas como cólico por cálculo biliar, dolor asociado con síndrome del intestino irritable, dolor

pélvico, vulvodinia, orquialgia o prostatodinia.

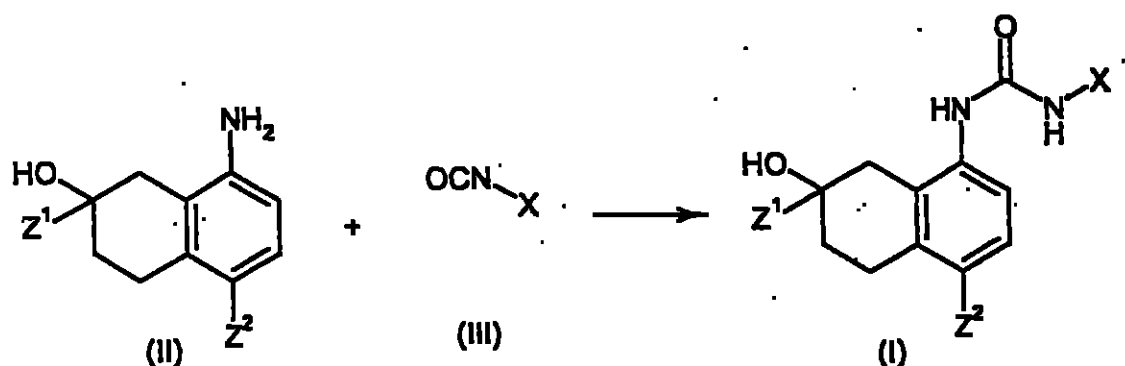
Los compuestos también son útiles para el tratamiento del dolor asociado con lesiones inflamatorias de las articulaciones, piel, músculos o nervios.

- 5 Los compuestos sirven para el tratamiento de dolor orofacial y dolor de cabeza, por ejemplo migraña o dolor de cabeza tipo tensión.

REALIZACIÓN DE LA INVENCION

- El compuesto de fórmula (I) de la presente invención puede prepararse, pero sin limitación, mediante los procedimientos [A], [B], [C], [D], [E], [F] o [G] mostrados a continuación. En algunas realizaciones, uno o más de los sustituyentes, tales como grupo amino, grupo carboxilo y grupo hidroxilo de los compuestos usados como materiales de partida o como intermedios están ventajosamente protegidos por un grupo protector conocido para los especialistas en la técnica. Los ejemplos de los grupos protectores se describen en "Protective Groups in Organic Synthesis (3ª Edición)" por Greene y Wuts, John Wiley y Sons, Nueva York 1999.

[Procedimiento A]



- El compuesto de fórmula (I) (en la que X, Z¹ y Z² son como se han definido anteriormente) puede prepararse por la reacción del compuesto de

fórmula (II) (en la que Z^1 y Z^2 son como se han definido anteriormente) y el isocianato (III) (donde X es como se ha definido anteriormente).

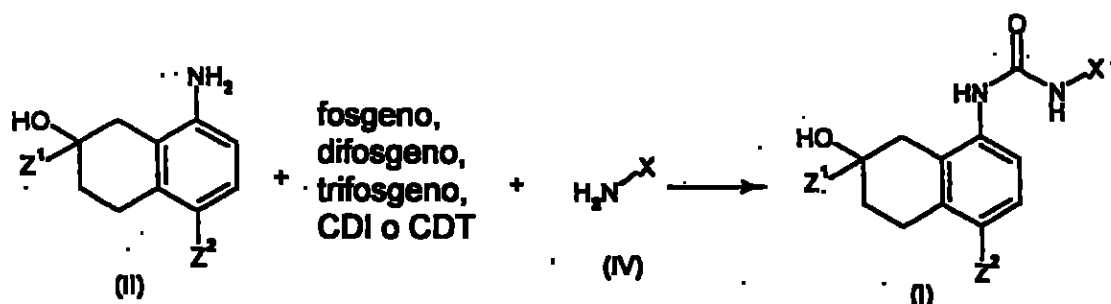
La reacción puede realizarse en un disolvente incluyendo, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano; éteres tales como éter dietílico, éter isopropílico, dioxano, tetrahidrofurano (THF) y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas tales como *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMAC) y *N*-metilpirrolidona (NMP); urea tal como 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI); sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); y otros. Opcionalmente, pueden mezclarse y usarse dos o más de los disolventes seleccionados entre los indicados anteriormente.

La reacción puede realizarse en presencia de una base orgánica tal como piridina o trietilamina.

La temperatura de reacción puede establecerse opcionalmente dependiendo de los compuestos a reaccionar. La temperatura de reacción normalmente es, pero sin limitación, de aproximadamente la temperatura ambiente a 100°C. La reacción puede realizarse durante, normalmente, 30 minutos a 48 horas y preferiblemente de 1 a 24 horas.

El compuesto de fórmula (II) y el isocianato (III) están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante el uso de técnicas conocidas.

[Procedimiento B]



El compuesto de fórmula (I) (en la que X, Z¹ y Z² son como se han definido anteriormente) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (II) (en la que Z¹ y Z² son como se han definido anteriormente) con fosgeno, difosgeno, trifosgeno, 1,1-carbonildiimidazol (CDI) o 1,1'-carbonildi(1,2,4-triazol) (CDT) y después añadiendo el compuesto de fórmula (IV) (en la que X es como se ha definido anteriormente) a la mezcla de reacción.

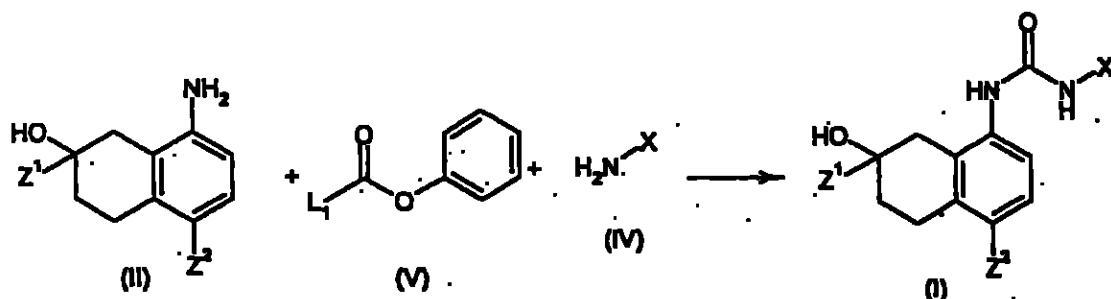
La reacción puede realizarse en un disolvente incluyendo, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano; éteres tales como éter dietílico, éter isopropílico, dioxano, tetrahidrofurano (THF) y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas tales como *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMAC) y *N*-metilpirrolidona (NMP); urea tal como 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI); y otros. Opcionalmente, pueden mezclarse y usarse dos o más de los disolventes seleccionados entre los indicados anteriormente.

La temperatura de reacción puede establecerse opcionalmente dependiendo de los compuestos a reaccionar. La temperatura de reacción normalmente es, pero sin limitación, de aproximadamente 20°C a 50°C. La reacción puede realizarse durante, normalmente, 30 minutos a 10 horas y

preferiblemente de 1 a 24 horas.

El fosgeno, difosgeno, trifosgeno, CDI y CDT están disponibles en el mercado y el compuesto de fórmula (IV) está disponible en el mercado o puede prepararse mediante el uso de técnicas conocidas.

5 [Procedimiento C]



El compuesto de fórmula (I) (en la que X, Z¹ y Z² son como se han definido anteriormente) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (II) (en la que Z¹ y Z² son como se han definido anteriormente) y el compuesto de fórmula (V) (en la que L¹ representa un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro, bromo o yodo) y después añadiendo el compuesto de fórmula (IV) (en la que X es como se ha definido anteriormente) a la mezcla de reacción.

La reacción puede realizarse en un disolvente incluyendo, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano; éteres tales como éter dietílico, éter isopropílico, dioxano, tetrahidrofurano (THF) y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas tales como *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMAC) y *N*-metilpirrolidona (NMP); urea tal como 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI); y otros. Opcionalmente, pueden mezclarse y usarse dos o más de los disolventes

seleccionados entre los indicados anteriormente.

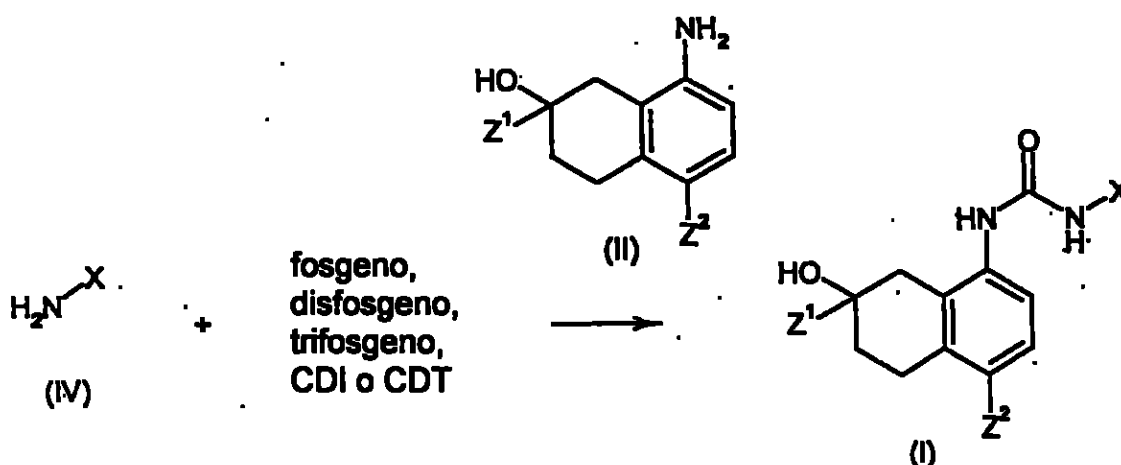
La temperatura de reacción puede establecerse opcionalmente dependiendo de los compuestos a reaccionar. La temperatura de reacción es normalmente, pero sin limitación, de aproximadamente 30°C a 120°C.

5 La reacción puede realizarse durante, normalmente, de 1 hora a 48 horas y preferiblemente de 2 a 24 horas.

La reacción puede realizarse ventajosamente en presencia de una base incluyendo, por ejemplo, aminas orgánicas tales como piridina, trietilamina y N,N-diisopropiletilamina, dimetilanilina, dietilanilina, 4-dimetilaminopiridina y
10 otras.

El compuesto (V) está disponible en el mercado o puede prepararse mediante el uso de técnicas conocidas.

[Procedimiento D]



15 El compuesto de fórmula (I) (en la que X, Z^1 y Z^2 son como se han definido anteriormente) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (IV) (en la que X es como se ha definido anteriormente) con fosgeno, difosgeno, trifosgeno, 1,1-carbonildiimidazol (CDI) o 1,1'-carbonildi(1,2,4-triazol)

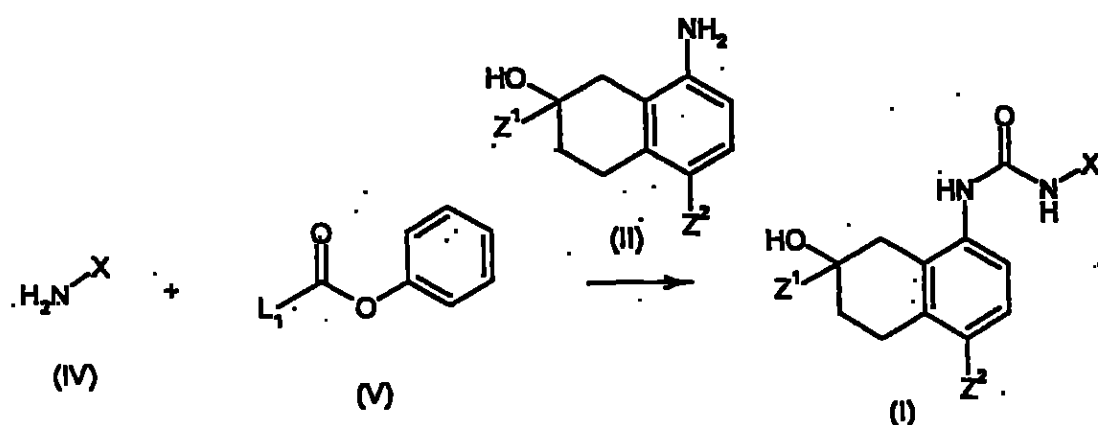
(CDT) y después añadiendo el compuesto de fórmula (II) (en la que Z^1 y Z^2 son como se han definido anteriormente) a la mezcla de reacción.

La reacción puede realizarse en un disolvente incluyendo, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano; éteres tales como éter dietílico, éter isopropílico, dioxano, tetrahidrofurano (THF) y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas tales como *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMAC) y *N*-metilpirrolidona (NMP); urea tal como 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI); y otros. Opcionalmente, pueden mezclarse y usarse dos o más de los disolventes seleccionados entre los indicados anteriormente.

La temperatura de reacción puede establecerse opcionalmente dependiendo de los compuestos a reaccionar. La temperatura de reacción es normalmente, pero sin limitación, de aproximadamente 30°C a 100°C.

La reacción puede realizarse durante, normalmente, 30 minutos a 40 horas y preferiblemente de 1 a 24 horas.

[Procedimiento E]



El compuesto de fórmula (I) (en la que X , Z^1 y Z^2 son como se han

definido anteriormente) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (IV) (en la que X es como se ha definido anteriormente) y el compuesto de fórmula (V) (en la que L¹ representa un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro, bromo o yodo) y después añadiendo el compuesto de fórmula
5 (II) (en la que Z¹ y Z² son como se han definido anteriormente) a la mezcla de reacción.

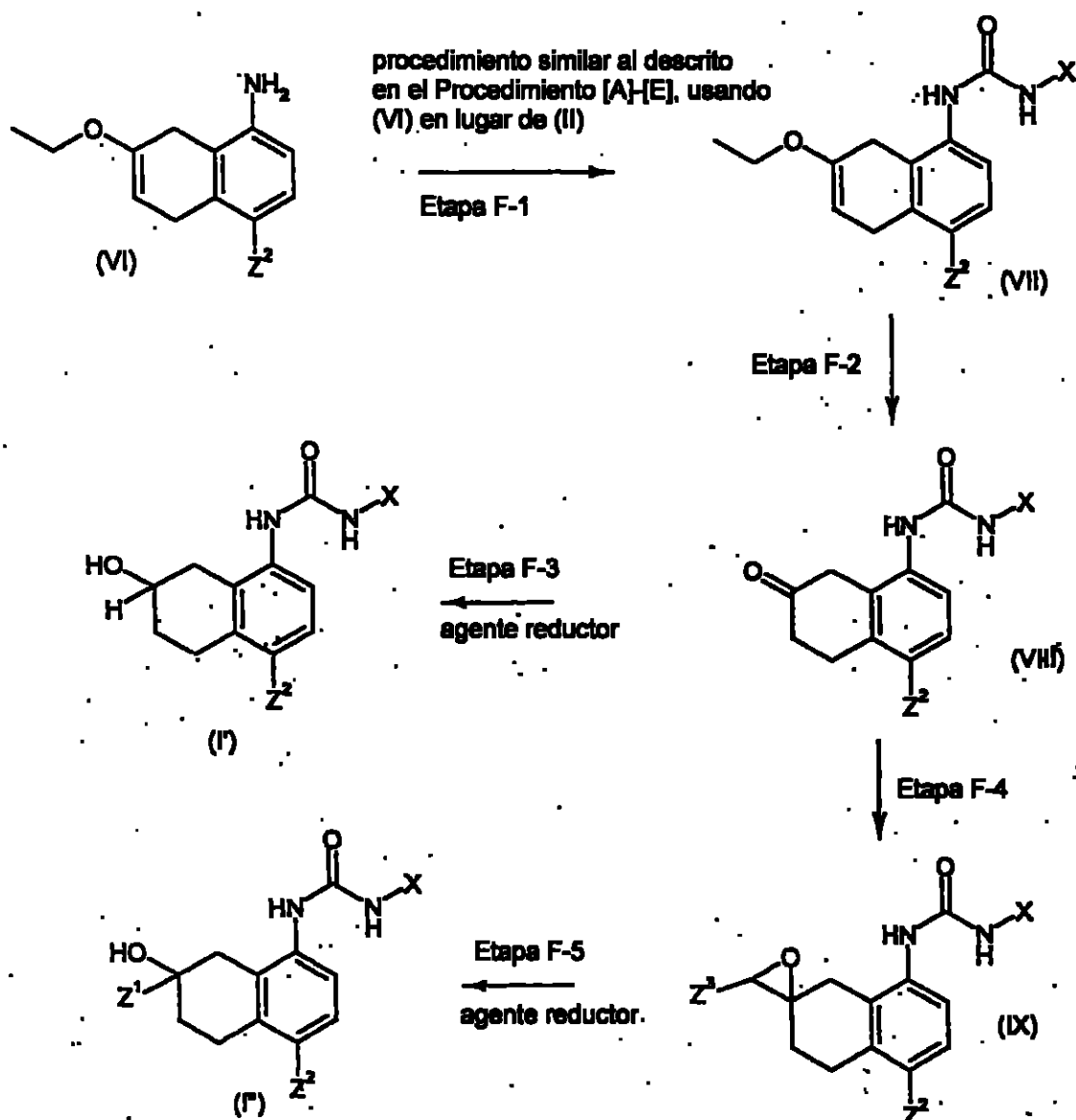
La reacción puede realizarse en un disolvente incluyendo, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano; éteres tales como éter dietílico, éter isopropílico, dioxano,
10 tetrahidrofurano (THF) y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas tales como *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMAC) y *N*-metilpirrolidona (NMP); urea tal como 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI); y otros. Opcionalmente, pueden mezclarse y usarse dos o más de los disolventes
15 seleccionados entre los indicados anteriormente.

La temperatura de reacción puede establecerse opcionalmente dependiendo de los compuestos a reaccionar. La temperatura de reacción es normalmente, pero sin limitación, de aproximadamente 30°C a 120°C.

La reacción puede realizarse durante, normalmente, 1 hora a 48 horas y
20 preferiblemente de 2 a 24 horas.

La reacción puede realizarse ventajosamente en presencia de una base incluyendo, por ejemplo, aminas orgánicas tales como piridina, trietilamina y *N,N*-diisopropiletilamina, dimetilanilina, dietilanilina, 4-dimetilaminopiridina y otras.

[Procedimiento F]



El compuesto de fórmula (I') (en la que X y Z^2 son como se han definido anteriormente) puede prepararse mediante los siguientes procedimientos;

- 5 En la Etapa F-1, el compuesto de fórmula (VII) (en la que X y Z^2 son como se han definido anteriormente) puede prepararse de manera similar a la descrita en el Procedimiento [A], [B], [C], [D] o [E] para la preparación del compuesto de fórmula (I) usando un compuesto de fórmula (VI) (en al que Z^2

es como se ha definido anteriormente) en lugar del compuesto de fórmula (II).

En la Etapa F-2, el compuesto de fórmula (VIII) (en la que X y Z² son como se han definido anteriormente) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (VII) (en la que X y Z² son como se han definido
5 anteriormente) con un ácido tal como ácido clorhídrico.

