



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 327 654**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/4355 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05737542 .0**

(96) Fecha de presentación : **06.04.2005**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1747221**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **31.01.2007**

(54) Título: **Antagonista de NK₁ de anillo condensado.**

(30) Prioridad: **07.04.2004 US 560343 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.11.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.11.2009

(73) Titular/es: **Schering Corporation**
2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, New Jersey 07033-0530, US

(72) Inventor/es: **Xiao, Dong;**
Palani, Anandan;
Wang, Cheng;
Tsui, Hon-Chung;
Shih, Neng-Yang y
Reichard, Gregory A.

(74) Agente: **Ungría López, Javier**

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

DESCRIPCIÓN

Antagonistas de NK₁ de anillo condensado.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos antagonistas del receptor de neuroquinina-1 (NK₁ o NK-1), a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y a métodos de tratamiento que usan tales compuestos, para tratar enfermedades y afecciones mediadas por el receptor de NK₁, incluyendo, por ejemplo, emesis, depresión, ansiedad y tos.

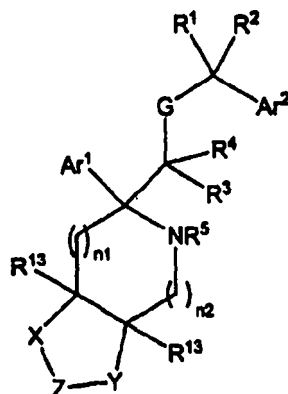
Antecedentes de la invención

Las taquiquininas son ligandos peptídicos para los receptores de neuroquinina. Los receptores de neuroquinina, tales como NK₁, NK₂ y NK₃, están implicados en una diversidad de procesos biológicos. Pueden encontrarse en el sistema nervioso y circulatorio de un mamífero, así como en tejidos periféricos. Por consiguiente, se ha estudiado la modulación de estos tipos de receptores para tratar o prevenir potencialmente diversas patologías de mamífero. Por ejemplo, se ha informado de que los receptores de NK₁ están implicados en la hiperpermeabilidad microvascular y en la secreción de moco. Los tipos representativos de antagonistas del receptor de neuroquinina y los trastornos que pueden tratarse con ellos incluyen, por ejemplo, sueño, dolor, migraña, emesis, nocicepción e inflamación; véanse, por ejemplo, los documentos U.S. 6.329.401, U.S. 5.760.018, U.S. 5.620.989, WO 95/19344, WO 94/13639, WO 94/10165, Wu *et al.*, Tetrahedron, 56, 6279-6290 (2000), Rombouts *et al.*, Tetrahedron, 59, 4721-4731 (2003) y Rogiers *et al.*, Tetrahedron, 57, 8971-8981 (2001).

Sería beneficioso proporcionar un antagonista de NK₁ que sea potente, selectivo y posea propiedades terapéuticas y farmacológicas beneficiosas y una buena estabilidad metabólica. Además, sería beneficioso proporcionar un antagonista de NK₁ que sea eficaz para tratar una diversidad de trastornos, síntomas y enfermedades fisiológicas, minimizando al mismo tiempo los efectos secundarios. Esta invención proporciona tales antagonistas de NK₁.

30 **Sumario de la invención**

En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula 1:

**Fórmula 1**

o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo,

cada uno de Ar¹ y Ar² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (R⁷)_{n7}-aril- y (R⁸)_{n8}-heteroaril-:

G se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R⁶)-, -N(C(O)R⁶)-, -N(S(O)₂R⁶)-, -N(S(O)R⁶)-, -N(C(O)OR⁶)-, -N(C(O)N(R⁶)₂)-, -N(R⁶)S(O)₂-, -S(O)₂N(R⁶)-, -N(R⁶)SO-, -S(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)O-, -OC(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)-, -C(O)N(R⁶)- y -N(R⁶)C(O)N(R⁶)-;

X es -(C(R⁶)₂)_{n3}-A-(C(R⁶)₂)_{n4}-, donde n3 y n4 pueden ser iguales o diferentes;

Y es -(C(R⁶)₂)_{n5}-B-(C(R⁶)₂)_{n6}-, donde n5 y n6 pueden ser iguales o diferentes;

A se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -C(R⁶)₂- y -N(R¹⁴)-;

ES 2 327 654 T3

B se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -C(R⁶)₂- y -N(R¹⁴)-;

cada uno de n1, n2, n3, n4, n5, n6 y n8 es independientemente un número entero de 0 a 3;

n7 es un número entero de 0 a 5;

n8 es un número entero de 1 a 3;

n9 es un número entero de 0 a 2;

n10 es un número entero de 1 a 5

Z se selecciona entre el grupo que consiste en -C(O)-, -C(S)-, -S(O)-, -S(O₂)-, -C(=NR⁶)-, -C(=NOR⁶)- y -C(=NN(R⁶)₂)-;

R¹ y R² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃ y heterocicloalquilo, donde cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo, haloalquilo, -OR⁶, haloalcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -N(R⁶)₂, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -OC(O)R⁶, -C(O)N(R⁶)₂, -N(R⁶)C(O)R⁶, -N(R⁶)C(O)OR⁶, -N(R⁶)C(O)N(R⁶)₂, -NO₂, -CN, -S(O₂)R⁶ y -S(O₂)N(R⁶)₂; o

R¹ y R², tomados junto con el carbono al que están unidos en la Fórmula 1, forman un grupo carbonilo con la condición de que G se seleccione entre el grupo que consiste en -O-, -S- y -N(R⁶)-; o

R¹ y R², tomados junto con el carbono al que están unidos en la Fórmula 1, forman un anillo cicloalquileno, donde dicho anillo cicloalquileno puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo, haloalquilo, -OR⁶, haloalcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -N(R⁶)₂, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -OC(O)R⁶, -C(O)N(R⁶)₂, -N(R⁶)C(O)R⁶, -N(R⁶)C(O)OR⁶, -N(R⁶)C(O)N(R⁶)₂, -NO₂, -CN, -S(O₂)R⁶ y -S(O₂)N(R⁶)₂;

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, donde cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo, haloalquilo, -OR⁶, haloalcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -N(R⁶)₂, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -OC(O)R⁶, -C(O)N(R⁶)₂, -N(R⁶)C(O)R⁶, -N(R⁶)C(O)OR⁶, -N(R⁶)C(O)N(R⁶)₂, -NO₂, -CN, -S(O₂)R⁶ y -S(O₂)N(R⁶)₂;

R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo y -P(O)(OH)₂, donde cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo, haloalquilo, -OR⁶, haloalcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -N(R⁶)₂, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -OC(O)R⁶, -C(O)N(R⁶)₂, -N(R⁶)C(O)R⁶, -N(R⁶)C(O)OR⁶, -N(R⁶)C(O)N(R⁶)₂, -NO₂, -CN, -S(O₂)R⁶ y -S(O₂)N(R⁶)₂;

R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en H, -CN, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, donde cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, y los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquiloxi, heterocicloalquilo, heterocicloalquiloxi, arilo, ariloxi, heteroarilo y heteroariloxi;

cada R⁷ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, -OH, alcoxi, cicloalcoxi, halógeno, -CN, -NO₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -C(O)OR¹¹, -C(O)NR⁹R¹⁰, -N(R⁹)C(O)R¹¹, -N(R⁹)C(O)OR¹², -N(R⁹)C(O)NR⁹R¹⁰, -N(R⁹)S(O₂)R¹², -NR⁹R¹⁰, -S(O₂)NR⁹R¹⁰, -S(O)R¹², -S(O₂)R¹² y (R¹⁵)_{n8}-heteroaril-;

cada R⁸ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, -OH, halógeno, -CN, -NO₂, -C(O)CF₃, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, alcoxi, cicloalcoxi, -C(O)OR¹¹, -CONR⁹R¹⁰, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR¹², -NR⁹CO₂R¹¹, -NR⁹CONR⁹R¹⁰, -NR⁹SO₂R¹², -S(O)R¹² y S(O₂)R¹²;

cada uno de R⁹ y R¹⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo y bencilo; o

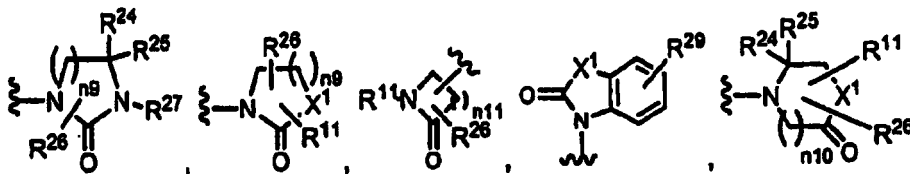
R⁹ y R¹⁰, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heteroarilo de 4-7 miembros que contiene 0-3 heteroátomos más seleccionados entre el grupo que consiste en -O-, -S- y -N(R¹¹)-;

R¹¹ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo y cicloalquilo;

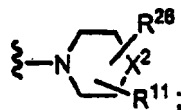
ES 2 327 654 T3

R¹² se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo y -CF₃;

cada R¹³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -(C(R¹⁷)₂)_{n7}-D, donde D es H, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CN, -OH, -O-alquilo, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -O-cicloalquilo, -O-alquil-cicloalquilo, -NR¹⁸R¹⁹, -SO₂NR¹⁸R¹⁹, -NR¹¹SO₂R¹⁸, -NR¹¹C(O)R¹⁹, -NR¹¹C(O)OR¹⁸, -NR¹¹(C(O)NR¹⁸R¹⁹), -C(O)NR¹⁸R¹⁹, -C(O)OR¹⁸, -cicloalquilo, (R⁷)_{n7}-aril-, (R⁸)_{n8}-heteroaril-, -OC(O)R¹⁹, -OC(O)NR¹⁸R¹⁹, -C(=NOR¹⁹)(R¹⁸), -C(O)R¹⁸, -C(OR¹¹)(R¹⁸)(R¹⁹), heterocicloalquenilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en R²¹ y R²²,



y



R¹⁴ es H, alquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, -S(O)R⁶, -S(O₂)R⁶, -C(O)OR⁶, -C(O)R⁶ y -C(O)N(R⁶)₂;

R¹⁵ es H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, -OH, -CN, -NO₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, cicloalcoxi, -C(O)OR¹¹, -C(O)NR⁹R¹⁰, -N(R⁹)C(O)R¹¹, -N(R⁹)C(O)OR¹², -N(R⁹)C(O)NR⁹R¹⁰, -N(R⁹)S(O₂)R¹², -NR⁹R¹⁰, -S(O₂)NR⁹R¹⁰, -S(O)R¹², -S(O₂)R¹²;

cada R¹⁷ es independientemente H o alquilo;

cada uno de R¹⁸ y R¹⁹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, -CH₂CF₃, arilo y heteroarilo; o

R¹⁸ y R¹⁹, junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, forman un anillo saturado o insaturado de 4 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con -OR¹¹, donde uno de los átomos de carbono en el anillo está opcionalmente reemplazado por un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en -O-, -S- y -NR²⁰-;

R²⁰ es H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo o hidroxialquilo;

R²¹ y R²², junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, forman -C(O)-, -C(S)-, un anillo de ciclopropilo o -C(NR²³)₂-;

R²³ es H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, -NO₂, -CN u OR¹¹;

cada uno de R²⁴ y R²⁵ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo; o

R²⁴ y R²⁵, junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, forman un grupo -C(O)- o un grupo ciclopropilo;

R²⁶ es H, -OH o alquilo;

R²⁷ es H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, -P(O)(OH)₂, alilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, -SO₂R²⁸ o -(CH₂)₂-N(R¹¹)-SO₂-R²⁸;

R²⁸ es alquilo, cicloalquilo, -CF₃ o -CH₂CF₃;

R²⁹ es de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, -OH, alcoxi y halógeno;

X¹ es -NR²⁷-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O₂)-, -CH₂-, -CF₂- o -CR¹¹F-; y

X² es -NR²⁰-, -N(C(O)NR¹⁸R¹⁹)-, -N(C(O)OR¹⁸)-, -N(S(O₂)R²⁸)-, -N(C(O)R¹¹)-, -N(S(O₂)NHR¹⁸)-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O₂)-, -CH₂-, -CF₂- o -CR¹¹F-.

ES 2 327 654 T3

En otra realización de los compuestos de Fórmula 1,

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo (C_1 - C_6), hidroxialquilo (C_1 - C_3), cicloalquilo (C_3 - C_8), $-CH_2F$, $-CHF_2$ y $-CF_3$; o

R^1 y R^2 , tomados junto con el carbono al que están unidos en la Fórmula 1, forman un grupo carbonilo; o

R^1 y R^2 , tomados junto con el carbono al que están unidos en la Fórmula 1, forman un anillo cicloalquileo (C_3 - C_6);

R^3 y R^4 son H;

R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo (C_1 - C_6), hidroxialquilo (C_1 - C_3), cicloalquilo (C_3 - C_8), $-CF_3$;

G es $-O-$ o $-N(R^{14})-$;

R^{14} es H, alquilo (C_1 - C_6), hidroxialquilo (C_1 - C_3), cicloalquilo (C_3 - C_8), $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$;

Ar^1 es fenilo monosustituido; y

Ar^2 es fenilo disustituido.

En otra realización de los compuestos de Fórmula 1, Ar^1 es un fenilo monosustituido.

En otra realización de los compuestos de Fórmula 1, Ar^1 es fenilo;

En otra realización de los compuestos de Fórmula 1, Ar^2 es un fenilo disustituido.

En otra realización de los compuestos de Fórmula 1, Ar^2 es un fenilo 3,5-disustituido.

En otra realización de los compuestos de Fórmula 1, Ar^2 es 3,5-bis(trifluorometil)fenilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula 1, Ar^1 es fenilo y Ar^2 es 3,5-bis(trifluorometil)fenilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula 1, G es $-O-$.

En otra realización de los compuestos de Fórmula 1, cada uno de R^1 y R^2 es independientemente H o alquilo C_1 - C_6 .

En otra realización de los compuestos de Fórmula 1, R^1 es $-CH_3$; y R^2 es $-H$.

En otra realización de los compuestos de Fórmula 1, al menos uno de R^3 y R^4 es H.

En otra realización de los compuestos de Fórmula 1, tanto R^3 como R^4 son H.

En otra realización de los compuestos de Fórmula 1, R^5 es H.

En otra realización de los compuestos de Fórmula 1, n_1 es 1 ó 2.

En otra realización de los compuestos de Fórmula 1, n_2 es 0 ó 1.

En otra realización de los compuestos de Fórmula 1, n_1 y n_2 son los dos 1.

En otra realización de los compuestos de Fórmula 1, n_1 es 1 y n_2 es 0.

En otra realización de los compuestos de Fórmula 1, n_1 es 2 y n_2 es 0.

En otra realización de los compuestos de Fórmula 1, X se selecciona entre el grupo que consiste en $-N(R^6)-$ y $-O-$.

En otra realización de los compuestos de Fórmula 1, X es $-N(R^6)-$.

En otra realización de los compuestos de Fórmula 1, X es $-O-$.

En otra realización de los compuestos de Fórmula 1, Y se selecciona entre el grupo que consiste en $-N(R^6)-$, $-O-$, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2O-$, $-O(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-CH_2N(R^6)-$ y $-N(R^6)CH_2-$.

ES 2 327 654 T3

En otra realización de los compuestos de Fórmula 1, Y es $-N(R^6)-$.

En otra realización de los compuestos de Fórmula 1, Y es $-O-$.

5 En otra realización de los compuestos de Fórmula 1, Y es $-CH_2-$.

En otra realización de los compuestos de Fórmula 1, Y es $-(CH_2)_2O-$.

En otra realización de los compuestos de Fórmula 1, Y es $-O(CH_2)_2-$.

10 En otra realización de los compuestos de Fórmula 1, Y es $-(CH_2)_2-$.

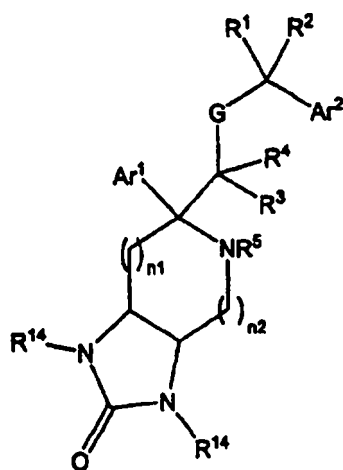
En otra realización de los compuestos de Fórmula 1, Y es $-CH_2N(R^6)-$.

15 En otra realización de los compuestos de Fórmula 1, Y es $-N(R^6)CH_2-$.

En otra realización de los compuestos de Fórmula 1, Z es $-C(O)-$.

En otra realización de los compuestos de Fórmula 1, R^{13} es H.

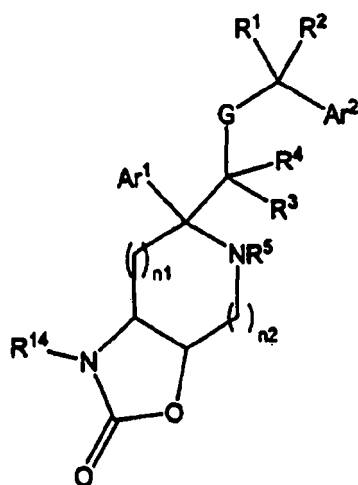
20 En otra realización más, los compuestos de Fórmula 1 pueden representarse por la Fórmula 2:



Fórmula 2

o una sal farmacéuticamente y/o solvato de los mismos.

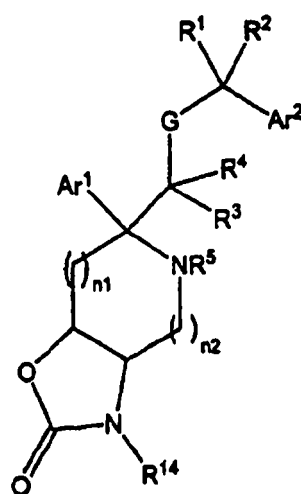
45 En otra realización más, los compuestos de Fórmula 1 pueden representarse por la Fórmula 3:



Fórmula 3

o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato de los mismos.

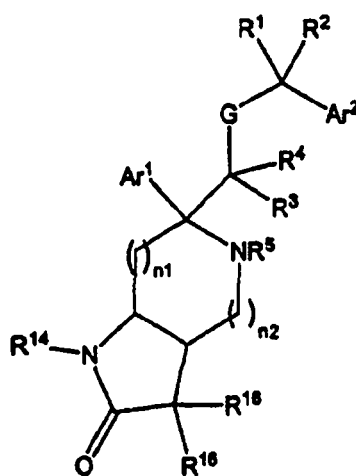
En otra realización más, los compuestos de Fórmula 1 pueden representarse por la Fórmula 4:



Fórmula 4

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos.

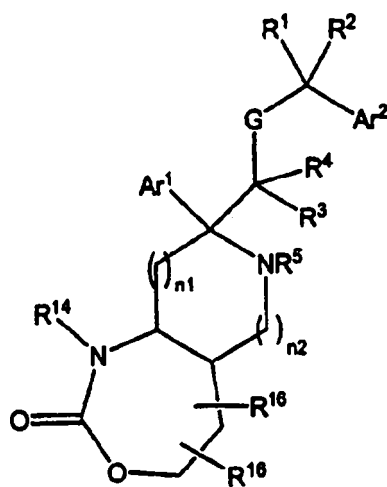
En otra realización más, los compuestos de Fórmula 1 pueden representarse por la Fórmula 5:



Fórmula 5

en la que R¹⁶ es H, F, alquilo, o cada R¹⁶ junto con el átomo de carbono del anillo al que está unido en la Fórmula 5 define un anillo cicloalquilo.

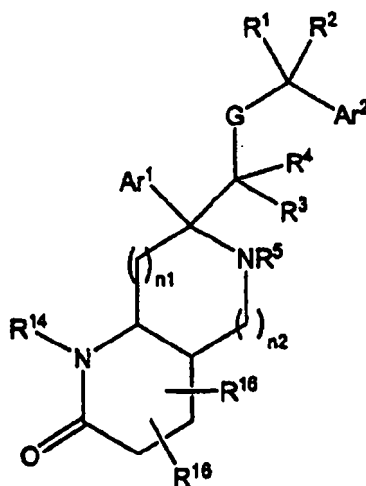
En otra realización más, los compuestos de Fórmula 1 pueden representarse por la Fórmula 6:



Fórmula 6

en la que R^{16} es H, F, alquilo, o cada R^{16} junto con el átomo o átomos de carbono del anillo a los que está unido en la Fórmula 6 define un anillo cicloalquilo.

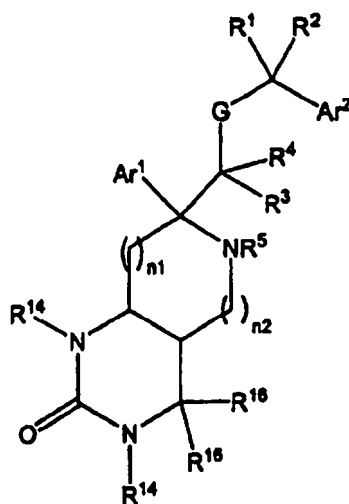
En otra realización más, los compuestos de Fórmula 1 pueden representarse por la Fórmula 7:



Fórmula 7

en la que R^{16} es H, F, alquilo, o cada R^{16} junto con el átomo o átomos de carbono del anillo a los que está unido en la Fórmula 7 define un anillo cicloalquilo.

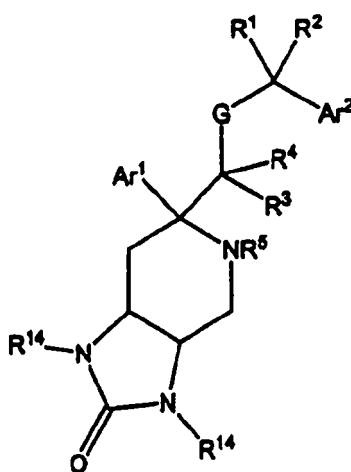
En otra realización más, los compuestos de Fórmula 1 pueden representarse por la Fórmula 8:



Fórmula 8

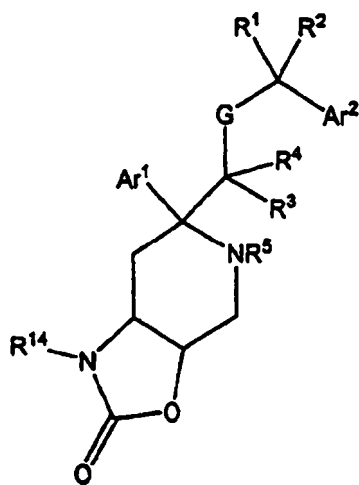
en la que R^{16} es H, F, alquilo, o cada R^{16} junto con el átomo de carbono del anillo al que está unido en la Fórmula 8 define un anillo cicloalquilo.