La reacción puede realizarse en un disolvente incluyendo, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dimetoxietano; éteres tales como éter dietílico, éter isopropílico, dioxano, tetrahidrofurano (THF) y 1,2-dimetoxietano; alcoholes tales como metanol,
10 etanol; agua y otros. Opcionalmente, pueden mezclarse y usarse dos o más de los disolventes seleccionados entre los indicados anteriormente.

La temperatura de reacción puede establecerse dependiendo opcionalmente de los compuestos a reaccionar. La temperatura de reacción es normalmente, pero sin limitación, de aproximadamente 20°C a 100°C. La
15 reacción puede realizarse durante, normalmente, 30 minutos a 1 horas y preferiblemente de 1 a 24 horas.

En la Etapa F-3, el compuesto de fórmula (I') (en la que X y Z² son como se han definido anteriormente) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (VIII) (en la que X y Z² son como se han definido
20 anteriormente) con un agente reductor tal como borohidruro sódico o hidruro de litio y aluminio.

La reacción puede realizarse en un disolvente incluyendo, por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, éter isopropílico, dioxano, tetrahidrofurano (THF) y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos alifáticos tales como *n*-hexano,
25 ciclohexano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno;

alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol y otros. Opcionalmente, pueden mezclarse y usarse dos o más de los disolventes seleccionados entre los indicados anteriormente.

La temperatura de reacción puede establecerse opcionalmente dependiendo de los compuestos a reaccionar. La temperatura de reacción es normalmente, pero sin limitación, de aproximadamente -20°C a 50°C.

La reacción puede realizarse durante, normalmente, 30 minutos a 10 horas y preferiblemente de 1 a 24 horas.

El compuesto de fórmula (I'') (en la que X y Z² son como se han definido anteriormente y Z¹ es alquilo C₁₋₆) puede prepararse mediante los siguientes procedimientos en dos etapas.

En la Etapa F-4, el compuesto de fórmula (IX) (en la que X y Z² son como se han definido anteriormente y Z³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (VIII) (en la que X y Z² son como se han definido anteriormente) con la sal tri-(alquil C₁₋₆)-oxosulfonio tal como yoduro de trimetiloxosulfonio.

La reacción puede realizarse en un disolvente incluyendo, por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, éter isopropílico, dioxano, tetrahidrofurano (THF) y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos alifáticos tales como *n*-hexano, ciclohexano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; y otros. Opcionalmente, pueden mezclarse y usarse dos o más de los disolventes seleccionados entre los indicados anteriormente.

La temperatura de reacción puede establecerse opcionalmente dependiendo de los compuestos a reaccionar. La temperatura de reacción es normalmente, pero sin limitación, de aproximadamente -20°C a 50°C. La

reacción puede realizarse durante, normalmente, 30 minutos a 10 horas y preferiblemente de 1 a 24 horas.

En la Etapa F-5, el compuesto de fórmula (I'') (en la que X y Z² son como se han definido anteriormente y Z¹ es alquilo C₁₋₆) puede prepararse haciendo
5 reaccionar el compuesto de fórmula (IX) (en la que X y Z² son como se han definido anteriormente y Z³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₅) con un agente reductor tal como borohidruro sódico o hidruro de litio y aluminio.

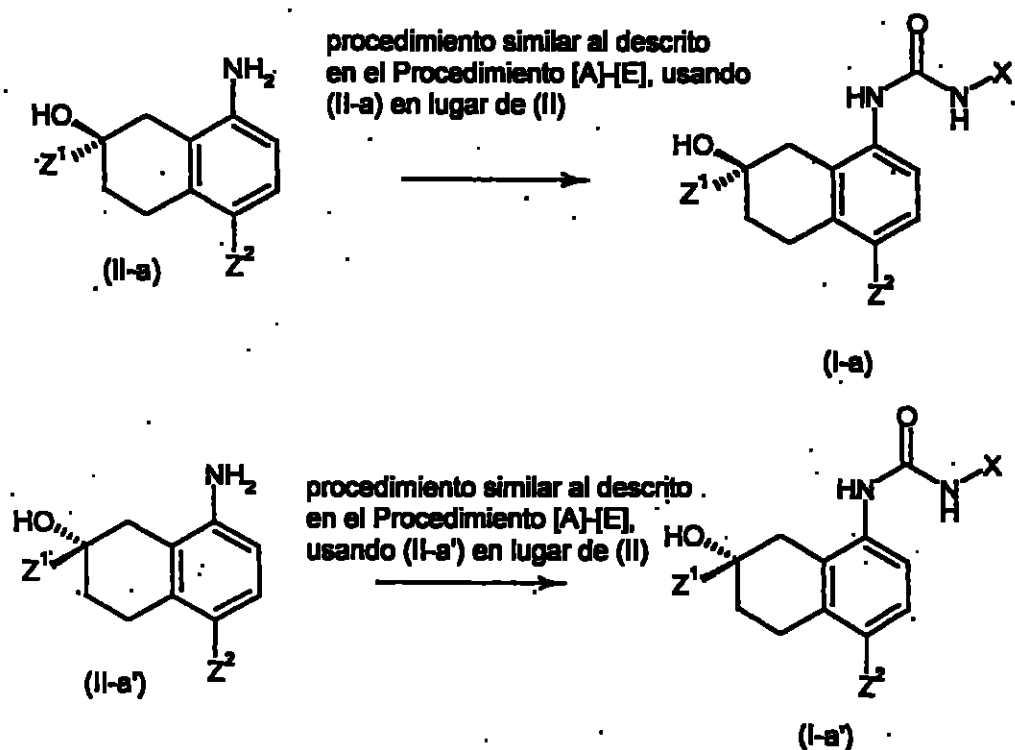
La reacción puede realizarse en un disolvente incluyendo, por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, éter isopropílico, dioxano, tetrahidrofurano
10 (THF) y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos alifáticos tales como *n*-hexano, ciclohexano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; y otros. Opcionalmente, pueden mezclarse y usarse dos o más de los disolventes seleccionados entre los indicados anteriormente.

La temperatura de reacción puede establecerse opcionalmente
15 dependiendo de los compuestos a reaccionar. La temperatura de reacción es normalmente, pero sin limitación, de aproximadamente 20°C a 50°C.

La reacción puede realizarse durante, normalmente, 30 minutos a 10 horas y preferiblemente de 1 a 24 horas.

El compuesto (VI) está disponible en el mercado o puede prepararse
20 mediante el uso de técnicas conocidas.

[Procedimiento G]



La forma estereoisomérica del compuesto (I), forma R (I-a) (en la que X, Z¹ y Z² son como se han definido anteriormente) puede prepararse de manera similar a la descrita en el Procedimiento [A], [B], [C], [D] o [E] para la preparación del compuesto de fórmula (I) usando un compuesto de fórmula (II-a) (en la que Z¹ y Z² son como se han definido anteriormente) en lugar del compuesto de fórmula (II).

La forma estereoisomérica del compuesto (I), forma S (I-a') (en la que X, Z¹ y Z² son como se han definido anteriormente) puede prepararse de manera similar a la descrita en el Procedimiento [A], [B], [C], [D] o [E] para la preparación del compuesto de fórmula (I) usando un compuesto de fórmula (II-a') (en la que Z¹ y Z² son como se han definido anteriormente) en lugar del compuesto de fórmula (II).

El compuesto (II-a) o (II-a') puede prepararse mediante el uso de técnicas conocidas.

Cuando el compuesto mostrado por la fórmula (I) o una sal del mismo tiene un carbono asimétrico en la estructura, sus compuestos ópticamente
5 activos y mezclas racémicas también se incluyen en el alcance de la presente invención.

Las sales típicas del compuesto mostrado por la fórmula (I) incluyen sales preparadas por reacción de los compuestos de la presente invención con un ácido mineral u orgánico, o una base orgánica o inorgánica. Tales sales se
10 conocen como sales de adición de ácidos y de adición de bases, respectivamente.

Los ácidos para formar sales de adición de ácidos incluyen ácidos inorgánicos tales como, sin limitación, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico y similares, y ácidos orgánicos,
15 tales como, sin limitación, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido *p*-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido acético y similares.

Las sales de adición de bases incluyen las derivadas de bases inorgánicas, tales como, sin limitación, hidróxido amónico, hidróxido de metal
20 alcalino, hidróxidos de metales alcalinotérreos, carbonatos, bicarbonatos y similares, y bases orgánicas, tales como, sin limitación, etanolamina, trietilamina, *tris*(hidroximetil)aminometano, y similares. Los ejemplos de bases inorgánicas incluyen hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico, carbonato sódico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, hidróxido de
25 calcio, carbonato cálcico y similares.

El compuesto de la presente invención o una sal del mismo, dependiendo de sus sustituyentes, puede modificarse para formar alquilésteres inferiores u otros ésteres conocidos; y/o hidratos u otros solvatos. Esos ésteres, hidratos y solvatos se incluyen en el alcance de la presente invención.

5 El compuesto de la presente invención puede administrarse en formas orales, tales como, sin limitación, comprimidos recubiertos entéricos y normales, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, elixires, tintes, soluciones, suspensiones, jarabes, aerosoles y emulsiones sólidos y líquidos. También pueden administrarse en formas parenterales, tales como, sin limitación,
10 intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, y formas similares, bien conocidas para los especialistas habituales en las técnicas farmacéuticas. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o por vías transdérmicas, usando sistemas de liberación transdérmica bien conocidos
15 para los especialistas habituales en la técnica.

El régimen de dosificación con el uso de los compuestos de la presente invención se selecciona por parte de un especialista habitual en las técnicas, en función de diversos factores, incluyendo, sin limitación, edad, peso, sexo y estado médico del receptor, la gravedad de la afección a tratar, la vía de
20 administración, el nivel de la función metabólica y excretora del receptor, la forma de dosificación empleada, el compuesto particular y la sal del mismo empleados.

Los compuestos de la presente invención se formulan preferiblemente antes de la administración junto con uno o más excipientes farmacéuticamente
25 aceptables. Los excipientes son sustancias inertes tales como, sin limitación,

vehículos, diluyentes, agentes aromatizantes, edulcorantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, aglutinantes, agentes disgregantes de comprimidos y material de encapsulación.

Otra realización más de la presente invención es una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que son compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no son perjudiciales para el receptor de los mismos. Por lo tanto, las formulaciones farmacéuticas de la invención se preparan combinando una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la invención junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En la fabricación de las composiciones de la presente invención, el ingrediente activo puede mezclarse con un diluyente, o encerrarse dentro de un vehículo, que puede estar en forma de una cápsula, sello, papel u otro recipiente. El vehículo puede servir como diluyente, que puede ser un material sólido, semi-sólido o líquido que actúe como un vehículo, o puede estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, grageas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles, pomadas, que contienen, por ejemplo, hasta un 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina duras o blandas, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

Para la administración oral, el ingrediente activo puede combinarse con un vehículo farmacéuticamente aceptable oral y no tóxico, tal como, sin limitación, lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, carbonato sódico, manitol, sorbitol, carbonato cálcico, fosfato cálcico, sulfato cálcico, metilcelulosa y similares; junto con, opcionalmente, agentes disgregantes, tales como, sin limitación, maíz, almidón, metilcelulosa, agar bentonita, goma de xantano,

ácido algínico y similares; y opcionalmente, aglutinantes, por ejemplo, sin limitación, gelatina, azúcares naturales, beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, goma arábiga, tragacanto, alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares; y, opcionalmente, 5 agentes lubricantes, por ejemplo, sin limitación, estearato de magnesio, estearato sódico, ácido esteárico, oleato sódico, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, talco y similares.

En formas en polvo, el vehículo puede ser un sólido dividido finamente que está en mezcla con el ingrediente activo dividido finamente. El ingrediente 10 activo puede mezclarse con un vehículo que tenga propiedades aglutinantes en proporciones adecuadas y que esté compacto en la forma y tamaño deseados para producir los comprimidos. Los polvos y comprimidos contienen preferiblemente de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 99 por ciento en peso del ingrediente activo que es la nueva composición de la presente 15 invención. Los vehículos sólidos adecuados son carboximetilcelulosa de magnesio, ceras de baja fusión y manteca de cacao.

Las formulaciones líquidas estériles incluyen suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires. El ingrediente activo puede disolverse o suspenderse en vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como agua estéril, disolvente 20 orgánico estéril o una mezcla de agua estéril y disolvente orgánico estéril.

El ingrediente activo también puede disolverse en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, propilenglicol acuoso. Pueden fabricarse otras composiciones dispersando el ingrediente activo dividido finamente en almidón acuoso o en una solución de carboximetilcelulosa sódica o en un aceite 25 adecuado.

La formulación puede estar en forma de dosificación unitaria, que es una unidad físicamente discreta que contiene una dosis unitaria, adecuada para administración en un ser humano o en otros mamíferos. Una forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula o comprimidos, o varias cápsulas o comprimidos. Una "dosis unitaria" es una cantidad predeterminada del compuesto activo de la presente invención, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, junto con uno o más excipientes. La cantidad de ingrediente activo en una dosis unitaria puede variar o ajustarse de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 miligramos o más de acuerdo con el tratamiento particular implicado.

Las dosificaciones orales típicas de la presente invención, cuando se usan para los efectos indicados, variarán de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día, preferiblemente de 0,1 mg/kg/día a 30 mg/kg/día, y más preferiblemente de aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día. En el caso de administración parenteral, se ha probado que es generalmente ventajoso administrar cantidades de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg/día, preferiblemente de 0,01 mg/kg/día a 1 mg/kg/día. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una única dosis diaria, o la dosis diaria total puede administrarse en dosis divididas, dos, tres o más veces al día. Cuando la liberación es por vía transdérmica, la administración es, por supuesto, continua.

EJEMPLOS

La presente invención se describirá en forma de ejemplos, pero no deberán interpretarse en forma alguna como que definen las metas y límites de la presente invención.

En los ejemplos mostrados a continuación, todos los datos cuantitativos, si no se indica otra cosa, se refieren a porcentajes en peso.

Los espectros de masas se obtuvieron usando técnicas de ionización por electronebulización (EN) (micromass Plataform LC). Los puntos de fusión están sin corregir. Los datos de cromatografía líquida - espectroscopia de masas (CL-EM) se registraron en un aparato Micromass Plataform LC con una columna Shimadzu Phenomenex ODS (4,6 mmφ x 30 mm) lavando abundantemente una mezcla de acetonitrilo-agua (de 9:1 a 1:9) a un caudal de 1 ml/min. La TLC se realizó en una placa de gel de sílice prerrecubierta (gel de sílice Merck 60 F-254). El gel de sílice (WAKO-gel C-200 (75-150 μm)) se usó para todas las separaciones de cromatografía en columna. Todos los compuestos químicos fueron de calidad reactiva y se adquirieron de Sigma-Aldrich, Wako pure chemical industries, Ltd., Tokyo kasei kogyo co. Ltd., Arch corporation.

Todos los materiales de partida están disponibles en el mercado o pueden prepararse usando los procedimientos citados en la bibliografía.

El efecto de los presentes compuestos se examinó mediante las siguientes pruebas y ensayos farmacológicos.

[Medición del flujo de Ca^{2+} inducido por capsaicina en la línea celular CHO humana transfectada con VR1] (Ensayo 1)

(1) Establecimiento de la línea celular VR1-CHOluc9aeq humana

El ADNc del receptor vanilloide humano (hVR1) se clonó a partir de bibliotecas de ganglios de la raíz dorsal axotomizados (documento WO 00/29577). El ADNc de hVR1 clonado se construyó con vector pcDNA3 y se transfectó en una línea celular CHOluc9aeq. La línea celular contiene aequorina y genes indicadores de CRE-luciferasa como

señales de lectura. Los transfectantes se clonaron limitando la dilución en el medio de selección (medio DMEM/F12 (Gibco BRL) suplementado con FCS al 10%, piruvato sódico 1,4 mM, HEPES 20 mM, bicarbonato sódico al 0,15%, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomicina, glutamina 2 mM, aminoácidos no esenciales y 2 mg/ml de G418). El flujo de Ca^{2+} se examinó en los clones estimulados con capsaicina. Se seleccionó un clon superior de respuesta y se usó para otros experimentos del proyecto. Las células humanas VR1-CHOluc9aeq se mantuvieron en el medio de selección y se pasaron cada 3-4 días a $1-2,5 \times 10^5$ células/matraz (75 mm²).

(2) Medición del flujo de Ca^{2+} usando FDSS-3000

Se suspendieron células humanas VR1-CHOluc9aeq en un medio de cultivo que es el mismo que el medio de selección excepto para G418 y se sembraron a una densidad de 1.000 células por pocillo en placas de 384 pocillos (base transparente con paredes negras/Nalge Nunc International). Después del cultivo durante 48 horas, el medio se cambió a Fluo-3 AM 2 µM (Molecular Probes) y Puroic F-127 al 0,02% en tampón de ensayo (solución salina equilibrada de Hank (HBSS), HEPES 17 mM (pH 7,4), Probenecid 1 mM, BSA al 0,1%) y las células se incubaron durante 60 min a 25°C. Después de lavar dos veces con tampón de ensayo, las células se incubaron con un compuesto o vehículo de ensayo durante 20 min a 25°C. La movilización de Ca^{2+} citoplásmico se midió mediante FDSS-3000 ($\lambda_{\text{ex}} = 488$ nm, $\lambda_{\text{em}} = 540$ nm/Hamamatsu Photonics) durante 60 seg después de la estimulación con capsaicina 10 nM. La integral R se calculó y se comparó con los

controles.

[Medición del flujo de Ca^{2+} inducido por capsaicina en las neuronas de ganglios de raíz dorsal de rata cultivados principales] (Ensayo 2)

(1) Preparación de las neuronas de ganglios de raíz dorsal de rata

5 Se sacrificaron ratas Wister recién nacidas (5-11 días) y se les extrajo los ganglios de raíz dorsal (DRG). Los DRG se incubaron con tripsina al 0,1% (Gibco BRL) en PBS(-) (Gibco BRL) durante 30 min a 37°C, después se añadió medio volumen de suero de ternero fetal (FCS) y las células se centrifugaron. Las células neuronales DRG se suspendieron de nuevo en Ham F12/FCS al 5%/suero de caballo al 5% (Gibco BRL) y se dispersaron por pipetado repetido y pasándolas a través de una malla de 70 μm (Falcon). La placa de cultivo se incubó durante 3 horas a 37°C para retirar las células Schwann contaminantes. Las células no adherentes se recuperaron y después se cultivaron en

10 placas de 384 pocillos recubiertas con laminina (Nunc) a 1×10^4 células/50 μl /pocillo durante 2 días en presencia de 50 ng/ml de NGF de rata recombinante (Sigma) y 5-fluorodesoxiuridina 50 μM (Sigma).

(2) Ensayo de movilización de Ca^{2+}

20 Las células neuronales DRG se lavaron dos veces con HBSS suplementado con HEPES 17 mM (pH 7,4) y BSA al 0,1%. Después de incubar con fluo-3AM 2 μM (Molecular Probe), PF127 al 0,02% (Gibco BRL) y probenecid 1 mM (Sigma) durante 40 min a 37°C, las células se lavaron 3 veces. Las células se incubaron con antagonistas de VR1 o vehículo (dimetilsulfóxido) y después con 1 μM de capsaicina en FDSS-6000 ($\lambda_{\text{ex}} = 480 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 520 \text{ nm}$ / Hamamatsu Photonics). Los cambios

25

de fluorescencia a 480 nm se controlaron durante 2,5 min. La R integral se calculó y se comparó con los controles.

[Ensayo de baño de órganos para medir la contracción de la vejiga inducida por capsaicina] (Ensayo 3)

- 5 Se anestesiaron ratas Wistar macho (de 10 semanas de edad) con éter y se sacrificaron por dislocación del cuello. Se extirpó toda la vejiga urinaria y se colocó en solución de Krebs-Henseleit Modificada oxigenada (pH 7,4) de la siguiente composición (NaCl 112 mM, KCl 5,9 mM, MgCl₂ 1,2 mM, NaH₂PO₄ 1,2 mM, CaCl₂ 2 mM, NaHCO₃ 2,5 mM, 10 glucosa 12 mM). Las respuestas contráctiles de la vejiga urinaria se estudiaron como se ha descrito previamente [Maggi CA y col.: Br. J. Pharmacol. 108: 801-805, 1993]. La tensión isométrica se registró en una carga de 1 g usando tiras longitudinales del músculo detrusor de rata. Las tiras de vejiga se equilibraron durante 60 min antes de cada estimulación.
- 15 La respuesta contráctil a KCl 80 mM se determinó a intervalos de 15 min hasta que se obtuvieron respuestas reproducibles. La respuesta a KCl se usó como patrón interno para evaluar la respuesta máxima a capsaicina. Los efectos de los compuestos se investigaron incubando las tiras con compuestos durante 30 min antes de la estimulación con capsaicina 1 µM
- 20 (vehículo: solución salina al 80%, EtOH al 10% y Tween 80 al 10%). Una de las preparaciones realizada a partir del mismo animal sirvió como control mientras que el resto se usó para evaluar los compuestos. Se calculó la relación entre cada contracción inducida por capsaicina y el patrón interno (es decir, contracción inducida por KCl) y se evaluaron los
- 25 efectos de los compuestos de ensayo en la contracción inducida por

capsaicina.

[Medición del flujo de Ca^{2+} en la línea celular humana CHO transfectada con P2X1]

- 5 (1) Preparación de la línea celular humana CHOuc9aeq transfectada con P2X1

10 Se estableció la línea celular humana CHOuc9aeq transfectada con P2X1 y se mantuvo en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM/F12) suplementado con FCS al 7,5%, HEPES-KOH 20 mM (pH 7,4), piruvato sódico 1,4 mM, 100 U/ml de penicilina, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de estreptomicina, glutamina 2 mM (Gibco BRL) y 0,5 Unidades/ml de apirasa (calidad I, Sigma). Las células suspendidas se sembraron en cada pocillo de placas negras de fondo óptico de 384 pocillos (Nalge Nunc International) a $3 \times 10^3/50 \mu\text{l}/\text{pocillo}$. Las células se cultivaron durante las siguientes 48 h para adherirse a las placas.

- 15 (2) Medición de los niveles intercelulares de Ca^{2+}

20 Los aumentos mediados por el agonista del receptor P2X1 en los niveles citosólicos de Ca^{2+} se midieron usando un tinte de quelación fluorescente de Ca^{2+} , Fluo-3 AM (Molecular Probes). Las células unidas a placas se lavaron dos veces con tampón de lavado (HBSS, HEPES-KOH 17 mM (pH 7,4), BSA al 0,1% y 0,5 unidades/ml de apirasa), y se incubaron en 40 μl de tampón de carga (Fluo-3 AM 1 μM , probenecid 1 mM, ciclosporina A 1 μM , plurónico al 0,01% (Molecular Probes) en tampón de lavado) durante 1 hora en un lugar oscuro. Las placas se lavaron dos veces con 40 μl de tampón de lavado y se añadieron 35 μl de tampón de lavado a cada pocillo con 5 μl de compuestos de ensayo o

25

5' trifosfato de 2',3'-o-(2,4,6-trinitrofenil)adenosina (Molecular Probes) como referencia. Después de otra incubación durante 10 minutos en α,β -metileno oscuro 200 nM se añadió el agonista de ATP para iniciar la movilización de Ca^{2+} . La intensidad de la fluorescencia se midió
5 mediante FDSS-6000 ($\lambda_{\text{ex}} = 410 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 510 \text{ nm}$ /Hamamatsu Photonics) a intervalos de 250 mseg. Las relaciones integrales se calcularon a partir de los datos y se compararon con la de control.

[Medición de la contracción de la vejiga inducida por capsaicina en ratas anestesiadas] (Ensayo 4)

10 (1) Animales

Se usaron ratas Sprague-Dawley hembra (200~250 g/Charles River Japan).

(2) Implantación del catéter

15 Las ratas se anestesiaron por administración intraperitoneal de uretano (Sigma) a 1,2 g/kg. El abdomen se abrió a través de una incisión en la línea media y se implantó un catéter de polietileno (BECTON DICKINSON, PE50) en la vejiga a través de la cúpula. Paralelamente, se hizo una incisión en la región inguinal y se insertó un catéter de polietileno (Hibiki, tamaño 5) relleno de 2 IU/ml de heparina (Novo
20 Heparin, Aventis Pharma) en solución salina (Otsuka) en una arteria ilíaca común.

(3) Investigación cistométrica

El catéter de la vejiga se conectó mediante un tubo T a un transductor de presión (Viggo-Spectramed Pte Ltd, DT-XXAD) y una
25 bomba de microinyección (TERUMO). Se infundió solución salina a

temperatura ambiente en la vejiga a una velocidad de 2,4 ml/h. La presión intravesical se registró continuamente en un registrador de gráficos de pluma (Yokogawa). Se registraron al menos tres ciclos de micción reproducibles, que correspondían a un periodo de 20 minutos, antes de la administración de un compuesto de ensayo y se usaron como valores de referencia.

(4) Administración de compuestos de ensayo y estimulación de la vejiga con capsaicina

La infusión salina se interrumpió antes de administrar los compuestos. Se administró por vía interarterial un compuesto de ensayo disuelto en una mezcla de etanol, Tween 80 (ICN Biomedicals Inc.) y solución salina (1:1:8, v/v/v) a 10 mg/kg. 2 min después de la administración del compuesto se administraron por vía intraarterial 10 µg de capsaicina (Nacalai Tesque) disuelta en etanol.

(5) Análisis de parámetros de cistometría

Se analizaron los aumentos relativos de la presión intravesical inducida por capsaicina a partir de los datos de cistometría. Las presiones de la vejiga inducidas por capsaicina se compararon con la presión máxima de la vejiga durante la micción sin estimulación con capsaicina. La inhibición mediada por compuestos de ensayo de las presiones aumentadas de la vejiga se evaluó usando un ensayo t de Student. Se aceptó como diferencia significativa un nivel de probabilidad menor del 5%.

[Medición de la vejiga hiperactiva en ratas con cistitis anestesiadas] (Ensayo 5)

(1) Animales

Se usaron ratas Sprague-Dawley hembra (180~250 g/Charles River Japan). Se administró por vía intraperitoneal ciclofosfamida (CYP) disuelta en solución salina a 150 mg/kg 48 horas antes del experimento.

(2) Implantación del catéter

5 Las ratas se anestesiaron por administración intraperitoneal de uretano (Sigma) a 1,25 g/kg. El abdomen se abrió a través de una incisión en la línea media, y se implantó un catéter de polietileno (BECTON DICKINSON, PE50) en la vejiga a través de la cúpula. Paralelamente, se realizó una incisión en la región inguinal y se insertó
10 un catéter de polietileno (BECTON DICKINSON, PE50) relleno de solución salina (Otsuka) en una vena femoral. Después de vaciar la vejiga, se dejó que las ratas se recuperasen de la operación durante 1 hora.

(3) Investigación cistométrica

15 El catéter de la vejiga se conectó mediante un tubo T a un transductor de presión (Viggo-Spectramed Pte Ltd, DT-XXAD) y una bomba de microinyección (TERUMO). Se infundió solución salina a temperatura ambiente en la vejiga a una velocidad de 3,6 ml/h durante 20 min. La presión intravesical se registró continuamente en un
20 registrador de gráficos de pluma (Yokogawa). Se registraron al menos tres ciclos de micción reproducibles, que correspondían a un periodo de 20 min, antes de la administración de un compuesto de ensayo.

(4) Administración de compuestos de ensayo

25 Se administró por vía intravenosa un compuesto de ensayo disuelto en una mezcla de etanol, Tween 80 (ICN Biomedicals Inc.) y

solución salina (1:1:8, v/v/v) a 0,05 mg/kg, 0,5 mg/kg o 5 mg/kg. 3 min después de la administración del compuesto, se infundió solución salina (Nacalai Tesque) a temperatura ambiente en la vejiga a una velocidad de 3,6 ml/h.

5 (5) **Análisis de los parámetros de cistometría**

Los parámetros de cistometría se analizaron como se ha descrito previamente [Lecci A y col.: Eur. J. Pharmacol. 259: 129-135, 1994]. La frecuencia de micción calculada a partir del intervalo de micción y la capacidad de la vejiga calculada a partir de un volumen de solución salina infundida hasta la primera micción se analizaron a partir de los datos de cistometría. La inhibición de la frecuencia mediada por compuestos de ensayo y el aumento de la capacidad de la vejiga mediado por los compuestos de ensayo se evaluaron usando un ensayo t de Student sin emparejamiento. Se aceptaron como diferencia significativa niveles de probabilidad inferiores al 5%. Los datos se analizaron como la media $\pm$ SEM de 4-7 ratas.

[Medición del Dolor Agudo]

El dolor agudo se mide en una placa caliente principalmente en ratas. Se usan dos variantes de ensayos de placa caliente: En la variante clásica los animales se ponen sobre una superficie caliente (de 52 a 56°C) y se mide el tiempo de estado latente hasta que los animales muestran un comportamiento nociceptivo, tal como andar o lamerse las patas. La otra variante es una placa caliente con temperatura creciente donde los animales experimentales se ponen sobre una superficie a temperatura neutra. Posteriormente, esta superficie se calienta lenta

pero constantemente hasta que los animales comienzan a lamerse las patas traseras. La temperatura que se alcanza cuando comienzan a lamerse las patas traseras es una medida del umbral de dolor.

5 Los compuestos se ensayan frente a un grupo de control tratado con vehículo. La aplicación de la sustancia se realiza en diferentes períodos de tiempo mediante diferentes vías de aplicación (i.v., i.p., p.o., i.t., i.c.v., s.c., intradérmica, transdérmica) antes del ensayo del dolor.

[Medición del Dolor Persistente]

10 El dolor persistente se mide con el ensayo de formalina o capsaicina, principalmente en ratas. Se inyecta una solución de formalina del 1 al 5% o de 10 a 100 µg de capsaicina en una pata trasera del animal experimental. Después de la aplicación de formalina o capsaicina, los animales muestran reacciones nociceptivas del tipo estremecimiento, lamerse y morderse la pata afectada. El número de
15 reacciones nociceptivas en un intervalo de tiempo de hasta 90 minutos es una medición de la intensidad del dolor.

Los compuestos se ensayan frente a un grupo de control tratado con vehículo. La aplicación de la sustancia se realiza en diferentes períodos de tiempo mediante diferentes vías de aplicación (i.v., i.p., p.o.,
20 i.t., i.c.v., s.c., intradérmica, transdérmica) antes de la administración de formalina o capsaicina.

[Medición del Dolor Neuropático]

El dolor neuropático se induce por diferentes variantes de lesión del nervio ciático unilateral principalmente en ratas. La operación se
25 realiza con anestesia. La primera variante de la lesión del nervio ciático

se produce colocando ligaduras ligeramente estrechas alrededor del nervio ciático común (Bennet y Xie, Pain 33 (1988): 88-107). La segunda variante es la ligadura ajustada de aproximadamente la mitad del diámetro del nervio ciático común (Seltzer y col., Pain 43 (1990): 205-218). En la siguiente variante, se usa un grupo de modelos en los que las ligaduras ajustadas o las transecciones se realizan en los nervios espinales L5 y L6, o sólo en el nervio espinal L5 (KIM SH; CHUNG JM, AN EXPERIMENTAL-MODEL FOR PERIPHERAL NEUROPHATY PRODUCED BY SEGMENTAL SPINAL NERVE LIGATION IN THE RA, PAIN 50 (3) (1992): 355-363). La cuarta variante implica una axotomía de dos de las tres ramas terminales del nervio ciático (nervios tibial y perotenal común) dejando el nervio sural restante intacto mientras que la última variante comprende la axotomía de únicamente la rama tibial dejando sin lesiones los nervios surales y comunes. Los animales de control se tratan con una operación fingida.

Postoperatoriamente, los animales con el nervio dañado desarrollan una alodinia mecánica crónica, alodinia fría, así como hiperalgesia térmica. La alodinia mecánica se mide por medio de un transductor de presión (electronic von Frey Anesthesiometer, IITC Inc.- Life Science Instruments, Woodland Hills, SA, Estados Unidos; Electronic von Frey System, Somedic Sales AB, Hörby, Suecia). La hiperalgesia térmica se mide por medio de una fuente de calor radiante (Plantar Test, Ugo Basile, Comerio, Italia), o por medio de una placa fría de 5 a 10°C en la que se cuentan las reacciones nocifentivas de la pata trasera afectada como medida de la intensidad del dolor. Un ensayo más

para el dolor inducido por el frío es contar las reacciones nocifensivas, o la duración de las respuestas nocifensivas después de la administración plantar de acetona al miembro trasero afectado. El dolor crónico en general se ensaya registrando los ritmos circadianos en actividad (Surjo y Arndt, Universität zu Köln, Cologne, Alemania) y marcando las diferencias en los pasos (foot print patterns; FOOTPRINTS program, Klapdor y col., 1997. A low cost method to analyse footprint patterns. J. Neurosci. Methods 75, 49-54).

Los compuestos se ensayan frente a grupos de control tratados con vehículo y operados de forma fingida. La aplicación de la sustancia se realiza en diferentes períodos de tiempo mediante diferentes vías de aplicación (i.v., i.p., p.o., i.t., i.c.v., s.c., intradérmica, transdérmica) antes del ensayo del dolor.

[Medición del Dolor Inflamatorio]

El dolor inflamatorio se induce principalmente en ratas por inyección de 0,75 mg de carragenano o adyuvante de Freund completo en una pata trasera. Los animales desarrollan un edema con alodinia mecánica así como hiperalgesia térmica. La alodinia mecánica se mide por medio de un transductor de presión (electronic von Frey Anesthesiometer, IITC Inc-Life Science Instruments, Woodland Hills, SA, Estados Unidos). La hiperalgesia térmica se mide mediante una fuente de calor radiante (Ensayo Plantar, Ugo Basile, Comerio, Italia, Paw thermal stimulator, G. Ozaki, Universidad de California, Estados Unidos). Para la medición del edema se usan dos procedimientos. En el primer procedimiento, los animales se sacrifican y las patas traseras afectadas

se seccionan y se pesan. El segundo procedimiento consta de diferencias en el volumen de la pata mediante la medición del desplazamiento del agua en un pletismómetro (Ugo Basile, Comerio, Italia).

5 Los compuestos se ensayan frente a grupos de control no inflamados sí como tratados con vehículo. La aplicación de la sustancia se realiza en diferentes períodos de tiempo mediante diferentes vías de aplicación (i.v., i.p., p.o., i.t., i.c.v., s.c., intradérmica, transdérmica) antes del ensayo del dolor.

10 **[Medición del Dolor Nueropático Diabético]**

 Las ratas tratadas con una inyección intraperitoneal única de 50 a 80 mg/kg de estreptozotocina desarrollan una hiperglucemia profunda y alodinia mecánica en un período de 1 a 3 semanas. La alodinia mecánica se mide por medio de un transductor de presión (electronic von Frey Anesthesiometer, IITC Inc.-Life Science Instruments, Woodland Hills, SA, Estados Unidos).

15 Los compuestos se ensayan frente a grupos de control tratados con vehículo diabéticos y no diabéticos. La aplicación de la sustancia se realiza en diferentes períodos de tiempo mediante diferentes vías de aplicación (i.v., i.p., p.o., i.t., i.c.v., s.c., intradérmica, transdérmica) antes del ensayo del dolor.

20 Los resultados de Cl_{50} del flujo de Ca^{2+} inducido por capsaicina en la línea celular humana CHO transfectada con VR1 se muestran en los Ejemplos y tablas de los Ejemplos que se muestran a continuación. Los datos
25 corresponden a los compuestos que se producen por síntesis de fase sólida y

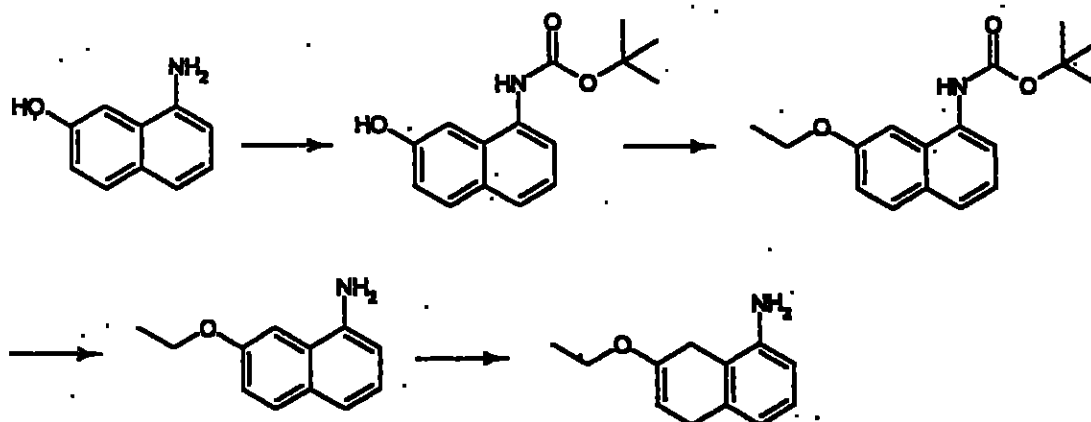
de esta manera a los niveles de pureza de aproximadamente el 40 al 90%. Por razones prácticas, los compuestos se agrupan en cuatro clases de actividad como se indica a continuación:

$$Cl_{50} = A (< 0 =) 0,1 \mu M < B (< 0 =) 0,5 \mu M < C (< 0 =) 1 \mu M < D$$

- 5 Los compuestos de la presente invención también muestran una excelente selectividad, y una fuerte actividad en otros ensayos (2)-(5) descritos anteriormente.

Procedimiento de preparación de compuestos de partida

[Compuesto de partida A]



10

A una solución agitada de 8-amino-2-naftol (50,0 g, 314 mmol) en tetrahidrofurano (1000 ml) se le añadió dicarbonato de di-*t*-butilo (68,6 g, 314 mmol). La mezcla se agitó a 70°C durante 18 horas. Después de que la mezcla se enfriase a temperatura ambiente, el disolvente se retiró a presión reducida.