En una realización más, los compuestos de Fórmula 1 pueden representarse por la Fórmula 9:



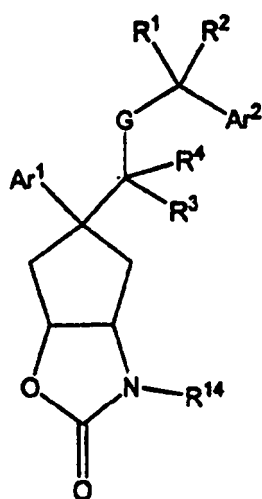
Fórmula 9

En otra realización más, los compuestos de Fórmula 1 pueden representarse por la Fórmula 10:



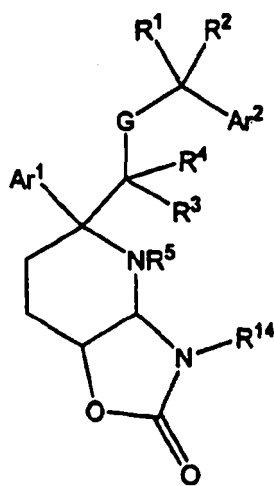
Fórmula 10

En otra realización más, los compuestos de Fórmula 1 pueden representarse por la Fórmula 11:



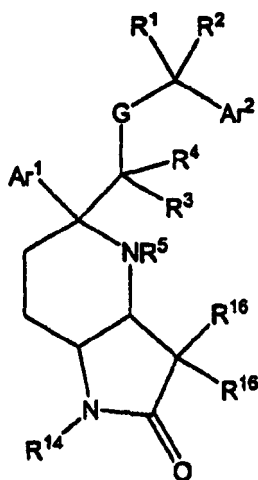
Fórmula 11

En otra realización más, los compuestos de Fórmula 1 pueden representarse por la Fórmula 12:



Fórmula 12

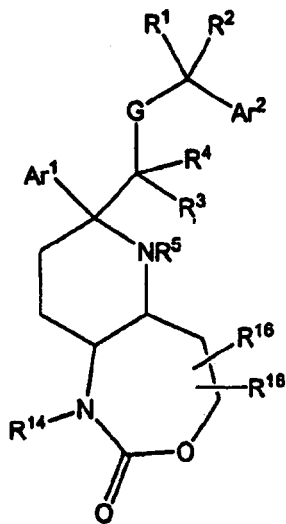
En otra realización más, los compuestos de Fórmula 1 pueden representarse por la Fórmula 13:



Fórmula 13

en la que R^{16} es H, F, alquilo, o cada R^{16} junto con el átomo de carbono del anillo al que está unido en la Fórmula 13 define un anillo cicloalquilo.

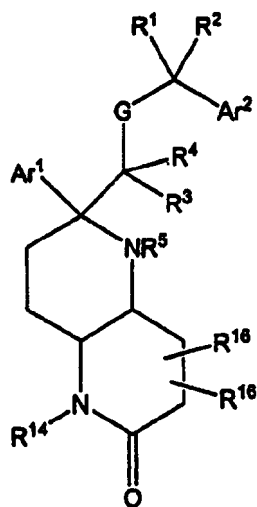
En otra realización más, los compuestos de Fórmula 1 pueden representarse por la Fórmula 14:



Fórmula 14

en la que R^{16} es H, F, alquilo, o cada R^{16} junto con el átomo o átomos de carbono del anillo a los que está unido en la Fórmula 14 define un anillo cicloalquilo.

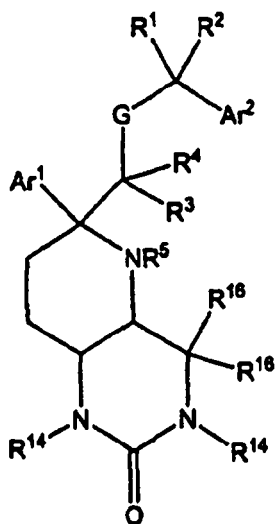
En otra realización más, los compuestos de Fórmula 1 pueden representarse por la Fórmula 15:



Fórmula 15

en la que R^{16} es H, F, alquilo, o cada R^{16} junto con el átomo o átomos de carbono del anillo a los que está unido en la Fórmula 15 define un anillo cicloalquilo.

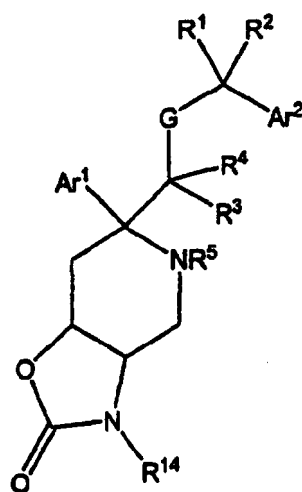
En otra realización más, los compuestos de Fórmula 1 pueden representarse por la Fórmula 16:



Fórmula 16

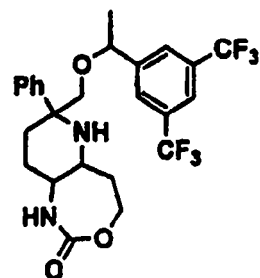
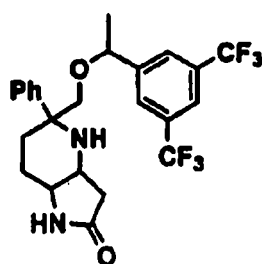
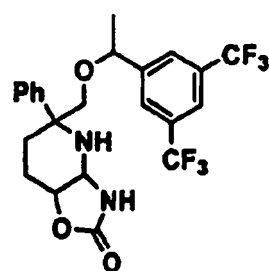
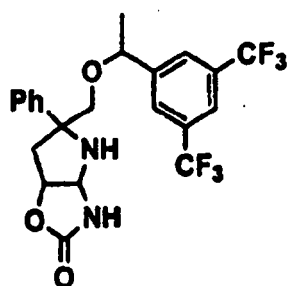
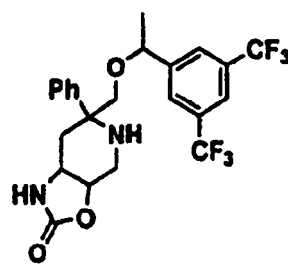
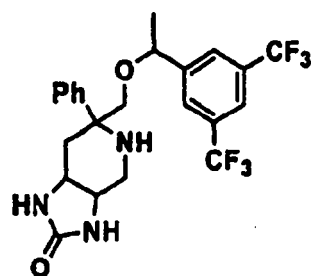
en la que R^{16} es H, F, alquilo, o cada R^{16} junto con el átomo de carbono del anillo al que está unido en la Fórmula 16 define un anillo cicloalquilo.

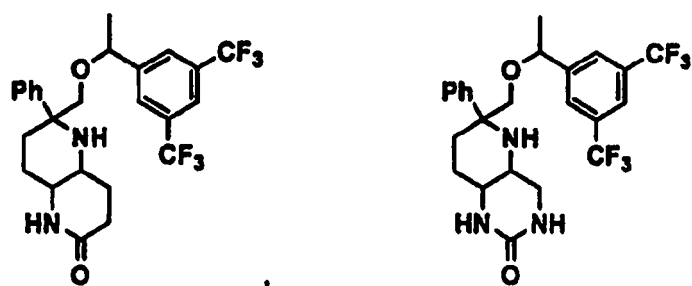
En otra realización más, los compuestos de Fórmula 1 pueden representarse por la Fórmula 17:



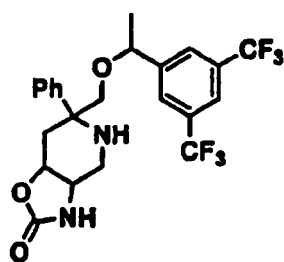
Fórmula 17

En otra realización más, un compuesto de Fórmula 1 se selecciona entre los compuestos de las fórmulas:



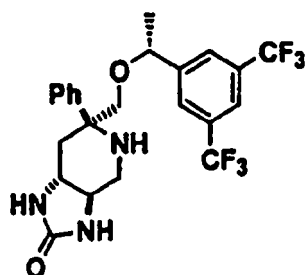


y



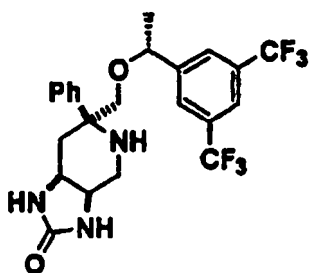
o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato de los mismos.

En otra realización más, el compuesto de Fórmula 1 es un compuesto de la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo.

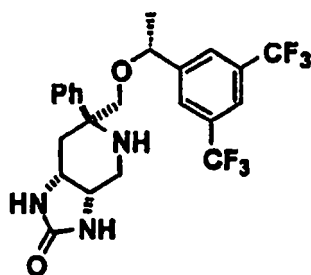
En otra realización más, el compuesto de Fórmula 1 es un compuesto de la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo.

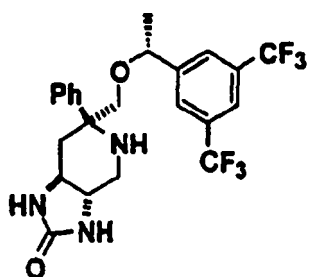
ES 2 327 654 T3

En otra realización más, el compuesto de Fórmula 1 es un compuesto de la fórmula:



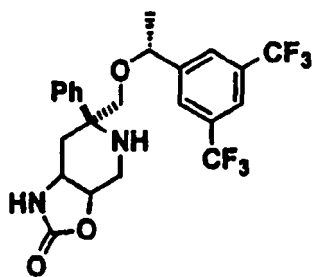
o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo.

En otra realización más, el compuesto de Fórmula 1 es un compuesto de la fórmula:



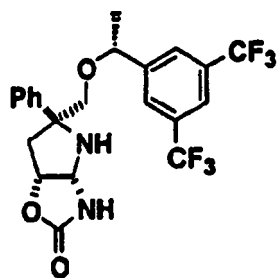
o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo.

En otra realización más, el compuesto de Fórmula 1 es un compuesto de la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo.

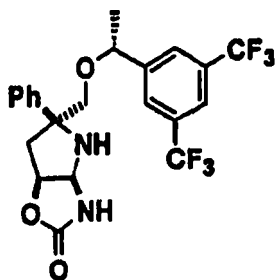
En otra realización más, el compuesto de Fórmula 1 es un compuesto de la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo.

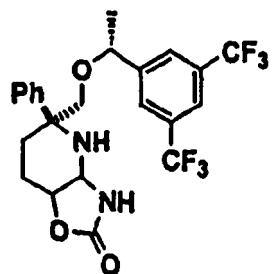
ES 2 327 654 T3

En otra realización más, el compuesto de Fórmula 1 es un compuesto de la fórmula:



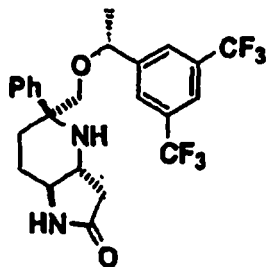
o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo.

En otra realización más, el compuesto de Fórmula 1 es un compuesto de la fórmula:



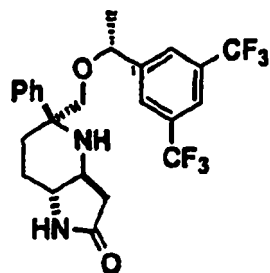
o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo.

En otra realización más, el compuesto de Fórmula 1 es un compuesto de la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo.

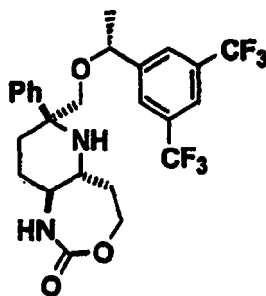
En otra realización más, el compuesto de Fórmula 1 es un compuesto de la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo.

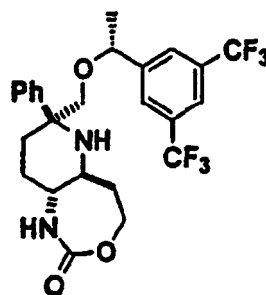
ES 2 327 654 T3

En otra realización más, el compuesto de Fórmula 1 es un compuesto de la fórmula:



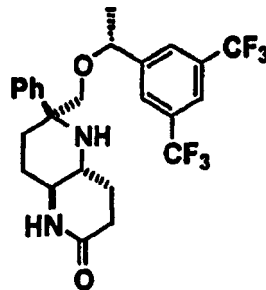
o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo.

En otra realización más, el compuesto de Fórmula 1 es un compuesto de la fórmula:



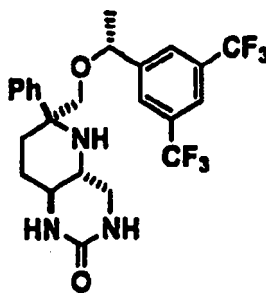
o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo.

En otra realización más, el compuesto de Fórmula 1 es un compuesto de la fórmula:



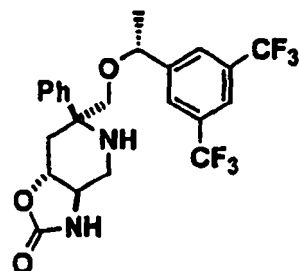
o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo.

En otra realización más, el compuesto de Fórmula 1 es un compuesto de la fórmula:



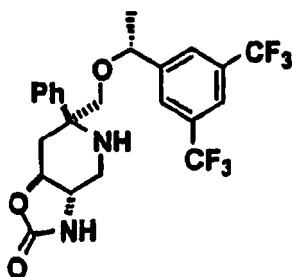
o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo.

En otra realización más, el compuesto de Fórmula 1 es un compuesto de la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo.

En otra realización más, el compuesto de Fórmula 1 es un compuesto de la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización adicional, esta invención se refiere a un kit que comprende dos o más recipientes en un solo envase, donde cada recipiente del envase comprende una composición farmacéutica. Al menos un recipiente del envase comprende una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo en un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos un recipiente distinto del envase comprende otro agente terapéutico en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas del kit pueden usarse en combinación.

La presente invención se refiere a un método para influir en un receptor de NK_1 en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo.

La presente invención también se refiere a un método para tratar una afección o enfermedad mediada por el receptor de NK_1 (es decir, una enfermedad asociada con un receptor de NK_1 o una enfermedad que implica un receptor de NK_1 en parte del proceso de la enfermedad) en un paciente que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo.

La presente invención también se refiere a un método para tratar una enfermedad (o trastorno o afección) en un paciente que necesita dicho tratamiento, donde la enfermedad se selecciona entre el grupo que consiste en: (1) enfermedades respiratorias (por ejemplo, enfermedad pulmonar crónica, bronquitis, neumonía, asma, alergia, tos y broncoespasmo), (2) enfermedades inflamatorias (por ejemplo, artritis y psoriasis), (3) trastornos de la piel (por ejemplo, dermatitis atópica y dermatitis de contacto), (4) trastornos oftalmológicos (por ejemplo, retinitis, hipertensión ocular y cataratas), (5) afecciones del sistema nervioso central, tales como depresiones (por ejemplo, depresión neurótica), ansiedades (por ejemplo, trastornos de ansiedad general, ansiedad social y ansiedad de angustia), fobias (por ejemplo, fobia social) y trastorno bipolar, (6) adicciones (por ejemplo, dependencia del alcohol y abuso de sustancias psicoactivas), (7) epilepsia, (8) nocicepción, (9) psicosis, (10) esquizofrenia, (11) enfermedad de Alzheimer, (12) demencia relacionada con SIDA, (13) enfermedad de Towne, (14) enfermedades relacionadas con el estrés (por

ejemplo, trastorno de estrés post-traumático), (15) trastornos obsesivos/compulsivos, (16) trastornos de la alimentación (por ejemplo, bulimia, anorexia nerviosa y trastorno por atracón), (17) trastornos del sueño, (18) manía, (19) síndrome premenstrual, (20) trastornos gastrointestinales (por ejemplo, síndrome de intestino irritable, enfermedad de Crohn, colitis y emesis), (21) aterosclerosis, (22) trastornos fibrosantes (por ejemplo, fibrosis pulmonar), (23) obesidad, (24) diabetes de Tipo II, (25) trastornos relacionados con el dolor (por ejemplo, cefaleas, tales como migrañas, síndromes de dolor neuropático, de dolor post-operatorio y de dolor crónico), (26) trastornos de la vejiga y genitourinarios (por ejemplo, cistitis intersticial e incontinencia urinaria), (27) emesis (por ejemplo, inducida por quimioterapia (por ejemplo, inducida por cisplatino, doxorrubicina y taxano), inducida por radiación, cinetosis, inducida por etanol y náuseas y vómitos post-operatorios) y (28) náuseas, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de al menos un compuesto (por ejemplo, uno) de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo.

La presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad (o trastorno o afección) en un paciente que necesita dicho tratamiento, donde la enfermedad se selecciona entre el grupo que consiste en: enfermedades respiratorias (por ejemplo, tos), depresión, ansiedad, fobia, trastorno bipolar, dependencia del alcohol, abuso de sustancias psicoactivas, nocicepción, psicosis, esquizofrenia, trastornos relacionados con el estrés, trastorno obsesivo/compulsivo, bulimia, anorexia nerviosa y trastorno por atracón, trastornos del sueño, manía, síndrome premenstrual, trastornos gastrointestinales, obesidad, trastornos relacionados con el dolor (por ejemplo, cefaleas, tales como migrañas, síndromes de dolor neuropático, de dolor post-operatorio y de dolor crónico), trastornos de la vejiga, trastornos genitourinarios, emesis y náuseas, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo.

La presente invención también se refiere a un método para tratar una enfermedad (o trastorno o afección) donde hay hiperpermeabilidad microvascular y secreción de moco en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo.

La presente invención también se refiere a un método para tratar el asma, emesis, náusea, depresiones, ansiedad, tos y trastornos relacionados con el dolor en un paciente que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo.

La presente invención se refiere a un método para tratar la emesis, depresión, ansiedad y tos en un paciente que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo.

La presente invención también se refiere a un método para antagonizar un efecto de una Sustancia P en un sitio de receptor de neuroquinina-1 en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente al menos un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo.

La presente invención también se refiere a un método para bloquear los receptores de NK₁ en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente al menos un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo.

La presente invención también se refiere a un método para tratar la depresión y/o la ansiedad en un paciente que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato de los mismos, junto con una cantidad eficaz de uno o más agentes antidepresivos y/o uno o más agentes ansiolíticos.

La presente invención también se refiere a un método para tratar una enfermedad (o trastorno o afección) mediada por el receptor de NK₁ en un paciente que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato de los mismos, junto con una cantidad eficaz de uno o más inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina ("SSRI").

La presente invención también se refiere a un método para tratar la depresión y/o la ansiedad en un paciente que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato de los mismos, junto con una cantidad eficaz de uno o más inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

La presente invención también se refiere a un método para tratar una enfermedad (o trastorno o afección) mediada por el receptor de NK₁ en un paciente que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo, junto con al menos un agente terapéutico seleccionado entre el grupo que consiste en: otros tipos de antagonistas del receptor de NK₁ (por ejemplo, antagonistas del receptor de NK₁ distintos de aquellos de acuerdo con la Fórmula 1 de la presente invención), prostanoides, antagonistas del receptor de H₁, agonistas de receptores α -adrenérgicos, agonistas del receptor de dopamina, agonistas del receptor de melanocortina, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de la enzima convertidora de endotelina, antagonistas del receptor de angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, inhibidores de la metaloendopeptidasa neutra, antagonistas de ET_A, inhibidores de re-

nina, antagonistas del receptor de serotonina 5-HT₃ (por ejemplo, ondansetrón), agonistas del receptor de serotonina 5-HT_{2c}, agonistas del receptor de nociceptina, glucocorticoides (por ejemplo, dexametasona), inhibidores de la rho-cinasa, moduladores del canal de potasio e inhibidores de la proteína 5 de multirresistencia.

5 La invención también se refiere a un método para tratar una enfermedad (o trastorno o afección) mediada por NK₁ en un paciente que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo, en combinación con al menos un agente terapéutico seleccionado entre el grupo que consiste en: prostanoides, tales como prostaglandina E₁; agonistas α -adrenérgicos, tales como mesilato de fentolamina; agonistas del receptor de dopamina, tales como
10 apomorfina; antagonistas de la angiotensina II, tales como losartán, irbesartán, valsartán y candesartán; antagonistas de ET_A, tales como bosentan y ABT-627; antagonistas del receptor de serotonina 5-HT₃, tales como ondansetrón; y glucocorticoides, tales como dexametasona.

15 La invención también se refiere a un método para tratar una enfermedad (o trastorno o afección) mediada por NK₁ en un paciente que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo, junto con una cantidad eficaz de al menos un agente terapéutico seleccionado entre el grupo que consiste en: otros tipos de antagonistas del receptor de NK₁, SSRI, agonistas del receptor de dopamina, antagonistas del receptor de serotonina 5-HT₃, agonistas del receptor de serotonina 5-HT_{2c}, agonistas del receptor de nociceptina, glucocorticoides e inhibidores de la proteína
20 5 de multirresistencia.

La invención también se refiere a un método para tratar la emesis, náuseas y/o vómitos en un paciente que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula 1 o un sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo, junto con una cantidad eficaz de al menos un antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃ (por ejemplo, ondansetrón) y/o al menos un glucocorticoide (por ejemplo, dexametasona).
25

En una realización más, la presente invención también se refiere a un kit que comprende, en recipientes separados en un paquete individual, composiciones farmacéuticas para el uso en combinación para tratar una enfermedad (o trastorno o afección) mediada por el receptor de NK₁, donde un recipiente comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo, en un vehículo farmacéuticamente aceptable, y donde un recipiente separado comprende una composición farmacéutica que comprende otro agente terapéutico en un vehículo farmacéuticamente aceptable, seleccionándose el agente terapéutico entre el grupo que consiste en: SSRI, otros tipos de antagonistas del receptor de NK₁, prostanoides, antagonistas del receptor H₁, agonistas de receptores α -adrenérgicos, agonistas del receptor de dopamina, agonistas del receptor de melanocortina, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de la enzima convertidora de endotelina, antagonistas del receptor de angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, inhibidores de la metaloendopeptidasa neutra, antagonistas de ETA, inhibidores de renina, antagonistas del receptor de serotonina 5-HT₃, agonistas del receptor de serotonina 5-HT_{2c}, agonistas del receptor de nociceptina, glucocorticoides, inhibidores de la rho-cinasa, moduladores del canal de potasio e inhibidores de la proteína 5 de multirresistencia.
30
35
40

En una realización más, la presente invención también se refiere a un kit que comprende, en recipientes separados en un paquete individual, composiciones farmacéuticas para el uso en combinación para tratar la depresión y/o la ansiedad, donde un recipiente comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo, en un vehículo farmacéuticamente aceptable, y donde un recipiente separado comprende una composición farmacéutica que comprende un agente antidepresivo en un vehículo farmacéuticamente aceptable, y/o donde un recipiente separado comprende una composición farmacéutica que comprende un agente ansiolítico en un vehículo farmacéuticamente aceptable.
45

50 En una realización más, la presente invención también se refiere a un kit que comprende, en recipientes separados en un paquete individual, composiciones farmacéuticas para el uso en combinación para tratar una enfermedad mediada por el receptor de NK₁, donde un recipiente comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo, en un vehículo farmacéuticamente aceptable, y donde un recipiente separado comprende una composición farmacéutica que comprende un SSRI en un vehículo farmacéuticamente aceptable.
55

En una realización más, la presente invención también se refiere a un kit que comprende, en recipientes separados en un paquete individual, composiciones farmacéuticas para el uso en combinación para tratar la depresión y/o la ansiedad, donde un recipiente comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo, en un vehículo farmacéuticamente aceptable, y donde un recipiente separado comprende una composición farmacéutica que comprende un SSRI en un vehículo farmacéuticamente aceptable.
60

En una realización más, la presente invención también se refiere a un kit que comprende, en recipientes separados en un paquete individual, composiciones farmacéuticas para el uso en combinación para tratar emesis y/o náuseas, donde un recipiente comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo, en un vehículo farmacéuticamente aceptable, y donde un recipiente separado comprende una composición farmacéutica que comprende un antagonista del receptor
65

de serotonina 5-HT₃ en un vehículo farmacéuticamente aceptable, y/o donde un recipiente separado comprende una composición farmacéutica que comprende un glucocorticoide en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 En una realización más, la presente invención también se refiere a un kit que comprende, en recipientes separados en un paquete individual, composiciones farmacéuticas para el uso en combinación para tratar emesis y/o náuseas, donde un recipiente comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo, en un vehículo farmacéuticamente aceptable, y donde un recipiente separado comprende ondansetrón, y/o donde un recipiente separado comprende dexametasona.
- 10 Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y a partir de las reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

- 15 Excepto cuando se indique otra cosa, las siguientes definiciones se aplican a lo largo de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones. Cuando se da cualquier variable más de una vez en cualquier resto, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otro caso. Pueden usarse nombres químicos, nombres comunes y estructuras químicas de forma intercambiable para describir la misma estructura. Estas definiciones se aplican independientemente de si un término se usa por sí solo o junto con otros términos, a menos que se indique otra cosa. Por lo tanto, la definición de “alquilo” se aplica a “alquilo” así como a las porciones “alquilo” de “hidroxialquilo”, “haloalquilo”, “alcoxi”, etc.

Ac se refiere a acetilo.

- 25 Boc se refiere a t-butoxicarbonilo.

Bu se refiere a butilo.

t-Bu o Bu¹ se refiere a butilo *terciario*.

- 30 Cbz se refiere a carbobenzoxi (es decir, Ph-CH₂-O-C(O)-).

DIEA se refiere a diisopropiletil amina.

- 35 DMPU se refiere a N,N H -dimetil propilen urea.

DPPA se refiere a difenilfosforazida.

Et se refiere a etilo.

- 40 HOTs se refiere a ácido p-toluenosulfónico.

HPLC se refiere a Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento.

- 45 LiHMDS se refiere a hexametildisilazida de litio.

Me se refiere a metilo.

MS se refiere a espectroscopía de masas.

- 50 Ni (Ra) se refiere a Ni Raney.

OD se refiere a densidad óptica,

Ph se refiere a fenilo

- 55 i-PA (o IPA o iPA) se refiere a iso-propilo.

PPTS se refiere a ácido piridinio p-toluenosulfónico.

- 60 PTSA se refiere a ácido p-toluenosulfónico.

THF se refiere a tetrahidrofurano.

TLC se refiere a Cromatografía de Capa Fina.

- 65 “Paciente” incluye tanto seres humanos como animales.

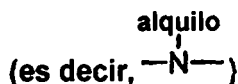
“Mamífero” se refiere a seres humanos y a otros animales mamíferos.

ES 2 327 654 T3

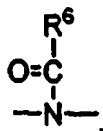
Las porciones de fórmulas químicas incluidas en los paréntesis y/o corchetes representan grupos colgantes. Por ejemplo, -C(O)- se refiere a un grupo carbonilo (es decir,



), -N(alquil)- se refiere a un grupo amina divalente, con un grupo alquilo colgante



y -N[C(O)R⁶]- se refiere a



“Alquilo” se refiere a un grupo hidrocarburo alifático, que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferidos contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo más preferidos contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado se refiere a que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena alquilo lineal. “Alquilo inferior” se refiere a un grupo que tiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. La expresión “alquilo sustituido” se refiere a que el grupo alquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxi, alcoxi, alquiltio, amino, -NH(alquilo), -NH(cicloalquilo), -N(alquil)₂, carboxi y -C(O)O-alquilo. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y t-butilo.

“Alquenilo” se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquenilo preferidos tienen de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado se refiere a que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena alquenilo lineal. “Alquenilo inferior” se refiere a de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena, que puede ser lineal o ramificada. El término “alquenilo” incluye alquenilo sustituido que se refiere a que el grupo alquenilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, ciano, alcoxi y -S(alquilo). Los ejemplos no limitantes de grupos alquenilo adecuados incluyen etenilo (es decir, vinilo), propenilo, n-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, octenilo y decenilo.

“Alquinilo” se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono, que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquinilo preferidos tienen de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. Ramificado se refiere a que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena alquinilo lineal. “Alquinilo inferior” se refiere a de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos no limitantes de grupos alquinilo adecuados incluyen etinilo, propinilo, 2-butenilo y 3-metilbutinilo. La expresión “alquinilo sustituido” se refiere a que el grupo alquinilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, arilo y cicloalquilo.

“Arilo” se refiere a un sistema de anillos aromático monocíclico o multicíclico que comprende de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono, preferiblemente de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono: El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más “sustituyentes del sistema de anillos” que pueden ser iguales o diferentes y son como se han definido en este documento. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo:

“Heteroarilo” se refiere a un sistema de anillos aromático monocíclico o multicíclico que comprende de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos en el anillo, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, donde uno o más de los átomos del anillo es un elemento distinto de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación. Los heteroarilos preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El “heteroarilo” puede estar opcionalmente sustituido con uno o más “sustituyentes del sistema de anillos” que pueden ser iguales o diferentes y son como se han definido en este documento. El prefijo aza, oxa o tia antes de la raíz del nombre del heteroarilo significa que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente en forma de un átomo del anillo. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede estar opcionalmente oxidado para dar el N-óxido correspondiente. Los ejemplos no limitantes de heteroarilos adecuados incluyen piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, piridona (incluyendo N-piridonas sustituidas), isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, oxindolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzo-furazanilo, indolilo, azaindolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, quinolinilo, imidazolilo, tienopiridilo, quinazolinilo, tienopirimidilo, pirrolpiridilo, imidazopiridilo, isoquinolinilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo, tetrazolil y similares. El término “heteroarilo” también se refiere a restos de heteroarilo parcialmente saturados tales como, por ejemplo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidroquinolilo y similares.

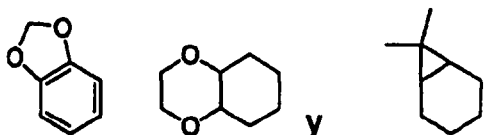
“Aralquilo” o “arilalquilo” se refiere a un grupo aril-alquil- en el que el arilo y el alquilo son como se han descrito anteriormente. Los aralquilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos aralquilo adecuados incluyen bencilo, 2-fenitilo y naftalenilmetilo. El enlace con el resto parental se realiza a través del alquilo.

“Alquilarilo” se refiere a un grupo alquil-aril- en el que el alquilo y el arilo son como se han descrito anteriormente. Los alquilarilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. Un ejemplo no limitante de un grupo alquilarilo adecuado es tolilo. El enlace con el resto parental se realiza a través del arilo.

“Cicloalquilo” se refiere a un sistema de anillos no aromático mono- o multicíclico que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los anillos cicloalquilo preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos en el anillo. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más “sustituyentes del sistema de anillos” que pueden ser iguales o diferentes y son como se han definido anteriormente. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos monocíclicos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos multicíclicos adecuados incluyen 1-decalinilo, norbornilo, adamantilo y similares, así como especies parcialmente saturadas tales como, por ejemplo, indanilo, tetrahidronaftilo y similares.

“Halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo. Los halógenos preferidos son flúor, cloro y bromo. Los grupos “halógeno” o “halo” sustituidos (por ejemplo, grupos haloalquilo) se refieren a grupos sustituidos con uno o más átomos de flúor, cloro, bromo y/o yodo.

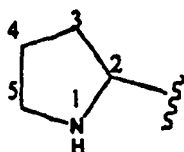
“Sustituyente del sistema de anillos” se refiere a un sustituyente unido a un sistema de anillos aromático o no aromático, que, por ejemplo, reemplaza a un hidrógeno disponible en el sistema de anillos. Los sustituyentes del sistema de anillos pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, aralquilo, alquilarilo, heteroaralquilo, heteroarilalqueno, heteroarilalquino, alquilheteroarilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, acilo, aroflo, halo, nitro, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquiltio, ariltio, heteroariltio, aralquiltio, heteroaralquiltio, cicloalquilo, heterocicloalquilo, $-C(=N-CN)-NH_2$, $-C(=NH)-NH_2$, $-C(=NH)-NH(alquilo)$, Y_1Y_2N- , $Y_1Y_2N-alquilo-$, $Y_1Y_2NC(O)-$, $Y_1Y_2NSO_2-$ y $-SO_2NY_1Y_2$, donde Y_1 e Y_2 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo y aralquilo. El “sustituyente del sistema de anillos” puede referirse también a un resto único que reemplaza simultáneamente a dos hidrógenos disponibles en dos átomos de carbono adyacentes (un H en cada carbono) en un sistema de anillos. Algunos ejemplos de dicho resto son metilendioxi, etilendioxi, $-C(CH_3)_2-$ y similares que forman restos tales como, por ejemplo:



“Heterocicloalquilo” se refiere a un sistema de anillos no aromático saturado monocíclico o multicíclico que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, donde uno o más de los átomos en el sistema de anillos es un elemento distinto de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación. No hay átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes presentes en el sistema de anillos. Los heterocicloalquilos preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes de la raíz del heterocicloalquilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente está presente en forma de un átomo de anillo.

Cualquier -NH en un anillo heterocicloalquilo puede estar presente de forma protegida tal como, por ejemplo, un grupo -N(Boc), -N(CBz), -N(Tos) y similares; tales grupos funcionales protegidos se consideran también parte de esta invención. El heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más “sustituyentes del sistema de anillos” que pueden ser iguales o diferentes y son como se han definido en este documento. El átomo de nitrógeno o azufre del heterocicloalquilo puede estar opcionalmente oxidado para dar el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos no limitantes de anillos heterocicloalquilo monocíclicos adecuados incluyen piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,4-dioxanilo, tetrahydrofuranoílo, tetrahidrotiofenilo, lactama, lactona y similares.

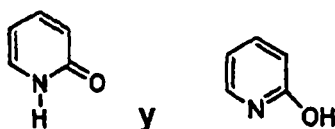
Debe apreciarse que en los sistemas de anillos que contienen heteroátomos de esta invención, no hay grupos hidroxilo sobre los átomos de carbono adyacentes a N, O o S, así como tampoco hay grupos N o S sobre el carbono adyacente a otro heteroátomo. Por lo tanto, por ejemplo, en el anillo:



20

no hay ningún -OH unido directamente a los carbonos marcados 2 y 5:

Debe apreciarse también que las formas tautoméricas tales como, por ejemplo, los restos:



30

se consideran equivalentes en ciertas realizaciones de esta invención.

“Alquinilalquilo”, se refiere a un grupo alquinil-alquil- en el que el alquinilo y el alquilo son como se han descrito anteriormente. Los alquinilalquilos preferidos contienen un alquinilo inferior y un grupo alquilo inferior. El enlace con el resto parental se realiza a través del alquilo. Los ejemplos no limitantes de grupos alquinilalquilo adecuados incluyen propargilmetilo.

40

“Heteroaralquilo” se refiere a un grupo heteroaril-alquil- en el que el heteroarilo y el alquilo son como se han descrito anteriormente. Los heteroaralquilos preferidos contienen un grupo alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos aralquilo adecuados incluyen piridil-metilo y quinolin-3-ilmetilo. El enlace con el resto parental se realiza a través del alquilo.

45

“Hidroxialquilo” se refiere a un grupo HO-alquil- en el que el alquilo es como se ha definido anteriormente. La porción “alquilo” del hidroxialquilo es preferiblemente un alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos hidroxialquilo adecuados incluyen hidroximetilo y 2-hidroxietilo.

50

“Acilo” se refiere a un grupo H-C(O)-, alquil-C(O)- o cicloalquil-C(O)-, en el que los diversos grupos son como se han descrito anteriormente. El enlace con el resto parental se realiza a través del carbonilo. Los acilos preferidos contienen un alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos acilo adecuados incluyen formilo, acetilo y propanoílo.

55

“Aroílo” se refiere a un grupo aril-C(O)- en el que el grupo arilo es como se ha descrito anteriormente. El enlace con el resto parental se realiza a través del carbonilo. Los ejemplos no limitantes de grupos adecuados incluyen benzoílo y 1-naftoílo.

60

“Alcoxi” se refiere a un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es como se ha descrito anteriormente. Los ejemplos no limitantes de grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y n-butoxi. El enlace con el resto parental se realiza a través del oxígeno del éter.

“Ariloxi” se refiere a un grupo aril-O- en el que el grupo arilo es como se ha descrito anteriormente. Los ejemplos no limitantes de grupos ariloxi adecuados incluyen fenoxi y naftoxi. El enlace con el resto parental se realiza a través del oxígeno del éter.

65

“Aralquiloxi” se refiere a un grupo aralkil-O- en el que el grupo aralkilo es como se ha descrito anteriormente. Los ejemplos no limitantes de grupos aralkiloxi adecuados incluyen benciloxi y 1- o 2-naftalenometoxi. El enlace con el resto parental se realiza a través del oxígeno del éter.

5 “Alquiltio” se refiere a un grupo alkil-S- en el que el grupo alkilo es como se ha descrito anteriormente. Los ejemplos no limitantes de grupos alkiltio adecuados incluyen metiltio y etiltio. El enlace con el resto parental se realiza a través del azufre.

10 “Arlitio” se refiere a un grupo aril-S- en el que el grupo arilo es como se ha descrito anteriormente. Los ejemplos no limitantes de grupos ariltio adecuados incluyen feniltio y naftiltio. El enlace con el resto parental se realiza a través del azufre.

15 “Aralquiltio” se refiere a un grupo aralkil-S- en el que el grupo aralkilo es como se ha descrito anteriormente. Un ejemplo no limitante de un grupo aralkiltio es benciltio. El enlace con el resto parental se realiza a través del azufre.

“Alcoxycarbonilo” se refiere a un grupo alkil-O-CO-. Los ejemplos no limitantes de grupos alcoxycarbonilo adecuados incluyen metoxycarbonilo y etoxycarbonilo. El enlace con el resto parental se realiza a través del carbonilo.

20 “Arlloxycarbonilo” se refiere a un grupo aril-O-C(O)-. Los ejemplos no limitantes de grupo arilloxycarbonilo adecuados incluyen fenoxycarbonilo y naftoxycarbonilo. El enlace con el resto parental se realiza a través del carbonilo.

“Aralcoxycarbonilo” se refiere a un grupo aralkil-O-C(O)-. Un ejemplo no limitante de un grupo aralcoxycarbonilo adecuado es bencilloxycarbonilo. El enlace con el resto parental se realiza a través del carbonilo.

25 “Alquilsulfonilo” se refiere a un grupo alkil-S(O₂)-. Los grupos preferidos son aquellos en los que el grupo alkilo es alkilo inferior. El enlace con el resto parental se realiza a través del sulfonilo.

“Arlsulfonilo” se refiere a un grupo aril-S(O₂)-. El enlace con el resto parental se realiza a través del sulfonilo.

30 El término “sustituido” se refiere a que uno o más hidrógenos del átomo designado se reemplazan por una selección del grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo designado en las circunstancias existentes y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo se permiten si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Por “compuesto estable” o “estructura estable” se entiende un compuesto que es suficientemente fuerte para sobrevivir al aislamiento en un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

La expresión “opcionalmente sustituido” se refiere a una sustitución opcional con los grupos, radicales o restos especificados.

40 El término “aislado” o “en forma aislada” para un compuesto se refiere al estado físico de dicho compuesto después de aislarse a partir de un proceso sintético o fuente natural o combinación de los mismos. El término “purificado” o “en forma purificada” para un compuesto se refiere al estado físico de dicho compuesto después de obtenerse a partir de un proceso o procesos de purificación descritos en este documento o bien conocidos por los especialistas en la técnica, con la pureza suficiente para caracterizarse por técnicas analíticas convencionales descritas en este documento o bien conocidas por los especialistas en la técnica.

Debe apreciarse que se asume que cualquier heteroátomo con valencias no satisfechas en el texto, esquemas, ejemplos y Tablas en este documento tiene el número de átomos de hidrógeno necesarios para satisfacer las valencias.

50 Cuando un sistema de anillos (por ejemplo, cicloalkilo, heterocicloalkilo, arilo o heteroarilo) se sustituye con varios sustituyentes que varían dentro de un intervalo definido expresamente, se entiende que el número total de sustituyentes no excede las valencias disponibles normales en las condiciones existentes. Por lo tanto, por ejemplo, un anillo fenilo sustituido con “n” sustituyentes (donde “n” varía de 0 a 5) puede tener de 0 a 5 sustituyentes, mientras que se entenderá que un anillo piridinilo sustituido con “n” sustituyentes tiene varios sustituyentes que varía de 0 a 4.

55 Cuando un grupo funcional en un compuesto se denomina “protegido”, esto significa que el grupo está en forma modificada para impedir reacciones secundarias indeseadas en el sitio protegido cuando el compuesto se somete a una reacción. Los grupos protectores adecuados se reconocerán por los especialistas en la técnica así como por referencia a libros de texto convencionales tales como, por ejemplo, T. W. Greene *et al*, Protective Groups in Organic Synthesis (1991), Wiley, New York, incorporado en este documento como referencia.

60 Cuando cualquier variable (por ejemplo, arilo, heterocicloalkilo, R², etc.) aparece más de una vez en cualquier constituyente o en la Fórmula I, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otro caso.

65 Como se usa en este documento, el término “composición” pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que se obtiene, directa o indirectamente, a partir de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

“Alquilheteroarilo” se refiere a un grupo alquilo unido a un resto de partida a través de un grupo heteroarilo.

“Alquilsulfinilo” se refiere a un grupo alquil-S(O)-. Los grupos preferidos son aquellos en los que el grupo alquilo es alquilo inferior. El enlace con el resto parental se realiza a través del sulfinilo.

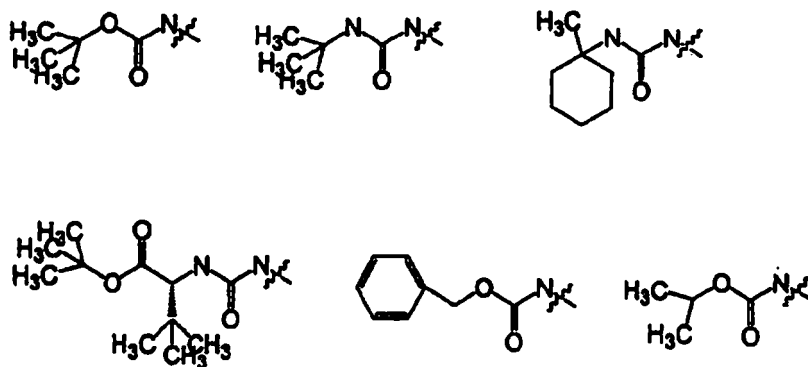
“Aralquenilo” se refiere a un grupo aril-alquenil- en el que el arilo y el alquenilo son como se han descrito anteriormente. Los aralquenilos preferidos contienen un grupo alquenilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos aralquenilo adecuados incluyen 2-fenetenilo y 2-naftiletlenilo. El enlace con el resto parental se realiza a través del alquenilo.

“Aralquiltio” se refiere a un grupo aralquil-S- en el que el grupo aralquilo es como se ha descrito anteriormente. Un ejemplo no limitante de un grupo aralquiltio adecuado es benciltio. El enlace con el resto parental se realiza a través del azufre.

“Ariloxycarbonilo” se refiere a un grupo aril-O-C(O)-. Los ejemplos no limitantes de grupos ariloxycarbonilo adecuados incluyen fenoxycarbonilo y naftoxycarbonilo. El enlace con el resto parental se realiza a través del carbonilo.

“Arilsulfinilo” se refiere a un grupo aril-S(O)-. Los ejemplos no limitantes de grupos arilsulfinilo adecuados incluyen fenil-sulfinilo y naftilsulfinilo. El enlace con el resto parental se realiza a través del sulfinilo.

Un grupo carbamato se refiere a un grupo -O-C(O)-N(alquilo o aril)- y un grupo urea se refiere a un grupo -N(alquilo o aril)-C(O)-N(alquilo o aril)-. Los grupos representativos de carbamato y urea pueden incluir los siguientes:



“Cicloalquenilo” se refiere a un sistema de anillos no aromático mono- o multicíclico que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los anillos cicloalquenilo preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos en el anillo. El cicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más “sustituyentes del sistema de anillos” que pueden ser iguales o diferentes y son como se han definido anteriormente. Los ejemplos no limitantes de cicloalquenilos monocíclicos adecuados incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y similares. Un ejemplo no limitante de un cicloalquenilo multicíclico adecuado es norbornilenilo.

“Cicloalquilamino” se refiere a un grupo cicloalquilo como se ha definido en este documento unido al resto de partida a través de un átomo de nitrógeno.

“Cicloalquilaminocarbonilo” se refiere a un grupo alquilo cíclico unido a un átomo de nitrógeno, que está unido a un grupo carbonilo; puede hacerse referencia al conjunto como una amida sustituida.

“Heteroalquilo” se refiere a un alquilo como se ha definido en este documento, donde uno o más de los átomos son un elemento distinto de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación.

“Heteroaralquenilo” se refiere a un grupo heteroaril-alquenil- en el que el heteroarilo y el alquenilo son como se han descrito anteriormente. Los heteroaralquenilos preferidos contienen un grupo alquenilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos heteroaralquenilo adecuados incluyen 2-(pirid-3-il)etenilo y 2-(quinolin-3-il)etenilo. El enlace con el resto parental se realiza a través del alquenilo.

“Heteroaralquilo” se refiere a un grupo heteroaril-alquil- en el que el heteroarilo y el alquilo son como se han descrito anteriormente. Los heteroaralquilos preferidos contienen un grupo alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos aralquilo adecuados incluyen piridil-metilo, 2-(furan-3-il)etilo y quinolin-3-ilmetilo. El enlace con el resto parental se realiza a través del alquilo.

“Heteroaralquilitio” se refiere a un grupo heteroaril-alquil-S en el que el grupo está unido al resto de partida a través del azufre.

“Heteroarilsulfinilo” se refiere a un grupo heteroaril-S(O)- en el que el heteroarilo es como se ha definido en este documento y el grupo heteroarilsulfinilo está unido al resto de partida a través del sulfinilo.

“Heteroarilsulfonilo” se refiere a un grupo heteroaril-S(O₂)- en el que el heteroarilo es como se ha descrito en este documento y el grupo heteroarilsulfonilo está unido al resto de partida a través del sulfonilo.

“Heteroariltio” se refiere a un grupo heteroaril-S- en el que el heteroarilo es como se ha definido en este documento y el grupo heteroaril-sulfinilo está unido al resto de partida a través del azufre.