- 15 Al residuo se le añadió acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato sódico y después con agua. La fase orgánica extraída se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió éter diisopropílico y el precipitado se filtró y se secó, produciendo *N*-*t*-butoxicarbonil-8-amino-2-naftol (64,2 g, rendimiento del 79%).

EM (IEN) m/z 259 $[M]^+$

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,48 (s, 9H), 7,07 (dd, $J = 2,0$ Hz y 8,85 Hz, 1H), 7,20 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 7,25$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H).

5 Después, a una mezcla de *N*-*t*-butoxicarbonil-8-amino-2-naftol (64,0 g, 247 mmol) y carbonato de cesio (161 g, 493 mmol) en 300 ml de DMF anhidra se le añadió yodoetano (42,3 g, 272 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas. A la mezcla se le añadió agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se
10 secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió éter diisopropílico y el precipitado se recogió y se secó, produciendo éster *t*-butílico del ácido (7-etoxi-naftalen-1-il)-carbámico (47,9 g, rendimiento del 67,5%).

EM (IEN) m/z 287 $[M]^+$

15 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,41 (t, $J = 6,95$ Hz, 3H), 1,50 (s, 9H), 4,16 (c, $J = 6,95$ Hz, 2H), 7,15 (dd, $J = 2,55$ y 8,8 Hz, 1H), 7,28 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 7,25$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8,85$ Hz, 1H), 9,12 (s, 1H).

Después, a éster *t*-butílico del ácido (7-etoxi-naftalen-1-il)-carbámico
20 (47,9 g, 167 mmol) en 100 ml de 1,4-dioxano anhidro se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (100 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió éter diisopropílico y el precipitado se filtró. Al sólido obtenido se le añadió bicarbonato sódico saturado y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre
25 Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo 7-etoxi-

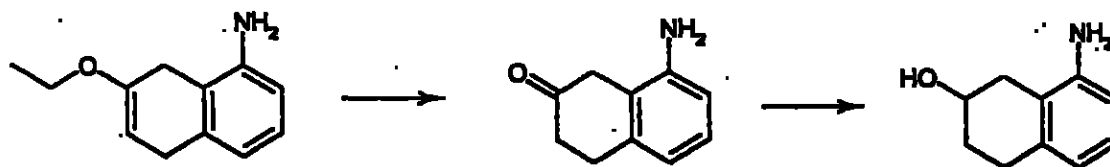
naftalen-1-ilamina (27,0 g, rendimiento del 86,3%).

EM (IEN) m/z 187 $[M]^+$

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,39 (t, $J = 11,3$ Hz, 3H), 4,15 (c, $J = 11,3$ Hz, 2H), 5,52 (s (a), 2H), 6,64 (dd, $J = 3,75$ y 10,05 Hz, 1H), 7,01-7,07 (m, 3H), 7,39 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 14,45$ Hz, 1H).

Después, a un matraz que contenía una mezcla de 7-etoxi-naftalen-1-ilamina (1,80 g, 9,61 mmol) y *t*-butanol (2,13 g, 28,8 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió amoniaco líquido (300 ml) a -78°C . A la mezcla se le añadió litio (0,200 g, 28,8 mmol) durante 30 minutos y se agitó a -78°C durante 1 hora. Se añadieron agua y metanol, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas para dejar que se evaporase el amoniaco. Al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo 7-etoxi-5,8-dihidronaftalen-1-ilamina (1,37 g, rendimiento del 76%).

[Compuesto de partida B]



A una solución agitada de 7-etoxi-5,8-dihidronaftalen-1-ilamina (1,07 g, 5,65 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió una solución de HCl acuoso 2 N (10 ml) y se agitó a 40°C durante 1 hora. La mezcla se neutralizó con la adición de bicarbonato sódico y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se

concentró a presión reducida, produciendo 8-amino-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (0,71 g, rendimiento del 78%).

EM (IEN) m/z 162 $[M+H]^+$

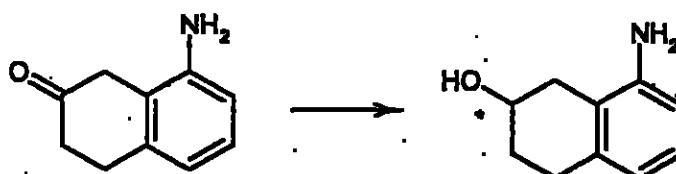
^1H RMN ($CDCl_3$) δ 2,62-26,65 (m, 2H), 3,07 (t, $J = 7,25$ Hz, 2H), 3,34 (s, 2H), 6,65 (d, $J = 7,85$, 1H), 6,70 (d, $J = 7,25$ Hz, 1H), 7,07 (t, $J = 7,55$ Hz, 1H).

Después, a 8-amino-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (0,050 g, 0,318 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió borohidruro sódico (0,030 g, 0,175 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo 8-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ol (0,037 g, rendimiento del 71%).

EM (IEN) m/z 163 $[M]^+$

^1H RMN ($DMSO-d_6$) δ 1,53-1,57 (m, 1H), 1,81-1,85 (m, 1H), 2,16 (dd, $J = 7,7$ y 16,4 Hz, 1H), 2,61-2,74 (m, 3H), 3,89-3,90 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,72 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 6,28 (d, $J = 7,45$ Hz, 1H), 6,28 (d, $J = 7,45$ Hz, 1H), 6,41 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,76 (t, $J = 7,55$ Hz, 1H).

[Compuesto de partida C]



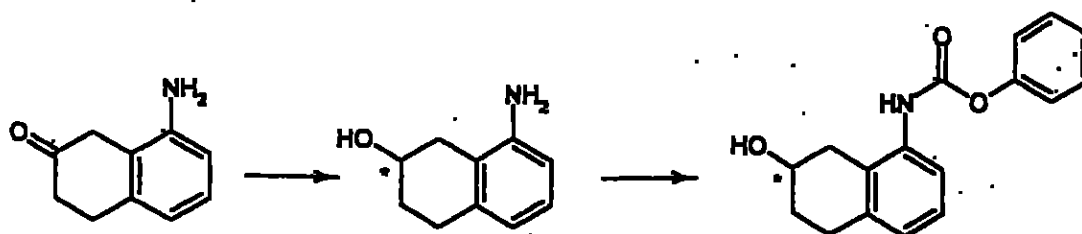
Una solución agitada de dímero de cloruro de bencenorutenio (II) (3,10 mg, 0,006 mmol) y (1S,2R)-(-)-cis-1-amino-2-indanol (3,7 mg, 0,025 mmol) en isopropanol desgasificado se calentó a 80°C durante 20 minutos en una atmósfera de argón. La mezcla se añadió a la solución de 8-amino-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (50 mg, 0,310 mmol) en isopropanol (3 ml) a temperatura

ambiente. Se añadió una solución de hidróxido potásico (3,48 mg, 0,062 mmol) en isopropanol (1 ml) y la mezcla se agitó a 45°C durante 1 hora. La mezcla se pasó a través de gel de sílice y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida, produciendo el enantiómero 8-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ol quiral (33,0 mg, rendimiento del 65%).

EM (IEN) m/z 163 $[M]^+$

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,53-1,57 (m, 1H), 1,81-1,85 (m, 1H), 2,16 (dd, $J = 7,7$ y 16,4 Hz, 1H), 2,61-2,74 (m, 3H), 3,89-3,90 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,72 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 6,28 (d, $J = 7,45$ Hz, 1H), 6,28 (d, $J = 7,45$ Hz, 1H), 6,41 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,76 (t, $J = 7,55$ Hz, 1H).

[Compuesto de partida D]



Una solución agitada de dímero de cloruro de bencenorritenio (II) (1,55 g) y (1S,2R)-(-)-*cis*-1-amino-2-indanol (1,85 g) en isopropanol desgasificado (500 ml) se calentó a 80°C durante 20 minutos en una atmósfera de argón y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se añadió a la solución de 8-amino-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (25,0 g) en isopropanol (700 ml) a temperatura ambiente seguido de la solución preparada de hidróxido potásico (1,74 g) en 300 ml de isopropanol (preparada previamente a 45°C para disolver y después enfriada a temperatura ambiente). Después de agitar a 45°C durante 30 minutos, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se pasó a través de una capa de gel de sílice y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró

a presión reducida y el sólido obtenido se disolvió en diclorometano y se trató con carbono activado durante 10 minutos. Después de filtrar a través de una capa de gel de sílice, la mezcla se concentró a presión reducida. El producto obtenido se recrystalizó en diclorometano, produciendo un cristal rojo de (*R*)-8-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ol (14 g, rendimiento del 56%).

EM (IEN) m/z 163 $[M]^+$

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,53-1,57 (m, 1H), 1,81-1,85 (m, 1H), 2,16 (dd, $J = 7,7$ y 16,4 Hz, 1H), 2,61-2,74 (m, 3H), 3,89-3,90 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,72 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 6,28 (d, $J = 7,45$ Hz, 1H), 6,28 (d, $J = 7,45$ Hz, 1H), 6,41 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,76 (t, $J = 7,55$ Hz, 1H).

Uso de (1*R*,2*S*)-(+)-*cis*-1-amino-2-indanol resultado de (*S*)-8-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ol.

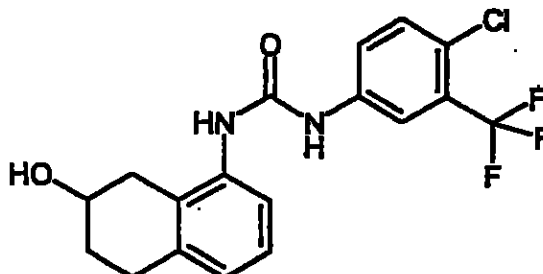
Después, se añadió una solución de (*R*)-8-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ol (36,2 g) y piridina (18,8 ml) en THF (850 ml) a 0°C a cloroformiato de fenilo (28,8 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y después se vertió en acetato de etilo. La mezcla se lavó con NH_4Cl acuoso y después con agua y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió acetonitrilo y los precipitados se recogieron y se lavaron con una mezcla de acetonitrilo y éter diisopropílico (2:3), obteniendo éster fenílico del ácido {(*R*)-7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-carbámico (33,0 g).

EM (IEN) m/z 284 $[M+H]^+$

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,59-1,64 (m, 1H), 1,83-1,89 (m, 1H), 2,68-2,99 (m, 4H), 3,90-3,92 (m, 1H), 4,84 (dd, $J = 3,8$ Hz y 29,9 Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,00-7,25 (m, 6H), 7,42 (t, $J = 7,85$ Hz, 1H), 9,29 (s, 1H).

Ejemplo 1-1

***N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)urea**



Este ejemplo se realizó de acuerdo con el procedimiento general F.

- 5 A una solución agitada de 7-etoxi-5,8-dihidronaftalen-1-ilamina (0,16 g, 0,84 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se le añadió isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo (0,22 g, 1,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se vertió en agua. El producto se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se
- 10 concentró a presión reducida, produciendo *N*-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-*N'*-(7-etoxi-5,8-dihidro-naftalen-1-il)urea (0,31 g, rendimiento del 89%). Después, a una solución de *N*-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-*N'*-(7-etoxi-5,8-dihidro-naftalen-1-il)urea (0,21 g, 0,51 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió una solución de ácido clorhídrico acuoso 1 N (5 ml) y la mezcla se agitó a 4 0°C
- 15 durante 45 minutos. La mezcla se neutralizó con la adición de una solución acuosa al 10% de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo *N*-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-*N'*-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-nafatlen-1-il)urea (0,16 g, rendimiento del 85%). Después, a *n*-(4-cloro-3-
- 20 trifluorometil-fenil)-*N'*-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)urea (0,07 g, 0,18 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió borohidruro sódico (0,04 g, 0,09 mmol) a

0°C y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida y el producto obtenido se recristalizó en una mezcla de acetato de etilo/hexano (solución 1/2), dando *N*-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-*N'*-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)urea (41 mg, rendimiento del 59%).

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1,57-1,58 (m, 1H), 1,87-1,90 (m, 1H), 2,36-2,42 (m, 1H), 2,63-2,76 (m, 1H), 2,83-2,87 (m, 2H), 3,91-3,98 (m, 1H), 4,87 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,61-7,62 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 9,47 (s, 1H).

Peso molecular: 384,8

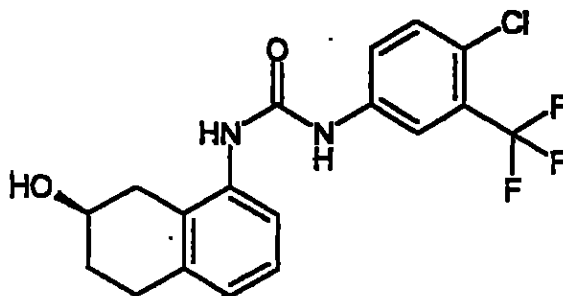
EM (M+H): 384

p.f.: 227-228°C

Clase de actividad in vitro: A

15 Ejemplo 1-2

N-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-*N'*-[(*R*)-7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil]urea



Una mezcla racémica de *N*-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-*N'*-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)urea (30,0 mg) se separó por HPLC quiral (columna Daicel OD, *n*-hexano:2-propanol = 98:2) en el correspondiente

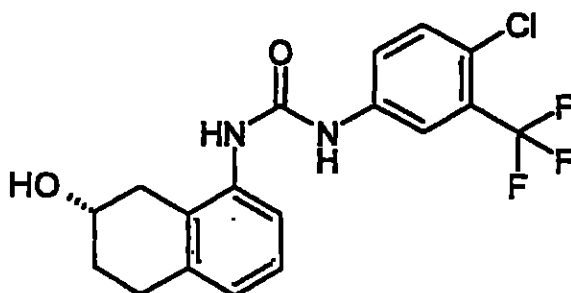
isómero R (8,3 mg). Se detectó el isómero R por HPLC quiral (columna ChiralCel OD de 0,49 cm x 25 cm, *n*-hexano/etanol = 97/3, caudal 1,5 ml/min) a 20,1 minutos.

Peso molecular: 384,8

5 EM (M+H): 384

Ejemplo 1-3

N-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-*N'*-[(*S*)-7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil]urea



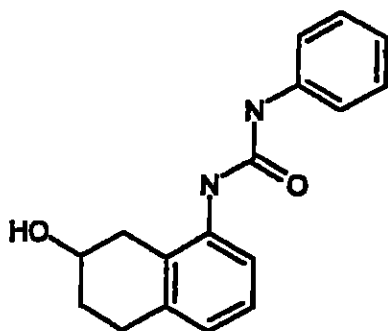
10 Una mezcla racémica de *N*-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-*N'*-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)urea (30,0 mg) se separó por HPLC quiral (columna Daicel OD, *n*-hexano:2-propanol = 98:2) en el correspondiente isómero S (2,2 mg). Se detectó el isómero S por HPLC quiral (columna ChiralCel OD de 0,49 cm x 25 cm, *n*-hexano/etanol = 97/3, caudal 1,5 ml/min) a 15 17,6 minutos.

Peso molecular: 384,8

EM (M+H): 384

Ejemplo 2-1

N-fenil-*N'*-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)urea



Este ejemplo se realizó de acuerdo con el procedimiento general A

A una solución de 8-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ol (20,0 mg, 0,123 mmol) en 1,4-dioxano (1,0 ml) se le añadió isocianato de fenilo (14,6 mg, 0,123 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 16 horas y después se le añadieron éter diisopropílico y hexano. El precipitado se filtró y se secó, dando *N*-fenil-*N'*-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)urea (17,8 mg, rendimiento del 51%).

Peso molecular: 282,3

10 EM (M+H): 283

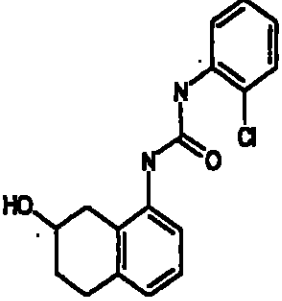
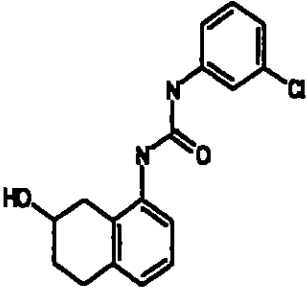
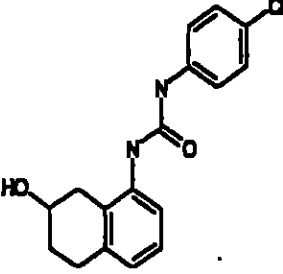
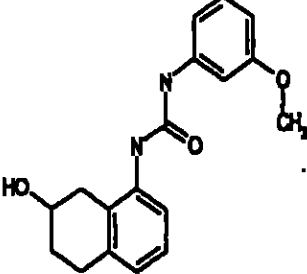
p.f.: 198-199°C

Clase de actividad: C

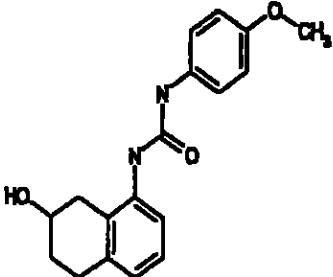
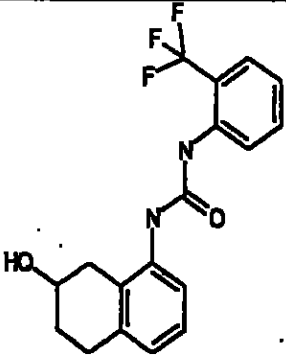
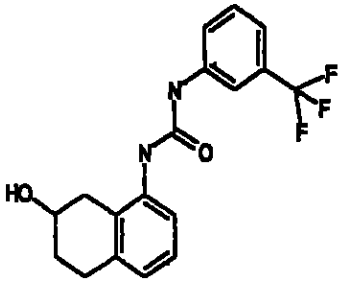
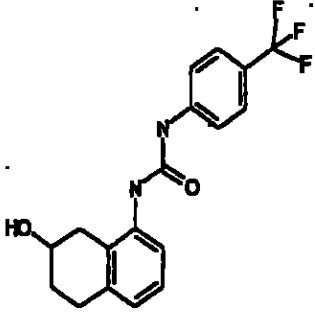
Con el uso del material de partida B y de acuerdo con procedimientos similares a los de los ejemplos 2-1 anteriores, se sintetizaron y ensayaron los compuestos del Ejemplo 2-2 a 2-41.

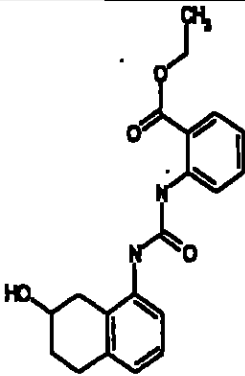
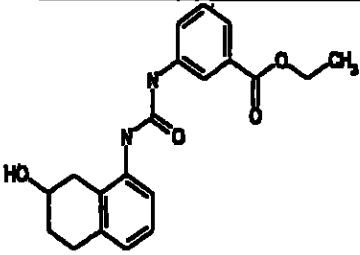
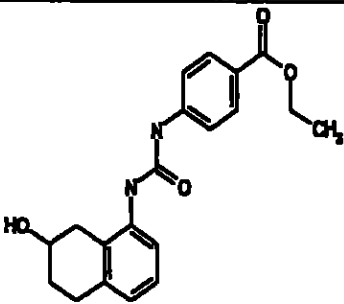
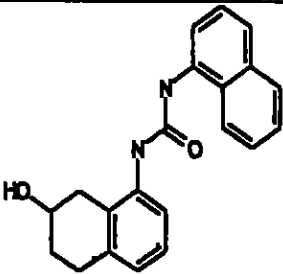
15

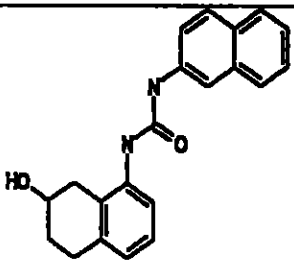
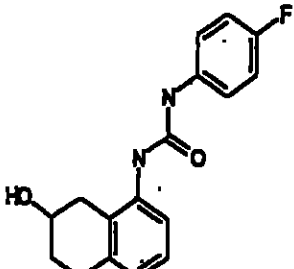
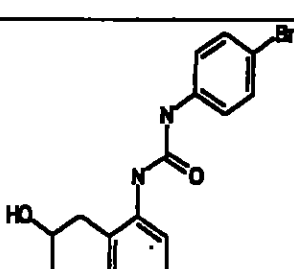
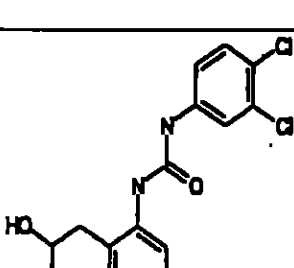
Tabla 1

Ej. Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	PM	EM	P.F.	clase de actividad
2-2		316,79024	317	197- 199	B
2-3		316,79024	317	216- 218	A
2-4		316,79024	317	229- 231	A
2-5		312,3717	313	187- 189	B

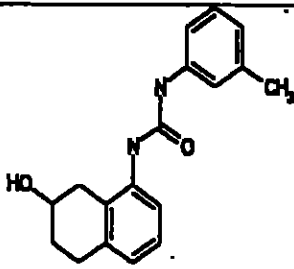
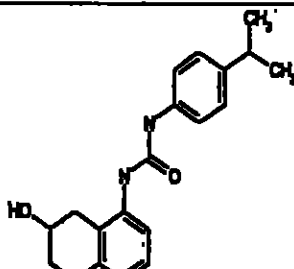
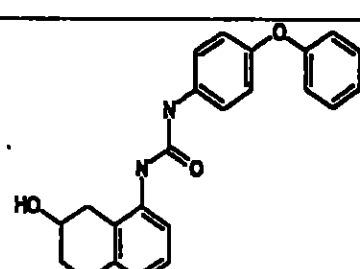
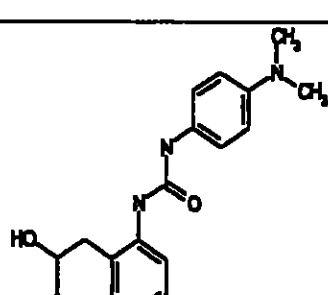
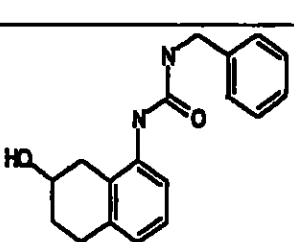
127

Ej. Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	PM	EM	P.F.	clase de actividad
2-6		312,3717	313	213- 215	D
2-7		350,34359	351	217- 219	C
2-8		350,34359	351	227- 228	A
2-9		350,34359	351	222- 224	A

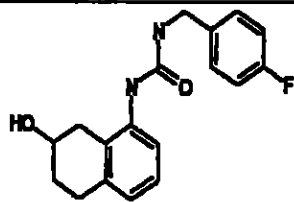
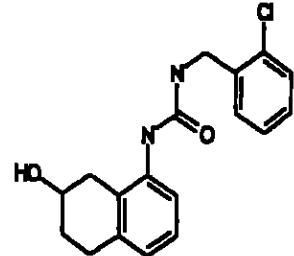
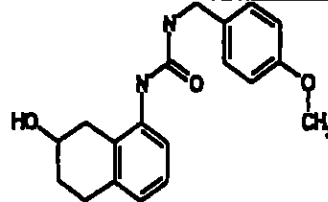
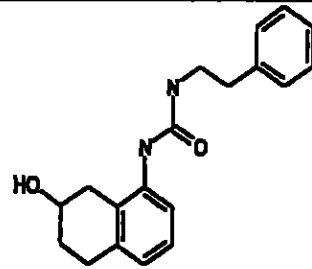
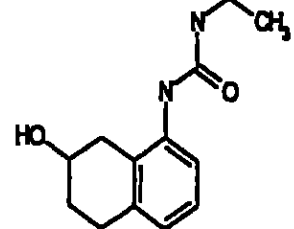
Ej. Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	PM	EM	P.F.	clase de actividad
2-10		354,40934	355	178- 180	D
2-11		354,40934	355	176- 178	A
2-12		354,40934	355	204- 206	A
2-13		332,40575	333	250- 252	A

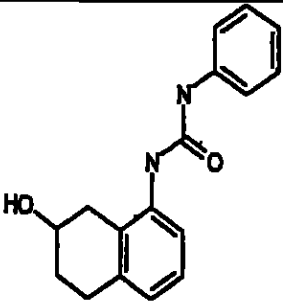
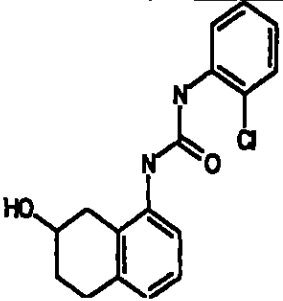
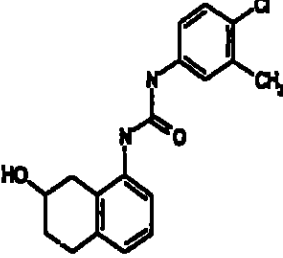
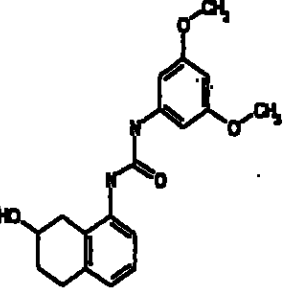
Ej. Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	PM	EM	P.F.	clase de actividad
2-14		332,40575	333	212- 214	A
2-15		300,33584	301	214- 216	B
2-16		361,24124	362	237- 239	A
2-17		351,23527	352	234- 235	A

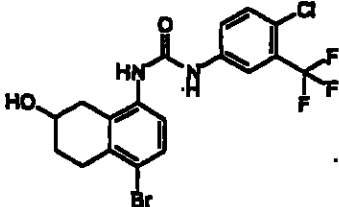
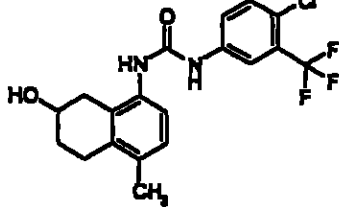
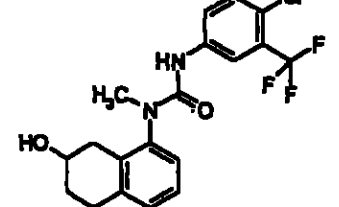
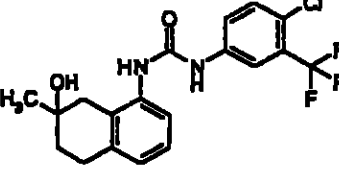
130

Ej. Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	PM	EM	P.F.	clase de actividad
2-18		296,3723	297	198- 200	B
2-19		324,42648	325	186- 188	A
2-20		374,44339	375	188- 190	A
2-21		325,41408	328	208- 207	D
2-22		296,3723	297	198- 200	B

Ej. Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	PM	EM	P.F.	clase de actividad
2-23		310,39939	311	224- 226	B
2-24		310,39939	311	194- 196	B
2-26		310,39939	311	230- 232	A
2-27		314,36273	315	184- 187	B
2-28		314,36273	315	193- 194	B

Ej. Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	PM	EM	P.F.	clase de actividad
2-29		314,36273	315	218- 221	A
2-30		330,81733	331	213- 215	B
2-31		326,39879	327	209- 211	B
2-32		310,39939	311	161- 163	C
2-33		234,30061	235	216- 217	D

Ej. Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	PM	EM	P.F.	clase de actividad
2-34		282,34521	283	198- 199	C
2-35		316,79024	317	197- 199	B
2-36		330,81733	331	>180Z	A
2-37		342,39819	343	>150Z	A

Ej. Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	PM	EM	P.F.	clase de actividad
2-38		463,68465	464	234- 235	A
2-39		398,81	399	219- 220	A
2-40		398,81571	399	136- 137	B
2-41		398,81571	399	213	B

Ejemplo 3-1

Enantiómero quiral *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)urea

5 Este ejemplo se realizó de acuerdo con el procedimiento general G.

A una solución del enantiómero quiral 8-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ol (33,0 mg, 0,202 mmol) en 1,4-dioxano (3,0 ml) se le añadió isocianato de 4-cloro-3-trifluoro-metil-fenilo (44,8 mg, 0,202 mmol) a

temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 16 horas y después se le añadieron éter diisopropílico y hexano. El precipitado se filtró y se secó, dando *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)-fenil)-*N'*-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)urea quiral (54,0 mg, rendimiento del 69%). El exceso enantiomérico (% de ee) se midió usando una columna Chiral Cel OD (isopropanol al 15% en hexano como eluyente con 1 ml por minuto).

Peso molecular: 384,8

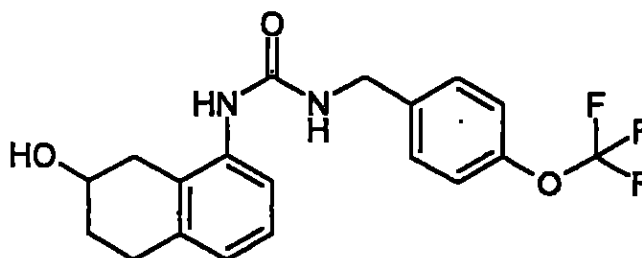
EM (M+H): 384

p.f.: 227-228°C

10 Clase de actividad in vitro: A

Ejemplo 4-1

N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-*N'*-(4-trifluorometoxi-bencil)-urea



15 Este ejemplo se realizó de acuerdo con el procedimiento general C.

Una mezcla de éster fenílico del ácido 7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-carbámico (30,0 mg, 0,11 mmol) y 4-trifluorometoxi-bencilamina (21,3 mg, 0,11 mmol) en DMSO (1,0 ml) se agitó a 100°C durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se le añadió agua. Los precipitados se filtraron y se lavaron con agua y después con acetonitrilo, obteniendo *N*-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-*N'*-(4-trifluorometoxi-bencil)-urea (6,70 mg, rendimiento del 17%).

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,54-1,65 (m, 1H), 1,81-1,92 (m, 1H), 2,25-2,38 (m, 1H), 2,68-2,88 (m, 3H), 3,86-3,98 (m, 1H), 4,32 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,85 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,98 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,06 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,43 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,5 (s, 1H).

Peso molecular: 380,36

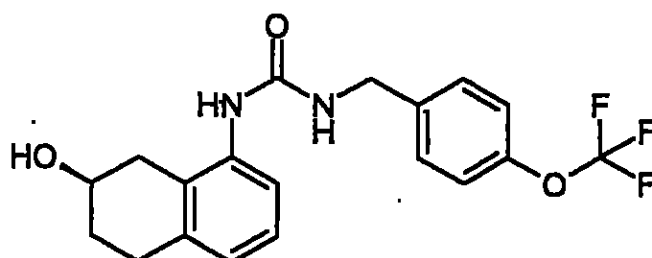
EM (M+H): 381

p.f.: 213°C

Clase de actividad in vitro: A

10 Ejemplo 4-2

***N*-{(*R*)-7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-*N'*-(4-trifluorometoxi-bencil)-urea**



Este ejemplo se realizó de acuerdo con el procedimiento general C.

15 Una mezcla de éster fenílico del ácido (*R*)-7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-carbámico (147,3 mg, 0,52 mmol) y 4-trifluorometoxi-bencilamina (99,4 mg, 0,52 mmol) en DMSO (1,5 ml) se agitó a 150°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se le añadieron acetato de etilo y agua. La fase orgánica extraída se lavó con agua y después con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El
20 residuo obtenido se trituroó con diclorometano y hexano, obteniendo *N*-{(*R*)-7-

hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-N'-(4-trifluorometil-bencil)-urea (168,0 mg, rendimiento del 85%).

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1,54-1,65 (m, 1H), 1,81-1,92 (m, 1H), 2,25-2,38 (m, 1H), 2,68-2,88 (m, 3H), 3,86-3,98 (m, 1H), 4,32 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,85 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,5 (s, 1H).

Peso molecular: 380,36

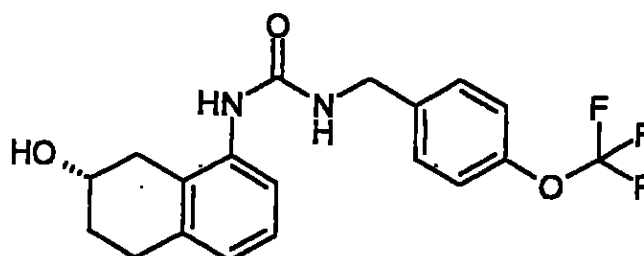
EM (M+H): 381

10 Clase de actividad in vitro: A

El isómero R se detectó por HPLC quiral (columna ChiralCel AD de 0,49 cm x 25 cm, *n*-hexano/etanol = 90/10, caudal 1,5 ml/min) a 17,7 minutos.

Ejemplo 4-3

15 N-[(S)-7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-N'-(4-trifluorometoxi-bencil)-urea



Este ejemplo se realizó de acuerdo con el procedimiento general C.

Una mezcla de éster fenílico del ácido (S)-7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-carbámico (85,0 mg, 0,30 mmol) y 4-trifluorometoxi-bencilamina (57,4 mg, 0,30 mmol) en DMSO (1,0 ml) se agitó a 150°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se le añadieron acetato

de etilo y agua. La fase orgánica extraída se lavó con agua y después con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se trituró con diclorometano y hexano, obteniendo *N*-[(*S*)-7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-*N'*-(4-trifluorometoxi-bencil)-urea (95,0 mg, rendimiento del 83%).

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,54-1,65 (m, 1H), 1,81-1,92 (m, 1H), 2,25-2,38 (m, 1H), 2,68-2,88 (m, 3H), 3,86-3,98 (m, 1H), 4,32 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,85 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,98 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,06 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,43 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,5 (s, 1H).

Peso molecular: 380,36

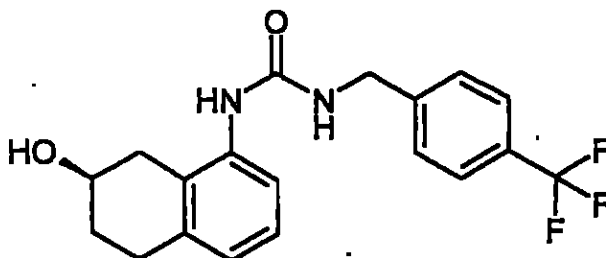
EM (M+H): 381

Clase de actividad in vitro: A

El isómero *S* se detectó por HPLC quiral (columna ChiralCel AD de 0,49 cm x 25 cm, *n*-hexano/etanol = 90/10, caudal 1,5 ml/min) a 13,2 minutos.

Ejemplo 4-4

N-[(*R*)-7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-*N'*-(4-trifluorometil-bencil)-urea



Este ejemplo se realizó de acuerdo con el procedimiento general C.

Una mezcla de éster fenílico del ácido (*R*)-7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-

naftalen-1-il)-carbámico (150,0 mg, 0,53 mmol) y 4-trifluorometil-bencilamina (92,7 mg, 0,53 mmol) en DMSO (2,0 ml) se agitó a 100°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se le añadieron acetato de etilo y agua. La fase orgánica extraída se lavó con agua y después con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se trituró con diclorometano y hexano, obteniendo *N*-{(*R*)-7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-*N'*-(4-trifluorometil-bencil)-urea (156 mg, rendimiento del 81%).

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1,58-1,59 (m, 1H), 1,85-1,86 (m, 1H), 2,33-2,85 (m, 4H), 3,91-3,92 (m, 1H), 4,39 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,84 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 7,25 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,51-7,71 (m, 6H).

Peso molecular: 364,37

EM (M+H): 366

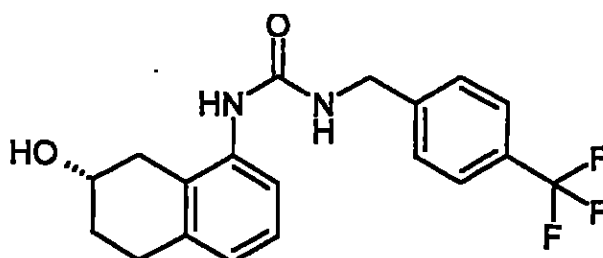
p.f.: 204,3°C

Clase de actividad in vitro: A

El isómero R se detectó por HPLC quiral (columna ChiralCel AD de 0,49 cm x 25 cm, *n*-hexano/etanol = 90/10, caudal 1,5 ml/min) a 16,2 minutos.

Ejemplo 4-5

N-{(*S*)-7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-*N'*-(4-trifluorometil-bencil)-urea



Este ejemplo se realizó de acuerdo con el procedimiento general C.

Una mezcla de éster fenílico del ácido (S)-7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-carbámico (100,0 mg, 0,35 mmol) y 4-trifluorometil-bencilamina (16,8 mg, 0,35 mmol) en DMSO (1,5 ml) se agitó a 100°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se le añadieron acetato de etilo y agua. La fase orgánica extraída se lavó con agua y después con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se trituró con diclorometano y éter diisopropílico, obteniendo

10 *N*-{(S)-7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-*N'*-(4-trifluorometil-bencil)-urea (109 mg, rendimiento del 85%).

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1,58-1,59 (m, 1H), 1,85-1,86 (m, 1H), 2,33-2,85 (m, 4H), 3,91-3,92 (m, 1H), 4,39 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,84 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 7,25 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,51-7,71 (m, 6H).

15

Peso molecular: 364,37

EM (M+H): 366

Clase de actividad in vitro: A

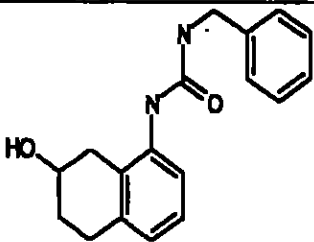
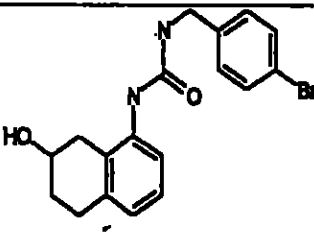
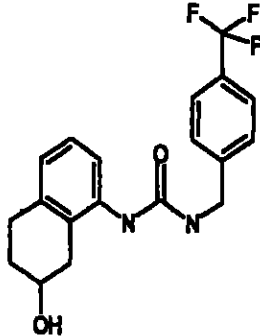
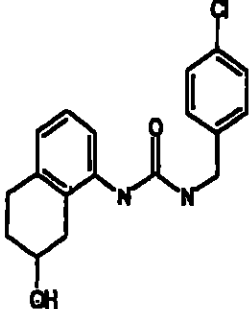
El isómero S se detectó por HPLC quiral (columna ChiralCel AD de 0,49 cm x 25 cm, *n*-hexano/etanol = 90/10, caudal 1,5 ml/min) a 11,7 minutos.