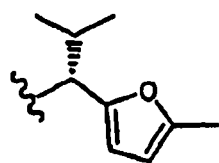
“Heterocicloalquenilo” se refiere a un sistema de anillos no aromático monocíclico o multicíclico de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, donde uno o más de los átomos en el sistema de anillos es un elemento distinto de carbono, por ejemplo un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono o un doble enlace carbono-nitrógeno. No hay átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes presentes en el sistema de anillos. Los anillos heterocicloalquenilo preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes de la raíz del heterocicloalquenilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente está presente en forma de un átomo de anillo. El heterocicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes del sistema de anillos, donde el “sustituyente del sistema de anillos” es como se ha definido anteriormente. El átomo de nitrógeno o azufre del heterocicloalquenilo puede estar opcionalmente oxidado para dar el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos no limitantes de grupos azaheterocicloalquenilo monocíclicos adecuados incluyen 1,2,3,4-tetrahidropiridina, 1,2-dihidropiridilo, 1,4-dihidropiridilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, 1,4,5,6-tetrahidropirimidina, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo y similares. Los ejemplos no limitantes de grupos oxaheterocicloalquenilo adecuados incluyen 3,4-dihidro-2H-pirano, dihidrofuranilo, fluorodihidrofuranilo y similares. Un ejemplo no limitante de un grupo oxaheterocicloalquenilo multicíclico adecuado es 7-oxabicyclo[2.2.1]heptenilo. Los ejemplos no limitantes de anillos de tiaheterocicloalquenilo monocíclicos adecuados incluyen dihidrotiofenilo, dihidrotiopiranilo y similares.

“Heterocíclico” se refiere, además de a grupos heteroarilo que se describen a continuación, a grupos orgánicos cíclicos saturados e insaturados que tienen al menos un átomo de O, S y/o N interrumpiendo la estructura del anillo carbocíclico que consiste en uno o dos anillos condensados, donde cada anillo tiene 5, 6 ó 7 miembros y puede tener o no dobles enlaces que carecen de electrones pi deslocalizados, cuya estructura de anillos tiene de 2 a 8, preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, 2- o 3-piperidinilo, 2- o 3-piperazinilo, 2- o 3-morfolinilo o 2- o 3-tiomorfolinilo.

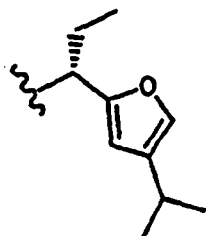
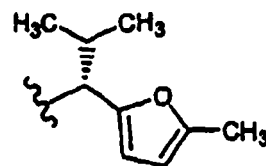
“Sulfonamida” se refiere a un grupo sulfonilo unido a un resto de partida a través de una amida.

Como se conoce bien en la técnica, un enlace dibujado desde un átomo particular en el que no se representa ningún resto en el extremo terminal del enlace indica un grupo metilo unido al átomo a través de ese enlace. Por ejemplo:

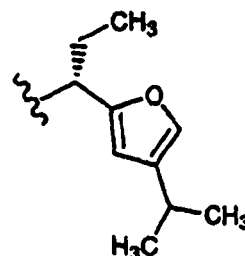




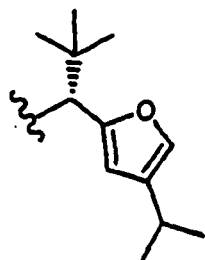
representa



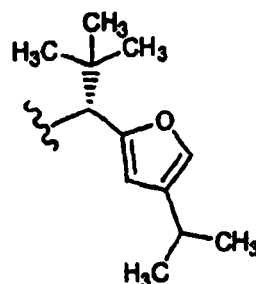
representa



y



representa



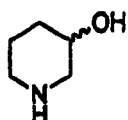
Debe apreciarse que a lo largo de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones adjuntas a la misma, se asume que cualquier fórmula, compuesto, resto o ilustración química con valencias no satisfechas tiene el número necesario de átomo de hidrógeno para satisfacer las valencias a menos que el contexto indique un enlace.

El término “sustituido” se refiere a la sustitución con grupos especificados distintos de hidrógeno o con uno o más grupos, restos o radicales que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno, por ejemplo, independientemente.

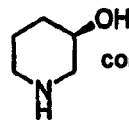
La expresión “opcionalmente sustituido” se refiere a la sustitución opcional con grupos especificados distintos de hidrógeno o con uno o más grupos, restos o radicales que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose con cada uno, por ejemplo, independientemente.

Con respecto al número de restos (por ejemplo, sustituyentes, grupos o anillos) en un compuesto, a menos que se indique otra cosa, las frases “uno o más” y “al menos uno” se refieren a que puede haber tantos restos como se permita químicamente, y la determinación del número máximo de tales restos está dentro del conocimiento de los especialistas en la técnica. Como se usa en este documento, el término “composición” pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que se da como resultado, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

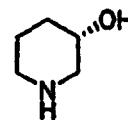
La línea ondulada  en forma de un enlace indica generalmente una mezcla de, o cualquiera de, los isómeros posibles, por ejemplo, los que contienen estereoquímica (R)- y (S)-. Por ejemplo,



se refiere a que contiene tanto

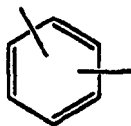


como



Cuando no se indica expresamente la estereoquímica en una estructura, la estructura puede tener una mezcla de, o cualquiera de, los estereoisómeros individuales posibles.

Las líneas dibujadas en los sistemas de anillos, tales como, por ejemplo:



indican que la línea indicada (enlace) puede estar unida a cualquiera de los átomos de carbono sustituibles del anillo.

Debe apreciarse que se asume que cualquier heteroátomo con valencias no satisfechas en el texto, esquemas, ejemplos, fórmulas estructurales y cualquiera de las Tablas en este documento tiene el número necesario de átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

En este documento también se incluyen profármacos y solvatos de los compuestos de la invención. El término “profármaco”, como se emplea en este documento, se refiere a un compuesto que es un precursor de fármacos que, después de la administración a un sujeto, experimenta conversión química por procesos metabólicos o químicos para producir un compuesto de Fórmula 1 o una sal y/o solvato del mismo. Un análisis de profármacos se proporciona en T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) Volumen 14 de las A.C.S. Symposium Series y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, cada una de las cuales se incorpora en este documento como referencia.

“Solvato” se refiere a una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de disolventes. Esta asociación física implica grados variables de unión iónica y covalente, incluyendo unión de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo cuando se incorporan una o más moléculas de disolventes en la red cristalina del sólido cristalino. “Solvato” incluye tanto solvatos en fase de solución como solvatos aislables. Los ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos y similares. Un “hidrato” es un solvato en el que la molécula de disolvente es H₂O.

“Cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz” pretende describir una cantidad de un compuesto o una composición de la presente invención eficaz para antagonizar el receptor de neuroquinina-1 y por lo tanto producir el efecto terapéutico deseado en un paciente adecuado.

Los compuestos de Fórmula 1 forman sales que también están dentro del alcance de esta invención. Se entiende que la referencia a un compuesto de Fórmula 1 en este documento incluye referencia a otras sales del mismo, a menos que se indique otra cosa. El término “sal(es)”, como se emplea en este documento, se refiere a sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como a sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto de Fórmula 1 contiene tanto un resto básico, tal como, pero sin limitación, una piridina o imidazol, como un resto ácido, tal como, pero sin limitación, un ácido carboxílico, pueden formarse zwitteriones (“sales internas”) y se incluyen dentro del término “sal(es)” como se usa en este documento. Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales. Las sales de los compuestos de la Fórmula 1 pueden formarse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 1 con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Las sales de adición de ácidos ejemplares incluyen acetatos, adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, 2-hidroxietanosulfonatos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, metilsulfatos, 2-naftalenosulfonatos, nicotinatos, nitratos, oxalatos, pamoatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, sulfonatos (tal como los mencionados en este documento), tartaratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (también conocidos como tosilatos), undecanoatos y similares.

Las sales básicas ejemplares incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sodio, litio y sales potásicas, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, sales de aluminio, sales de cinc, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como benzatinas, dietilamina, dicitclohexilaminas, hidrabaminas (formadas con N,N-bis(deshidroabietil)etilendiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glucamidas, t-butilaminas, piperazina, fenilciclohexilamina, colina, trometamina y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Pueden cuaternizarse grupos que contienen nitrógeno básico con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros. Los ácidos (y bases) que se consideran generalmente adecuados para la formulación de sales farmacéuticamente útiles de compuestos farmacéuticos básicos (o ácidos) se analizan, por ejemplo, por S. Berge *et al*, *Journal of Pharmaceutical*

Sciences (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217; Anderson *et al.*, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York; en The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C. en su sitio web); y P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (2002) Int'l. Union of Pure and Applied Chemistry, págs. 330-331, cada uno de los cuales se incorpora en este documento como referencia.

Todas estas sales de ácidos y sales de bases pretenden ser sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la invención y todos las bases de ácidos y bases se consideran equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes para los propósitos de la invención.

Los compuestos de Fórmula 1 y las sales, solvatos y profármacos de los mismos, pueden existir en su forma tautomérica (por ejemplo, en forma de una amida o imino éter). Todas estas formas tautoméricas se incluyen en este documento como parte de la presente invención.

Las formas polimórficas de los compuestos de Fórmula 1 y de las sales, solvatos y/o profármacos de los mismos pretenden incluirse en la presente invención.

Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los compuestos de la presente invención (incluyendo los de las sales, solvatos y profármacos de los compuestos así como las sales y solvatos de los profármacos), tales como los que pueden existir debido a carbonos asimétricos sobre diversos sustituyentes, incluyendo formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros y formas diastereoméricas, se incluyen dentro del alcance de esta invención. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden estar, por ejemplo, sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden mezclarse, por ejemplo, en forma de racematos o con todos los demás estereoisómeros, u otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R como se ha definido por las Recomendaciones de la IUPAC de 1974. El uso de los términos “sal”, “solvato”, “profármaco” y similares, pretende aplicarse igualmente a la sal, solvato y profármaco de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o profármacos de los compuestos de la invención. Los ejemplos de “al menos uno” para 1 incluyen 1-3 y 1-2.

Los compuestos de Fórmula 1 son antagonistas eficaces del receptor de NK₁ y tienen un efecto sobre su agonista endógeno, Sustancia P, en el sitio del receptor de NK₁ y por lo tanto, pueden ser útiles para tratar enfermedades, trastornos o afecciones causadas o agravadas por la actividad del receptor.

Las actividades de NK₁, NK₂ y NK₃ *in vitro* e *in vivo* de los compuestos de Fórmula 1 pueden determinarse por diversos procedimientos conocidos en la técnica, tales como un ensayo para su capacidad de inhibir la actividad de la Sustancia P agonista de NK₁. El porcentaje de inhibición de la actividad agonista de neuroquinina es la diferencia entre el porcentaje de unión específica máxima (“MSB”) y el 100%. El porcentaje de MSB se define por la siguiente ecuación, en la que “dpm” representa “desintegraciones por minuto”:

$$\% \text{ MSB} = \frac{(\text{dpm de desconocido}) - (\text{dpm de unión no específica})}{(\text{dpm de unión total}) - (\text{dpm de unión no específica})} \times 100$$

Después, la concentración a la que el compuesto produce el 50% de inhibición de unión se usa para determinar una constante de inhibición (“K_i”) usando la ecuación de Chang-Prusoff.

La actividad *in vivo* puede medirse por la inhibición de golpeteo de pie inducido por agonista en un jerbo, como se ha descrito en Science, 281, 1640-1695 (1998), que se incorpora en este documento como referencia en su totalidad. Se reconocerá que los compuestos de Fórmula 1 pueden mostrar actividades antagonistas de NK₁ de grados variables. Por ejemplo, ciertos compuestos pueden mostrar actividades antagonistas de NK₁ más fuertes que otras.

Los compuestos de la presente invención muestran afinidades potentes para el receptor de NK₁ cuando se miden por los valores de K_i (en nM). Las actividades (potencias) para los compuestos de la invención se determinan midiendo sus valores de K_i. Cuanto menor es el valor de K_i, más activo es un compuesto para antagonizar el receptor de NK₁. Los compuestos de la invención muestran un amplio intervalo de actividades. Los valores de K_i medios de NK₁ para los compuestos de Fórmula 1 generalmente varían de 0,01 nM a aproximadamente 1000 nM, preferiblemente, de aproximadamente 0,01 nM a aproximadamente 500 nM, siendo más preferidos valores de aproximadamente 0,01 nM a aproximadamente 100 nM. Incluso más preferidos son los compuestos que tienen valores de K_i medios de 0,01 nM a aproximadamente 10 nM para el receptor de NK₁. Los compuestos especialmente preferidos tienen valores de K_i medios de NK₁ de 0,01 nM a aproximadamente 3 nM. Los compuestos incluso más preferidos especialmente tienen valores de K_i medios de NK₁ de 0,01 nM a aproximadamente 0,3 nM. Los compuestos 1a, 4a, 4b, 5a, 6a, 7, 8 y 9a (véase los ejemplos, a continuación) tienen valores de K_i, respectivamente, de 0,23, 0,62, 0,32, 0,23, 0,14, 0,3, 0,36 y 0,28 nM.

Los compuestos de la Fórmula 1 tienen varias utilidades. Por ejemplo, los compuestos inventivos pueden ser útiles como antagonistas de los receptores de neuroquinina, particularmente, receptores de NK₁ en un mamífero, tal como un ser humano. Así, pueden ser útiles en el tratamiento y la prevención de una o más de una diversidad de patologías (trastornos fisiológicos, síntomas y enfermedades) de mamífero (ser humano y animal) en un paciente en necesidad de dicho tratamiento, donde las patologías se seleccionan entre el grupo que consiste en: (1) enfermedades respiratorias (por ejemplo, enfermedad pulmonar crónica, bronquitis, neumonía, asma, alergia, tos y broncoespasmo), (2) enfermedades inflamatorias (por ejemplo, artritis y psoriasis), (3) trastornos de la piel (por ejemplo, dermatitis atópica y dermatitis de contacto), (4) trastornos oftalmológicos (por ejemplo, retinitis, hipertensión ocular y cataratas), (5) afecciones del sistema nervioso central, tales como depresiones (por ejemplo, depresión neurótica), ansiedades (por ejemplo, trastornos de ansiedad general, ansiedad social y ansiedad de angustia), fobias (por ejemplo, fobia social) y trastorno bipolar, (6) adicciones (por ejemplo, dependencia del alcohol y abuso de sustancias psicoactivas), (7) epilepsia, (8) nocicepción, (9) psicosis, (10) esquizofrenia, (11) enfermedad de Alzheimer, (12) demencia relacionada con SIDA, (13) enfermedad de Towne, (14) enfermedades relacionadas con el estrés (por ejemplo, trastorno de estrés post-traumático), (15) trastornos obsesivos/compulsivos, (16) trastornos de la alimentación (por ejemplo, bulimia, anorexia nerviosa y trastorno por atracón), (17) trastornos del sueño, (18) manía, (19) síndrome premenstrual, (20) trastornos gastrointestinales (por ejemplo, síndrome de intestino irritable, enfermedad de Crohn, colitis y emesis), (21) aterosclerosis, (22) trastornos fibrosantes (por ejemplo, fibrosis pulmonar), (23) obesidad, (24) diabetes de Tipo II, (25) trastornos relacionados con el dolor (por ejemplo, cefaleas, tales como migrañas, síndromes de dolor neuropático, de dolor post-operatorio y de dolor crónico), (26) trastornos de la vejiga y genitourinarios (por ejemplo, cistitis intersticial e incontinencia urinaria), (27) emesis (por ejemplo, náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (por ejemplo, inducidos por cisplatino, doxorubicina y taxano), inducidos por radiación, cinetosis, inducidos por etanol y post-operatorios) y (28) náuseas. Preferiblemente, los compuestos inventivos pueden ser útiles en el tratamiento y la prevención de una de las siguientes patologías de mamífero (por ejemplo, humana) en un paciente que necesita dicho tratamiento: enfermedades respiratorias (por ejemplo, tos), depresión, ansiedad, fobia y trastorno bipolar, dependencia del alcohol, abuso de sustancias psicoactivas, nocicepción, psicosis, esquizofrenia, trastornos relacionados con el estrés, trastorno obsesivo/compulsivo, bulimia, anorexia nerviosa y trastorno por atracón, trastornos del sueño, manía, síndrome premenstrual, trastornos gastrointestinales, obesidad, trastornos relacionados con el dolor, trastornos de la vejiga, trastornos genitourinarios, emesis y náuseas. En particular, los compuestos de acuerdo con la Fórmula 1 son útiles para tratar patologías relacionadas con hiperpermeabilidad microvascular y secreción de moco. Por consiguiente, los compuestos de la invención son especialmente útiles en el tratamiento y la prevención de trastornos relacionados con asma, emesis, náuseas, depresiones, ansiedades, tos y dolor, más especialmente, emesis, depresión, ansiedad y tos.

En otro aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto (por ejemplo, de uno a tres compuestos, preferiblemente, un compuesto) representado por la Fórmula 1 y al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención también se refiere al uso de tales composiciones farmacéuticas en el tratamiento de patologías de mamífero (por ejemplo, humanas), tales como las que se han enumerado anteriormente.

En otro aspecto más de la invención, se proporciona un método para antagonizar los efectos de una Sustancia P en un sitio de receptor de neuroquinina-1 o para el bloqueo de uno o más receptores de neuroquinina-1 en un mamífero (es decir, un paciente, por ejemplo, un ser humano) que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de acuerdo con la Fórmula 1.

En otro aspecto de la invención, una cantidad eficaz de uno o más de los antagonistas del receptor de NK₁ inventivos puede combinarse con una cantidad eficaz de uno o más agentes antidepresivos y/o uno o más agentes ansiolíticos (por ejemplo, gepirona, clorhidrato de gepirona, nefazodona y clorhidrato de nefazodona (por ejemplo, Serzone®) para tratar depresión y/o ansiedad. El documento U.S. 6.117.855 (2000), cuya descripción se incorpora en este documento como referencia, describe un método para tratar o prevenir depresión o ansiedad con una terapia de combinación de un antagonista del receptor de NK₁ específico junto con un agente antidepresivo y/o ansiolítico. Por tanto, los agentes antidepresivos y/o ansiolíticos, tales como los descritos en el documento U.S. 6.117.855 (2000), pueden combinarse con uno o más (por ejemplo, uno) compuestos de la Fórmula 1 para tratar patologías de depresión y/o ansiedad en un mamífero, preferiblemente, un ser humano.

En otro aspecto más de la invención, una cantidad eficaz de uno o más (por ejemplo, uno) de los antagonistas del receptor de NK₁ inventivos puede combinarse con una cantidad eficaz de uno o más (por ejemplo, uno) inhibidores selectivos de recaptación de serotonina ("SSRI") para tratar una diversidad de patologías de mamífero, tales como las que se han descrito anteriormente. Los SSRI alteran la disponibilidad sináptica de serotonina por su inhibición de la reacumulación presináptica de serotonina liberada neuronalmente. El documento U.S. 6.162.805 (2000), cuya descripción se incorpora en este documento como referencia, describe un método para tratar obesidad con una terapia de combinación de un antagonista del receptor de NK₁ y un SSRI. Pueden combinarse uno o más compuesto o compuestos inventivos de la Fórmula 1 junto con un o unos SSRI en una única composición farmacéutica o pueden administrarse simultáneamente, al mismo tiempo o secuencialmente con un SSRI. Esta combinación puede ser útil en el tratamiento y la prevención de obesidad u otra de las patologías humanas y animales que se han identificado anteriormente. En particular, una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, uno) compuesto que tiene la Fórmula 1, solo o junto con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, uno) inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, puede ser útil en el tratamiento y la prevención de depresión y/o ansiedad.

Se conoce que numerosas sustancias químicas alteran la disponibilidad sináptica de serotonina por su inhibición de la reaccumulación presináptica de serotonina liberada neuronalmente. Los SSRI representativos incluyen, sin limitación, los siguientes: fluoxetina, clorhidrato de fluoxetina (por ejemplo, Prozac®), fluvoxamina, maleato de fluvoxamina (por ejemplo, Luvox®), paroxetina, clorhidrato de paroxetina (por ejemplo, Paxil®), sertralina, clorhidrato de sertralina (por ejemplo, Zoloft®), citaloprá, bromhidrato de citaloprá (por ejemplo, Celexa™), duloxetina, clorhidrato de duloxetina, venlafaxina y clorhidrato de venlafaxina (por ejemplo, Effexor®). Otros SSRI incluyen los descritos en el documento U.S. 6.162.805 (2000). Otros compuestos pueden evaluarse fácilmente para determinar su capacidad para inhibir selectivamente la recaptación de serotonina. Por tanto, un aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un (por ejemplo, uno) antagonista del receptor de NK₁ que tiene la Fórmula 1, al menos un (por ejemplo, uno) SSRI y al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Otro aspecto de la invención se refiere a un método para tratar las patologías de mamífero (por ejemplo, humanas) que se han identificado anteriormente, comprendiendo el método administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende al menos un (por ejemplo, uno) antagonista del receptor de NK₁ que tiene la Fórmula 1 junto con al menos un (por ejemplo, uno) SSRI, tal como uno de los que se han enumerado anteriormente y al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto preferido, la invención se refiere a un método para tratar depresión y ansiedad, comprendiendo el método administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, uno) antagonista del receptor de NK₁ que tiene la Fórmula 1 en combinación con al menos un (por ejemplo, uno) SSRI, tal como uno de los que se han descrito anteriormente. Cuando un antagonista inventivo del receptor de NK₁ se combina con un SSRI para la administración a un paciente que necesita dicho tratamiento, los dos ingredientes activos pueden administrarse simultáneamente, de forma consecutiva (uno después del otro dentro de un periodo de tiempo relativamente corto) o secuencialmente (primero uno y después el otro durante un periodo de tiempo). En general, cuando los dos ingredientes activos se administran de forma consecutiva o secuencialmente, el antagonista del receptor de NK₁ inventivo, preferiblemente, se administra antes de la administración del SSRI.

Es otra realización de la invención para tratar un paciente que padece múltiples enfermedades con una terapia de combinación, comprendiendo la terapia administrar a un paciente (por ejemplo, un mamífero, preferiblemente un ser humano) que necesita dicho tratamiento al menos un compuesto de Fórmula 1 y al menos un ingrediente activo adicional (es decir, fármaco) usado para tratar una o más de las enfermedades padecidas por el paciente. Los compuestos de Fórmula 1 y los otros ingredientes activos pueden administrarse secuencialmente, al mismo tiempo y/o simultáneamente. Los compuestos de Fórmula 1 y los otros ingredientes activos pueden administrarse de forma separada en cualquier forma de dosificación adecuada. Preferiblemente, la administración se realiza usando formas de dosificación orales o usando parches transdérmicos. Los compuestos de Fórmula 1 y los otros ingredientes activos pueden formularse juntos y administrarse en una forma de dosificación combinada.

Por tanto, los compuestos de la invención pueden emplearse solos o en combinación con otros agentes activos. La terapia de combinación incluye la administración de dos o más ingredientes activos a un paciente en necesidad de tratamiento. Además de la terapia de combinación de antagonista del receptor de NK₁/SSRI que se ha descrito anteriormente, los compuestos que tienen la Fórmula 1 pueden combinarse con uno o más agentes activos distintos, tales como los siguientes: otros tipos de antagonistas del receptor de NK₁ (por ejemplo, los que se han descrito en las patentes de antagonistas del receptor de neuroquinina que se han citado anteriormente), prostanoides, antagonistas del receptor H₁, agonistas de receptor α -adrenérgico, agonistas del receptor de dopamina, agonistas del receptor de melancortina, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de la enzima convertidora de endotelina, antagonistas del receptor de angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, inhibidores de la metaloen-dopeptidasa neutra, antagonistas de ETA, inhibidores de renina, antagonistas del receptor de serotonina 5-HT₃ (por ejemplo, ondansetrón, clorhidrato de ondansetrón (por ejemplo, Zolfran®), palonosetrón, granisetrón y clorhidrato de granisetrón (por ejemplo, Kytril®), agonistas del receptor de serotonina 5-HT_{2c}, agonistas del receptor de nociceptina, glucocorticoides (por ejemplo, dexametasona), inhibidores de la rho-cinasa, moduladores del canal de potasio y/o inhibidores de la proteína 5 de multirresistencia.

Los agentes terapéuticos preferibles para la terapia de combinación con compuestos de la invención son los siguientes: prostanoides, tales como prostaglandina E₁; agonistas α -adrenérgicos, tales como mesilato de fentolamina; agonistas del receptor de dopamina, tales como apomorfina; antagonistas de angiotensina II, tales como losartán, irbesartán, valsartán y candesartán; antagonistas de ET_A, tales como bosentán y ABT-627; antagonistas del receptor de serotonina 5-HT₃, tales como ondansetrón; y glucocorticoides, tales como dexametasona. En realizaciones preferidas de la invención, los compuestos inventivos pueden combinarse con: otros tipos de antagonistas del receptor de NK₁, SSRI, agonistas del receptor de dopamina, antagonistas del receptor de serotonina 5-HT₃, agonistas del receptor de serotonina 5-HT_{2c}, agonistas del receptor de nociceptina, glucocorticoides y/o inhibidores de la proteína 5 de multirresistencia.

La invención se refiere a un método para tratar emesis y/o náuseas en un paciente que necesita dicho tratamiento usando una terapia de combinación que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, uno) compuesto que tiene la Fórmula 1 en combinación con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, uno) antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃ (por ejemplo, ondansetrón) y/o al menos un (por ejemplo, uno) glucocorticoide (por ejemplo, dexametasona). Preferiblemente, el compuesto de Fórmula 1 se administra por vía oral o por IV.

Además, esta invención se refiere a un método para tratar un trastorno fisiológico, un síntoma o una enfermedad en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula 1 y una cantidad eficaz de al menos un ingrediente activo seleccionado entre el grupo que consiste en: otros antagonistas del receptor de NK₁, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, agonistas del receptor de dopamina, antagonistas del receptor de serotonina 5-HT₃, agonistas del receptor de serotonina 5-HT_{2c}, agonistas del receptor de nociceptina, glucocorticoides e inhibidores de la proteína 5 de multirresistencia, donde el trastorno fisiológico, el síntoma o la enfermedad se selecciona entre el grupo que consiste en: una enfermedad respiratoria, depresión, ansiedad, fobia, trastorno bipolar, dependencia del alcohol, abuso de sustancias psicoactivas, nocicepción, psicosis, esquizofrenia, trastorno relacionado con el estrés, trastorno obsesivo/compulsivo, bulimia, anorexia nerviosa, trastorno por atracón, trastorno del sueño, manía, síndrome premenstrual, trastorno gastrointestinal, obesidad, cefalea, dolor neuropático, dolor post-operatorio, síndrome de dolor crónico, trastorno de la vejiga, trastorno genitourinario, tos, emesis y náuseas.

Otro aspecto de la invención es proporcionar un kit que comprende, en recipientes separados en un paquete individual, composiciones farmacéuticas para el uso en combinación para tratar una enfermedad mediada por el receptor de NK₁, donde un recipiente comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1 en un vehículo farmacéuticamente aceptable y donde un recipiente separado comprende una composición farmacéutica que comprende otro agente terapéutico en un vehículo farmacéuticamente aceptable, siendo el agente terapéutico seleccionado entre el grupo que consiste en: SSRI, otros tipos de antagonistas del receptor de NK₁, prostanoïdes, antagonistas del receptor H₁, agonistas de receptor α -adrenérgico, agonistas del receptor de dopamina, agonistas del receptor de melanocortina, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de la enzima convertidora de endotelina, antagonistas del receptor de angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, inhibidores de metaloendopeptidasa neutra, antagonistas de ETA, inhibidores de renina, antagonistas del receptor de serotonina 5-HT₃, agonistas del receptor de serotonina 5-HT_{2c}, agonistas del receptor de nociceptina, glucocorticoides, inhibidores de la rho-cinasa, moduladores del canal de potasio e inhibidores de la proteína 5 de multirresistencia.

Otro aspecto de la invención es proporcionar un kit que comprende, en recipientes separados en un paquete individual, composiciones farmacéuticas para el uso en combinación para tratar depresión y/o ansiedad, donde un recipiente comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1 en un vehículo farmacéuticamente aceptable, y donde un recipiente separado comprende una composición farmacéutica que comprende un agente antidepresivo en un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o donde un recipiente separado comprende una composición farmacéutica que comprende un agente ansiolítico en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es proporcionar un kit que comprende, en recipientes separados en un paquete individual, composiciones farmacéuticas para el uso en combinación para tratar una enfermedad mediada por el receptor de NK₁, donde un recipiente comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1 en un vehículo farmacéuticamente aceptable, y donde un recipiente separado comprende una composición farmacéutica que comprende un SSRI en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es proporcionar un kit que comprende, en recipientes separados en un paquete individual, composiciones farmacéuticas para el uso en combinación para tratar depresión y/o ansiedad, donde un recipiente comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1 en un vehículo farmacéuticamente aceptable y donde un recipiente separado comprende una composición farmacéutica que comprende un SSRI en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es proporcionar un kit que comprende, en recipientes separados en un paquete individual, composiciones farmacéuticas para el uso en combinación para tratar emesis y/o náuseas, donde un recipiente comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1 en un vehículo farmacéuticamente aceptable y donde un recipiente separado comprende una composición farmacéutica que comprende un antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃ en un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o donde un recipiente separado comprende una composición farmacéutica que comprende un glucocorticoide en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es proporcionar un kit que comprende, en recipientes separados en un paquete individual, composiciones farmacéuticas para el uso en combinación para tratar emesis y/o náuseas, donde un recipiente comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1 en un vehículo farmacéuticamente aceptable y donde un recipiente separado comprende ondansetrón y/o donde un recipiente separado comprende dexametasona.

Otro aspecto de la invención es proporcionar un kit que comprende, en recipientes separados en un paquete individual, composiciones farmacéuticas para el uso en combinación para tratar una enfermedad mediada por el receptor de NK₁, donde un recipiente comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1 en un vehículo farmacéuticamente aceptable y donde un recipiente separado comprende una composición farmacéutica que comprende un agente terapéutico en un vehículo farmacéuticamente aceptable, siendo el agente terapéutico seleccionado entre el grupo que consiste en: otros tipos de antagonistas del receptor de NK₁, SSRI, agonistas del receptor de dopamina, antagonistas del receptor de serotonina 5-HT₃, agonistas del receptor de

ES 2 327 654 T3

serotonina 5-HT_{2c}, agonistas del receptor de nociceptina, glucocorticoides e inhibidores de la proteína 5 de multirresistencia.

Las composiciones farmacéuticas pueden contener de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 99,9 por ciento en peso, o de aproximadamente el 5 a aproximadamente 95 por ciento en peso, o de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 80 por ciento en peso del ingrediente activo (compuesto de la Fórmula 1). Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos descritos por esta invención, los vehículos inertes farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, obleas y supositorios. Los polvos y comprimidos pueden comprender de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 por ciento en peso de ingrediente activo. Se conocen en la técnica vehículos sólidos adecuados, por ejemplo carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar o lactosa. Los comprimidos, polvos, obleas y cápsulas pueden usarse como formas de dosificación sólidas adecuadas para administración oral. Pueden encontrarse ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables y métodos de fabricación para diversas composiciones en A. Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª Edición, (2000), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, incorporadas en este documento como referencia.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, agua o soluciones de agua-propilenglicol para inyección parenteral o adición de edulcorantes y opacificantes para soluciones, suspensiones y emulsiones orales. Las preparaciones en forma líquida pueden también incluir soluciones para administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol adecuadas para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden estar en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un gas inerte comprimido, por ejemplo, nitrógeno.

También se incluyen preparaciones en forma sólida que tienen por objeto convertirse, justo antes del uso, en preparaciones de forma líquida para administración oral o parenteral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden adoptar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden incluirse en un parche transdérmico del tipo matriz o depósito como es convencional en la técnica para este fin.

Preferiblemente, el compuesto se administra por vía oral.

Preferiblemente, la preparación farmacéutica está en una forma de dosificación unitaria. En tal forma, las preparaciones se subdividen en dosis unitarias dimensionadas de modo adecuado que contienen cantidades apropiadas del componente activo, por ejemplo, una cantidad eficaz para conseguir el fin deseado.

La cantidad de compuesto activo en una dosis unitaria de preparación puede variarse o ajustarse de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 4000 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,02 mg a aproximadamente 1000 mg, más preferiblemente de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 500 mg y mucho más preferiblemente de aproximadamente 0,04 mg a aproximadamente 250 mg de acuerdo con la aplicación particular.

La dosificación real empleada puede variarse dependiendo de los requisitos del paciente y la gravedad de la afección a tratar. La determinación del régimen de dosificación apropiado para una situación particular está dentro de la experiencia en la técnica. Por comodidad, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día cuando se requiera.

La cantidad y frecuencia de la administración de los compuestos de la invención y/o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se regularán de acuerdo con el criterio del médico a cargo del caso considerando factores tales como la edad, afección y tamaño del paciente así como gravedad de los síntomas que se están tratando. Un régimen de dosificación diaria típico recomendado para administración oral puede variar de aproximadamente 0,02 mg/día a aproximadamente 2000 mg/día, en dos a cuatro dosis divididas.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 veces por día o, como alternativa, como una infusión continua. Tal administración puede usarse como una terapia crónica o aguda.

La cantidad de agonista del receptor de NK₁ en combinación con un inhibidor selectivo de recaptación de serotonina ("SSRI") en una dosis unitaria de preparación puede ser de aproximadamente 10 a aproximadamente 300 mg de antagonista del receptor de NK₁ combinado con aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg de SSRI. En otra combinación, la cantidad de antagonista del receptor de NK₁ en combinación con un SSRI en una dosis unitaria de preparación puede ser de aproximadamente 50 a aproximadamente 300 mg de antagonista del receptor de NK₁ combinado con aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg de SSRI. En otra combinación, la cantidad de antagonista del receptor de NK₁ en combinación con SSRI en una dosis unitaria de preparación puede ser de aproximadamente 50 a aproximadamente 300 mg de antagonista del receptor de NK₁ combinado con aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg de SSRI.

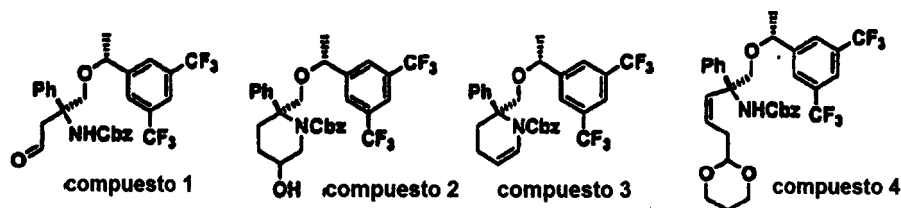
La dosificación real empleada puede variarse dependiendo de los requisitos del paciente y de la gravedad de la afección que se está tratando. La determinación del régimen de dosificación apropiado para una situación particular está dentro de la experiencia en la técnica. Por comodidad, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día cuando se requiera. Después de la mejora de la afección de un paciente, puede administrarse, si fuera necesario, una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de la invención. Posteriormente, la dosificación o frecuencia de administración, o ambas, puede reducirse, en función de los síntomas, a un nivel en el que la afección mejorada se mantiene. Cuando los síntomas se han aliviado hasta el nivel deseado, debe interrumpirse el tratamiento. Sin embargo, los pacientes pueden requerir tratamiento intermitente a largo plazo después de cualquier recurrencia de los síntomas de enfermedad.

Los regímenes de dosificación y tratamiento específicos para cualquier paciente particular pueden variarse y dependerán de una variedad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, estado de salud general, sexo y alimentación del paciente, el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos específica, la gravedad y el curso de los síntomas que se están tratando, la disposición del paciente a la afección que se están tratando y el criterio del médico a cargo. La determinación del régimen de dosificación apropiado para una situación particular está dentro de la experiencia en la técnica.

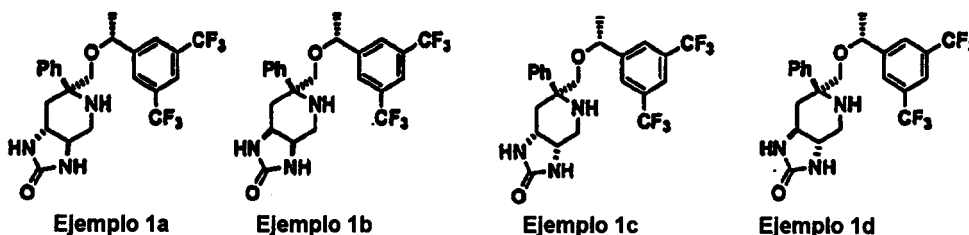
Ejemplos

La invención descrita en este documento se ilustra por las siguientes preparaciones y ejemplos, que no deben interpretarse como limitación del alcance de la descripción. Algunas rutas mecánicas y estructuras análogas alternativas pueden ser evidentes para los especialistas en la técnica.

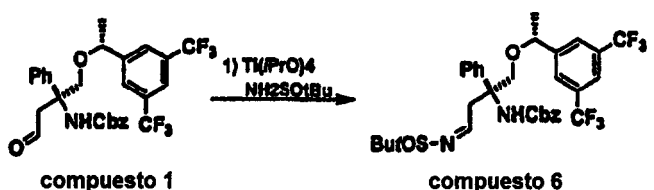
Los compuestos 1-4 que se muestran a continuación pueden prepararse por los métodos que se han descrito en el documento WO 03/051840 (es decir, los compuestos 23, 46, 45 y 42, respectivamente).



Ejemplo Preparativo 1

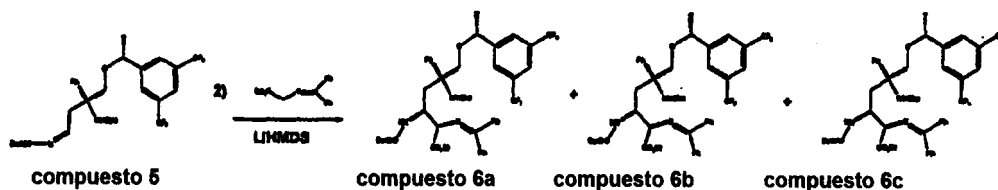


Etapa A



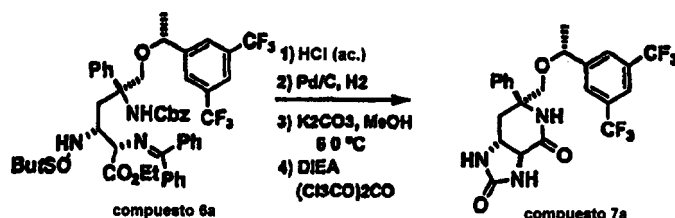
Se disolvió el Compuesto 1 (13,13 g, 23,7 mmol) en 40 ml de CH_2Cl_2 anhidro y se mantuvo en una atmósfera de N_2 . Después, se añadió (R)-t-butilsulfonamida (3,0 g, 23,7 mmol) seguido de la adición de 13,7 ml de $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$. La solución resultante se agitó durante 18 h. Con agitación vigorosa, a la solución se le añadieron 100 ml de EtOAc y 100 ml de salmuera. La suspensión resultante se filtró a través de una capa de Celite (es decir, tierra de diatomeas) y el Celite se lavó tres veces con 100 ml de EtOAc. El filtrado combinado se separó de la capa de agua. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar 10,9 g (70%) del compuesto 5 en forma de un aceite de color amarillo claro.

Etapa B



Se disolvió éster etílico de N-(difenilmileno)glicina en 15 ml de THF y se mantuvo en una atmósfera de N_2 a $0^\circ C$. Se añadió LiHMDS (1,0 M en THF, 5,3 ml) y la solución resultante se agitó durante 5 min. Después, se canuló una solución del compuesto 5 (1,16 g, 1,78 mmol) en 5 ml de THF anhidro en la solución de enolato anterior. Después de 1 h a $0^\circ C$, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de 10 ml de una solución saturada de NH_4Cl . Las fases orgánica y acuosa resultantes se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con 10 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con una solución saturada de $NaHCO_3$ y después con una solución de salmuera. Después, la fase orgánica lavada se secó y se concentró. Después de la purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc al 20%/Hexanos), se obtuvieron tres isómeros: compuestos 6a, 6b y 6c.

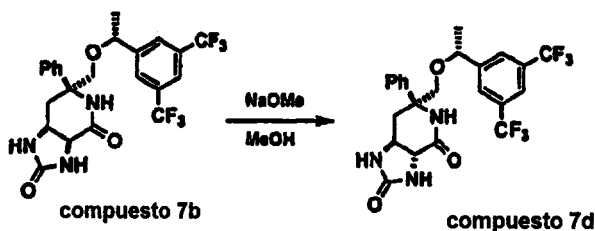
Etapa C



Una solución del compuesto 6a (230 mg, 0,25 mmol) en MeOH absoluto (2,5 ml) se trató con solución de HCl 2 N (2,5 ml) y se agitó a $23^\circ C$ durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con Et_2O y se hizo básica añadiendo una solución de NaOH 2 N hasta que se obtuvo un pH de 12. Las fases acuosas y orgánicas resultantes se separaron. La fase acuosa se extrajo tres veces con 10 ml de Et_2O . Las fases orgánicas se combinaron y después se secaron con K_2CO_3 anhidro y se concentraron. El residuo resultante se disolvió en 3 ml de EtOH y 0,05 ml de 1,4-ciclohexadieno, al que se añadió Pd sobre carbono (al 10%, 100 mg). La suspensión resultante se calentó a $80^\circ C$ durante 1 h. La suspensión se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo resultante se disolvió en 2,5 ml de CH_2Cl_2 y se añadieron 0,5 ml de DIEA y trifosgeno (36 mg, 0,12 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h y después se repartió entre 10 ml de EtOAc y 10 ml de una solución de HCl 1 N. La fase orgánica resultante se lavó secuencialmente con una solución de $NaHCO_3$ y una solución de salmuera, después se secó y se concentró. El concentrado resultante se purificó por TLC preparativa (gel de sílice; metanol al 5%/ CH_2Cl_2), para dar el compuesto 7a en forma de un producto (MS por electropulverización $[M+1]^+$ 487,1).

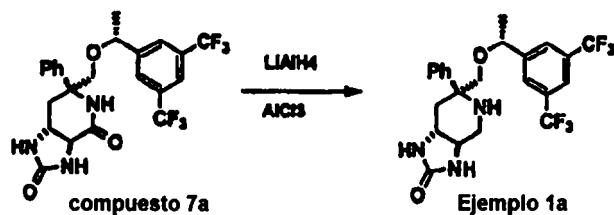
Se usó un procedimiento similar para convertir los compuestos 6b y 6c en los compuestos 7b y 7c (MS por electropulverización $[M+1]^+$ compuesto 6b: 487; compuesto 6c: 487,1).

Etapa D



Una solución del compuesto 7b (90 mg, 0,06 mmol) en MeOH (2 ml) se trató con 0,2 ml de NaOMe al 30% en MeOH y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de 4 gotas de HCl 4 N en dioxano y después la solución se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando TLC preparativa (gel de sílice; metanol al 5%/ CH_2Cl_2) para dar el compuesto 7d.

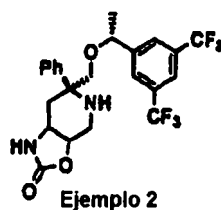
Etapa E



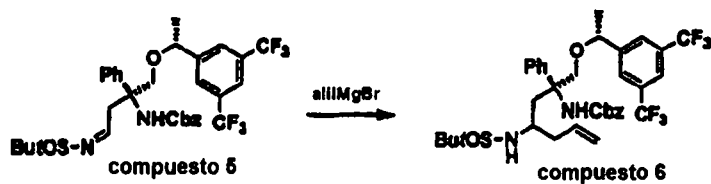
Se añadió LiAlH_4 (1 M en Et_2O , 0,268 ml) a AlCl_3 (sólido) a 0°C y la mezcla se agitó durante 10 min. Después, se canuló en la mezcla una solución del compuesto 7a en 1 ml de THF. La mezcla de reacción se dejó calentar a 23°C y la agitación se continuó durante 5 h. Después, la mezcla se diluyó con 10 ml de THF y 5 ml de Na, después se añadió cuidadosamente una solución de tartrato de K y la mezcla se agitó durante una noche. Las fases orgánica y acuosa resultantes se separaron y la fase acuosa se extrajo cinco veces con 15 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, después se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo resultante se purificó usando TLC preparativa (gel de sílice; metanol al 5%/CH₂Cl₂) para dar el Ejemplo 1a (MS por electropulverización $[\text{M}+1]^+$ 488,1).

Se usó un procedimiento similar para convertir los compuestos 7b-7d en los Ejemplos 1b-1d (MS por electropulverización $[\text{M}+1]^+$ compuesto 1b: 488,1; compuesto 1c: 488,1; compuesto 1d: 488,1).

Ejemplo Preparativo 2

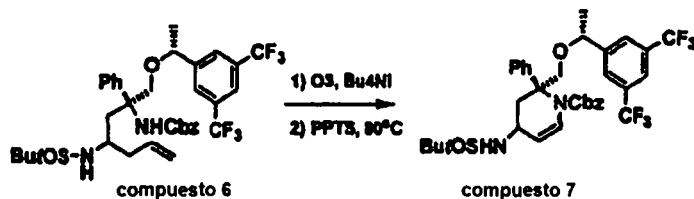


Etapa A



Se disolvió el Compuesto 5 (2,0 g, 3,05 mmol) en 15 ml de CH₂Cl₂ y se mantuvo a -78°C . Se añadió allylmagnesium bromide (1 M en Et_2O , 9,1 mmol) y la solución se dejó calentar a 23°C durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; EtOAc al 5-20%/hexano) para dar el compuesto 6.