20

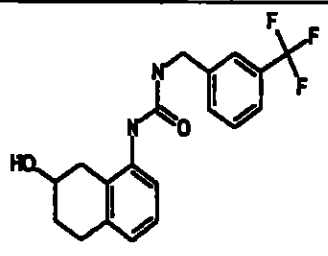
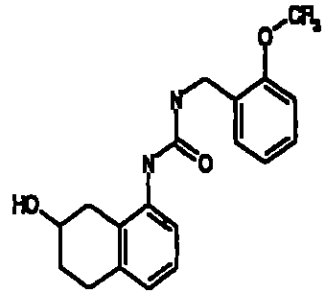
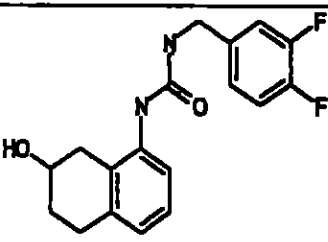
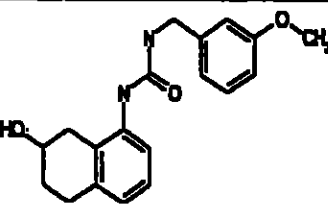
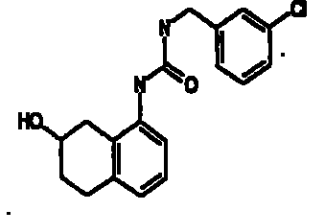
En un procedimiento similar de acuerdo con los Ejemplos 4-1, 4-2, 4-3,

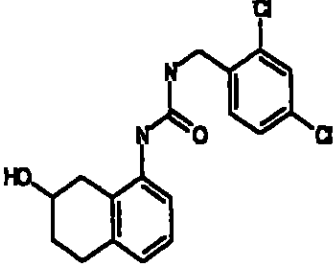
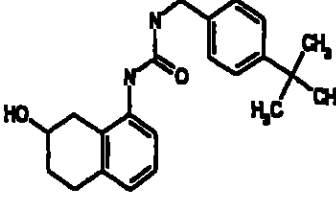
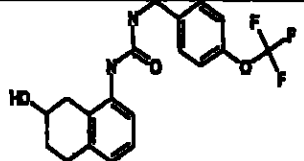
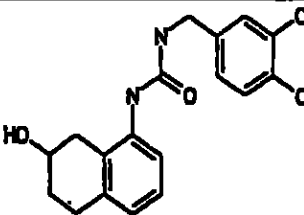
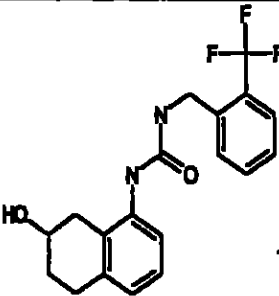
4-4 y 4-5 anteriores, se sintetizaron los compuestos de los Ejemplos 4-6 a 4-54.

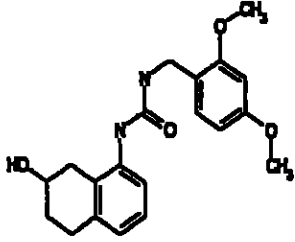
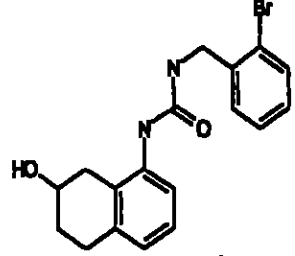
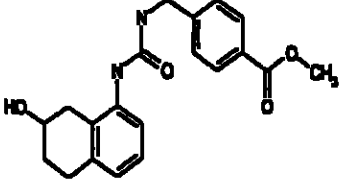
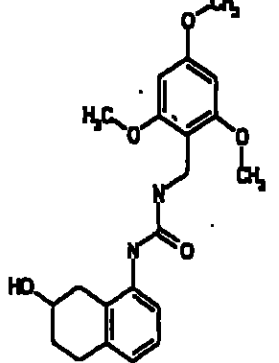
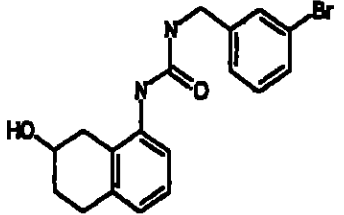
Tabla 2

Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	PM	EM (M+H)	P.F.	clase de actividad
4- 6		296,3723	297	198-200	B
4- 7		375,26833	376	220,5-222	A
4- 8		364,37068	365	186-187	A
4- 9		330,81733	331	235 Z	A

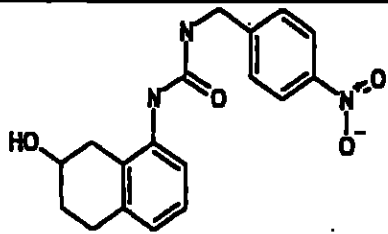
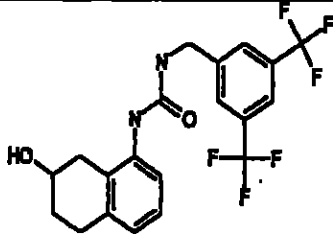
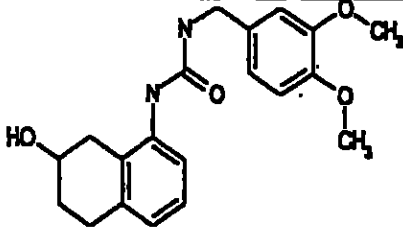
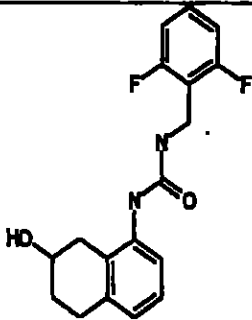
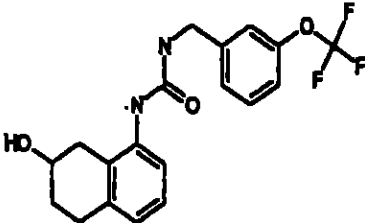
142

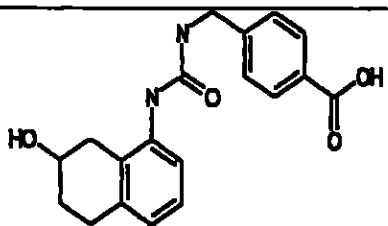
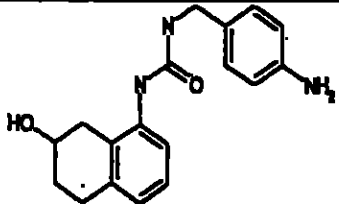
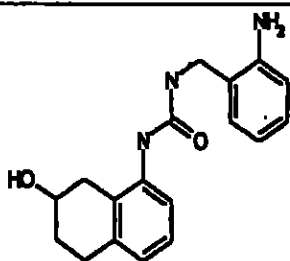
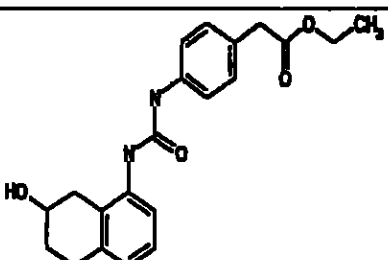
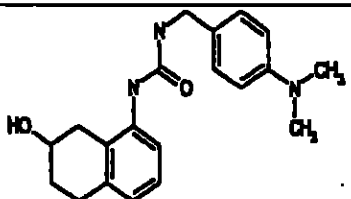
Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	PM	EM (M+H)	P.F.	clase de actividad
4- 10		384,37068	365	169,9	A
4- 11		326,39879	327	196	B
4- 12		332,35316	333	193,4	A
4- 13		326,39879	327	171,3	B
4- 14		330,81733	331	188,7	A

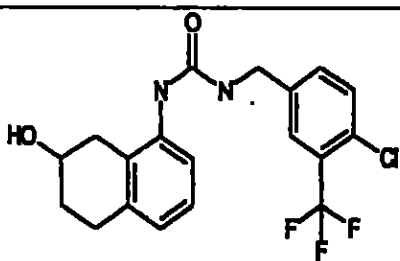
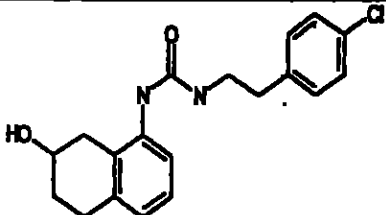
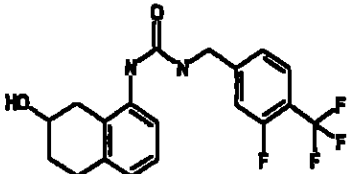
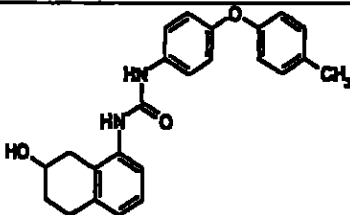
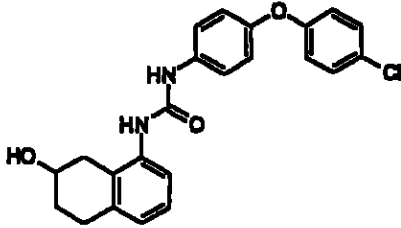
Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	PM	EM (M+H)	P.F.	clase de actividad
4- 15		365,26236	366	212,7	A
4- 16		352,48068	353	199,9	A
4- 17		380,37008	381	213	A
4- 18		365,26236	366	201,4	A
4- 19		364,37088	365	218,6	A

Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	PM	EM (M+H)	P.F.	clase de actividad
4- 20		356,42528	357	212	B
4- 21		375,26833	376	206,4	A
4- 22		354,40934	355	210,9	A
4- 23		386,45177	387	175,4	C
4- 24		375,26833	376	164,2	A

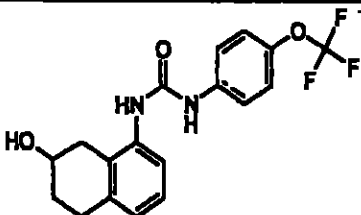
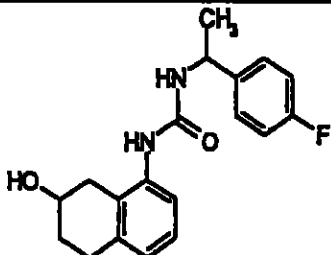
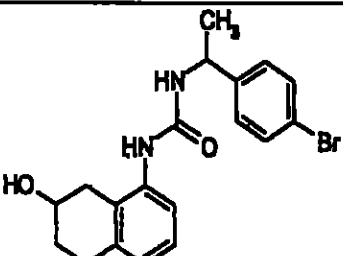
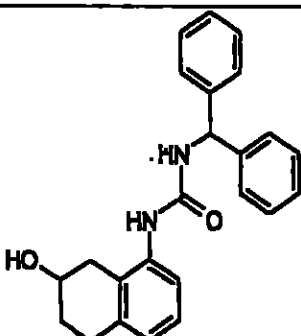
245

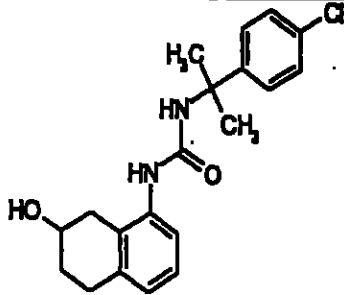
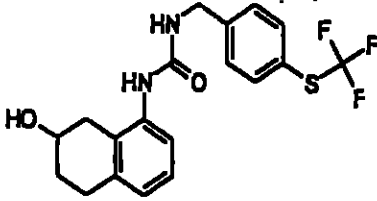
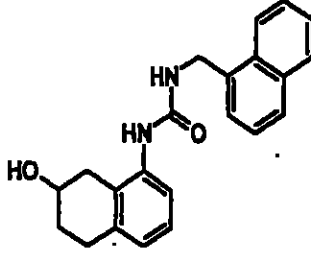
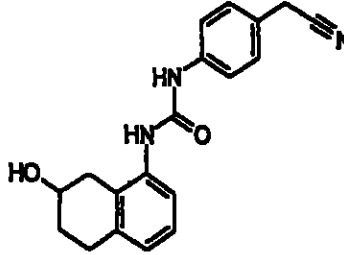
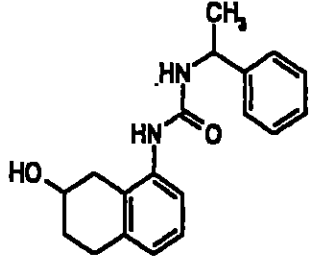
Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	PM	EM (M+H)	P.F.	clase de actividad
4- 25		341,36983	342	216,3	A
4- 26		432,36906	433	200,3	A
4- 27		356,42528	357	219,7	C
4- 28		332,35316	333	140,2	C
4- 29		380,37008	381	149	A

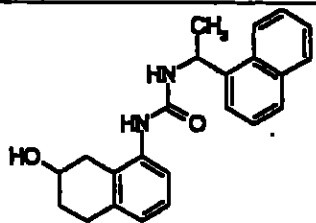
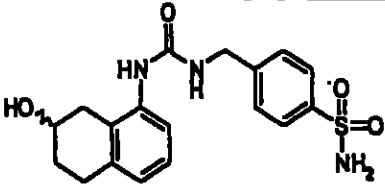
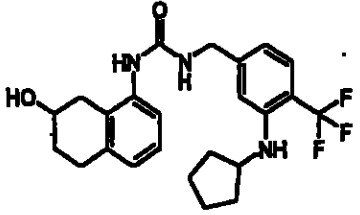
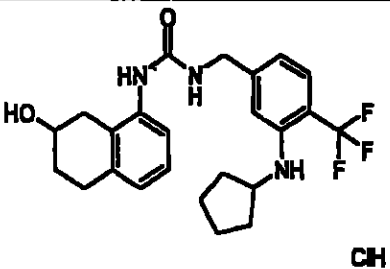
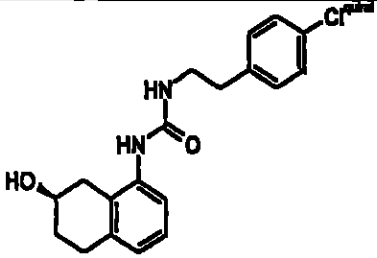
Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	PM	EM (M+H)	P.F.	clase de actividad
4- 30		340,38225	341	278,5	C
4- 31		311,38697	312	223	C
4- 32		311,38697	312	132,5	C
4- 33		368,43643	369	209,5	B
4- 34		339,44115	340	197,7- 199,5	A

Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	PM	EM (M+H)	P.F.	clase de actividad
4- 35		398,81571	399	185,5	A
4- 36		344,84442	345	>200	A
4- 37		382,36111	383	174	A
4- 38		388,47048	389	181-183	A
4- 39		408,88842	409	199-201	A

✓ 18

Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	PM	EM (M+H)	P.F.	clase de actividad
4- 40		366,34299	367	198-200	A
4- 41		328,38982	329	163-164	B
4- 42		389,29542	389- 391	174	A
4- 43		372,47108	373	205-206	C

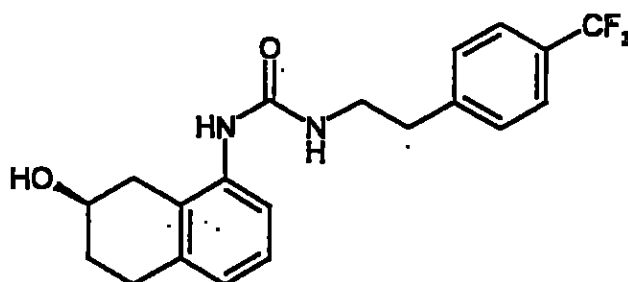
Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	PM	EM (M+H)	P.F.	clase de actividad
4- 44		358,87151	359	140-141	B
4- 45		396,43468	397	209,1	A
4- 46		346,43284	347	221,1	A
4- 47		321,38218	322	147 descomp.	B
4- 48		310,39939	311	169,6	B

Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	PM	EM (M+H)	P.F.	clase de actividad
4- 49		360,45993	361	137,4	A
4- 50		375,44977	376	>200 descomp.	C
4- 51		447,50488	448	159	A
4- 52		483,96583	448	83	A
4- 53		344,84442	345	173,9	A

Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	PM	EM (M+H)	P.F.	clase de actividad
4- 54		344,84442	345	159,3	A

Ejemplo 4-48

N-[(7R)-7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil]-N'-{2-(4-trifluorometil)fenil}etil}urea



5

Este ejemplo se realizó de acuerdo con el procedimiento general C.

Una mezcla de éster fenílico del ácido 7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-carbámico (100,0 mg, 0,35 mmol) y 2-(4-trifluorometil-fenil)etilamina (66,7 mg, 0,35 mmol) en DMSO (1,0 ml) se agitó a 60°C durante
 10 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El material bruto se agitó con éter dietílico y el precipitado se filtró y se secó al vacío, dando *N-[(7R)-7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil]-N'-{2-(4-trifluorometil)fenil}etil}urea* (125 mg, rendimiento

del 94%).

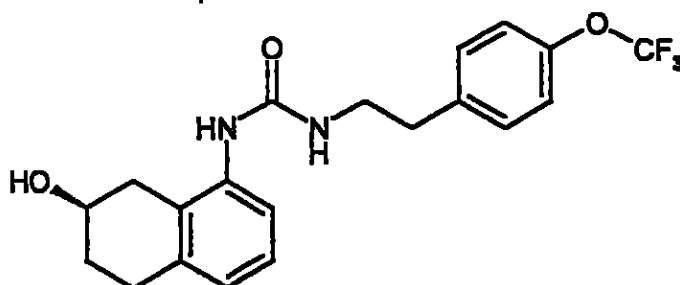
^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,45-1,68 (m, 1H), 1,78-1,93 (m, 1H), 2,29 (dd, 1H), 2,65-2,93 (m, 5H), 3,39 (dt, 2H), 3,80-4,00 (m, 1H), 4,88 (d, 1H), 6,57 (t, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,42-7,75 (m, 6H).

5 **Peso molecular:** 378,39

EM (M+H): 379

Ejemplo 4-49

***N*-[*(7R)*-7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil]-*N'*-{2-[4-(trifluorometoxi)fenil]-etil}urea**



10

Este ejemplo se realizó de acuerdo con el procedimiento general C.

Una mezcla de éster fenólico del ácido 7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-carbámico (100 mg, 0,35 mmol) y 2-(4-trifluorometoxi-fenil)etilamina (72,4 mg, 0,35 mmol) en DMSO (1,0 ml) se agitó a 60°C durante
15 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad. El material bruto se agitó con éter dietílico y el precipitado se filtró y se secó al vacío, dando *N*-[*(7R)*-7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil]-*N'*-{2-[4-(trifluorometoxi)fenil]-etil}urea (109 mg,
20 rendimiento del 79%).