Etapa B



5

10



25

30

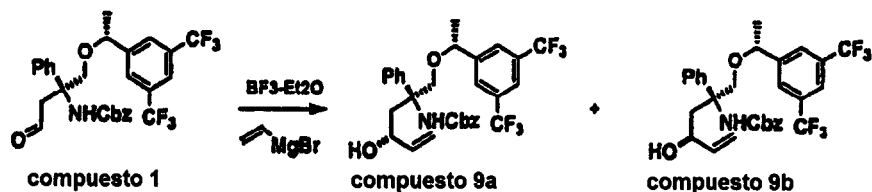


45

55

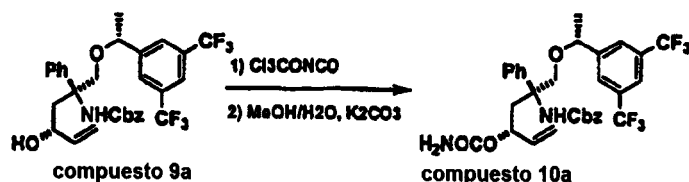


Etapa A



Se disolvió el Compuesto 1 (3,0 g, 5,4 mmol) en 27 ml de THF y se mantuvo a 0°C. Se añadió $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (755 μl , 6,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió rápidamente cloruro de vinil magnesio (1,0 M en THF, 16,2 ml, 16,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó con una solución de NH_4Cl . La fase orgánica se separó, se secó y se concentró. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) usando EtOAc al 5% en 1:1 de Hexano/ CH_2Cl_2 como eluyente, para dar dos isómeros de los compuestos 9a y 9b.

Etapa B



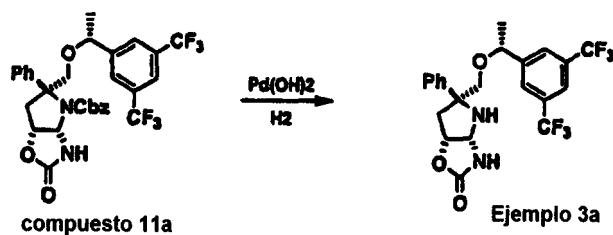
Se disolvió el Compuesto 9a (380 mg, 0,65 mmol) en 6,5 ml de CH_2Cl_2 y la solución resultante se mantuvo a 0°C. Después, se añadió $\text{Cl}_3\text{CC(O)NCO}$ (0,094 ml, 0,784 mmol) y la solución se agitó durante 2 h. Se añadió una porción más de $\text{Cl}_3\text{CC(O)NCO}$ (0,045 ml, 0,35 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a 23°C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se disolvió en 9 ml de MeOH y 1,5 ml de H_2O . Después, se añadieron 750 mg de K_2CO_3 y la mezcla se agitó a 23°C durante 1 h. Después, el disolvente se retiró y la mezcla se repartió entre EtOAc y H_2O . La fase acuosa se extrajo tres veces con 10 ml de EtOAc. Después, las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. La cromatografía en columna (gel de sílice; EtOAc al 5% en 1:1 de hexano/ CH_2Cl_2) del producto en bruto produjo el compuesto 10a.

Etapa C



Se disolvió el Compuesto 10a (140 mg, 0,224 mmol) en 1,5 ml de CH_2Cl_2 y se enfrió a -78°C. Después, se burbujó ozono a través de la solución. Después de que la solución se volviera de color azul claro, se introdujo nitrógeno hasta que la solución se volvió incolora. La mezcla de reacción se trató con 1 ml de Me_2S , se calentó a 23°C y se agitó durante 3 h. Después, el disolvente se retiró. El residuo resultante se disolvió en 2 ml de tolueno, después se añadieron 5 mg de ácido p-toluenosulfónico y la solución se calentó a 65-70°C y se mantuvo a esa temperatura durante una noche. Después, la mezcla de reacción se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con EtOAc para producir el compuesto 11a.

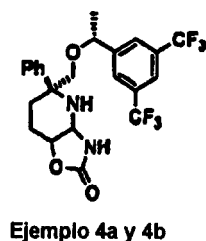
Etapa D



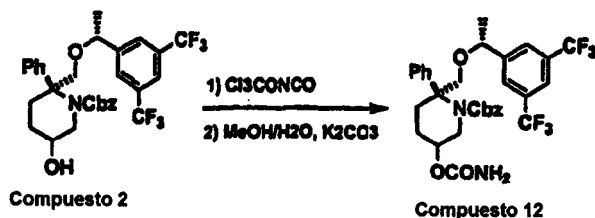
Se disolvió el Compuesto 11a (47 mg, 0,077 mmol) en 1 ml de EtOH. Se añadió $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$ (8 mg, Pd al 20%) y se acopló un globo de hidrógeno al matraz que contenía la mezcla. La hidrogenación se realizó durante una noche. Después, la mezcla de reacción se filtró y se purificó por TLC preparativa (gel de sílice; EtOAc) para dar el Ejemplo 3a (MS por electropulverización $[\text{M}+1]^+$ 475,1).

Se uso un procedimiento similar para convertir el compuesto 9b en el Ejemplo 3b (MS por electropulverización $[\text{M}+1]^+$ 475,1).

Ejemplo Preparativo 4

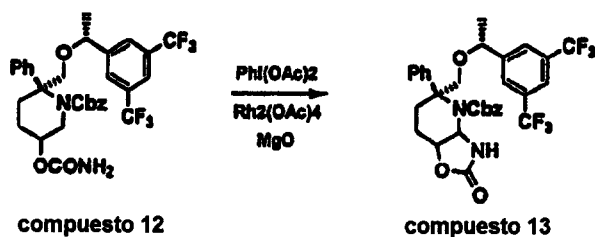


Etapa A



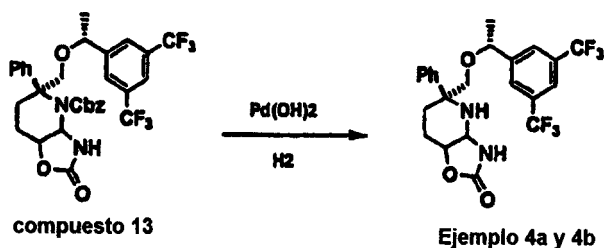
Siguiendo un procedimiento similar al que se ha descrito en el Ejemplo 3, etapa B, anterior, el compuesto 2 se convirtió en el carbamato del compuesto 12 correspondiente.

Etapa B



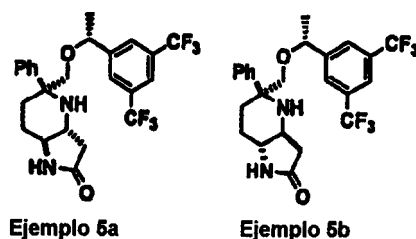
Se disolvió el compuesto 12 (300 mg, 0,48 mmol) en 4,8 ml de CH_2Cl_2 y después se trató con PhI(OAc)_2 (216,5 mg, 0,67 mmol), $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (42 mg, 0,096 mmol) y MgO (44,5 mg, 1,1 mmol). La mezcla resultante se calentó a 40-46°C durante 24 h, después se filtró a través de una capa de Celite 545, se concentró y se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice; EtOAc al 20-50%/hexano), para dar el compuesto 13.

Etapa C



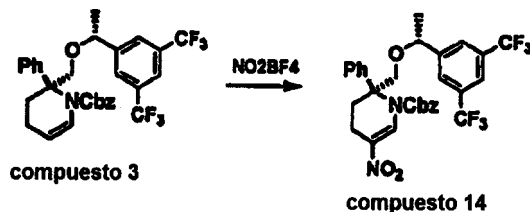
Se disolvió el compuesto 13 (185 mg, 0,3 mmol) en 3 ml de EtOH. A la solución se le añadió Pd(OH)_2 al 20%/C (25 mg) y después se realizó la hidrogenación durante una noche poniendo un globo de hidrógeno en el recipiente de reacción. Después, la mezcla de reacción se filtró, se concentró y se purificó usando una columna HPLC OD con un eluyente de 1:9 de iPA:hexanos. La primera fracción de producto del Ejemplo 4a tuvo un tiempo de retención de 80,6 min y un segundo isómero del producto, el Ejemplo 4b, tuvo un tiempo de retención de 93,1 min (MS por electropulverización $[\text{M}+1]^+$ Ejemplo 4a: 489,1; Ejemplo 4b: 489,1).

Ejemplo Preparativo 5



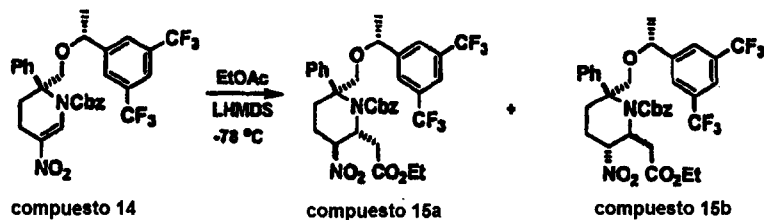
Método 1

Etapa A



Se disolvió el compuesto 3 (20,0 g, 35,5 mmol) en 300 ml de THF y se enfrió a -30°C . Después, se añadió en una porción NO_2BF_4 (9,5 g, 68,8 mmol). La solución se dejó calentar a 23°C y se agitó durante 3 h. Después, se añadieron 200 ml de una solución saturada de NaHCO_3 y la mezcla se agitó durante 30 min. Después, las fases orgánicas y acuosas se separaron. La fase acuosa se extrajo tres veces con 30 ml de Et_2O . Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para dar el compuesto 14, que se usó sin purificación adicional.

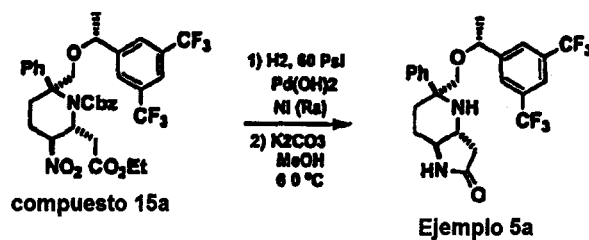
Etapa B



Una matraz con forma de pera de 25 ml se cargó con el compuesto 14 (1,4 g, 2,30 mmol, 1,0 equiv.), THF anhidro (9 ml), EtOAc seco (0,45 ml, 4,60 mmol, 2,0 equiv.) y DMPU (0,7 ml). La solución de color parduzco resultante se enfrió a -78°C . Se inyectó gota a gota en el matraz una solución de LiHMDS 1,0 M en THF (4,6 ml, 4,60 mmol, 2,0

equiv.). Después, la solución se agitó a -78°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NH_4Cl a -78°C y después se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con éter dietílico y las fases orgánicas y acuosas se separaron. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con éter dietílico. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó en una columna de sílice (eluyendo EtOAc del 10% al 15%/hexano) para producir el compuesto 15a (segundo eluyendo) (562 mg, rendimiento del 35%) y el compuesto 15b (primer eluyendo) (300 mg, rendimiento del 18,8%).

Etapa C

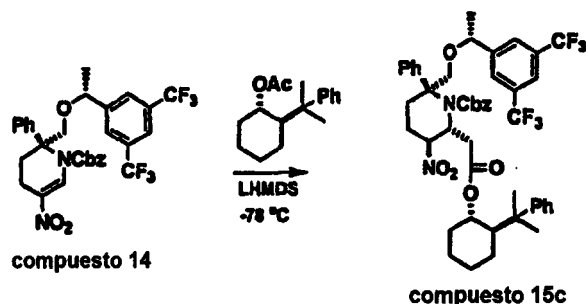


Una botella agitadora Parr de 250 ml se cargó con el compuesto 15a (300 mg, 0,44 mmol, 1,0 equiv.) y MeOH (10 ml). Después de que se burbujeara gas nitrógeno seco a través de esta mezcla de reacción, se añadieron $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (63 mg, al 20% en peso, 0,088 mmol, 0,2 equiv.) y un volumen aproximadamente igual de Ni Raney. Después, la botella de agitación se agitó en una atmósfera de hidrógeno (413,685 kPa (60 psi)) durante 48 horas. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y después se pasó cuidadosamente a través de un embudo cargado de Celite. La capa de Celite se lavó vigorosamente con MeOH . El filtrado se trató con MeONa (25 mg, 0,46 mmol, 1,05 equiv.) y se calentó a 70°C durante 3 horas. El análisis por TLC (MeOH al 5%/CH₂Cl₂; gel de sílice) mostró sólo un producto. La mezcla se concentró a sequedad y después se disolvió de nuevo en éter dietílico, se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y después las fases orgánicas y acuosas se separaron. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre un gel de sílice (MeOH al 3%/CH₂Cl₂) para producir el Ejemplo 5a (112 mg, rendimiento del 52%), MS por electropulverización $[\text{M}+1]^+$ 487,1.

Se usaron procedimientos similares para convertir el compuesto 15b en el Ejemplo 5b (MS por electropulverización $[\text{M}+1]^+$ 487,1).

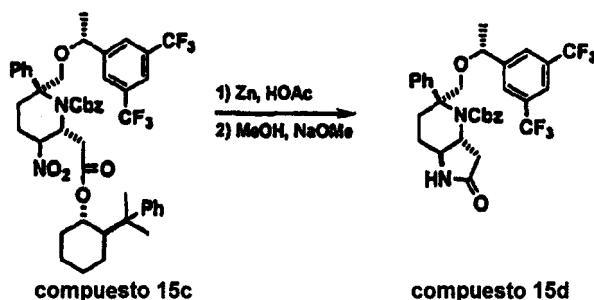
Método 2

Etapa A



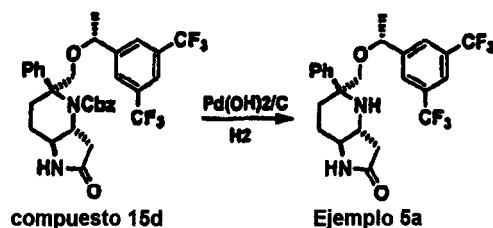
A una mezcla del compuesto 14 (145 mg, 0,238 mmol) y 2-(1'-metil-1'-fenil-etil)-ciclohexil éster del ácido (1S,2R)-acético (124 mg, 0,476 mmol) en THF anhidro (2 ml) a -78°C se le añadió gota a gota una solución de LiHMDS 1,0 M en THF (0,476 ml, 0,476 mmol) a través de una jeringa. Después, la solución se agitó a -78°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NaHCO_3 a -78°C , después se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó durante 16 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y después las fases orgánicas y acuosas se separaron. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc . La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó en una columna de sílice (eluyendo de EtOAc del 10% al 15%/hexano) para producir el compuesto 15c (135 mg, al 65%).

Etapa B



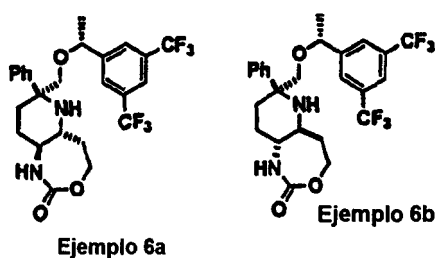
Al compuesto 15c (50 mg, 0,057 mmol) en 1 ml HOAc se le añadió Zn en polvo (77 mg) y después la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla se diluyó con 10 ml de Et₂O y se lavó con 5 ml de H₂O, 5 ml de NaHCO₃ saturado (ac.) y 5 ml de salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo resultante se disolvió en 2 ml de MeOH seguido de la adición de NaOMe (50 mg) y después se calentó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y después se repartió entre 5 ml de EtOAc y 5 ml de HCl (ac.) 1 N. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ (ac.) y salmuera y después se concentró. La TLC preparativa sobre gel de sílice del residuo usando 1:1 de EtOAc/Hexano dio el compuesto 15d (MS por electropulverización [M+1]⁺ 621,1).

Etapa C

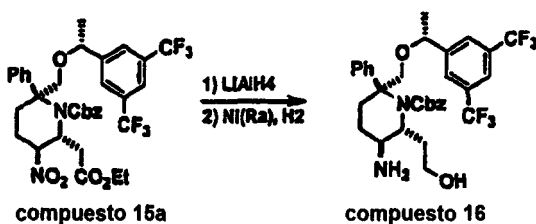


Usando el procedimiento del Ejemplo preparativo 3, etapa D, el compuesto 15 se hidrogenó para dar el Ejemplo 5a (MS por electropulverización [M+1]⁺ 487,1).

Ejemplo Preparativo 6

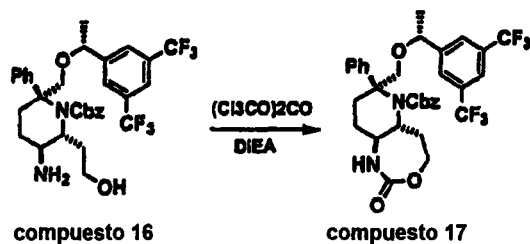


Etapa A



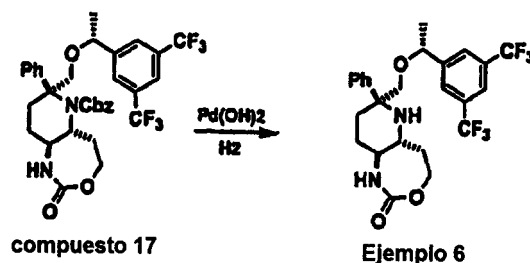
Un matraz de 25 ml se cargó con el compuesto 15a (250 mg, 0,36 mmol, 1,0 equiv.) y THF seco (3,6 ml). Esta solución incolora se enfrió a 0°C. Después, se inyectó gota a gota en el matraz una solución de LiAlH₄ 1,0 M (0,72 ml, 0,72 mmol, 2,0 equiv.). La solución turbia resultante se agitó a 0°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de tartrato de potasio y sodio y después se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en EtOH (20 ml) y se hidrogenó en un agitador Parr (413,68 kPa (60 psi) de hidrógeno) durante 16 h con Ni Raney como el catalizador de hidrogenación. Después, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se pasó a través de un embudo que contenía Celite. El filtrado se concentró para dar el producto en bruto, compuesto 16.

Etapa B



El compuesto 16 en bruto (53 mg, 0,085 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (4 ml). La solución casi incolora resultante se enfrió a 0°C, se añadieron diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,57 mmol) y trifosgeno (12 mg, 0,040 mmol) y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto, que se purificó por TLC-Prep. (MeOH al 5%/CH₂Cl₂; gel de sílice) para producir el compuesto 17 (10 mg, rendimiento del 18%).

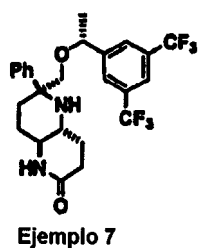
Etapa C



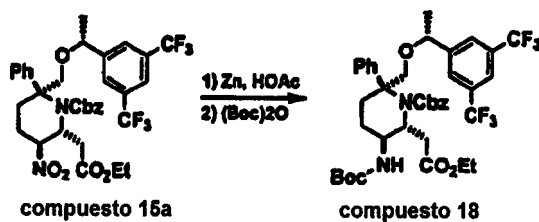
Usando el procedimiento del Ejemplo Preparativo 3, etapa D, el compuesto 17 se hidrogenó para dar el Ejemplo 6a (MS por electropulverización [M+1]⁺ 517,1).

Se usó un procedimiento similar para convertir el compuesto 15b en el Ejemplo 6b (MS por electropulverización [M+1]⁺ 489,1).

Ejemplo Preparativo 7

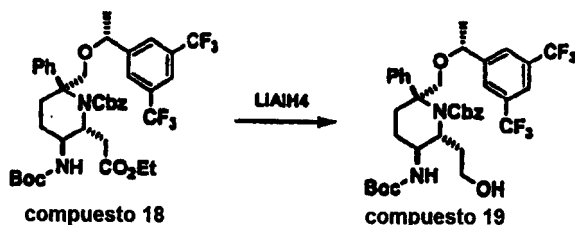


Etapa A



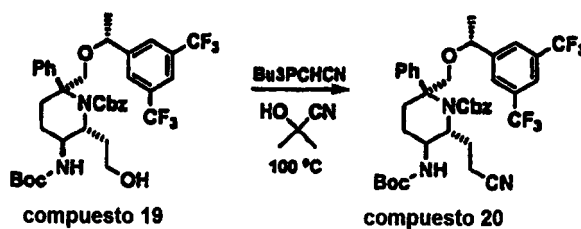
El compuesto 15a (1,2 g, 1,42 mmol) se mezcló con 14 ml de HOAc a 0°C. A la mezcla se le añadió Zn en polvo (1,2 g, 18,3 mmol) y se agitó a 23°C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó y se concentró. El filtrado concentrado se disolvió de nuevo en 10 ml de CH₂Cl₂ y después se añadieron Et₃N (0,4 ml, 2,86 mmol) y (Boc)₂O (433 mg, 1,5 mmol) y la solución se agitó durante una noche. La solución se diluyó con Et₂O, se lavó con H₄Cl 1 N, una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera y se concentró. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gel de sílice; EtOAc al 10-30%/hexano) para dar el compuesto 18.

Etapa B



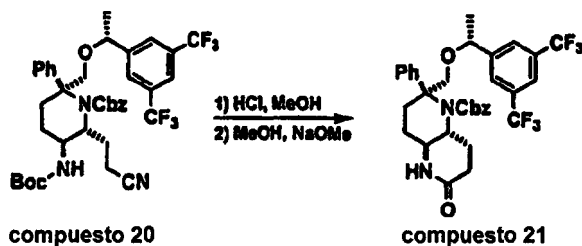
Se añadió LiAlH₄ (1 M en Et₂O, 1,2 ml, 1,2 mmol) a una solución del compuesto 18 (560 mg, 0,73 mmol) en THF a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 3 h, se inactivó añadiendo solución de NH₄Cl y después se extrajo con Et₂O. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gel de sílice) para dar el compuesto 19.

Etapa C



Se añadió cianometilenotributylfosfina (140 mg, 0,552 mmol) al compuesto 19 (100 mg, 0,138 mmol) y después se añadieron acetona cianohidrina (0,025 ml, 0,276 mmol) y tolueno anhidro (0,65 ml). La mezcla resultante se calentó a 100-105°C durante 3 h. Después, la mezcla se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) usando un eluyendo de EtOAc al 20-30%/hexanos para dar el compuesto 20.

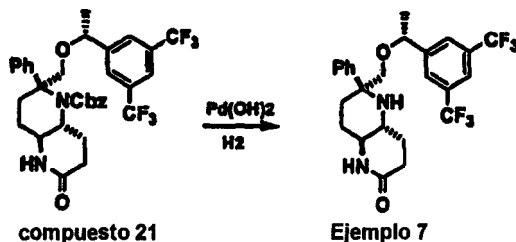
Etapa D



ES 2 327 654 T3

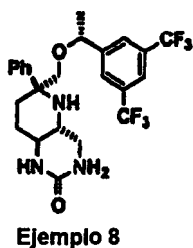
Después, el compuesto 20 preparado en la etapa C se disolvió en 2 ml de MeOH en un tubo de cristal y después se añadió HCl 4 N en dioxano (3 ml). El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 60-65°C durante 16 h. Después, se burbujó N₂ en esta solución durante 1 h. Después, la solución se trató con NaOMe en MeOH (al 25% p/p, 1 ml) y se calentó a 60-65°C durante 3 h. Después, el disolvente se retiró y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por TLC preparativa (gel de sílice; 2:1 de EtOAc/hexano) para dar el compuesto 21.

Etapa E

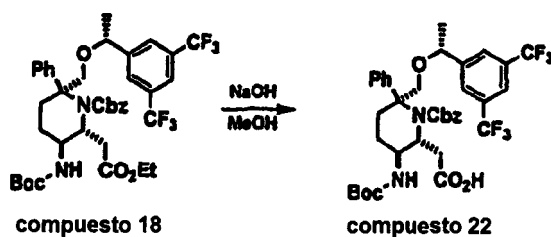


Usando el procedimiento del Ejemplo Preparativo 4, etapa C, el compuesto 21 se hidrógeno para dar el Ejemplo 7 (MS por electropulverización [M+1]⁺ 501,1).

Ejemplo Preparativo 8

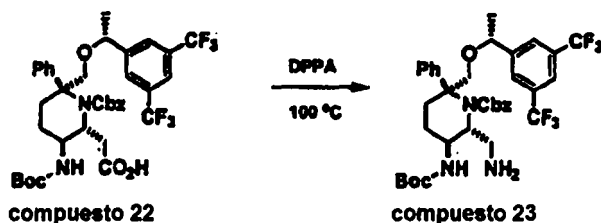


Etapa A



Se añadió NaOH 4 N (1 ml) a una solución del compuesto 18 (750 mg, 0,98 mmol) en 5 ml MeOH y se agitó durante 4 h. Después, la solución se concentró y el residuo resultante se repartió entre EtOAc y agua. Después, la mezcla se trató con HCl al 10% hasta que la fase acuosa se acidificó a un pH de 1-2. Las fases orgánica y acuosa se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces con 10 ml de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para dar el compuesto 22 en bruto.

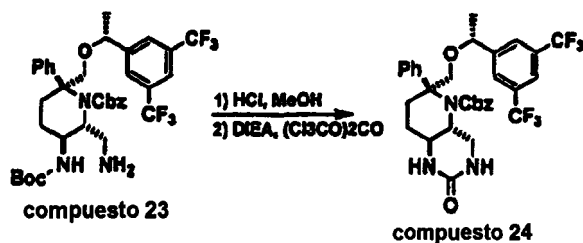
Etapa B



ES 2 327 654 T3

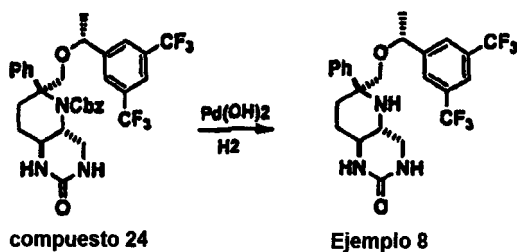
El compuesto 22 en bruto (280 mg, 0,38 mmol) se disolvió en 10 ml de tolueno y después se añadieron Et₃N (0,76 ml, 5,45 mmol) y DPPA (0,478 ml, 2,27 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 3 h. El disolvente se retiró y el residuo resultante se disolvió en 10 ml de THF y 10 ml de una solución saturada de NaHCO₃ y se agitó durante una noche. La fase orgánica se separó de la fase acuosa y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se concentraron para producir el compuesto 23 en bruto.

Etapa C



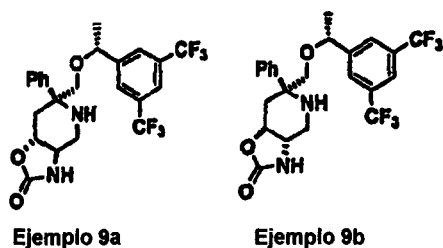
El compuesto 23 en bruto se trató con 5 ml de HCl 4 N en dioxano y se agitó durante 4 h. Después, la mezcla se concentró y el residuo resultante se disolvió en 8 ml de CH₂Cl₂, se enfrió a 0°C seguido de la adición de DIEA (0,33 ml, 1,9 mmol) y trifosgeno (56 mg, 0,57 mmol) y se agitó durante una noche a 23°C. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó usando TLC preparativa (gel de sílice) eluyendo con 1:1 de EtOAc/hexanos para producir el compuesto 24.

Etapa D

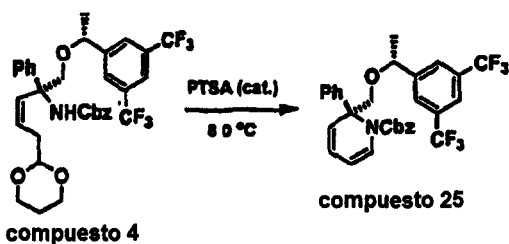


Usando el procedimiento del Ejemplo Preparativo 4, etapa C, el compuesto 24 se hidrogenó para dar el Ejemplo 8 (MS por electropulverización [M+1]⁺ 502,1).

Ejemplo Preparativo 9



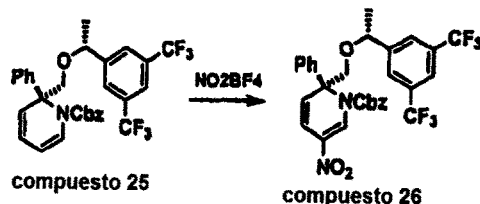
Etapa A



ES 2 327 654 T3

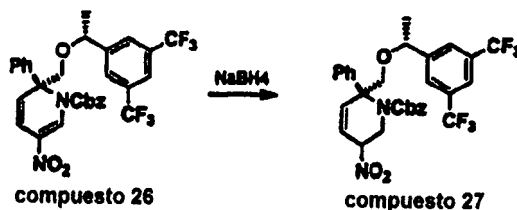
Se añadió ácido toluenosulfónico monohidrato (146 mg, 0,77 mmol) a una solución del compuesto 4 (9,83 g, 15 mmol) en 150 ml de EtOH y la mezcla resultante se calentó a 80°C durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se trató con 1 ml de Et₃N, se agitó durante 30 min y después se concentró. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gel de sílice; EtOAc al 2-10%/hexano) para dar el compuesto 25 (5,6 g, rendimiento del 65%).

Etapa B



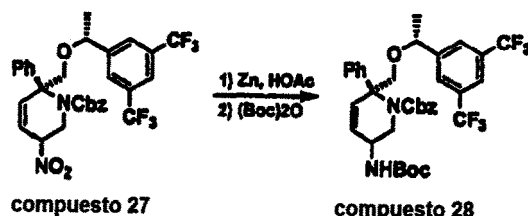
Se añadió en una porción NO₂BF₄ (1,3 g, 9,8 mmol) a una solución del compuesto 25 (4,6 g, 8,2 mmol) en 80 ml de THF mantenido a -35°C. Después de agitar durante 5 min, la mezcla de reacción se dejó calentar a 23°C y la agitación se continuó durante 10 min. Después, se añadió una solución semisaturada de NaHCO₃ (40 ml) y la mezcla se extrajo tres veces con 50 ml de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El material en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (gel de sílice; EtOAc al 0-10%/hexano) para dar el compuesto 26.

Etapa C



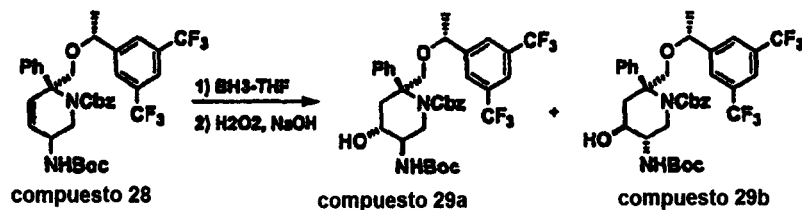
Se disolvió el compuesto 26 (4,7 g, 7,73 mmol) en 80 ml de EtOH y después se añadió NaBH₄ (309 mg, 7,7 mmol). La reacción se agitó durante 2 h y se interrumpió con una solución saturada de NH₄Cl. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo resultante se repartió entre EtOAc y una solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (gel de sílice; EtOAc al 5-10%/hexano) para dar el compuesto 27.

Etapa D



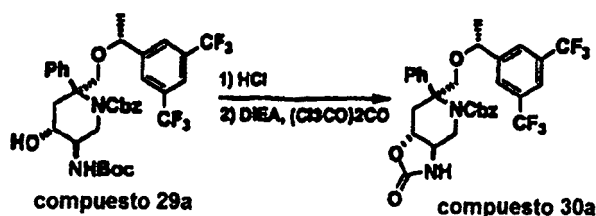
Se añadió Zn en polvo (0,7 g) a una solución del compuesto 27 (500 mg, 0,82 mmol) en 8 ml de ácido acético y la mezcla se agitó durante una noche. La suspensión resultante se diluyó con 20 ml de CH₂Cl₂ y se filtró a través de una capa de Celite. El Celite se lavó con 30 ml de CH₂Cl₂. Al filtrado combinado se le añadió NaOH al 50% y las fases se lavaron para ajustar la alcalinidad a un pH de 11. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo resultante se disolvió en 8 ml de CH₂Cl₂. Después, se añadieron Boc₂O (178 mg, 0,83 mmol) y Et₃N (160 ml, 1,14 mmol) y la solución se agitó a 23°C durante una noche. La mezcla de reacción resultante se diluyó con 30 ml de Et₂O y se lavó secuencialmente con 10 ml de HCl 1 N, 10 ml de NaHCO₃ saturado y 10 ml de salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10-20%/hexano) para dar el compuesto 28.

Etapa E



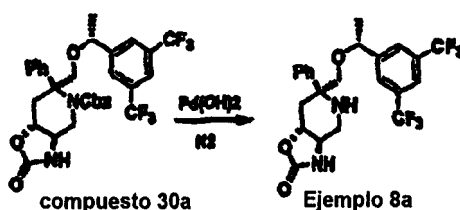
Se añadió $\text{BH}_3\text{-THF}$ (1 M en THF, 2,1 ml, 2,1 mmol) a una solución del compuesto 28 en 4 ml de THF mantenido a 0°C . La solución se dejó calentar a 23°C y se agitó durante una noche. Después, la mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de THF y se enfrió a 0°C . Se añadió gota a gota NaOH 2 N (25 ml) a la solución y después se añadieron 25 ml de H_2O_2 al 30%. La mezcla se agitó a 23°C durante 4 h y después se extrajo tres veces con 20 ml de Et_2O . Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El producto en bruto resultante se purificó usando cromatografía preparativa de capa fina (1:1 de EtOAc /hexano) para dar el compuesto 29a y el compuesto 29b.

Etapa F



Usando el procedimiento del Ejemplo Preparativo 8, etapa C, el compuesto 29a se ciclizó para dar el compuesto 30a.

Etapa G

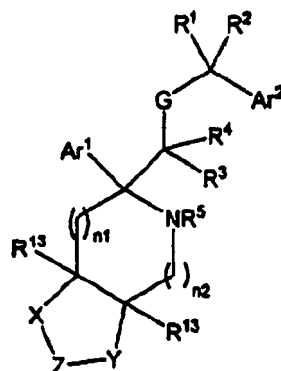


Usando el procedimiento del Ejemplo Preparativo 4, etapa C, el compuesto 30a se hidrogenó para dar el Ejemplo 9a (MS por electropulverización $[\text{M}+1]^+$ 489,1).

Usando procedimientos similares, el compuesto 29b se convirtió en el Ejemplo 9b (MS por electropulverización $[\text{M}+1]^+$ 489,1).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula 1:



Fórmula 1

o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo,

cada uno de Ar¹ y Ar² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (R⁷)_{n7}-aril- y (R⁸)_{n8}-heteroaril-;

G se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R⁶)-, -N(C(O)R⁶)-, -N(S(O)₂R⁶)-, -N(S(O)R⁶)-, N(C(O)OR⁶)-, -N(C(O)N(R⁶)₂)-, -N(R⁶)S(O)₂-, -S(O)₂N(R⁶)-, -N(R⁶)SO-, -S(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)O-, -OC(O)N(R⁶)-, N(R⁶)C(O)-, -C(O)N(R⁶)- y -N(R⁶)C(O)N(R⁶)-;

X es -(C(R⁶)₂)_{n3}-A-(C(R⁶)₂)_{n4}-, donde n3 y n4 pueden ser iguales o diferentes;

Y es -(C(R⁶)₂)_{n5}-B-(C(R⁶)₂)_{n6}-, donde n5 y n6 pueden ser iguales o diferentes;

A se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -C(R⁶)₂- y -N(R¹⁴)-;

B se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -C(R⁶)₂- y -N(R¹⁴)-;

cada uno de n1, n2, n3, n4, n5, n6 y n8 es independientemente un número entero de 0 a 3;

n7 es un número entero de 0 a 5;

n8 es un número entero de 1 a 3;

n9 es un número entero de 0 a 2;

n10 es un número entero de 1 a 5

Z se selecciona entre el grupo que consiste en -C(O)-, -C(S)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(=NR⁶)-, -C(=NOR⁶)- y -C(=NN(R⁶)₂)-;

R¹ y R² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃ y heterocicloalquilo, donde cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo, haloalquilo, -OR⁶, haloalcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -N(R⁶)₂, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -OC(O)R⁶, -C(O)N(R⁶)₂, -N(R⁶)C(O)R⁶, -N(R⁶)C(O)OR⁶, -N(R⁶)C(O)N(R⁶)₂, -NO₂, -CN, -S(O)₂R⁶ y -S(O)₂N(R⁶)₂; o

R¹ y R², tomados junto con el carbono al que están unidos en la Fórmula 1, forman un grupo carbonilo con la condición de que G se seleccione entre el grupo que consiste en -O-, -S- y -N(R⁶)-; o

R¹ y R², tomados junto con el carbono al que están unidos en la Fórmula 1, forman un anillo cicloalquileno, donde dicho anillo cicloalquileno puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -N(R⁶)₂, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -OC(O)R⁶, -C(O)N(R⁶)₂, -N(R⁶)C(O)R⁶, -N(R⁶)C(O)OR⁶, -N(R⁶)C(O)N(R⁶)₂, -NO₂, -CN, -S(O)₂R⁶ y -S(O)₂N(R⁶)₂;

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, donde cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo, haloalquilo, -OR⁶, haloalcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -N(R⁶)₂, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -OC(O)R⁶, -C(O)N(R⁶)₂, -N(R⁶)C(O)R⁶, -N(R⁶)C(O)OR⁶, -N(R⁶)C(O)N(R⁶)₂, -NO₂, -CN, -S(O)₂R⁶ y -S(O)₂N(R⁶)₂;

R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo y -P(O)(OH)₂, donde cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo, haloalquilo, -OR⁶, haloalcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -N(R⁶)₂, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -OC(O)R⁶, -C(O)N(R⁶)₂, -N(R⁶)C(O)R⁶, -N(R⁶)C(O)OR⁶, -N(R⁶)C(O)N(R⁶)₂, -NO₂, -CN, -S(O)₂R⁶ y -S(O)₂N(R⁶);

R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en H, -CN, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, donde cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, y los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquiloxi, heterocicloalquilo, heterocicloalquiloxi, arilo, ariloxi, heteroarilo y heteroariloxi;

cada R⁷ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, -OH, alcoxi, cicloalcoxi, halógeno, -CN, -NO₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₃, -OCH₂F, -C(O)OR¹¹, -C(O)NR⁹R¹⁰, -N(R⁹)C(O)R¹¹, -N(R⁹)C(O)OR¹², -N(R⁹)C(O)NR⁹R¹⁰, -N(R⁹)S(O₂)R¹², -NR⁹R¹⁰, -S(O₂)NR⁹R¹⁰, -S(O)R¹², -S(O₂)R¹² y (R¹⁵)_{n8}-heteroaril-;

cada R⁸ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, -OH, halógeno, -CN, -NO₂, -C(O)CF₃, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, alcoxi, cicloalcoxi, -C(O)OR¹¹, -CONR⁹R¹⁰, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR¹², -NR⁹CO₂R¹¹, -NR⁹CONR⁹R¹⁰, -NR⁹SO₂R¹², -S(O)R¹² y S(O)₂R¹²;

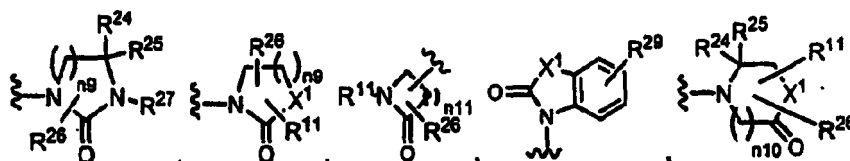
cada uno de R⁹ y R¹⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo y bencilo: o

R⁹ y R¹⁰, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heteroarilo de 4-7 miembros que contiene 0-3 heteroátomos más seleccionados entre el grupo que consiste en -O-, -S- y -N(R¹¹)-;

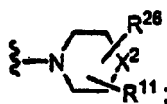
R¹¹ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo y cicloalquilo;

R¹² se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo y -CF₃;

cada R¹³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -(C(R¹⁷)₂)_{n7}-D, donde D es H, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CN, -OH, -O-alquilo, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -O-cicloalquilo, -O-alquil-cicloalquilo, -NR¹⁸R¹⁹, -SO₂NR¹⁸R¹⁹, -NR¹¹SO₂R¹⁸, -NR¹¹C(O)R¹⁹, -NR¹¹C(O)OR¹⁸, -NR¹¹(C(O)NR¹⁸R¹⁹), -C(O)NR¹⁸R¹⁹, -C(O)OR¹⁸, -cicloalquilo, (R⁷)_{n7}-aril-, (R⁸)_{n8}-heteroaril-, -OC(O)R¹⁹, -OC(O)NR¹⁸R¹⁹, -C(=NOR¹⁹)(R¹⁸), -C(O)R¹⁸, -C(OR¹¹)(R¹⁸)(R¹⁹), heterocicloalqueno opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en R²¹ y R²².



y



R¹⁴ es H, alquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, -S(O)R⁶, -S(O)₂R⁶, -C(O)OR⁶, -C(O)R⁶ y -C(O)N(R⁶)₂;

R¹⁵ es H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, -OH, -CN, -NO₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, cicloalcoxi, -C(O)OR¹¹, -C(O)NR⁹R¹⁰, -N(R⁹)C(O)R¹¹, -N(R⁹)C(O)OR¹², -N(R⁹)C(O)NR⁹R¹⁰, -N(R⁹)S(O₂)R¹², -NR⁹R¹⁰, -S(O₂)NR⁹R¹⁰, -S(O)R¹², -S(O₂)R¹².

cada R¹⁷ es independientemente H o alquilo;

ES 2 327 654 T3

cada uno de R^{18} y R^{19} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, arilo y heteroarilo; o

R^{18} y R^{19} , junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, forman un anillo saturado o insaturado de 4 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con $-\text{OR}^{11}$, donde uno de los átomos de carbono en el anillo está opcionalmente reemplazado por un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ y $-\text{NR}^{20}-$;

R^{20} es H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo o hidroxialquilo;

R^{21} y R^{22} , junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, forman $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})-$, un anillo de ciclopentilo o $-\text{C}(\text{NR}^{23})-$;

R^{23} es H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$ u OR^{11} ;

cada uno de R^{24} y R^{25} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo; o

R^{24} y R^{25} , junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, forman un grupo $-\text{C}(\text{O})-$ o un grupo ciclopentilo;

R^{26} es H, $-\text{OH}$ o alquilo;

R^{27} es H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, alilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, $-\text{SO}_2\text{R}^{28}$ o $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{SO}_2-\text{R}^{28}$;

R^{28} es alquilo, cicloalquilo, $-\text{CF}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CF}_3$;

R^{29} es de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, $-\text{OH}$, alcoxi y halógeno;

X^1 es $-\text{NR}^{27}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O}_2)-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-$ o $-\text{CR}^{11}\text{F}-$; y

X^2 es $-\text{NR}^{20}-$, $-\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{19})-$, $-\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18})-$, $-\text{N}(\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{28})-$, $-\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{R}^{11})-$, $-\text{N}(\text{S}(\text{O}_2)\text{NHR}^{18})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O}_2)-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-$ o $-\text{CR}^{11}\text{F}-$.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo (C_1-C_6), hidroxialquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_8), $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$ y $-\text{CF}_3$; o

R^1 y R^2 , tomados junto con el carbono al que están unidos en la Fórmula 1, forman un grupo carbonilo; o

R^1 y R^2 , tomados junto con el carbono al que están unidos en la Fórmula 1, forman un anillo cicloalquilenilo (C_3-C_6);

R^3 y R^4 son H;

R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo (C_1-C_6), hidroxialquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_8), $-\text{CF}_3$;

$n_1 + n_2 \leq 4$;

G es $-\text{O}-$ o $-\text{N}(\text{R}^{14})-$;

R^{14} es H, alquilo (C_1-C_6), hidroxialquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_8), $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$;

Ar^1 es fenilo sin sustituir o monosustituido; y

Ar^2 es fenilo sin sustituir, monosustituido o disustituido.

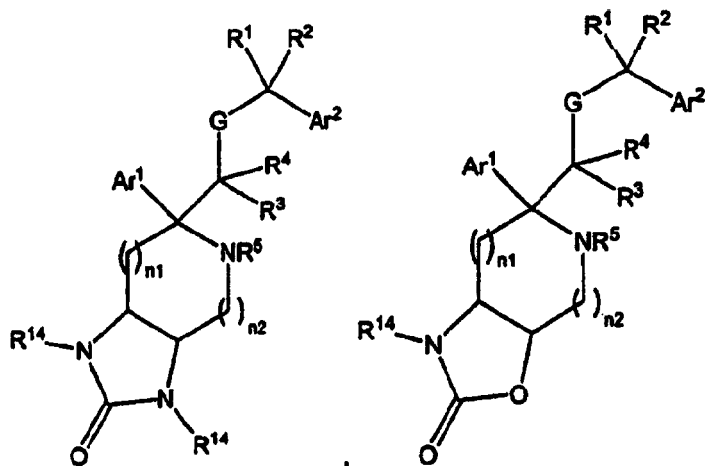
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Ar^1 es un fenilo monosustituido.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Ar^2 es un fenilo disustituido.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Ar^2 es 3,5-bis(trifluorometil)fenilo.