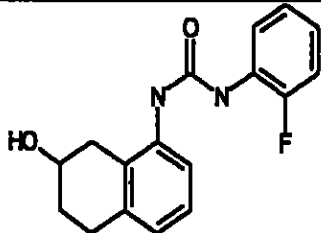
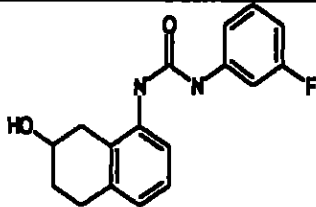
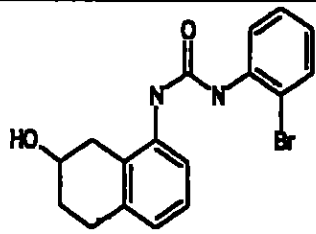
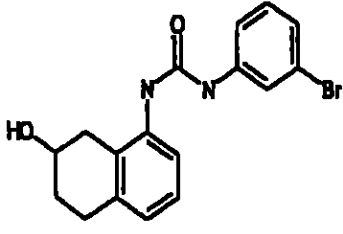
^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,50-1,65 (m, 1H), 1,80-1,91 (m, 1H), 2,30 (dd,

1H), 2,60-2,88 (m, 5H), 3,34 (dt, 2H), 3,85-3,97 (m, 1H), 4,81 (d, 1H), 6,55 (t, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,59 (d, 1H).

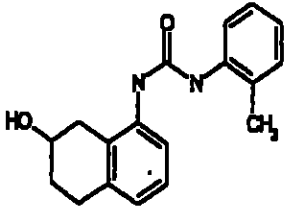
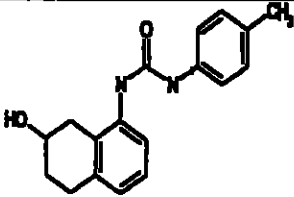
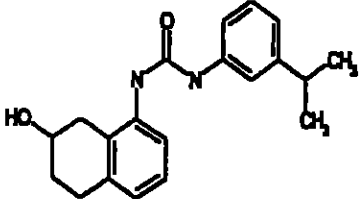
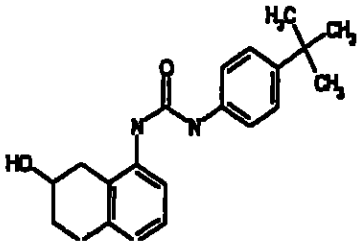
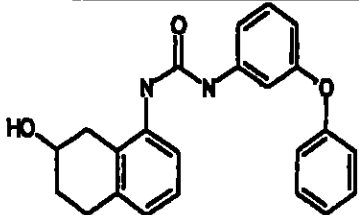
Peso molecular: 394,39

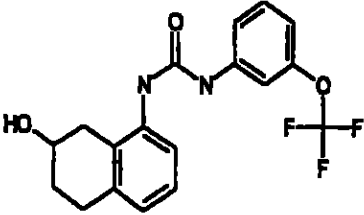
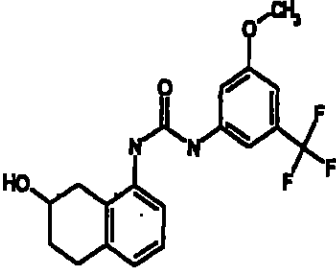
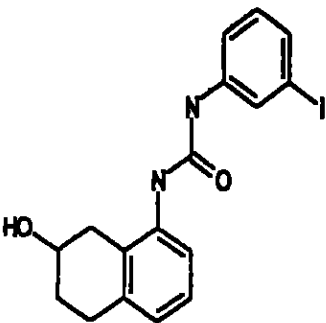
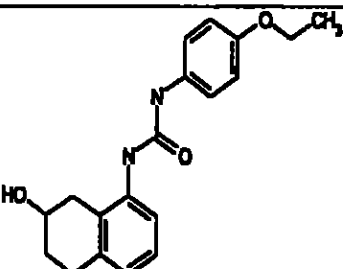
5 EM (M+H): 395

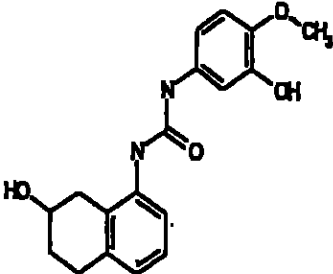
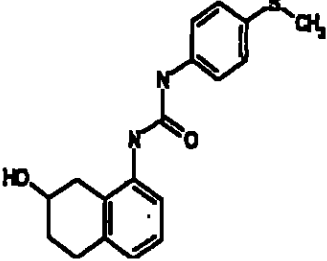
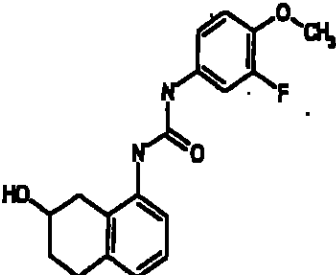
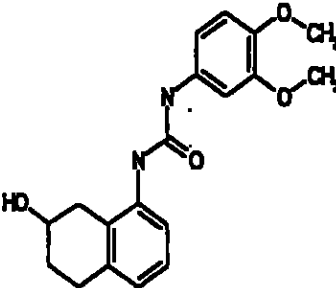
Tabla 3

Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	PM	EM (M+H)	P.F.	clase de actividad
5-2		300,336	301		C
5-3		300,336	301	204-205	B
5-4		361,241	362	196-197	B
5-5		361,241	362		A

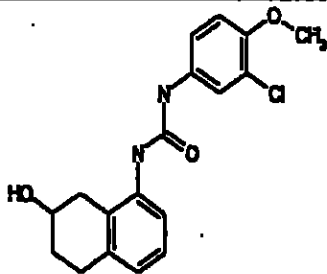
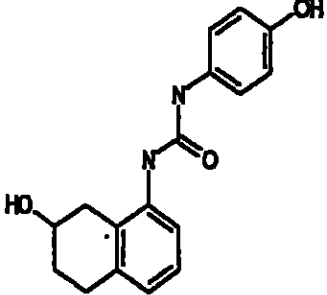
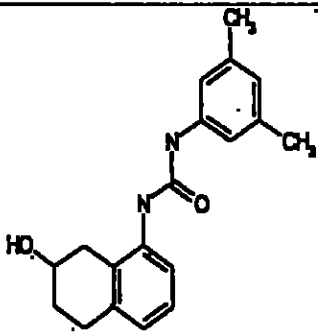
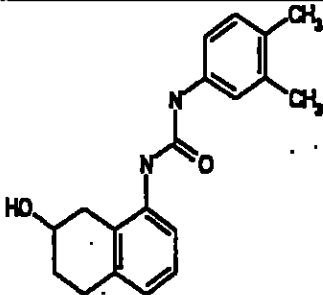
JY

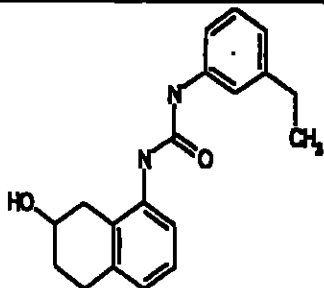
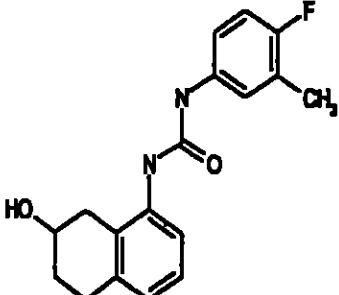
Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	PM	EM (M+H)	P.F.	clase de actividad
5-6		296,372	297	223	C
5-7		296,372	297		B
5-8		324,428	325		A
5-9		338,454	339		A
5-10		374,443	375	194-195	A

Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	PM	EM (M+H)	P.F.	clase de actividad
5-11		366,343	367	203-204	A
5-12		380,37	381		A
5-13		408,242	409	226-228	A
5-14		326,399	327	>192Z	A

Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	PM	EM (M+H)	P.F.	clase de actividad
5-15		328,371	329	>822	C
5-16		328,436	329	>1862	B
5-17		330,362	331	>1852	A
5-18		342,398	343	203-212	B

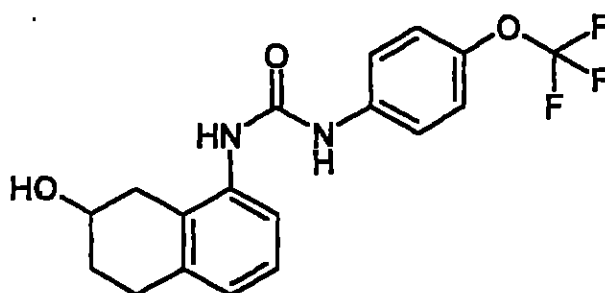
57

Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	PM	EM (M+H)	P.F.	clase de actividad
5-19		346,817	347	>200Z	A
5-20		298,345	299	>202Z	C
5-21		310,399	311	>223Z	A
5-22		310,399	311	>197Z	A

Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	PM	EM (M+H)	P.F.	clase de actividad
5-23		310,399	311	>1422	A
5-24		314,363	315	>1972	A

Ejemplo 5-1

***N*-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-*N'*-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea**



5 Este ejemplo se realizó de acuerdo con el procedimiento general E.

Una mezcla de 8-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ol (32,6 mg, 0,20 mmol) y éster fenílico del ácido (4-trifluorometoxi-fenil)-carbámico (59,5 mg, 0,20 mmol) en DMSO (1,0 ml) se agitó a 100°C durante 1,5 horas. La mezcla

se concentró a presión reducida y después se purificó por HPLC preparatoria, obteniendo *N*-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-*N'*-(4-trifluorometoxifenil)-urea (15,5 mg, rendimiento del 21%).

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1,61 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 3,96 (m, 1H), 4,88 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 9,24 (s, 1H).

Peso molecular: 366,34

EM (M+H): 367

10 p.f.: 198-200°C

Clase de actividad in vitro: A

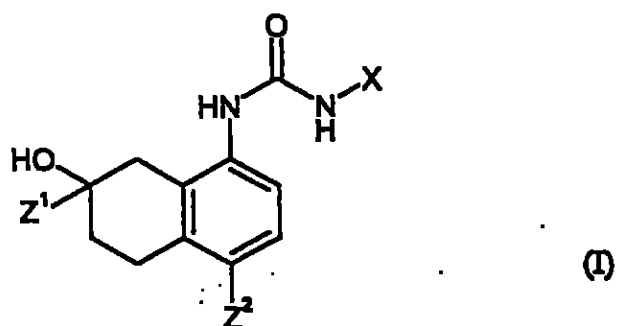
En un procedimiento similar de acuerdo con el Ejemplo 5-1 anterior, se sintetizaron los compuestos de los Ejemplos 5-2 a 5-24.

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

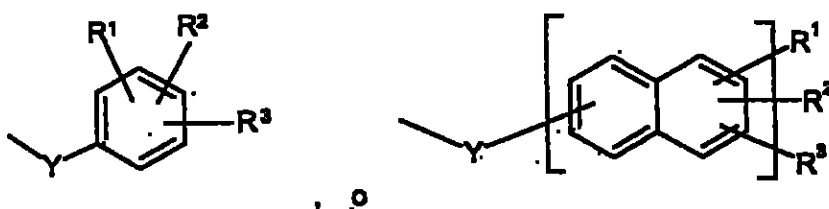
5

1. Un derivado hidroxí-tetrahidro-naftalenilurea de fórmula (I), sus formas tautoméricas o estereoisoméricas, o una sal del mismo



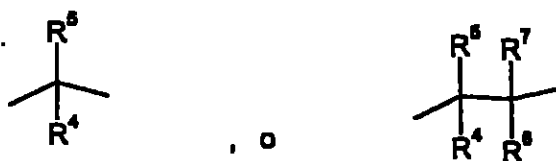
donde

- 10 X representa alquilo C₁₋₈,



en la que

Y representa un enlace directo,



15

R¹, R² y R³ representan independientemente hidrógeno, halógeno,

5 hidroxi, nitro, carboxi, amino, alquilamino C₁₋₈, di(alquil C₁₋₈)-amino, cicloalquil C₃₋₈-amino, alcoxi C₁₋₈-carbonilo, fenilo, bencilo, sulfonamida, alcanolfo C₁₋₈, alcanoil C₁₋₈-amino, carbamolfo, alquil C₁₋₈-carbamolfo, ciano, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con ciano, alcoxi C₁₋₈-carbonilo o mono-, di- o tri-halógeno, alcoxi C₁₋₈ opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno, fenoxi opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C₁₋₈, o alquil C₁₋₈-tio opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;

R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₈ o fenilo;

Z¹ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₈; y

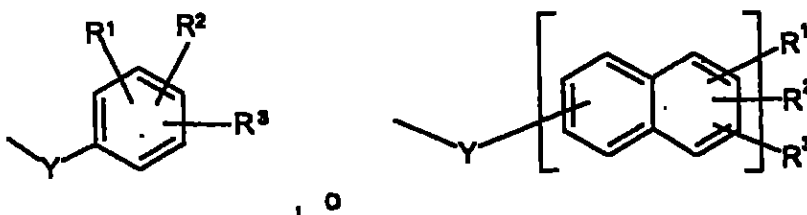
Z² representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₈.

15

2. El derivado de hidroxi-tetrahidro-naftalenilurea de fórmula (I), su forma tautomérica y estereoisomérica, o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1,

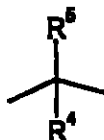
donde

20 X representa



donde

Y representa un enlace directo, o

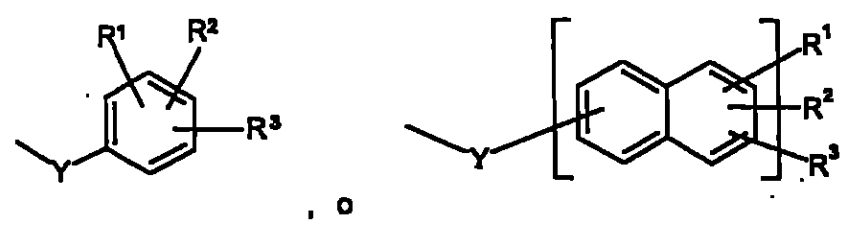


5 R¹, R² y R³ representan independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, carboxilo, amino, alquil C₁₋₆-amino, di(alquil C₁₋₆)-amino, cicloalquil C₃₋₆-amino, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, fenilo, bencilo, sulfonamida, alcanolio C₁₋₆, alcanoil C₁₋₆-amino, carbamolio, alquil C₁₋₆-carbamolio, ciano, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano, alcoxi C₁₋₆-carbonilo o mono-, di- o tri-halógeno, alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno, fenoxi opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C₁₋₆, o alquil C₁₋₆-tio opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;

10 R⁴ y R⁵ representan independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
15 y
cada uno de Z¹ y Z² representa hidrógeno.

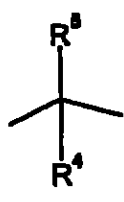
3. El derivado de hidroxil-tetrahidro-naftalenilurea de fórmula (I), su forma tautomérica y estereoisomérica, o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1,
20 donde

X representa



donde

Y representa un enlace directo o



5

R¹, R² y R³ representan independientemente hidrógeno, halógeno, di(alquil C₁₋₈)-amino, cicloalquil C₃₋₈-amino, alcoxi C₁₋₈-carbonilo, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con ciano, alcoxi C₁₋₈-carbonilo o mono-, di- o tri-halógeno, alcoxi C₁₋₈ opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno, fenoxi opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C₁₋₈, o alquil C₁₋₈-tio opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;

10

cada uno de R⁴ y R⁵ representa hidrógeno; y

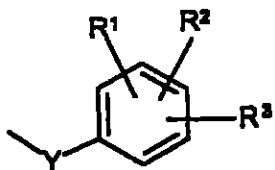
cada uno de Z¹ y Z² representa hidrógeno.

15

4. El derivado de hidroxí-tetrahidro-naftalenilurea de fórmula (I), su forma tautomérica y estereoisomérica, o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1,

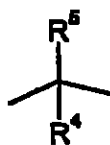
donde

X representa



donde

5 Y representa un enlace directo o



donde

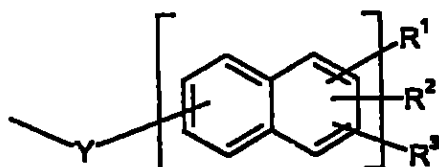
R¹ y R² representan independientemente hidrógeno, cloro, bromo, fluoro, ciclopentilamino, trifluorometilo o trifluorometoxi;

10 cada uno de R³, R⁴ y R⁵ representa hidrógeno; y
cada uno de Z¹ y Z² representa hidrógeno.

5. El derivado de hidroxí-tetrahidro-naftalenilurea de fórmula (I), su forma tautomérica y estereoisomérica, o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1,

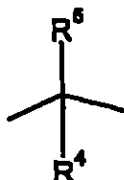
donde

X representa



donde

Y representa un enlace directo o



5

donde

R^1 y R^2 representan independientemente hidrógeno, cloro, bromo, fluoro, ciclopentilamino, trifluorometilo o trifluorometoxi;

cada uno de R^3 , R^4 y R^5 representa hidrógeno; y

cada uno de Z^1 y Z^2 representa hidrógeno.

10

6. Un derivado de hidroxitetrahidro-naftalenilurea de fórmula (I), su forma tautomérica y estereoisomérica, o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho derivado de hidroxitetrahidro-naftalenilurea de fórmula (I) se selecciona entre el grupo compuesto por:

15 *N*-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-*N'*-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)urea;

N-(3-clorofenil)-*N'*-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)urea;

N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)-*N'*-[3-(trifluorometil)fenil]urea;

N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)-*N'*-[4-(trifluorometil)fenil]urea;

3-([(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)amino]carbonil)amino)benzoato de

20 etilo;

- N*-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)-*N'*-(1-naftil)urea;
N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)-*N'*-(2-naftil)urea;
N-(3,4-diclorofenil)-*N'*-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)urea;
N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)-*N'*-(4-isopropilfenil)urea;
5 *N*-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)-*N'*-(4-fenoxifenil)urea;
N-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-*N'*-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)urea;
N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)-*N'*-fenilurea;
N-(4-clorofenil)-*N'*-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)urea;
N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)-*N'*-[2-(trifluorometil)fenil]urea;
10 *N*-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)-*N'*-[4-(trifluorometil)fenil]urea;
N-(3,4-diclorofenil)-*N'*-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)urea;
N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)-*N'*-[4-(trifluorometoxi)fenil]urea;
N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)-*N'*-[4-(trifluorometoxi)bencil]urea;
N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)-*N'*-(2,4,6-trimetoxibencil)urea;
15 *N*-(2,6-difluorobencil)-*N'*-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)urea;
N-[7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil]-*N'*-[4-(trifluorometil)bencil]urea;
N-[7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil]-*N'*-[4-(trifluorometil)bencil]urea;
N-[2-(4-clorofenil)etil]-*N'*-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)urea; y
N-[3-fluoro-4-(trifluorometil)bencil]-*N'*-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-
20 naftalenil)urea.

7. Un derivado de hidroxi-tetrahidro-naftalenilurea de fórmula (I), donde dicho derivado de hidroxi-tetrahidro-naftalenilurea de fórmula (I) se selecciona entre el grupo compuesto por:

- 25 *N*-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-*N'*-[(7*S*)-7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-

naftalenil]urea;

N-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-*N'*-[(7*R*)-7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-

naftalenil]urea;

N-[(7*R*)-7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil]-*N'*-[4-(trifluorometil)bencil]urea;

5 *N*-[(7*S*)-7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil]-*N'*-[4-(trifluorometil)bencil]urea;

N-[(7*R*)-7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil]-*N'*-[4-(trifluorometoxi)-

bencil]urea;

N-[(7*S*)-7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil]-*N'*-[4-(trifluorometoxi)-

bencil]urea;

10

8. Un medicamento que comprende el derivado de hidroxi-tetrahidro-naftalenilurea de fórmula (I), su forma tautomérica o estereoisomérica, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 en forma de un ingrediente activo.

15

9. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

10. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 8, donde dicho
20 derivado de hidroxi-tetrahidro-naftalenilurea de fórmula (I), su forma tautomérica o estereoisomérica, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo es un antagonista de VR1.

11. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 8 para el tratamiento
25 y/o prevención de un trastorno o enfermedad urológica.

12. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 11, donde dicho trastorno o enfermedad urológica es incontinencia urinaria de urgencia o vejiga hiperactiva.

5

13. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 8 para el tratamiento y/o prevención del dolor.

14. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 13, donde dicho dolor
10 es dolor crónico, dolor neuropático, dolor postoperatorio o dolor por artritis reumatoide.

15. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 8 para el tratamiento y/o prevención de un trastorno o enfermedad relacionado con el dolor.

15

16. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 15, donde dicho trastorno o enfermedad con relación al dolor es neuralgia, neuropatías, algesia, lesión nerviosa, isquemia, neurodegeneración o apoplejía.

20 17. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 8 para el tratamiento y/o prevención de un trastorno o enfermedad inflamatoria.

18. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 17, donde dicho trastorno o enfermedad inflamatoria es asma o COPD.

25

19. Uso de compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de un trastorno o enfermedad urológica.
- 5 20. Uso de compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención del dolor.
21. Uso de compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de un
- 10 trastorno o enfermedad inflamatoria.
22. Procedimiento para controlar un trastorno o enfermedad urológica en seres humanos y animales mediante la administración de una cantidad eficaz como antagonista de VR1 de al menos un compuesto de acuerdo con la
- 15 reivindicación 1.
23. Procedimiento para controlar el dolor en seres humanos y animales mediante la administración de una cantidad eficaz como antagonista de VR1 de al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.
- 20
24. Procedimiento para controlar un trastorno o enfermedad inflamatoria en seres humanos y animales mediante la administración de una cantidad eficaz como antagonista de VR1 de al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference RCK 22-WO Lin	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP 03/ 04395	International filing date (day/month/year) 28/04/2003	Priority date (day/month/year) 08/05/2002
International Patent Classification (IPC)-or national classification and IPC C07C275/32		
Applicant BAYER Healthcare AG et al		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 30/10/2003	Date of completion of this report 12/11/2003
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands Tel.: (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer VERHULST W Tel. (+49-89) 2399 2828



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No PCT/ EP 03/ 04395

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the independent claims, which have been the subject of an international search report, meets the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

172

Referencia del expediente del agente o solicitante RCK 22 - WO LIN	PARA ACTUACIONES ADICIONALES	Ver notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar (Formato PCT/IPEA416)
Solicitud Internacional No. PCT/EP03/04395	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 28 de abril de 2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 08 de mayo de 2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional a IPC C07C 275/32		
Solicitante BAYER HealthCare AG et al.		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Administración encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante en concordancia con el artículo 36.

2. Este **INFORME** consta de una total de 2 incluyendo la portada

☐ Este informe también se acompaña de **ANEXOS**, esto es documentos de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidos y que son la base de este Informe y/o documentos que contienen rectificaciones realizadas ante esta Administración (Ver Regla 70.16 y Sección 807 de las Instrucciones Administrativas según el PCT)

Estos anexos constan de un total de hojas.

3. Este Informe contiene indicaciones relativas a los siguientes aspectos:

I ☒ Fundamentos del Informe

II ☐ Prioridad

III ☒ No se establece concepto relativo a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

IV ☐ Carencia de unidad de la invención

V ☒ Declaración razonada según el artículo 35(2), en relación con la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones que soportan dicha declaración

VI ☐ Ciertos documentos citados

VII ☐ Ciertos defectos de la solicitud internacional

VIII ☐ Ciertas observaciones respecto a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 30 de octubre de 2003	Fecha de terminación de este reporte 12 de noviembre de 2003
Nombre y dirección de correo de la autoridad encargada del examen preliminar Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands Tel.: (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario Autorizado VERHULST W Teléfono No. (+49-89) 2399 2828

Formato PCT/IPEA409 (portada) P20476 (OCTUBRE 2002)

123

I. Base del informe

La base para el informe de examen preliminar internacional es la solicitud como se presentó originalmente.

III. No establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.

La pregunta de si la invención reivindicada parece tener novedad, nivel inventivo, o que tenga aplicabilidad industrial no ha sido objeto del examen preliminar internacional con respecto a las reivindicaciones que no han sido buscadas (artículo 17(2)(a) o (3) y la Regla 66.1 (e) del PCT; ver también informe de búsqueda internacional).

V. Declaración motivada según LA Regal 66.2(a)(II) en cuanto a la novedad, el nivel inventivo y la aplicación Industrial

Al alcance que se ha llevado a cabo el examen preliminar internacional (ver ítem III arriba), se resalta lo siguiente:

A la luz de los documentos citados en el informe de búsqueda internacional, se considera que la invención como se define en las Reivindicaciones independientes, las cuales han sido el objeto de un informe de búsqueda internacional, cumplen con el criterio mencionado en el artículo 33(1) del PCT, es decir, parece tener novedad, tener nivel inventivo y tener aplicabilidad industrial.

174

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 18.04.2003 10:36:21 AM

RCK 22-WO

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.01.2003)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	European Patent Office (EPO) (RO/EP)
0-7	Applicant's or agent's file reference	RCK 22-WO
I	Title of invention	HYDROXY TETRAHYDRO-NAPHTHALENYLUREA DERIVATIVES
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
II-5	Address:	D-51368 Leverkusen Germany
II-6	State of nationality	DE
II-7	State of residence	DE
II-8	Telephone No.	0214/30 71166
II-9	Facsimile No.	0214/30 53482
III-1	Applicant and/or Inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	~~YURA, Takeshi~~ YURA, Takeshi
III-1-5	Address:	~~4-8-1, Suzaku~~ 3-11-6-101, Kirigakka ~~Nara-shi, Nara 631-0806~~ Handa-shi Japan Aichi-ken, 475-0928
III-1-6	State of nationality	JP
III-1-7	State of residence	JP

PCT REQUEST

2/8

RCK 22-WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 16.04.2003 10:36:21 AM

III-2	Applicant and/or Inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	MOGI, Muneto 63-23-208, Nishikitsuji-cho
III-2-5	Address:	~~5-10-57-102, Daianji~~ Nara-shi, Nara-ken, 630-8325 ~~Nara-shi, Nara 630-8133~~
III-2-6	State of nationality	Japan
III-2-7	State of residence	JP
III-3	Applicant and/or Inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	URBAHNS, Klaus MARTENSTORGET 8
III-3-5	Address:	~~6-3-1-301, Kusugooka-cho, Nada-ku~~ 22351 Lund ~~Kobe-shi, Hyogo 657-0024~~ Schweden Japan
III-3-6	State of nationality	DE
III-3-7	State of residence	JP
III-4	Applicant and/or Inventor	
III-4-1	This person is:	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	FUJISHIMA, Hiroshi
III-4-5	Address:	3-23-25, Sakyo, Nara-shi, Nara 631-0801
III-4-6	State of nationality	Japan
III-4-7	State of residence	JP
III-5	Applicant and/or Inventor	
III-5-1	This person is:	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	MASUDA, Tsutomu #180-5 TERAMACHI
III-5-5	Address:	~~3-15-6-6A, Jingu~~ Aichi-ken, 475-0844 ~~Nara-shi, Nara 631-0804~~
III-5-6	State of nationality	Japan
III-5-7	State of residence	JP
III-6	Applicant and/or Inventor	
III-6-1	This person is:	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	MORIWAKI, Toshiya
III-6-5	Address:	2-25-4, Kitayamato Ikoma-shi, Nara 630-0121
III-6-6	State of nationality	Japan
III-6-7	State of residence	JP

176

PCT REQUEST

RCK 22-WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 18.04.2003 10:38:21 AM

III-7	Applicant and/or inventor	
III-7-1	This person is:	applicant and inventor
III-7-2	Applicant for	US only
III-7-4	Name (LAST, First)	YOSHIDA, Nagahiro
III-7-5	Address:	5-18-15, Saganakadai, Kizu-cho Soraku-gun, Kyoto 619-0223 Japan
III-7-6	State of nationality	JP
III-7-7	State of residence	JP
III-8	Applicant and/or inventor	
III-8-1	This person is:	applicant and inventor
III-8-2	Applicant for	US only
III-8-4	Name (LAST, First)	KOKUBO, Toshio
III-8-5	Address:	3-15-18B, Jingu Nara-shi, Nara 631-0804 Japan
III-8-6	State of nationality	JP
III-8-7	State of residence	JP
III-9	Applicant and/or inventor	
III-9-1	This person is:	applicant and inventor
III-9-2	Applicant for	US only
III-9-4	Name (LAST, First)	SHIROO, Masahiro
III-9-5	Address:	~~1-3-17, Shikanedai-Minami~~ ~~Ikoma-shi, Nara 630-0113~~ ~~Japan~~ 20 Lady Jermyn Way Tereisham Cambridge CB1 5BE UK
III-9-6	State of nationality	JP
III-9-7	State of residence	JP
III-10	Applicant and/or inventor	
III-10-1	This person is:	applicant and inventor
III-10-2	Applicant for	US only
III-10-4	Name (LAST, First)	TAJIMI, Masaomi
III-10-5	Address:	~~1-8-7 Sakuragaoka, Seika-cho~~ ~~Soraku-gun, Kyoto 619-0232~~ ~~Japan~~ 762 Kyokubudai Chita-shi Aichi-ken 478-0044
III-10-6	State of nationality	JP
III-10-7	State of residence	JP
III-11	Applicant and/or inventor	
III-11-1	This person is:	applicant and inventor
III-11-2	Applicant for	US only
III-11-4	Name (LAST, First)	TSUKIMI, Yasuhiro
III-11-5	Address:	~~2-10-1, Kukuchi~~ ~~Amagasaki-shi, Hyogo 661-0977~~ ~~Japan~~ 2-10-6 Shimosakabe Amagasaki-shi Hyogo-ken 661-0975
III-11-6	State of nationality	JP
III-11-7	State of residence	JP

PCT REQUEST

4/8

RCK 22-WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 16.04.2003 10:36:21 AM

III-12	Applicant and/or inventor	
III-12-1	This person is:	applicant and inventor
III-12-2	Applicant for	US only
III-12-4	Name (LAST, First)	YAMAMOTO, Noriyuki 2-1-11-1001 Nagatanaka
III-12-5	Address:	~~6-6-1-3-404, Jingu~~ Higashiosaka-shi Nara-shi, Nara 631-0804 Osaka-fu 577-0013
III-12-6	State of nationality	Japan
III-12-7	State of residence	JP
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	common representative
IV-1-1	Name	BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
IV-1-2	Address:	D-51368 Leverkusen Germany
IV-1-3	Telephone No.	0214/30 71166
IV-1-4	Facsimile No.	0214/30 53482
V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-3	National Patent (States which have become party to the PCT after the issuance of this version of EASY)	And all countries which acceded to the PCT on the date of filing.

PCT REQUEST

5/8

RCK 22-WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 16.04.2003 10:38:21 AM

V-5	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	08 May 2002 (08.05.2002)
VI-1-2	Number	0210512.0
VI-1-3	Country	GB
VI-2	Priority claim of earlier national application	
VI-2-1	Filing date	21 November 2002 (21.11.2002)
VI-2-2	Number	0227262.3
VI-2-3	Country	GB
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)
VIII	Declarations	Number of declarations
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	1
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-

179

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name:	in relation to this international application BAYER AKTIENGESELLSCHAFT is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1 (ii)		BAYER YAKUHIN, LTD. is entitled as employer of the inventor, YURA, Takeshi
VIII-2-1 (ii)		BAYER YAKUHIN, LTD. is entitled as employer of the inventor, MOGI, Muneto
VIII-2-1 (ii)		BAYER YAKUHIN, LTD. is entitled as employer of the inventor, URBAHNS, Klaus
VIII-2-1 (ii)		BAYER YAKUHIN, LTD. is entitled as employer of the inventor, FUJISHIMA, Hiroshi
VIII-2-1 (ii)		BAYER YAKUHIN, LTD. is entitled as employer of the inventor, MASUDA, Tsutomu
VIII-2-1 (ii)		BAYER YAKUHIN, LTD. is entitled as employer of the inventor, MORIWAKI, Toshiya
VIII-2-1 (ii)		BAYER YAKUHIN, LTD. is entitled as employer of the inventor, YOSHIDA, Nagahiro
VIII-2-1 (ii)		BAYER YAKUHIN, LTD. is entitled as employer of the inventor, KOKUBO, Toshio
VIII-2-1 (ii)		BAYER YAKUHIN, LTD. is entitled as employer of the inventor, SHIROO, Masahiro
VIII-2-1 (ii)		BAYER YAKUHIN, LTD. is entitled as employer of the inventor, TAJIMI, Masao
VIII-2-1 (ii)		BAYER YAKUHIN, LTD. is entitled as employer of the inventor, TSUKIMI, Yasuhiro
VIII-2-1 (ii)		BAYER YAKUHIN, LTD. is entitled as employer of the inventor, YAMAMOTO, Noriyuki

180

PCT REQUEST

RCK 22-WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 16.04.2003 10:36:21 AM

VIII-2-1 (m)		an agreement between BAYER AKTIENGESELLSCHAFT and BAYER YAKUHIN, LTD., dated 01 January 1996 (01.01.1996)
VIII-2-1 (b)	This declaration is made for the purposes of:	all designations except the designation of the United States of America

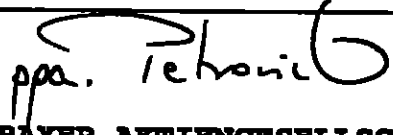
181

8/8

PCT REQUEST

RCK 22-WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 16.04.2003 10:36:21 AM

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	8	-
IX-2	Description	86	-
IX-3	Claims	10	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	105	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-9	Original separate power of attorney		-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1, VI-2	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the International application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	 i.v. Dr. Angela Linhart	
X-1-1	Name (LAST, First)	BAYER AKTIENGESELLSCHAFT	

ppa. Dr. Wolfgang Petrovicki, i.v. Dr. Angela Linhart
FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported International application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported International application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

2

182

VIII-2-1	Declaración: Autorización para solicitar y obtener una patente Declaración con relación a la autorización del solicitante, para la fecha de presentación internacional, de solicitar y obtener una patente (reglas 4.17 ítem II y 51bis. 1 (a) (ii), para el caso, que la declaración bajo la regla 4.17 (vi) no sea apropiada: Nombre:	con relación a esta solicitud internacional BAYER AKTIENGESELLSCHAFT está autorizado para solicitar y obtener una patente en virtud de los siguiente:
VIII-2-1 (II)		BAYER YAKUHIN, LTD. está autorizado como empleador del inventor, YURA, Takeshi
VIII-2-1 (II)		BAYER YAKUHIN, LTD. está autorizado como empleador del inventor, MOGI, Muneto
VIII-2-1 (II)		BAYER YAKUHIN, LTD. está autorizado como empleador del inventor, URBAHNS, Klaus
VIII-2-1 (II)		BAYER YAKUHIN, LTD. está autorizado como empleador del inventor, FUJISHIMA, Hiroshi
VIII-2-1 (II)		BAYER YAKUHIN, LTD. está autorizado como empleador del inventor, MASUDA, Tsutomu
VIII-2-1 (II)		BAYER YAKUHIN, LTD. está autorizado como empleador del inventor, MORIWAKI, Toshiya
VIII-2-1 (II)		BAYER YAKUHIN, LTD. está autorizado como empleador del inventor, YOSHIDA, Nagahiro
VIII-2-1 (II)		BAYER YAKUHIN, LTD. está autorizado como empleador del inventor, KOKUBO, Toshio
VIII-2-1 (II)		BAYER YAKUHIN, LTD. está autorizado como empleador del inventor, SHIROO, Masahiro
VIII-2-1 (II)		BAYER YAKUHIN, LTD. está autorizado como empleador del inventor, TAJIMI, Masaomi
VIII-2-1 (II)		BAYER YAKUHIN, LTD. está autorizado como empleador del inventor, TSUKIMI, Yasuhiro
VIII-2-1 (II)		BAYER YAKUHIN, LTD. está autorizado como empleador del inventor, YAMAMOTO, Noriyuki
VIII-2-1 (II)		Un acuerdo entre BAYER AKTIENGESELLSCHAFT y BAYER YAKUHIN, LTD., de fecha 01 de enero de 1996 (01.01.1996)
VIII-2-1 (Ix)	Esta declaración se emite en vista de:	todos los estados designados (a excepción de los Estados Unidos de América)

183

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04122513 00000000
Fecha (ATD): 2004-12-06 16:37:53
Transite : 811 PCT-PATENT 379 FASE HNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2620 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO



CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
-----------------	----------	----------------

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

202

Qd 14033-841-008-1

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 8412513 60069008 Folios: 183
Fecha (RIB) 2004-12-06 16 37 53
Tramite 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	VALIDADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	(✓)
Indicacion de que se solicita la concesion de una patente	()	(✓)
Datos de Identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	(✓)
Descripcion de la invención	()	(✓)
Dibujos de ser estos pertinentes. X	()	(✓)
Comprobante de Pago de las tasas establecidas		
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicacion de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación grafica o fotografica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA	() ()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicacion de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
Representacion grafica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA	() ()

Firma Responsable *Claudia M Neva*

Fecha

2020
Bogotá D C

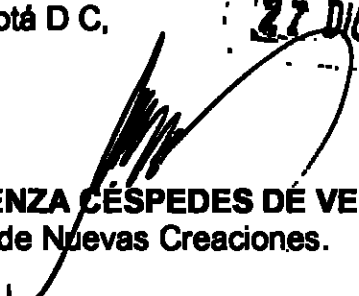
Doctor(a)
EMILIO FERRERO
Apoderado(a)
BAYER AG HEALTHCARE

REFERENCIA:	Radicación N°	04-122513
	Solicitud internacional	PCT/EP03/04395
	Fecha inicio fase nacional	2004-121-08
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1815
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase
Dado en Bogotá D C,

27 DIC. 2004


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.