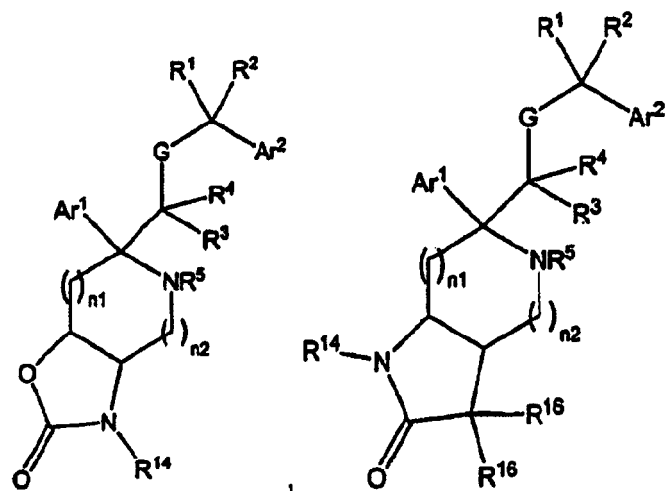
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Ar^1 es fenilo y Ar^2 es 3,5-bis(trifluorometil)fenilo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que G es -O-.
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es -CH₃; y R² es -H.
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que tanto R³ como R⁴ son H.
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R⁵ es H.
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que n₁ es 1 ó 2.
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que n₂ es 0 ó 1.
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que n₁ y n₂ son los dos 1.
14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que n₁ es 1 y n₂ es 0.
15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que n₁ es 2 y n₂ es 0.
16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X es -N(R¹⁴)- o -O-.
17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Y se selecciona entre el grupo que consiste en -N(R¹⁴)-, -O-, -CH₂-, -(CH₂)₂O-, -O(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-, -CH₂N(R¹⁴)- y -N(R¹⁴)CH₂-.
18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Z es -C(O)-.
19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, representado por una de las Fórmulas 2-8:



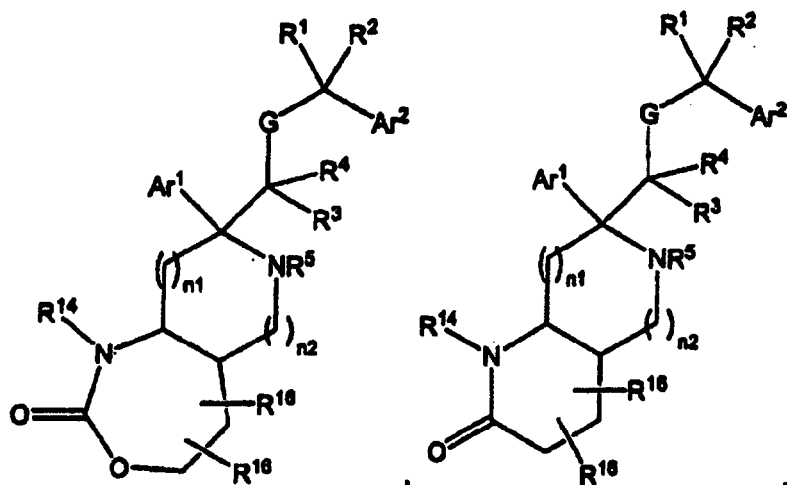
Fórmula 2

Fórmula 3



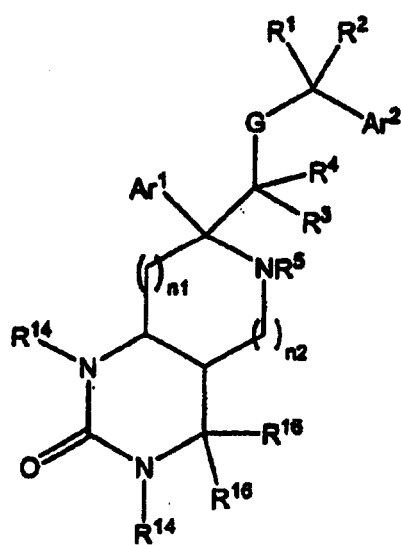
Fórmula 4

Fórmula 5



Fórmula 6

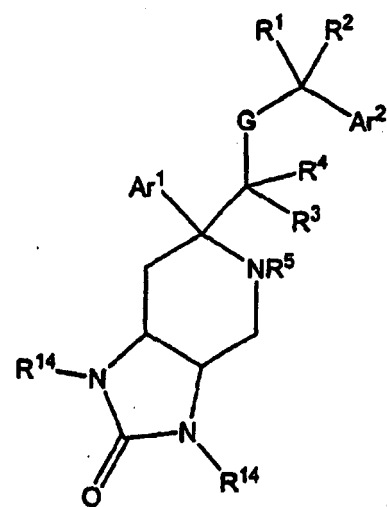
Fórmula 7



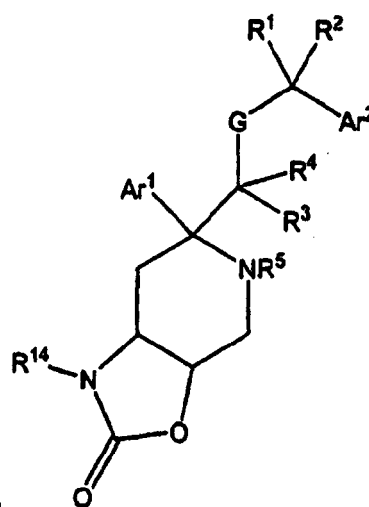
Fórmula 8

en las que R^{16} es H, F, alquilo, o cada R^{16} junto con el átomo o átomos de carbono del anillo a los que está unido en las Fórmulas 5-8 define un anillo cicloalquilo.

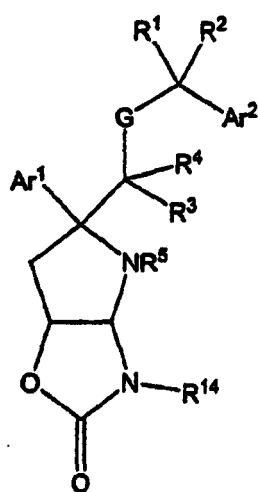
20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, representado por una de las Fórmulas 9-17:



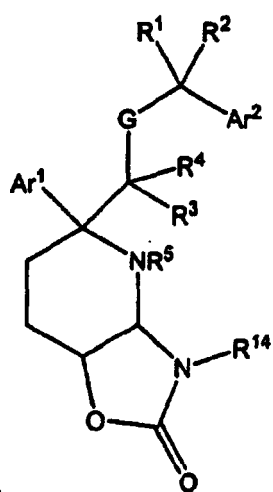
Fórmula 9



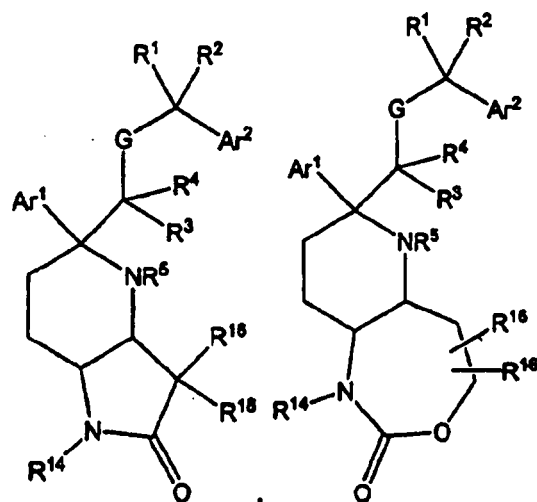
Fórmula 10



Fórmula 11

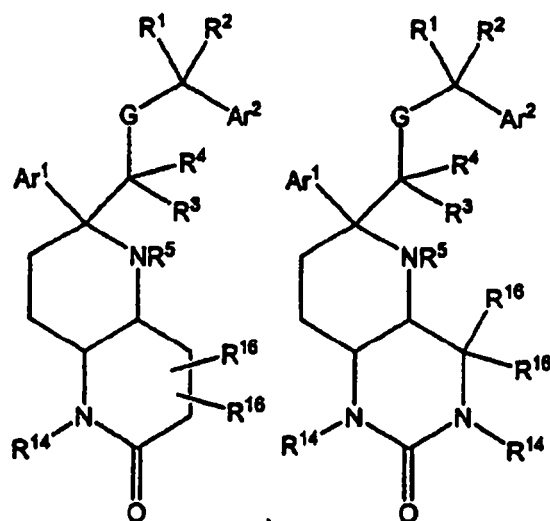


Fórmula 12



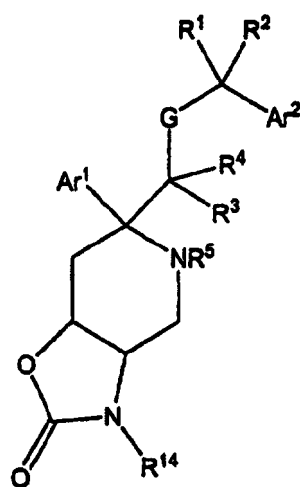
Fórmula 13

Fórmula 14



Fórmula 15

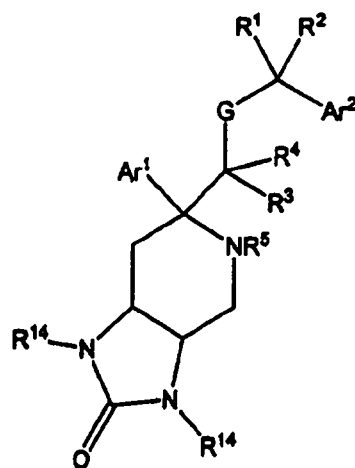
Fórmula 16



Fórmula 117

en las que R^{16} es H, F, alquilo, o cada R^{16} junto con el átomo o átomos de carbono del anillo a los que está unido en las Fórmulas 13-16 define un anillo cicloalquilo.

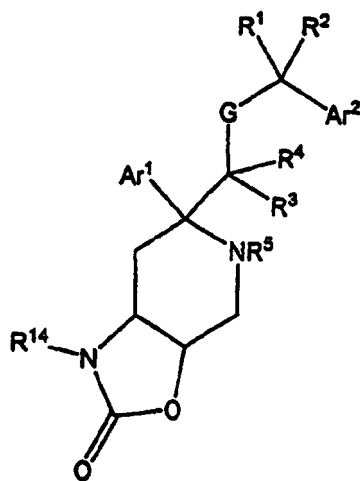
21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, representado por la Fórmula 9:



Fórmula 9

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

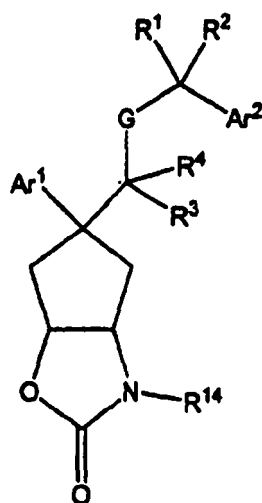
22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, representado por la Fórmula 10:



Fórmula 10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

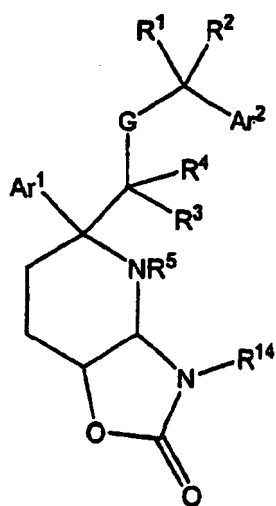
23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, representado por la Fórmula 11:



Fórmula 11

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

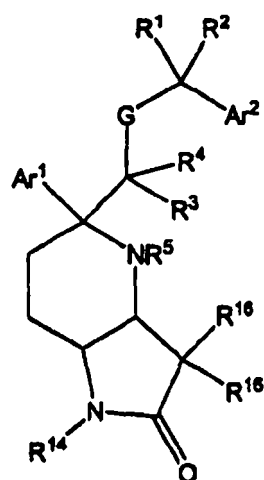
24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, representado por la Fórmula 12:



Fórmula 12

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

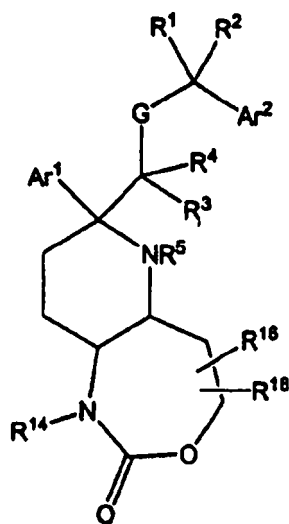
25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, representado por la Fórmula 13:



Fórmula 13

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{18} es H, F, alquilo, o cada R^{18} junto con el átomo de carbono del anillo al que está unido en la Fórmula 13 define un anillo cicloalquilo.

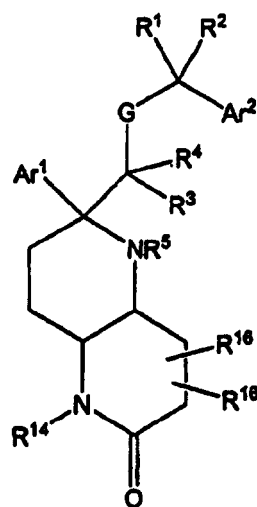
26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, representado por la Fórmula 14:



Fórmula 14

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{16} es H, F, alquilo, o cada R^{16} junto con el átomo o átomos de carbono del anillo a los que está unido en la Fórmula 14 define un anillo cicloalquilo.

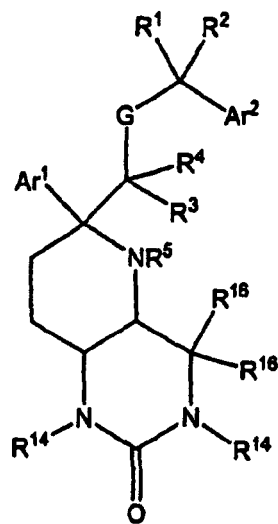
27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, representado por la Fórmula 15:



Fórmula 15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹⁶ es H, F, alquilo, o cada R¹⁶ junto con el átomo o átomos de carbono del anillo a los que está unido en la Fórmula 15 define un anillo cicloalquilo.

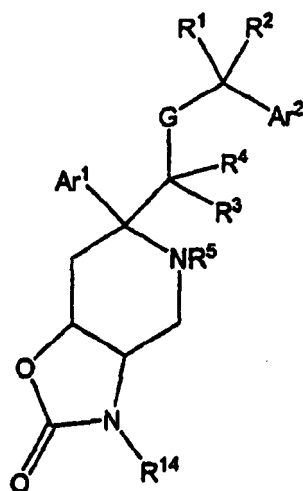
28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, representado por la Fórmula 16.



Fórmula 16

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹⁶ es H, F, alquilo, o cada R¹⁶ junto con el átomo de carbono del anillo al que está unido en la Fórmula 16 define un anillo cicloalquilo.

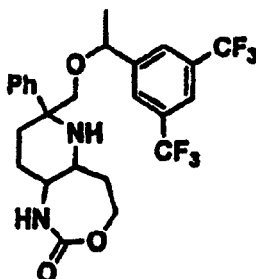
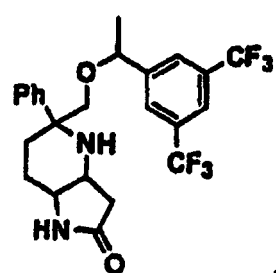
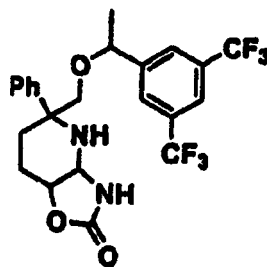
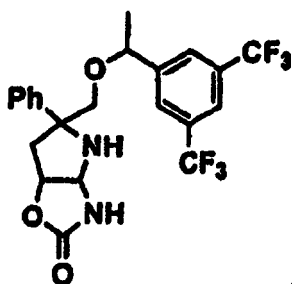
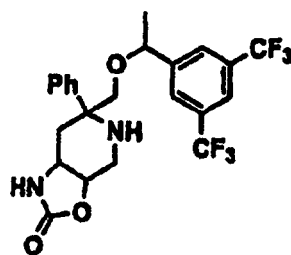
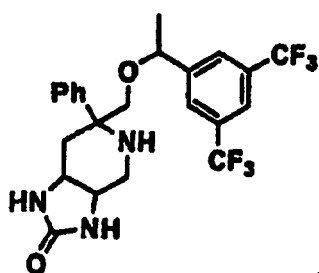
29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, representado por la Fórmula 17:

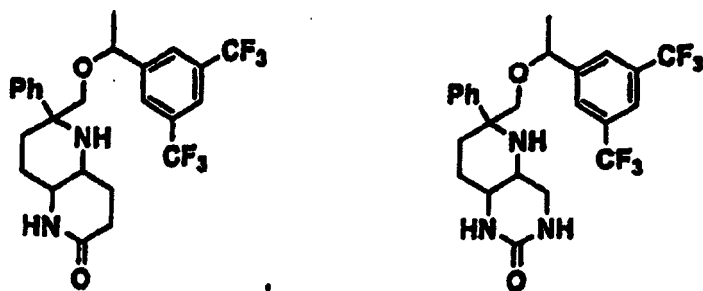


Fórmula 17

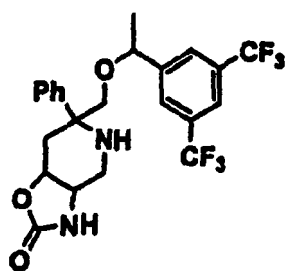
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en compuestos de las siguientes fórmulas.



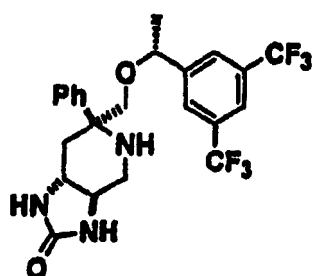


y



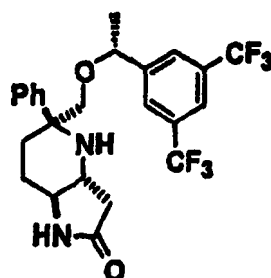
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

31. Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

32. Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



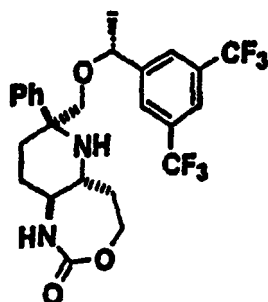
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

33. Un compuesto representado por la siguiente fórmula:

5

10

15



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

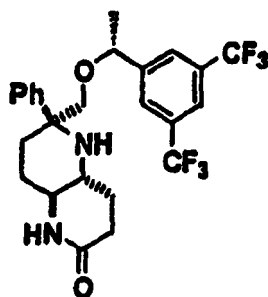
20

34. Un compuesto representado por la siguiente fórmula:

25

30

35



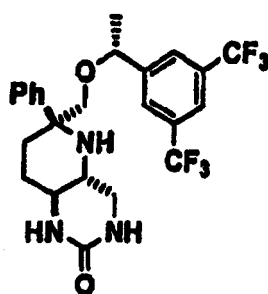
40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35. Un compuesto representado por la siguiente fórmula:

45

50

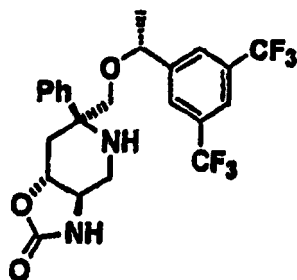
55



60 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65

36. Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

37. Una composición farmacéutica que comprende:

al menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

38. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable, al menos un inhibidor de la recaptación de serotonina y al menos un compuesto de la reivindicación 1.

39. El uso de al menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno fisiológico, un síntoma o una enfermedad seleccionada entre enfermedades respiratorias, enfermedades inflamatorias, trastornos de la piel, trastorno oftalmológico, afecciones del sistema nervioso central, depresión, ansiedad, fobia, trastorno bipolar, adicción, dependencia del alcohol, abuso de sustancias psicoactivas, epilepsia, nocicepción, psicosis, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con el SIDA, enfermedades de Towne, trastornos relacionados con el estrés, trastornos obsesivos/compulsivos, trastornos alimentarios, bulimia, anorexia nerviosa, trastorno por atracón, trastornos del sueño, manía, síndrome premenstrual, trastornos gastrointestinales, aterosclerosis, trastornos fibrosantes, obesidad, diabetes de Tipo II, trastornos relacionados con el dolor, cefalea, dolor neuropático, dolor post-operatorio, síndrome de dolor crónico, trastornos de la vejiga, trastornos genitourinarios, tos, emesis y náuseas.

40. El uso de la reivindicación 39, en el que el tratamiento comprende la administración de dicho medicamento y una cantidad eficaz de al menos un ingrediente activo seleccionado entre el grupo que consiste en otros antagonistas del receptor de NK_1 , inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, agonistas del receptor de dopamina, antagonistas de los receptores de serotonina $5-HT_3$, agonistas del receptor de serotonina $5-HT_{2c}$, agonistas del receptor de nociceptina, glucocorticoides e inhibidores de la proteína 5 de multirresistencia; y

donde el trastorno fisiológico, el síntoma o la enfermedad se selecciona entre el grupo que consiste en una enfermedad respiratoria, depresión, ansiedad, fobia, trastorno bipolar, dependencia del alcohol, abuso de sustancias psicoactivas, psicosis, esquizofrenia, trastorno relacionado con el estrés, trastorno obsesivo/compulsivo, bulimia, anorexia nerviosa, trastorno por atracón, trastorno del sueño, manía, síndrome premenstrual, trastorno gastrointestinal, obesidad, cefalea, dolor neuropático, dolor post-operatorio, síndrome de dolor crónico, trastorno de la vejiga, trastorno genitourinario, tos, emesis y náuseas.

41. El uso de la reivindicación 39, en el que el trastorno fisiológico, el síntoma o la enfermedad es emesis y/o náuseas y el tratamiento comprende administrar al paciente dicho medicamento junto con una cantidad eficaz de al menos un antagonista del receptor de serotonina $5-HT_3$ y/o al menos un glucocorticoide.

42. El uso de la reivindicación 41, en el que el antagonista del receptor de serotonina $5-HT_3$ es ondansetrón y el glucocorticoide es dexametasona.

43. El uso de la reivindicación 39, en el que el trastorno fisiológico, el síntoma o la enfermedad es emesis, depresión, ansiedad o tos.

44. El uso de la reivindicación 43, en el que el trastorno fisiológico, síntomas o enfermedad es depresión o ansiedad.

45. El uso de la reivindicación 43, en el que el trastorno fisiológico, el síntoma o la enfermedad es emesis.

46. El uso de la reivindicación 44, en el que el tratamiento comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de dicho medicamento y al menos un agente antidepresivo y/o al menos un agente ansiolítico.

ES 2 327 654 T3

47. El uso de la reivindicación 43, en el que el tratamiento comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de dicho medicamento y al menos un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y en el que el trastorno fisiológico, el síntoma o la enfermedad es depresión.

5 48. Un kit, que comprende:

dos o más recipientes separados en un paquete individual, donde cada recipiente comprende una composición farmacéutica;

10 donde un primer recipiente de dicho paquete comprende una primera composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un vehículo farmacéuticamente aceptable,

15 un segundo recipiente de dicho paquete comprende una segunda composición farmacéutica que comprende otro agente terapéutico en un vehículo farmacéuticamente aceptable, y

20 el otro agente terapéutico se selecciona entre el grupo que consiste en SSRI, otros tipos de antagonistas del receptor de NK₁, prostanoïdes, agonistas del receptor H₁, antagonistas de receptores α -adrenérgicos, agonistas del receptor de dopamina, agonistas de los receptores de melanocortina, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de la enzima convertidora de endotelina, antagonistas del receptor de angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, inhibición de metaloendopeptidasas neutra, antagonistas de ETA, inhibición de renina, antagonistas del receptor de serotonina 5-HT₃, agonistas del receptor de serotonina 5-HT₂₀, agonistas del receptor de nociceptina, glucocorticoides, inhibidores de la rho-cinasa, moduladores del canal de potasio e inhibidores de la proteína 5 de multirresistencia.

25 49. Un compuesto purificado de acuerdo con la reivindicación 30.

30

35

40

45

50

55

60

65